

Analyse cas-croisée des décès coronaires hors hôpital et de la pollution atmosphérique à Rome, Italie

A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy

Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, Bellander T, D'Ippoliti D, Lanki T, von Klot S, Nyberg F, Paatero P, Peters A, Pekkanen J, Sunyer J, Perucci CA.

Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(12):1549-55.

Analyse commentée par

Fabrice Caïni¹ et Eléna Nerrière-Catelinois²

¹ Atmo Poitou-Charentes, Périgny

² Fondation MGEN pour la santé publique, Paris

■ Contexte

Les décès par mort coronarienne hors hôpital représentent un problème majeur de santé publique et contribuent, dans une large proportion, à la mortalité totale par maladies cardio-vasculaires. L'association entre cette cause de mortalité et la pollution atmosphérique est mal connue et fait l'objet de controverses. L'étude présentée ici fait partie d'un projet européen sur l'effet de la pollution de l'air sur l'infarctus du myocarde dans cinq villes européennes (Étude HEAPSS : Health Effects of Air Pollution on Susceptible Subpopulations). Les résultats présentés ici concernent la ville de Rome.

■ Résumé de l'étude

Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'association entre les concentrations journalières de pollution atmosphérique

– nombre de particules (CNP) considéré comme un indicateur pour les particules ultrafines (diamètre inférieur à 0,1 µm), concentration en masse de particules de moins de 10 µm (PM₁₀), dioxyde de soufre (SO₂), monoxyde de carbone (CO), dioxyde d'azote (NO₂), ozone (O₃) – et l'occurrence des décès coronariens ne s'étant pas produits à l'hôpital.

Matériels et méthodes

Sujets

Le nombre de décès coronariens hors hôpital pour la période 1998-2000 se chiffrait à 5 144 (sélectionnés selon la catégorie 410-414 de la CIM9) chez les plus de 35 ans. Les auteurs ont exclu :

- les décès des non résidents à Rome,
- les décès n'ayant pas eu lieu à Rome,
- les décès qui ont eu lieu dans les 28 jours suivant une admission hospitalière pour une maladie ischémique,
- les décès s'étant produit à l'hôpital quel que soit le motif d'hospitalisation,
- les décès des sujets chez qui il y avait eu, au cours des trois années précédant l'étude, un diagnostic d'infarctus aigu du myocarde (CIM9 410) ou le diagnostic d'un précédent infarctus (CIM9 412).

Les hospitalisations ayant eu lieu dans les trois ans précédents ont servi à identifier d'éventuelles comorbidités (le diabète, l'hypertension, les arrêts du cœur, les

arythmies, les maladies pulmonaires chroniques obstructives...).

Données sur la pollution atmosphérique

Les polluants retenus sont :

- le nombre de particules (CN), en particules/cm³ ; cette mesure est considérée comme un indicateur pour les particules ultrafines (diamètre inférieur à 0,1 µm) ;
- la concentration en masse de particules de moins de 10 µm (PM₁₀) ;
- le dioxyde de soufre (SO₂) ;
- le monoxyde de carbone (CO) ;
- le dioxyde d'azote (NO₂) ;
- l'Ozone (O₃).

Après l'exclusion des stations de mesures trop fortement influencées par le trafic ou avec trop de valeurs manquantes, cinq stations de mesure sont prises en compte pour le CO et le NO₂, et deux pour les PM₁₀, le SO₂ et l'O₃. Les moyennes journalières ont été retenues pour tous les polluants, exceptés pour l'ozone. Pour ce dernier, le maximum journalier de la moyenne sur huit heures en période estivale (avril - septembre) a été préféré.

Les mesures sur le nombre de particules (CN) ne sont connues sur la ville de Rome qu'entre avril 2001 et juin 2002. Les concentrations moyennes journalières sont estimées rétrospectivement sur la période d'étude (1998-2000) à partir d'un modèle de régression linéaire établi à partir des concentrations moyennes journalières en PM₁₀, PM_{2,5}, CO, NO₂, NO et SO₂, maximums 8 heures pour le CO et O₃ ; maximums horaires pour le NO₂ et O₃ et les variables météorologiques. Les performances du modèle obtenues par validation croisée sont bonnes et il ressort que la concentration de NO est la variable explicative la plus importante.

Analyse statistique

L'association entre les polluants et les décès coronariens hors hôpital a été étudiée au moyen d'une analyse cas-croisée. Les jours témoins ont été sélectionnés selon la méthode des périodes stratifiées : les périodes témoins correspondent au même jour de la semaine que le jour cas (occurrence du décès), pour le même mois et la même année. Les auteurs ont évalué la structure du délai : 0-3 jours de délai : le délai 0 correspond au niveau de pollution le jour du décès, le délai 1 correspond au niveau de pollution du jour précédent, etc. pour les cinq polluants. Ils ont également considéré la moyenne du jour même et du jour précédent (délai 0-1).

Une régression logistique conditionnelle a été utilisée pour calculer les pourcentages d'augmentation du risque et leur intervalle de confiance à 95 %. Le modèle incluait la température du jour de décès et ses différences avec la moyenne des valeurs pendant les trois jours précédents.

L'effet d'éventuels facteurs confondants (sexe, âge, comorbidité) a été évalué par l'introduction de termes d'interaction dans le modèle de régression logistique conditionnelle (seulement dans le délai 0-1). Les pourcentages d'augmentation du risque ont été calculés pour une augmentation de l'exposition correspondant à l'écart entre le 1^{er} et le 3^{ème} quartile de chaque polluant (écart interquartile).

Résultats

L'échantillon étudié est composé de davantage d'hommes que de femmes. L'âge moyen des personnes décédées est de 78 ans. Le groupe des plus de 74 ans est le plus important. Les facteurs de comorbidité les plus fréquents concernent l'hypertension (13 %), les angines et autres maladies ischémiques du cœur (12 %) et les arythmies (9 %).

Les corrélations entre polluants les plus fortes sont observées entre les CN et les autres polluants, notamment le CO et le SO₂.

Concernant les résultats de l'analyse croisée, l'effet de la pollution de l'air est plus fort lors du jour même du décès.

Les valeurs les plus fortes et significatives ont été trouvées :

- pour les CN : 7,6 % IC95 % [0,1 ; 9,8 %] d'augmentation du risque pour un interquartile de 27,790 particules/cm³ ;
- pour les PM₁₀ : 4,8 % [2,0 ; 13,6 %] d'augmentation du risque pour un interquartile de 29,7 µg/m³ ;
- pour le CO : 6,5 % [1,0 ; 12,3 %] d'augmentation du risque pour un interquartile de 1,2 mg/m³.

Pour les autres polluants, les effets estimés sont plus faibles et non significatifs.

Les auteurs présentent également leurs résultats sous forme de fonctions concentration/réponse de l'effet des polluants sur les décès coronariens hors hôpital. La tendance à l'augmentation des courbes (linéaire pour la CN et le CO, proche du linéaire pour les PM₁₀) suggère qu'il n'y aurait pas d'effet de seuil au dessous duquel ces polluants seraient inoffensifs.

Dans l'analyse par sous-groupe, aucune modification de l'effet n'a été détectée, bien que certaines tendances puissent être soulignées. La classe d'âge la plus clairement susceptible correspond aux 65-74 ans et aux plus de 75 ans. Bien que les auteurs n'aient pu le démontrer de façon statistiquement significative, l'hypertension et les maladies pulmonaires chroniques semblent être des facteurs modificateurs de l'effet.

Discussion et conclusions des auteurs

Les auteurs rappellent leurs résultats majeurs. Ces travaux concernent deux nouveaux axes importants dans la recherche épidémiologique, la relation entre la pollution de l'air et le décès coronarien hors hôpital, et le rôle des

particules ultrafines. Cette étude montre que les décès coronariens hors hôpital sont associés au nombre de particules (CN), les PM_{10} et le CO. Les relations exposition/réponse sont linéaires. L'effet apparaît comme étant plus fort chez les plus âgés et n'est pas limité à un sous-groupe spécifique présentant une comorbidité particulière. Quand sont testés ensemble dans un modèle multi polluant, la CN et les PM_{10} , c'est la CN qui reste la plus fortement associée aux décès.

Les auteurs précisent que leur étude s'inscrit dans un contexte général d'évaluation de l'effet des PM_{10} sur la mortalité totale, dont les mécanismes toxicologiques et épidémiologiques sont encore à l'origine de nombreuses hypothèses.

■ Commentaires et conclusions des analystes

Cette étude utilise une méthode d'analyse cas-croisée qui est de plus en plus utilisée dans le domaine de la pollution atmosphérique. Elle permet en effet d'analyser les effets d'une exposition ponctuelle sur le risque de survenue d'un événement aigu. Cette méthode a été introduite par Maclure en 1991 pour l'analyse des déterminants de l'infarctus du Myocarde. Elle est basée sur le modèle d'une étude cas-témoin où chaque cas est son propre témoin. Les sujets présentant la pathologie d'intérêt sont inclus dans l'étude. L'exposition d'un sujet dans un délai proche de l'événement sanitaire (période cas) est comparée avec celle d'une période pendant laquelle ce même sujet ne présentait pas l'événement (période témoin). Le choix de la période témoin joue sur la puissance de l'analyse : elle augmente avec le nombre de jours témoins (Levy *et al.*, 2001). Toutefois, plus la période témoin est éloignée de la période cas, plus la perte d'information est importante (Lee *et al.*, 2000). Dans le cas d'étude d'apparition d'un événement aigu, la valeur d'exposition est très dépendante du budget espace-temps du sujet, ici l'incertitude sur l'exposition doit être importante sur les délais 0, 1, 2, 3 et 0-1.

Pour les CN, les auteurs indiquent que l'effet de la pollution de l'air est plus fort lors du jour même du décès (délai 0). Il semble que ce soit sur le délai 0-1 que l'effet est maximum.

Les indicateurs de pollution atmosphérique (moyenne journalière, maximum huit heures) sont établis à partir de plusieurs points de mesures (deux pour les PM_{10} , SO_2 et O_3 et cinq pour le NO_2 et le CO). Les auteurs n'indiquent pas la procédure utilisée pour associer le sujet à une station de mesures. Les niveaux moyens de concentrations en PM_{10} et NO_2 semblent indiquer que les points de mesure retenus se situent dans l'aire urbaine dense de Rome.

Cette étude présente des résultats intéressants en termes de relation exposition/réponse d'un point de vue de l'effet sanitaire des particules ultrafines. L'utilisation d'un

indicateur comme la concentration en nombre de particules est sans conteste un point fort de cette étude. Il est cependant important de garder à l'esprit que les valeurs de particules ultrafines en nombre (CN) sont obtenues à partir d'un modèle linéaire établi sur une période de mesures en dehors de la période d'étude. Les mesures de CN ont été réalisées entre avril 2001 et juin 2002, à proximité de l'Institut national italien de la santé de la ville de Rome. D'après les auteurs, ce site, hors influence industrielle, est cependant affecté par le trafic automobile. Cette influence peut être perçue par le fait que la variable explicative la plus forte est le monoxyde d'azote (NO). Ce polluant primaire est habituellement un bon indicateur de la proximité automobile. Il aurait pu s'avérer pertinent d'intégrer le monoxyde d'azote dans l'analyse croisée, en effet si, comme le disent les auteurs, les concentrations de monoxyde d'azote sont très liées aux particules ultrafines (variable explicative importante du modèle de CN), et que ces mêmes particules ont un effet avéré, alors un lien entre la mortalité et le monoxyde d'azote devrait également être observé.

Comme les auteurs le soulignent, les particules ultrafines sont produites par le trafic local, il est donc délicat d'estimer l'exposition aux particules ultrafines de tous les sujets de l'étude à partir d'un modèle se fondant sur des mesures de CN effectuées sur un site influencé par le trafic routier. Sur le second point de mesures de particules ultrafines, non utilisé dans ces travaux, les valeurs étaient en moyenne 2,16 fois inférieures, cette remarque confirme la difficulté d'appréhender correctement l'hétérogénéité spatiale de ce polluant, et donc l'exposition associée.

Les auteurs indiquent que les mesures de $PM_{2.5}$ n'ont pu être exploitées. Ils mettent en avant que les corrélations de ces particules et les particules ultrafines (CN) sont différentes de celles obtenues lors des travaux antérieurs d'Amsterdam, Helsinki et Erfurt (de Hartog *et al.*, 2005). Ces différences sont expliquées par des sources locales plus importantes pour les particules ultrafines que pour les $PM_{2.5}$.

■ Références bibliographiques

De Hartog JJ, Hoek G, *et al.* Relationship between different sizes classes of particulate matter and meteorology in three European cities. *J. Environ. Monit.* 2005;7:302-10.

Lee JT & Schwartz J. Reanalysis of the effects of air pollution on daily mortality in Seoul, Korea: A case-crossover design. *Environ. Health Perspect.* 1999;8:633-6.

Levy D, Lumle T, *et al.* Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology* 2001;2:186-92.

Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991;2:144-53.