

## Hospitalisations pour asthme chez l'enfant et niveaux ambiants de particules grossières : Analyses de séries temporelles et de cas-croisés

### *The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time series analyses*

Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ and Krewski D.

*Environ Health Perspect* 2002;110(6):575-81.

Analyse commentée par  
Pascal Laurence<sup>1</sup> et Édouard Chatignoux<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Observatoire régional de santé d'Île-de-France, Paris

### Contexte

Plusieurs études ont documenté la relation entre différents indicateurs de maladies ou symptômes respiratoires et les niveaux de particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM<sub>10</sub>) ou de particules fines de diamètre inférieur à 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>), mais peu d'études existent pour les particules grossières de diamètre compris entre 10 et 2,5 µm (PM<sub>10-2,5</sub>). Des études récentes suggèrent cependant que l'exclusion des particules grossières peut conduire à sous estimer l'impact sanitaire des particules. En effet, les PM<sub>10-2,5</sub> se déposent sur les voies aériennes supérieures et semblent capables d'entraîner une inflammation des bronches et une réponse chez les asthmatiques. Cette étude, réalisée à Toronto au Canada pour la période 1980-1994 s'est attachée, entre autres, à évaluer la relation entre les hospitalisations d'enfants asthmatiques et les niveaux de particules grossières.

### Résumé de l'étude

#### Objectifs

Cette étude a pour objectif d'analyser le lien entre les hospitalisations pour asthme d'enfants âgés de 6 à 12 ans et différentes fractions particulaires, dont la fraction "grossière", et de comparer les résultats obtenus par des modèles de séries temporelles et des modèles cas-croisés.

#### Matériels et méthodes

L'étude a inclus des enfants âgés de 6 à 12 ans résidents et hospitalisés dans l'agglomération de Toronto. Les enfants plus jeunes n'ont pas été retenus à cause de la difficulté de poser le diagnostic d'asthme dans cette tranche d'âge, du fait de la fréquence des épisodes de sifflements transitoires.

Les données d'hospitalisations pour asthme ont été obtenues auprès du ministère de la santé. Les admissions d'enfants hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1981 et le 31 décembre 1993 avec un diagnostic principal d'asthme codé 493 selon la Classification internationale des maladies 9<sup>e</sup> révision (CIM9) ont été sélectionnées. Les admissions programmées et les transferts ont été exclus.

Les données journalières de pollution provenaient de quatre stations non influencées par une source locale pour les polluants gazeux : dioxyde de soufre ( $\text{SO}_2$ ), dioxyde d'azote ( $\text{NO}_2$ ), monoxyde de carbone (CO) et ozone ( $\text{O}_3$ ). Concernant les particules ( $\text{PM}_{2,5}$ ,  $\text{PM}_{10}$  et  $\text{PM}_{10-2,5}$ ) une seule station était disponible et les valeurs journalières ne l'étaient pas sur toute la période d'étude. De 1984 à 1990, les concentrations de  $\text{PM}_{2,5}$  et  $\text{PM}_{10-2,5}$  étaient mesurées par un échantillonneur fonctionnant tous les 6 jours. Les niveaux journaliers de particules ont été estimés à partir des concentrations journalières en sulfates et en particules totales en suspension (TSP) mesurées sur la station d'une part et, d'autre part, par le coefficient d'extinction (COH) fourni par un échantillonneur implanté sur le site mesurant les particules. Une série journalière prédite pour chaque fraction particulaire a été reconstruite en régressant les valeurs de l'échantillonneur sur les mesures de TSP, de sulfates et de COH.

Les données météorologiques retenues pour l'étude étaient les valeurs journalières des températures minimales et maximales et de l'humidité relative moyenne.

### Analyses statistiques

Pour les modèles cas-croisés, les périodes contrôles ont été choisies 2 semaines avant la période cas pour les modèles unidirectionnels et 2 semaines avant et après pour les modèles bidirectionnels. Un modèle de régression logistique conditionnel ajusté sur les variables météorologiques, ainsi que sur les termes au carré de ces variables, a été utilisé. Les analyses de séries temporelles se fondaient sur un modèle additif généralisé prenant en compte la surdispersion du nombre journalier d'hospitalisations pour asthme. La tendance et la saisonnalité ont été contrôlées par une fonction de lissage Loess avec une fenêtre de 93 jours. Le choix de la fenêtre est déterminé par minimisation de l'autocorrélation des résidus, examinée par le test de Bartlett. La modélisation a aussi contrôlé le jour de la semaine et les variables météorologiques, qui ont été introduites de la même manière que pour les modèles cas croisés.

Des délais d'exposition cumulée de 1 à 7 jours précédant l'admission ont été retenus pour évaluer les effets d'une augmentation des niveaux de la pollution atmosphérique sur les admissions hospitalières pour asthme. Pour chacun des polluants particuliers, des Odds-ratio (OR) ajustés ont été calculés pour une augmentation du niveau de polluant correspondant à l'interquartile de la distribution de l'indicateur de pollution considéré. Une analyse séparée pour les garçons et les filles a été conduite. Des modèles multi-polluants prenant en compte les polluants gazeux ont par ailleurs été réalisés.

### Résultats

Au total, 7 319 hospitalisations pour asthme chez des enfants âgés de 6 à 12 ans ont été comptabilisées

pendant la période 1981-1993, dont 4 629 concernaient des garçons et 2 690 des filles. La moyenne journalière était de 1,54 séjour.

Une tendance à la diminution des niveaux de particules était observée au cours de la période d'étude. Le niveau journalier moyen était de  $30,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Percentile25 :  $21,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et Percentile75 :  $35,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pour les  $\text{PM}_{10}$ , de  $18 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (P25 :  $12,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et P75 :  $21,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pour les  $\text{PM}_{2,5}$  et de  $12,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (P25 :  $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  p et P75 :  $15,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pour les  $\text{PM}_{10-2,5}$ .

Les niveaux de  $\text{PM}_{10-2,5}$  et de  $\text{PM}_{2,5}$  étaient fortement corrélés aux niveaux de  $\text{PM}_{10}$  avec un coefficient de corrélation de respectivement 0,83 et 0,87. Le coefficient de corrélation entre les niveaux de  $\text{PM}_{2,5}$  et de  $\text{PM}_{10-2,5}$  était plus faible (0,44). Les températures minimales et maximales étaient corrélées aux  $\text{PM}_{10}$  et  $\text{PM}_{10-2,5}$  et l'humidité relative était corrélée négativement aux  $\text{PM}_{10-2,5}$ .

Pour une augmentation des niveaux de particules correspondant à l'interquartile de la distribution de chaque fraction, les modèles cas-croisés unidirectionnels montraient une association significative et plus élevée avec les hospitalisations pour asthme que les deux autres types de modèles (cas-croisé bidirectionnel et analyse de séries temporelles). Les risques relatifs obtenus avec les modèles bidirectionnels et les modèles de séries temporelles étaient similaires. Avec ces modèles, une association significative a été retrouvée entre les hospitalisations pour asthme chez les enfants et les niveaux de  $\text{PM}_{10-2,5}$ , pour une exposition moyenne cumulée de 5 à 7 jours. L'association avec les niveaux de  $\text{PM}_{10}$  était positive mais non significative et aucune association n'a été mise en évidence entre les hospitalisations pour asthme et les niveaux de  $\text{PM}_{2,5}$ .

Ces caractéristiques sont retrouvées pour les deux sexes mais les Odds-ratio (OR) obtenus avec les modèles unidirectionnels étaient plus élevés pour les filles que les garçons.

L'introduction des polluants gazeux dans les modèles bidirectionnels et les modèles de séries temporelles n'a pas modifié les résultats par rapport à ceux obtenus avec les modèles monopolluant.

### Discussion et conclusions des auteurs

Cette étude met en évidence un impact plus important des niveaux de  $\text{PM}_{10-2,5}$  sur les hospitalisations pour asthme des enfants que des  $\text{PM}_{10}$  ou des  $\text{PM}_{2,5}$ , cet effet étant toujours présent après ajustement sur les niveaux de polluants gazeux.

Les analyses obtenues par les modèles unidirectionnels sont surestimés à cause de la tendance temporelle des admissions pour asthme et des niveaux de pollution. En effet, il peut exister un biais si les séries sanitaires et d'expositions ont une tendance temporelle. Les modèles bidirectionnels permettent de contrôler ces différences temporelles.

Les modèles de séries temporelles ont été fréquemment utilisés pour modéliser les effets sanitaires de la pollution atmosphérique. Cependant, il semble que les résultats dépendent du modèle utilisé et peuvent être sensibles à la largeur de la fenêtre choisie pour modéliser la tendance et la saisonnalité.

Les modèles cas croisés bidirectionnels présentent l'avantage de contrôler les facteurs individuels et les évolutions temporelles. Le contrôle des variations saisonnières et climatiques est moins important à cause de l'intervalle court entre les périodes. Le seul problème reste le choix de cet intervalle.

La différence entre les résultats obtenus par les modèles bidirectionnels et unidirectionnels ainsi que la similarité des résultats des modèles de séries temporelles et bidirectionnels ont déjà été retrouvés dans la littérature.

Bien que les études soient peu fréquentes, les résultats retrouvés pour les particules grossières sont en accord avec ceux d'autres analyses. Concernant l'absence d'association entre les admissions pour asthme et les  $PM_{10}$  ou les  $PM_{2,5}$ , les études publiées sont moins cohérentes et certaines observent une association significative avec ces deux fractions particulaires. Les auteurs expliquent les différences observées par une variabilité des caractéristiques des populations et de la composition des particules fines.

## Commentaires et conclusions des analystes

Cette étude intéressante est une des rares à analyser l'effet des particules grossières sur les hospitalisations pour asthme des enfants qui sont considérés comme plus sensibles à la pollution atmosphérique. La sélection des hospitalisations est classique et ne retient que les admissions non programmées dont l'occurrence temporelle peut être reliée à la pollution atmosphérique. La classe d'âge des 6-12 ans retenue pour cette analyse est moins couramment employée, mais elle est bien justifiée par des critères diagnostiques et anatomiques.

Concernant la mesure de l'exposition aux particules, les données environnementales utilisées pour cette étude ne sont pas des données journalières mesurées mais des données reconstruites selon un protocole déjà mis en œuvre par ailleurs. Cette reconstruction de l'exposition introduit nécessairement des biais qui ne sont pas discutés dans cette étude et présente un certain nombre de faiblesses.

Tout d'abord, le modèle de régression utilisé se fonde sur une seule station de mesure, ce qui semble peu vu l'importance de la population exposée et la taille de l'agglomération. De même, le modèle est construit sur une période de six années (de 1994 à 1990), et est utilisé par

la suite pour prédire les concentrations en particules pour une période de 13 ans (1981-1993). La composition de la pollution particulaire et gazeuse sur Toronto a cependant pu changer sur la période, et les niveaux relatifs des indicateurs de pollution ont pu être modifiés.

Enfin, la relation mesurée par ce modèle est établie sur un jour unique de la semaine, établissant une relation linéaire entre les concentrations en particules de ce jour et les concentrations gazeuses de ce même jour. Les émissions (de  $NO_2$  et de  $SO_2$  notamment) connaissent cependant des cycles hebdomadaires, qui sont ainsi par transition appliqués aux séries des particules.

Les auteurs ont par ailleurs travaillé sur des fenêtres de temps variant entre 0 et 7 jours, en utilisant des moyennes journalières des niveaux de pollution. Cependant, ceci suppose que l'impact sanitaire est réparti de façon homogène au cours des jours précédant l'événement sanitaire. L'utilisation de modèles polynomiaux à retards échelonnés auraient permis de mettre en évidence la distribution de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique au cours du temps.

Dans la partie "résultats", les séries brutes des niveaux de particules et du nombre d'hospitalisations ne sont pas présentées, alors que cela aurait permis de mieux appréhender la variabilité à court terme et de juger du choix de la période témoin à 15 jours.

Cette étude confirme en pratique l'équivalence des méthodes de "séries temporelles" et de "cas-croisé" appliquées à la modélisation des effets sanitaires de la pollution atmosphérique, et l'inadaptation du design unidirectionnel de la méthode de "cas-croisé". Elle est cependant redondante avec d'autres travaux plus théoriques. En particulier, l'inadaptation du design "cas-croisé" unilatéral au cas de la modélisation des effets sanitaires de la pollution atmosphérique est longuement évoquée, commentée et étayée par les résultats. Le biais engendré par ce type de design avait déjà été étudié dans d'autres articles d'ailleurs cité par les auteurs [1,2] (Réf. 23,24 de l'article), et la vérification de son existence aurait pu être plus succincte.

Le nombre moyen journalier d'hospitalisations d'enfants asthmatiques est faible, à peine plus d'un par jour, ce qui a priori ne permet pas une modélisation robuste, et cette limite n'est pas discutée. De même, le manque de puissance de la méthode "cas croisé" aurait pu être compensé en partie en augmentant le nombre de périodes témoins avec un modèle "time stratified", par exemple.

Enfin, peu de précautions sont utilisées (ou en tout cas discutées) lors de la construction et de l'interprétation des modèles multi-polluants, alors que leur mise en œuvre est soumise à de nombreuses limites. Même si la faible corrélation entre les indicateurs d'exposition aux polluants gazeux et particulaires légitime le recours à ces modèles, il aurait été appréciable d'en préciser les limites [3,4].

**Références bibliographiques**

- [1] Navidi W (1998). Biometrics 54, 596-605.
- [2] Bateson TF & Schwartz J (1999). Epidemiology 10, 539-544.
- [3] Bateson TF, Coull BA, Hubbell B, Ito K, Jerrett M, Lumley T, Thomas D, Vedal S & Ross M (2007). J Expo Sci Environ Epidemiol 17 Suppl 2, S90-6.
- [4] Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D & Cohen A (2000). Environ Health Perspect 108, 419-426.