

PAISARC+ –N°EST 08-15

Rapport Final

Projet financé dans le cadre du PNR EST
Programme national de recherche Environnement-Santé Travail

Titre du projet: « PAISARC+ » (Pollution Atmosphérique, Inégalités Sociales, Asthme et Risque Cardiaque : influence du contexte de vie)

Période concernée: du 23/10/2008 au 22/10/2011

Nom, titre et organisme du responsable scientifique:

Denis BARD

Professeur EHESP

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

....

1. RESUME

Contexte et objectifs

Certaines populations pourraient être particulièrement vulnérables aux effets nocifs de la pollution atmosphérique (enfants, personnes âgées, personnes porteuses de pathologies chroniques). Notre projet s'inscrit dans une perspective développée depuis 7 ans qui vise à contribuer à l'étude du rôle des expositions environnementales dans les inégalités sociales de santé. Les travaux conduits précédemment dans le projet PAISARC visaient à étudier l'influence possible du niveau socio-économique (NSE) sur la relation entre pollution atmosphérique et deux pathologies : la survenue de crises d'asthme (étude PAISA) d'une part, celle d'infarctus du myocarde (étude PAISIM) de l'autre. Dans les deux cas, l'approche était écologique avec pour particularité de porter sur de petites zones géographiques (IRIS 2000 de l'Insee), tant au niveau des regroupements de cas (et de leur caractérisation socio-économique) que des données sur la pollution atmosphérique.

Cependant, un état de santé n'est pas seulement le résultat des de la rencontre d'un individu et de ses caractéristiques personnelles induites ou génétiques, avec un agent potentiellement nocif. Une littérature en expansion explore l'influence du contexte de vie (neighborhood) dans cette optique. Ainsi le contexte de vie pourrait moduler les relations à court terme entre la pollution atmosphérique et les événements de santé. Par ailleurs, l'approche spatiale qui est la nôtre pose des problèmes méthodologiques comme la non-prise en compte de l'effet d'échelle et de zonage dans la détermination des unités d'analyse, très rarement pris en compte en épidémiologie à composante écologique.

Le projet PAISARC+ étudie comment le contexte de vie, estimé à une très petite échelle géographique, pourrait influencer l'association à court terme entre pollution atmosphérique et survenue d'infarctus du myocarde d'une part, d'exacerbation de l'asthme d'autre part. Il comporte la construction d'unités spatiales ad hoc, adaptées aux besoins d'homogénéité d'échelle des différents jeux de données utilisés.

Matériel et méthodes.

Le protocole choisi est écologique, utilisant de très petites unités statistiques, la zone d'étude est la Communauté Urbaine de Strasbourg.

Une typologie du contexte de vie (5 profils) a été développée, à partir de 27 variables contextuelles choisies à partir de la littérature regroupées en 4 domaines (socio-économique, ressource publique, environnement physique, environnement psychosocial) à partir des données locales traitées par analyse multidimensionnelle (tableau I).

L'outil d'analyse spatiale AZTools a permis de construire de nouvelles unités spatiales ad hoc (NUS, figure 1). Les concentrations horaires des PM₁₀, NO₂, et CO ont été estimées par US à l'aide du modèle de dispersion atmosphérique ADMS-Urban sur la durée de l'étude et sur une base horaire.

Les cas d'infarctus du myocarde ont obtenus du Registre des Cardiopathies du Bas-Rhin (2000-2007), ceux d'exacerbation de l'asthme sont les appels pour cette manifestation auprès de SOS-Médecins et du SAMU. Pour les 2 pathologies, les cas ont été géocodés à leur US de résidence.

L'analyse a été conduite en cas-croisés, stratifiée sur le temps et stratifiée par profil, ajustée sur les facteurs de confusion usuels. Elle a porté d'une part sur l'unité spatiale utilisée dans le précédent projet PAISARC, l'IRIS 2000 de l'INSEE en utilisant l'index de niveau socio-économique (NSE) construit dans le cadre du projet PAISARC (approche 1) : il s'agit de tester les effets d'une puissance accrue des études liée à l'augmentation du nombre de cas. D'autre part nous avons testé l'approche alternative (approche 2) basée sur les NUS, et notre indicateur contextuel de défaveur (ICD).

Tableau I. Indice contextuel de défaveur élaboré sur la Communauté Urbaine de Strasbourg : profils obtenus et nombre de cellules 250 m*250 m par profil.

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Profil	Nombre de cellules
Favorisé socio-économiquement	Lien psychosocial très faible, accessibilité très faible aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat pavillonnaire			A	345
	Lien psychosocial faible, accessibilité faible aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat pavillonnaire et mixte			B	724
Défavorisé socio-économiquement	Lien psychosocial fort, accessibilité moyenne aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat mixte et centre ville			C	252
	Accessibilité élevée aux ressources publiques	Lien psychosocial très fort, accessibilité très élevée aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat mixte et centre ville		D	88
		Lien psychosocial moyen, accessibilité élevée aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat collectif		E	199

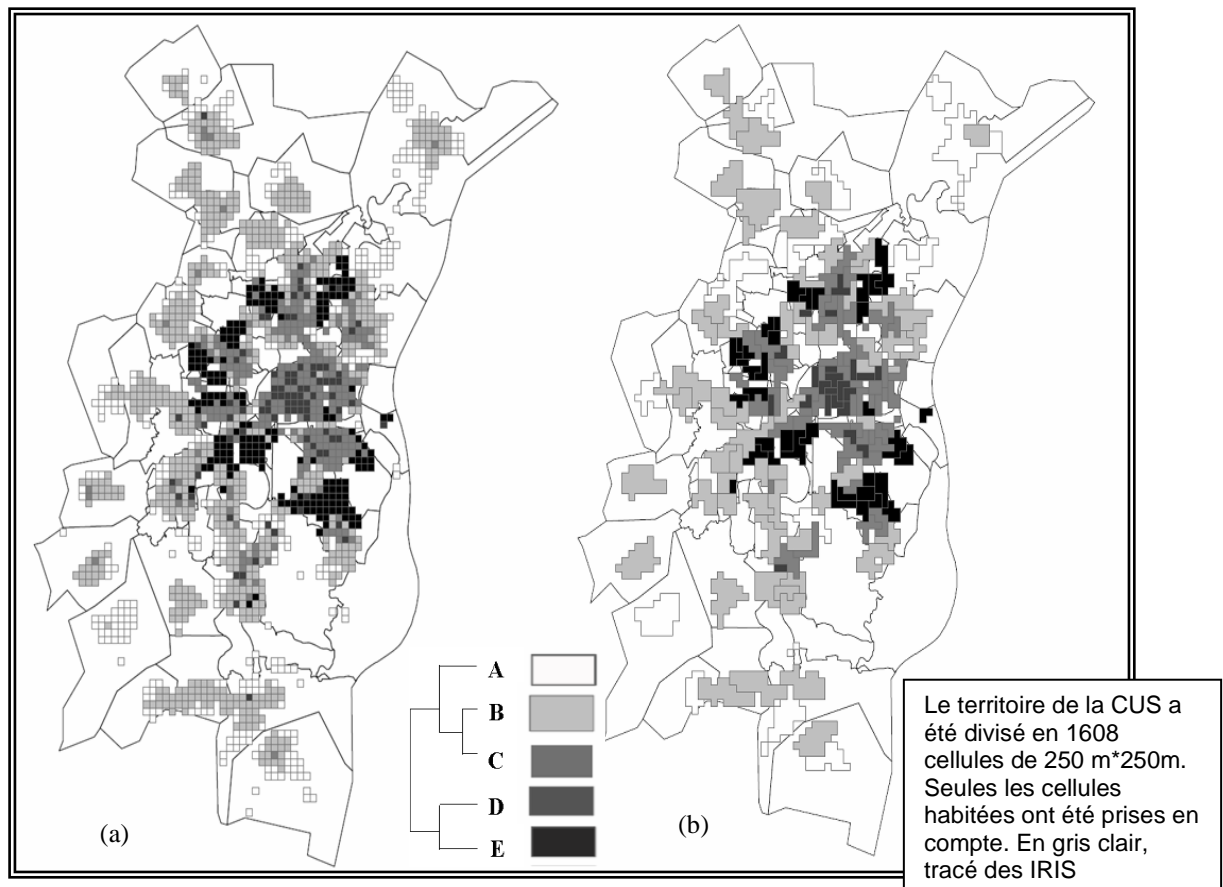


Figure 1. Unité de base de l'agrégation (a) et regroupement optimal AZtools (b).

Résultats

Les quartiers de défaveur moyenne, localisés à proximité des principales infrastructures routières et autoroutières, apparaissent comme les plus exposés à la pollution liée au trafic.

Nous avons rassemblé 2 134 cas d'infarctus du myocarde (35-74 ans ; CIM-9 : 410) sur la période 2000-2007 et 10 296 exacerbations d'asthme (2000-2008).

Nos observations, en accord avec la littérature, suggèrent que le risque d'infarctus augmente avec la défaveur, chez les hommes comme chez les femmes. Le taux d'événements chez les hommes est nettement supérieur à celui des femmes. L'âge constitue un facteur de risque quelle que soit la classe sociale considérée. Pour l'asthme, on observe également un risque croissant avec l'âge pour les 2 sexes.

Pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des différents polluants (lag 0-1 jour), il apparaît pour **l'infarctus du myocarde (approche 1- unité spatiale : IRIS et indice de NSE)** un risque accru lié au **NO₂** (OR=1,24 [1,06-1,45]), plus marqué chez les femmes OR=1,40 [1,01-1,93] et au **CO** chez les sujets les plus âgés du quintile médian (OR= 1,27 [1,00-1,62]). En revanche, les femmes les plus âgées et les plus défavorisées sont plus à risque pour les **PM₁₀** (OR=1,35 [1,02-1,78]). Dans **l'approche 2**, les populations de niveau socioéconomique moyen, à fort lien psychosocial et accès moyen aux ressources publiques, habitat centre-ville (profil C) ont un risque accru pour le **NO₂** : tous groupes OR=1,11 [1,02-1,21] ; >55 ans : OR=1,14 [1,01-1,27] ; femmes >55 ans : OR=1,24 [1,001-1,54] ; hommes tous âges OR=1,10 [1,00-1,22]. Pour les **PM₁₀**, les femmes >55 ans de ce profil ont un OR=1,29 [1,01-1,63]. Pour le **CO** (tous groupes, profil C), nous observons un OR=1,20 [1,04-1,38].

Pour **l'asthme (approche 1)**, on observe une sensibilité particulière du 4^{ème} quintile pour les **PM₁₀** (OR=1,05 [1,00-1,11]). Dans **l'approche 2**, le **NO₂** pour tous groupes du profil C produit un OR=1,04 [1,00-1,08], tandis que l'on voit pour le profil B (plutôt favorisé économiquement, lien psychosocial faible, accessibilité faible aux ressources publiques, habitat pavillonnaire et mixte) un OR=1,10 [1,03-1,17] chez les >65 ans. Pour les **PM₁₀**, on retrouve un risque plus marqué chez les >65 ans du profil B (OR=1,09 [1,01-1,18]).

Il n'apparaît pas d'autres associations statistiquement significatives.

Conclusion. Le projet PAISARC+ a pour force de porter sur de très petites zones géographiques, limitant ainsi le biais lié à l'approche écologique utilisée. Notre indicateur de contexte de vie est à ce stade le plus exhaustif de la littérature et construit sur la seule base de l'analyse des données, sans jugement *a priori* sur la typologie des variables. Nous avons éliminé de notre zone d'étude les zones non résidentielles, autre facteur permettant de gagner en puissance. La production de zones géographiques *ad hoc* plutôt que l'utilisation de limites administratives existantes constitue une autre innovation dans l'approche écologique.

Un travail important reste à produire pour interpréter l'ensemble de ces résultats qui n'ont pas de base de comparaison à ce stade, à l'aide notamment des résultats attendus de la 2^{ème} partie de ce travail, financée par l'ANSES en 2010.

Ce travail a été conduit par Wahida KIHAL, Séverine DEGUEN, Charles SCHILLINGER, Dominique ARVEILER, Christiane WEBER et Denis BARD.

Résumé du projet PAISARC+

Certaines populations pourraient être particulièrement vulnérables aux effets nocifs de la pollution atmosphérique. Le contexte de vie pourrait moduler les relations à court terme entre la pollution atmosphérique et les événements de santé. Le projet PAISARC+ étudie l'influence du contexte de vie, estimé à une très petite échelle géographique, sur l'association à court terme entre pollution particulaire et survenue d'infarctus du myocarde d'une part, d'exacerbation de l'asthme d'autre part.

Matériel et méthodes. Le protocole choisi est écologique, avec pour zone d'étude la Communauté Urbaine de Strasbourg.

Les 2 134 cas d'infarctus du myocarde (35-74 ans ; CIM-9 : 410) ont été obtenus du Registre des Cardiopathies du Bas-Rhin (2000-2007), 10 296 exacerbations d'asthme ont été obtenus du SAMU et de SOS-médecins (2000-2008).

Dans une première approche (approche 1), l'unité statistique est l'IRIS 2000 de l'INSEE (\approx 2000 habitants), et nous avons employé un index de niveau socioéconomique développé auparavant par notre groupe. Dans l'approche 2, une typologie du contexte de vie (5 profils) a été développée, à partir de 27 variables contextuelles choisies à partir de la littérature regroupées en 4 domaines (socio-économique, ressource publique, environnement physique, environnement psychosocial) à partir des données locales traitées par analyse multidimensionnelle. L'outil d'analyse spatiale AZTools a permis de construire de nouvelles unités spatiales ad hoc (NUS). Les concentrations horaires des PM_{10} , NO_2 , et CO ont été estimées par unité spatiale à l'aide du modèle de dispersion atmosphérique ADMS-Urban sur la durée de l'étude et sur une base horaire. Tous les cas ont été géocodés à leur unité spatiale de résidence. L'analyse a été conduite en cas-croisés, stratifiée sur le temps et stratifiée par profil, ajustée sur les facteurs de confusion usuels.

Résultats. Pour une augmentation de $10 \mu g/m^3$ des différents polluants (lag 0-1 jour), il apparaît pour **l'infarctus du myocarde (approche 1)** un risque accru lié au NO_2 (OR=1,24 [1,06-1,45]) plus marqué chez les femmes OR=1,40 [1,01-1,93] et au CO chez les sujets les plus âgés du quintile médian (OR= 1,27 [1,00-1,62]). En revanche, les femmes les plus âgées et les plus défavorisées sont plus à risque pour les PM_{10} (OR=1,35 [1,02-1,78]). Dans **l'approche 2**, les populations de niveau socioéconomique moyen, à fort lien psychosocial et accès moyen aux ressources publiques, habitat centre-ville (profil C) ont un risque accru pour le NO_2 : tous groupes OR=1,11 [1,02-1,21] ; >55 ans : OR=1,14 [1,01-1,27] ; femmes >55 ans : OR=1,24 [1,001-1,54] ; hommes tous âges OR=1,10 [1,00-1,22]. Pour les PM_{10} , les femmes >55 ans de ce profil ont un OR=1,29 [1,01-1,63]. Pour le CO (tous groupes, profil C), nous observons un OR=1,20 [1,04-1,38].

Pour **l'asthme (approche 1)**, on observe une sensibilité particulière du 4^{ième} quintile pour les PM_{10} (OR=1,05 [1,00-1,11]). Dans **l'approche 2**, le NO_2 pour tous groupes du profil C produit un OR=1,04 [1,00-1,08], tandis que l'on voit pour le profil B (plutôt favorisé économiquement, lien psychosocial faible, accessibilité faible aux ressources publiques, habitat pavillonnaire et mixte) un OR=1,10 [1,03-1,17] chez les >65 ans. Pour les PM_{10} , on retrouve un risque plus marqué chez les >65 ans du profil B (OR=1,09 [1,01-1,18]).

Il n'apparaît pas d'autres associations statistiquement significatives.

Conclusion. Le projet PAISARC+ porte sur de très petites zones géographiques, limitant ainsi le biais écologique. Notre indicateur de contexte de vie est à ce stade le plus exhaustif de la littérature et construit sur la seule base de l'analyse des données, sans jugement *a priori* sur la typologie des variables. Nous avons éliminé de notre zone d'étude les zones non résidentielles, autre facteur permettant de gagner en puissance. La production de zones géographiques *ad hoc* plutôt que l'utilisation de limites administratives existantes constitue une autre innovation. Un travail important reste à produire pour interpréter l'ensemble de ces résultats qui n'ont pas de base de comparaison à ce stade, à l'aide notamment des résultats attendus de la 2^{ième} partie de ce travail, financée par l'ANSES en 2010.

2. OBJECTIFS INITIAUX DU PROJET DE RECHERCHE

Dans la majorité des pays développés, les indicateurs sanitaires (mortalité, incidence, prévalence) de nombreuses pathologies (accidents cardiovasculaires, cancers, diabète...) montrent que les populations défavorisées sont plus à risque que les populations plus aisées¹. Ce constat d'inégalités sociales de santé (ISS) n'est pas circonscrit aux populations situées aux extrêmes de l'échelle socio-économique².

Les rôles joués dans la création des ISS par certains facteurs de risques comportementaux (consommation d'alcool, de tabac, sédentarité...), psychosociaux (latitude décisionnelle au travail, cohésion sociale...) et par le système de soins (accessibilité...) sont bien établis³⁻⁴. Cependant, la répartition de ces facteurs de risques connus entre populations de niveaux socio-économiques différents n'explique qu'en partie les ISS observées⁵. Parmi les facteurs susceptibles d'expliquer une part supplémentaire de celles-ci figurent les expositions environnementales.

Cette problématique de justice (ou d'équité) environnementale a fait l'objet de nombreuses études écologiques ou conduites sur une base individuelle (voir par exemple⁶). Les estimations de l'exposition sont dans la quasi-totalité des cas produites sur une base écologique à des unités d'agrégation variant de quelques centaines de personnes à des centaines de milliers (aires métropolitaines). Dans la majorité d'entre elles, les auteurs ont conclu que les groupes avec un faible niveau socio-économique tendaient à être plus exposés aux polluants atmosphériques en raison notamment de leur proximité résidentielle aux différentes sources de pollution (axes routiers à fort trafic, usines, décharges...), voir par exemple⁷⁻¹⁰. Cependant, les résultats de ces études sont divergents. Les éléments pouvant contribuer à l'explication de ces divergences sont la manière d'appréhender le niveau socio-économique ou sa variabilité inégale selon les lieux ou pays, la manière de prendre en compte l'exposition mais aussi des problèmes méthodologiques comme la non-prise en compte de l'effet d'échelle et de zonage dans la détermination des unités d'analyse.

Notre projet s'inscrit dans une perspective développée depuis 8 ans qui vise à contribuer à l'étude du rôle des expositions environnementales dans les inégalités sociales de santé. Les travaux conduits dans le projet PAISARC¹¹ dans cette perspective visent à étudier l'influence possible du niveau socio-économique (NSE) sur la relation entre pollution atmosphérique et deux pathologies : la survenue de crises d'asthme (étude PAISA) d'une part, celle d'infarctus du myocarde (étude PAISIM) de l'autre. Dans les deux cas, l'approche est écologique avec pour particularité de porter sur de petites zones géographiques (IRIS 2000 de l'Insee), tant au niveau des regroupements de cas (et de leur caractérisation socio-économique) que de la résolution des données sur la pollution atmosphérique.

Comme le montre une littérature récente, les déterminants socio-économiques de la santé comportent des dimensions multiples dont l'influence peut être importante¹²⁻¹⁵. En d'autres termes, l'état de santé des individus d'une relativement petite zone géographique n'est pas seulement le produit des conduites ou caractéristiques individuelles, mais est influencé par le contexte de vie de ses habitants, sur le plan physique, social ou par l'accès à divers types de ressources (accès aux soins, à des ressources alimentaires de qualité, etc.)¹⁶⁻¹⁷.

Les covariables permettant la prise en compte de dimensions environnementales plus vastes (qualité de vie, facteurs de stress, inégalités éducatives etc., et de mieux caractériser le contexte de vie, seront prises en compte et introduites dans les modèles d'interaction, afin d'évaluer l'intérêt et l'importance d'une prise en compte plus globale du contexte de vie pour une réanalyse de l'effet modificateur du NSE sur la relation entre pollution atmosphérique et risque d'exacerbation de l'asthme ou de survenue d'infarctus du myocarde. Les analyses seront conduites, au changement d'indicateur près, selon des modalités identiques à celles du projet PAISARC (analyses cas-croisés).

Une méthodologie alternative d'agrégation spatio-temporelle de cas sera mise en œuvre en parallèle avec pour double objectif de tester la performance relative des 2 approches et

d'offrir les meilleures garanties de mettre en évidence l'interaction recherchée si elle est bien présente.

3. TRAVAUX ET REALISATIONS DU PROJET

Matériel et méthodes

Détermination, recueil et traitement des données contextuelles

Dans le projet PAISARC+, la première étape a consisté à vérifier la disponibilité sur notre terrain d'étude des données de contexte utiles, c'est-à-dire les catégories utilisées dans la littérature pour caractériser un contexte, le plus souvent sous l'appellation de « neighborhood ». Nous avons identifié 27 variables, pour lesquelles il existait des données utilisables à l'échelle de la CUS (figure 1).

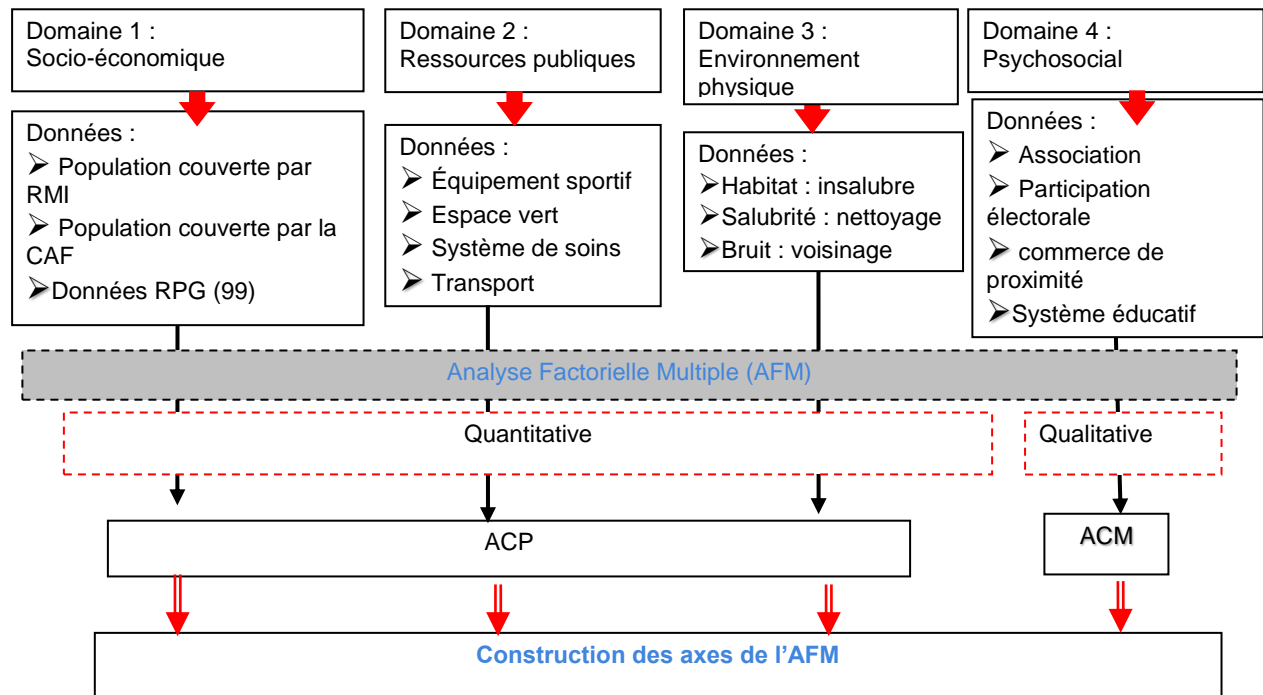


Figure 1. Schéma explicatif de l'analyse factorielle multiple

Une solution robuste, le carroyage, a été retenue pour définir une unité statistique arbitraire (non-prédéfinie) et commune aux différentes données recueillies.

Notre zone d'étude a été découpée en 5 127 cellules suivant une grille orthonormée et géoréférencée dont le pas est défini à 250m*250m. Ainsi toutes les données disponibles à différentes unités spatiales ont été ventilées selon un même référentiel, la cellule. Seules les cellules habitables (1608) ont été utilisées comme unité de base.

Les données recueillies sur la CUS ont été traitées spatialement dans un SIG construit pour définir l'environnement de vie (contextuel) des cas d'étude. Les 27 variables contextuelles ont été regroupées en 4 domaines (socio-économique, ressource publique, environnement physique, environnement psychosocial) ont été traitées par analyse factorielle multiple (ACP pour les groupes de variables quantitatives et ACM pour les groupes de variables qualitatives, conduites simultanément). L'application d'une classification ascendante hiérarchique (CAH) selon la méthode de Ward ¹⁸ pour regrouper les cellules selon leur ressemblance établie par l'AFM a permis de construire un indicateur de défaveur contextuelle (IDC) selon une typologie en 5 groupes (A, B, C, D, E), obtenue à partir des coordonnées des cellules sur les 10 premiers axes factoriels (tableau I).

Il n'a pas été possible d'obtenir des données de cartographie du bruit à une très petite échelle, données considérées comme trop sensibles politiquement par les collectivités

territoriales concernées, ni les données sur la violence et la criminalité (dont la qualité n'est pas établie). Nous n'avons pu obtenir de données sur les plaintes de voisinage que pour la ville de Strasbourg. Les analyses sur la CUS ne prennent donc pas en compte ces variables (domaine 3). Elles feront l'objet d'une réanalyse pour la seule ville de Strasbourg.

Le territoire du groupe A sont des cellules où le taux d'emploi stable et la proportion de diplômés sont les plus élevés. Ce groupe très favorisé socio-économiquement est caractérisé par un très faible lien psychosocial et une très faible accessibilité (distances les plus longues pour accéder aux soins ou aux équipements, très mal desservi par les transports en commun, très faible potentialité commerciale, très peu d'associations).

Le territoire du groupe B, favorisé socio-économiquement, est constitué de cellules où le taux d'emploi stable et la proportion de diplômés sont élevés, et pour lesquels les taux de chômage et d'emploi précaire sont bas. Ce groupe est caractérisé par faible lien psychosocial et une faible accessibilité (longues distances pour accéder à un système de soins ou un équipement, mal desservi par les transports en commun, faible potentialité commerciale, peu d'associations).

Tableau I. Indice défaveur contextuelle élaboré sur la Communauté Urbaine de Strasbourg : profils obtenus et nombre de cellules 250 m*250 m par profil.

Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Profil	Nombre de cellules
Favorisé socio-économiquement	Lien psychosocial très faible, accessibilité très faible aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat pavillonnaire			A	345
	Lien psychosocial faible, accessibilité faible aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat pavillonnaire et mixte			B	724
Défavorisé socio-économiquement	Lien psychosocial fort, accessibilité moyenne aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat mixte et centre ville			C	252
	Accessibilité élevée aux ressources publiques	Lien psychosocial très fort, accessibilité très élevée aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat mixte et centre ville		D	88
		Lien psychosocial moyen, accessibilité élevée aux ressources publiques, typologie urbaine type habitat collectif		E	199

Le groupe C présente un profil de population moyenne pour la grande majorité des variables excepté pour le lien psychosocial qui est fort ainsi qu'un taux élevé d'établissements classés. Ce groupe décrit un profil de population moyennement favorisée (défavorisée) avec un fort lien psychosocial et une accessibilité moyenne aux ressources publiques.

Le groupe D est caractérisé par une forte densité de population et une proportion importante de personnes couvertes par la Caisse d'Allocations Familiales (CAF). Ce groupe se distingue également par un indice de desserte, d'attractivité et de potentialité en commerce le plus élevé. Ce groupe décrit un profil de population défavorisée avec un très fort lien psychosocial et une très bonne accessibilité aux ressources publiques.

Le groupe E est composé des cellules où les proportions de population couverte par la CAF et le RMI, les taux d'emploi précaire et la proportion d'étrangers sont les plus élevés. Ce

groupe est caractérisé par une forte disponibilité des espaces verts et des indices de desserte et de potentialité moyenne. Ce groupe décrit un profil de population très défavorisée avec un lien psychosocial moyen et une bonne accessibilité aux ressources publiques.

La figure 2 fait apparaître le gain manifeste de précision dans obtenu par un travail minutieux de segmentation-réagrégation, par rapport à l'usage de l'IRIS 2000 de l'INSEE. Il devrait améliorer le rapport signal/bruit, diminuer le biais écologique et donc permettre de gagner en puissance.

Le détail de toutes les opérations ci-dessus est présenté dans le rapport d'étape de 2010.

Identification des cellules résidentielles :

- i. Usage d'habitation
- ii. Prise en compte des immeubles

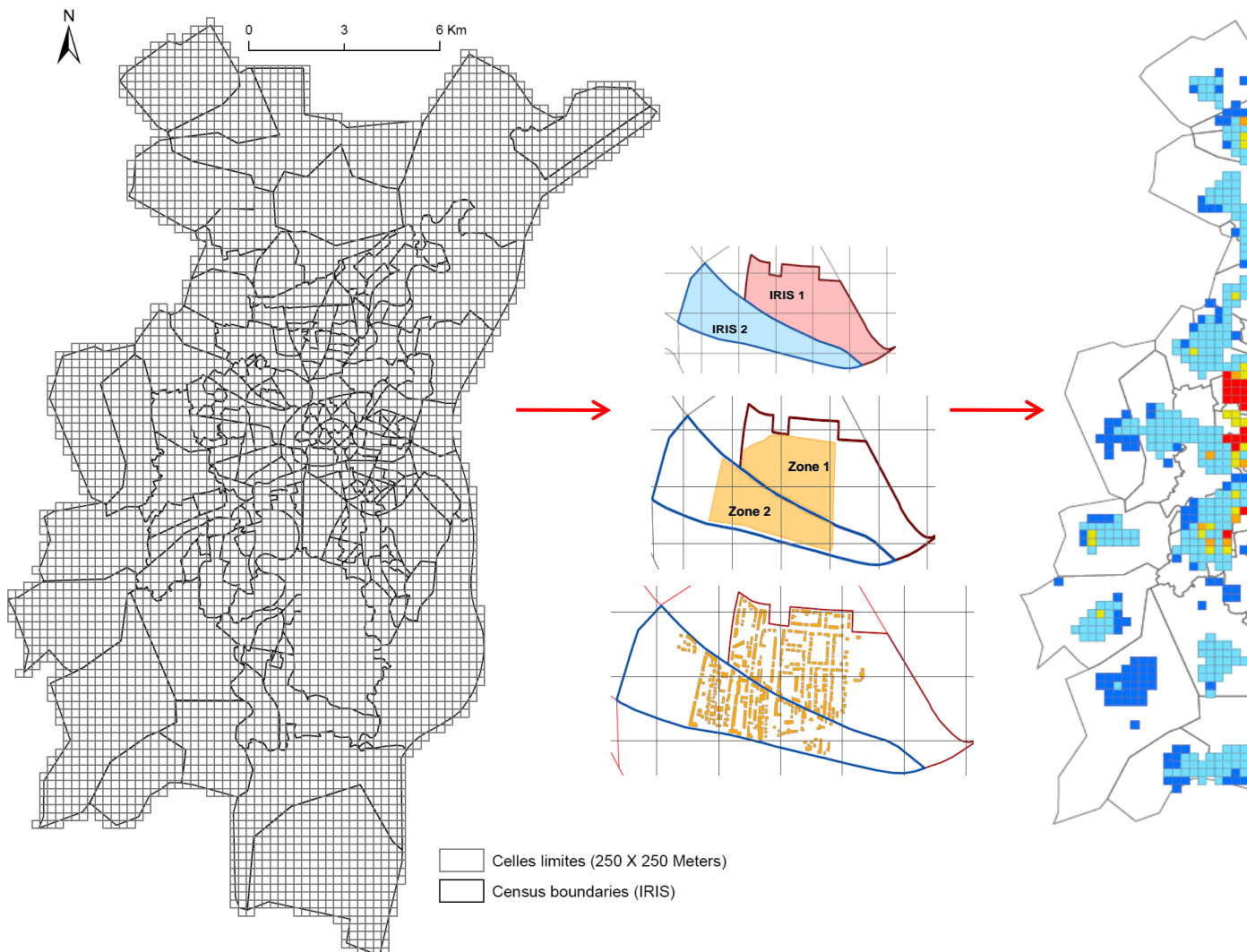


Figure 2. De l'IRIS 2000 à des cellules habitées 250m*250m, agrégées selon 5 profils contextuels.

Production de nouvelles unités spatiales

La forme et l'échelle de zones d'études influencent de manière significative les résultats des analyses qui y sont conduites, c'est le Modifiable Area Unit Problem (MAUP) ¹⁹ bien connu des géographes mais rarement pris en compte en épidémiologie..A partir des cellules résultant du carroyage, nous avons utilisé un logiciel (AZTools, Université de Southampton,

UK) qui permet de regrouper des unités telles que la cellule en aires plus grandes, nécessaires à la fois à l'interprétation et au respect des principes de confidentialité (on vise des effectifs moyens proches de ceux de l'IRIS 2000, soit environ 2000 personnes). AZ Tools permet de spécifier des contraintes d'effectifs à atteindre, de minimiser la variance intra-zones, et de spécifier les paramètres de forme à obtenir (*compactness*). En bref, une procédure d'optimisation permet de pondérer au mieux les différents critères pour différents types de zonages, et le nombre d'itérations. Au final, l'optimum pour le coefficient de corrélation intra-classes est atteint à 0,566 pour 1000 itérations. A partir de nos 1608 cellules habitées, nous avons obtenu 222 zones satisfaisant nos critères (Figure 3).

Modélisation de la pollution atmosphérique

Lors des précédents projets, les concentrations horaires d'ozone, de dioxyde d'azote, de dioxyde de soufre et de PM₁₀ ont été produites à partir du modèle ADMS-Urban en trois points de chaque IRIS et moyennées sur l'IRIS pour les années 2000-2005. Ces estimations ont été étendues aux années 2005-2008 en rapport avec l'extension de la période de recueil des cas.

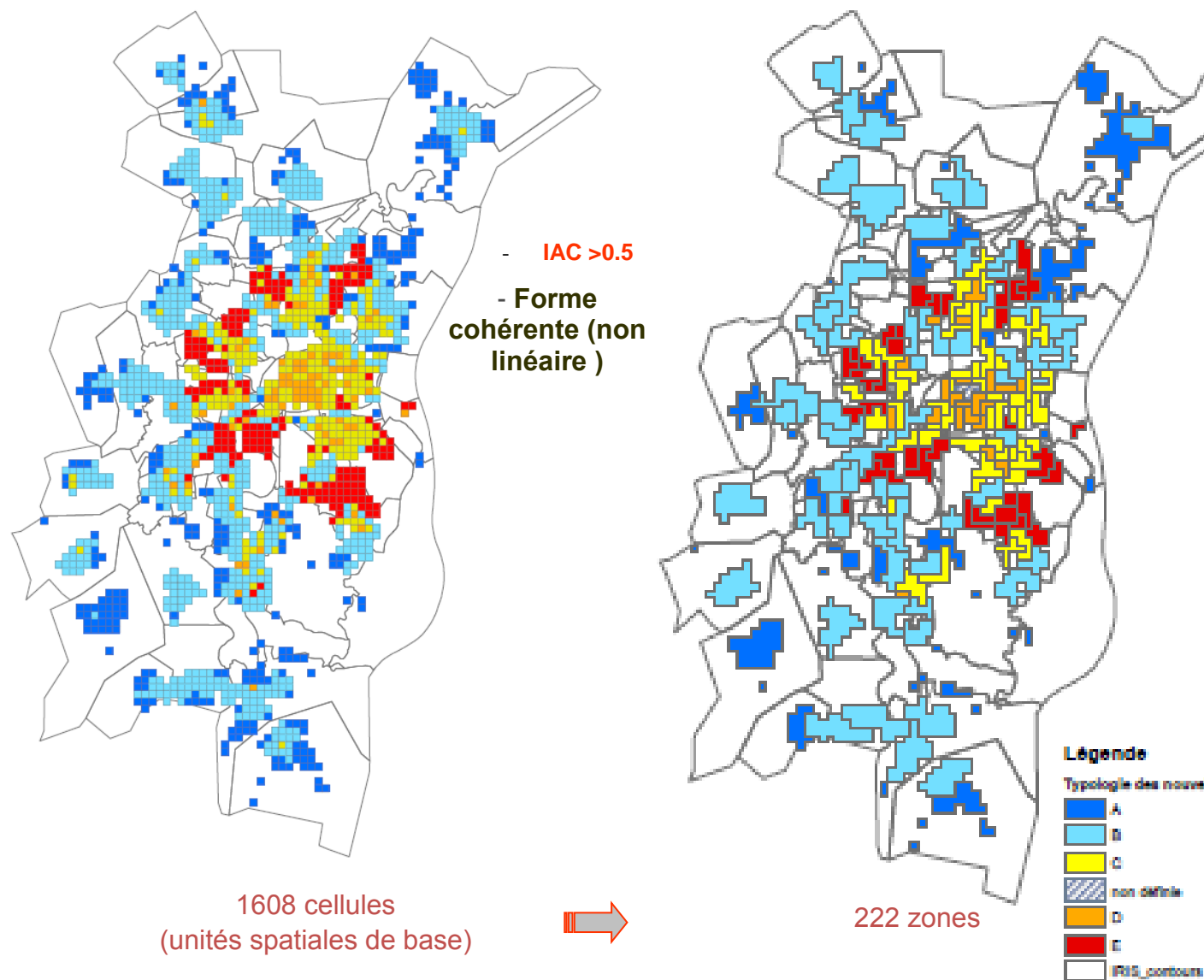


Figure 3. Création de nouvelles unités spatiales sous critères définis à l'aide du logiciel AZTools.

Par ailleurs, la nouvelle segmentation spatiale a nécessité de produire de nouvelles estimations des concentrations horaires des polluants pour chacune de nos nouvelles unités statistiques. Il est à noter que l'ASPA a mis à jour et amélioré la résolution spatiale de l'inventaire des émissions (qui est une donnée d'entrée de la modélisation). La modélisation sur ces bases a été à nouveau validée par des mesures de terrain, avec des coefficients de corrélation très satisfaisants (0,76 pour le NO₂, 0,97 pour l'ozone et 0,92 pour les PM₁₀) sauf pour le SO₂ (la source industrielle est bien identifiée au nord de la CUS), dont les niveaux sont faibles et instables. En conséquence, ce gaz n'a pas été pris en compte dans les analyses. Ces polluants sont fortement corrélés entre eux, résultat systématiquement retrouvé dans la littérature (Tableau II).

Analyse cas-croisés

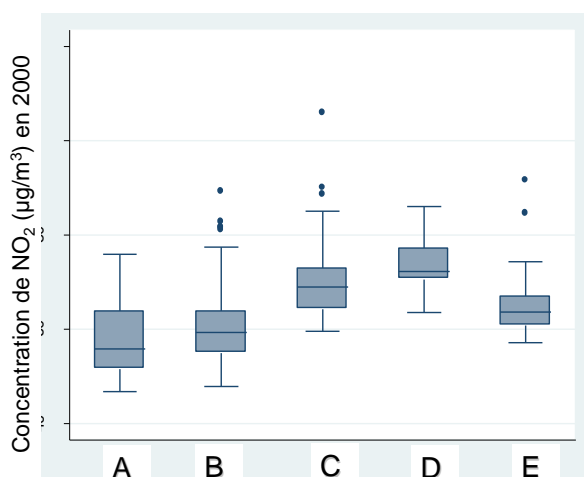
Nous avons retenu une approche de type cas-croisés, stratifiée sur le temps, appropriée pour étudier les effets d'une exposition ponctuelle sur le risque de la survenue d'événements sanitaires aigus et rares ²⁰.

Approche alternative

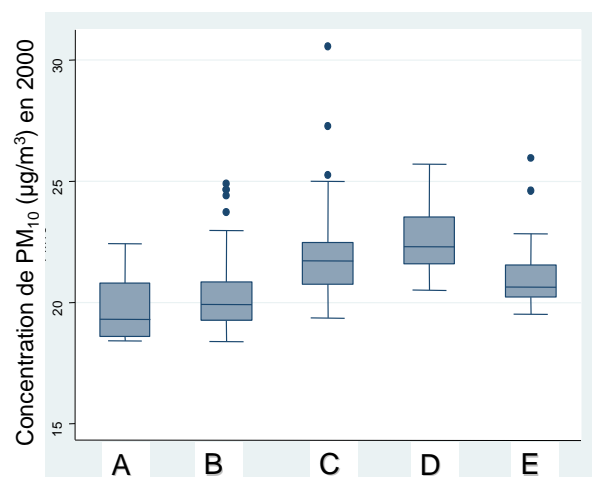
Dans cette approche, il s'agit d'employer des méthodes spatiales où les données sanitaires, les données NSE et les données de pollution sont modélisés spatialement et temporellement afin de mettre en lumière un éventuel phénomène d'agrégation zonale de cas (sur une durée d'un an). Les agrégations de cas sont à déterminer et à analyser grâce au logiciel SaTScan du U.S. National Cancer Institute ²¹. Ces outils sont éprouvés ²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴ dans l'étude des agrégats de cas car il permet 1) d'éliminer le problème du biais de pré-sélection en recherchant les clusters sans spécification préalable de leur taille et de leur localisation ; 2) dans une situation où l'hypothèse nulle (pas d'agrégats statistiquement significatif détecté sous l'hypothèse d'une distribution spatiale poissonnienne des cas) est rejetée, la localisation approchée de l'agrégat responsable de ce rejet est possible ; 3) il s'applique à des densités de population hétérogènes ; 4) des clusters secondaires peuvent aussi être mis en évidence ; 5) la méthode permet de s'affranchir du problème des tests multiples.

Tableau II. Matrice de corrélation entre les moyennes annuelles des polluants

Coefficient de corrélation de Pearson (r)						
Polluants (µg/m ³)	NO ₂	O ₃	SO ₂	PM ₁₀	CO	Benzène
NO ₂	1,00					
O ₃	-0,98	1,00				
SO ₂	0,77	-0,79	1,00			
PM ₁₀	0,96	-0,95	0,75	1,00		
CO	0,94	-0,92	0,75	0,97	1,00	
Benzène	0,93	-0,93	0,78	0,96	0,98	1,00



Niveau de défaveur contextuelle



Niveau de défaveur contextuelle

Figure 4. Répartition des concentrations de deux polluants (NO₂ et PM₁₀) en fonction du niveau de défaveur contextuelle, Communauté Urbaine de Strasbourg, 2000

Résultats

Les quartiers de défaveur moyenne, localisés à proximité des principales infrastructures routières et autoroutières, apparaissent comme les plus exposés à la pollution liée au trafic (Figure 4).

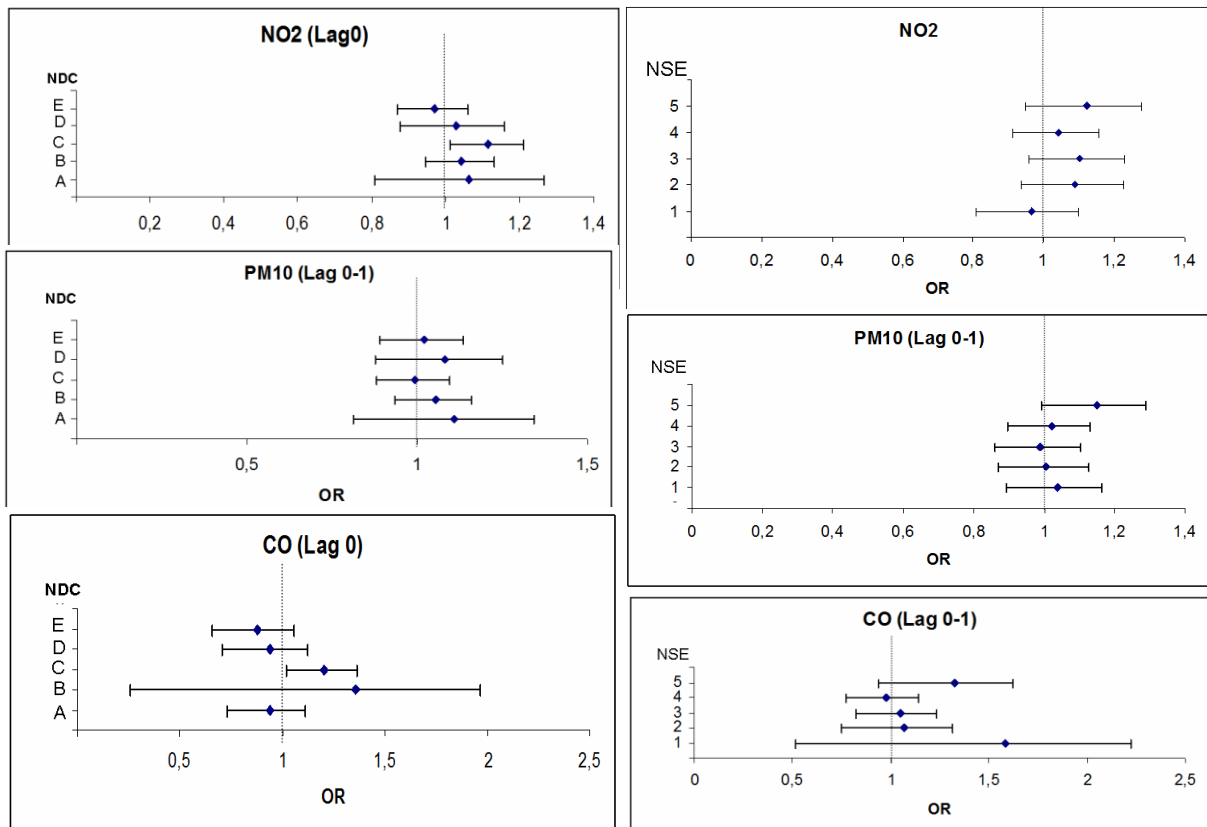
Nous avons rassemblé 2 134 cas d'infarctus du myocarde (35-74 ans ; CIM-9 : 410) sur la période 2000-2007 et 10 296 appels aux services d'urgence pour exacerbations d'asthme (2000-2008).

Nos observations, en accord avec la littérature, suggèrent que le risque d'infarctus augmente avec la défaveur, chez les hommes comme chez les femmes. Le taux d'événements chez les hommes est nettement supérieur à celui des femmes. L'âge constitue un facteur de risque quelle que soit la classe sociale considérée. Pour l'asthme, on observe également un risque croissant avec l'âge pour les 2 sexes.

Analyse cas-croisés : infarctus du myocarde

Les figures 5a et 5b montrent les associations observées pour la population d'étude prise dans son ensemble. L'approche NUS/NDC tend à montrer une meilleure précision des estimateurs, en cohérence avec une surface d'étude réduite aux éléments pertinents, les zones résidentielles.

Les analyses par sous-groupes apportent des éléments de discussion et précisent les résultats obtenus.



a)

b)

Figure 5. Odds ratios (ajustés sur les variables météorologiques, les jours fériés et vacances, les épidémies de type grippal) pour la survenue d'infarctus du myocarde pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des concentrations de polluants pour la population d'étude dans son ensemble a) selon les 5 catégories de NDC pour les NUS ; b) selon les 5 catégories de l'indice de NSE à l'échelle des IRIS.

Ainsi, pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des différents polluants (lag 0-1 jour), il apparaît pour **l'infarctus du myocarde (approche IDC et NUS)**, que les populations de niveau socioéconomique moyen, à fort lien psychosocial et accès moyen aux ressources publiques, habitat centre-ville (profil C) ont un risque accru pour le **NO₂** : tous groupes OR=1,11 [1,02-1,21] ; dont les plus de 55 ans : OR=1,14 [1,01-1,27] et particulièrement les femmes de plus de 55 ans : OR=1,24 [1,001-1,54] ; les hommes (tous âges) OR=1,10 [1,00-1,22]. Pour les **PM₁₀**, les femmes >55 ans de ce profil ont un OR=1,29 [1,01-1,63]. Pour le **CO** (tous groupes, profil C), nous observons un OR=1,20 [1,04-1,38]. Dans **l'approche IRIS et indice de NSE**, apparaît un risque accru lié au **NO₂** chez les plus âgés (OR=1,24 [1,06-1,45]), plus marqué chez les femmes OR=1,40 [1,01-1,93] et au **CO** chez les sujets les plus âgés du quintile médian (OR= 1,27 [1,00-1,62]). En revanche, les femmes les plus âgées et les plus défavorisées sont plus à risque pour les **PM₁₀** (OR=1,35 [1,02-1,78]). On observe un risque diminué chez les sujets jeunes du quintile médian (OR=0,75 [0,60-0,94]).

Analyse cas-croisés : exacerbation de l'asthme

Les figures 6a et 6b montrent les associations observées pour la population d'étude prise dans son ensemble. Par rapport à la publication des résultats sur une base identique mais avec 2 fois moins de cas (4677 contre 10296)²⁵, on observe cette fois des associations significatives pour les groupes de niveau socio-économique intermédiaire. La précision des estimateurs est ici fortement accrue avec l'approche NUS/IDC par rapport à l'approche IRIS/indice de NSE.

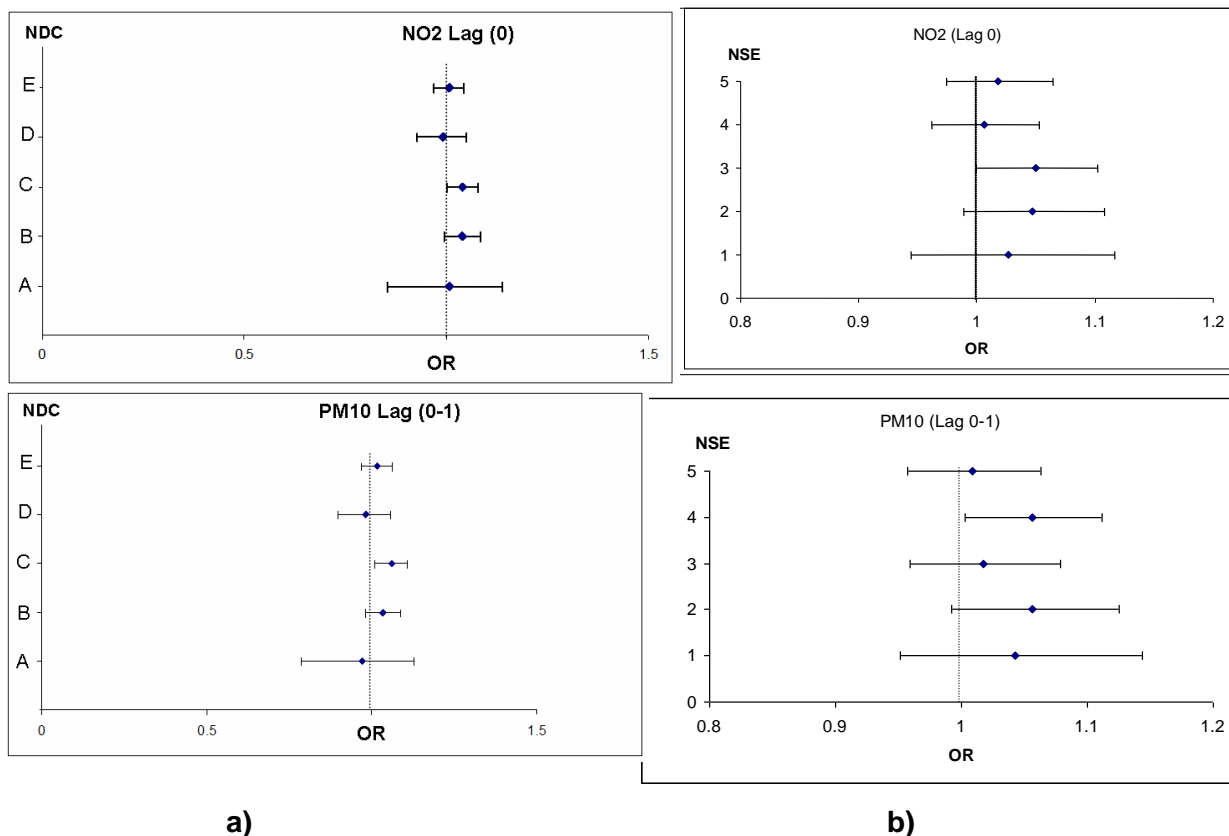


Figure 6. Odds ratios (ajustés sur les variables météorologiques, les jours fériés et vacances, les épidémies de type grippal et les comptes polliniques) pour les appels aux services d'urgence pour exacerbation de l'asthme pour une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des concentrations de polluants pour la population d'étude dans son ensemble a) selon les 5 catégories de NDC pour les NUS ; b) selon les 5 catégories de l'indice de NSE à l'échelle des IRIS.

Pour *l'asthme*, dans l'approche **IDC et NUS**, le **NO₂** pour tous groupes du profil C produit un OR=1,04 [1,00-1,08], tandis que l'on voit pour le profil B (plutôt favorisé économiquement, lien psychosocial faible, accessibilité faible aux ressources publiques, habitat pavillonnaire et mixte) un OR=1,10 [1,03-1,17] chez les >65 ans. Pour les **PM₁₀**, on retrouve un risque plus marqué chez les >65 ans du profil B (OR=1,09 [1,01-1,18]). Dans l'approche **IRIS et indice de NSE**, on observe une sensibilité particulière du 4^{ième} quintile pour les **PM₁₀** (OR=1,05 [1,00-1,11]).

Ces résultats sont présentés sous forme synthétique au tableau III.

Il n'apparaît pas d'autres associations statistiquement significatives.

Résultats de l'approche alternative d'agrégation spatio-temporelle des cas

Les résultats disponibles à ce jour portent sur l'exacerbation de l'asthme. Nous avons calculé et catégorisé en quintiles la moyenne des concentrations d'une période de 8 h comportant les niveaux de pollutions les plus élevés sur 24 h pour nos unités d'étude. Cinq groupes d'âge ont été construits (0-9, 10-19, 20-39, 40-64, plus de 65 ans). Les SIR ont été calculés et cartographiés en utilisant divers types de lissage (bases sur la distance, Bayésien empirique, non paramétrique, etc.). L'autocorrélation spatiale de ces taux (I de Moran), l'agrégation spatiale (Kulldorff's scan statistic, Getis-Ord Gi* statistic, etc.), les variogrammes issus du krigeage pour les SIR, les concentrations modélisées de polluants et la caractérisation du contexte de voisinage et finalement l'approche bayésienne hiérarchique (modèles autorégressifs conditionnels) ont été utilisés pour modéliser la relation entre le SIR (variable dépendante), la pollution de l'air et la caractérisation du voisinage. On observe une autocorrélation spatiale modérée (I aux alentours de 0.2, basé sur une distance de 1500 m, trouvée optimale pour le lissage, quelle que soient les méthodes utilisées (sans hypothèse a priori, sous l'hypothèse de normalité avec $p < 0,01$, par simulation MCMC et approche bayésienne empirique, avec $p < 0,01$)

Avec les modèles bayésiens hiérarchiques, on observe que la pollution de l'air est indépendamment associée à un risque accru d'exacerbation de l'asthme; que les sujets vivant dans les zones plutôt défavorisées au plan économique (profils D et E) sont plus à risque que ceux vivant dans des zones plus favorisées (A). Enfin, nous observons une interaction statistiquement significative entre le contexte de vie et la pollution de l'air.

Il n'apparaît pas d'agrégation en général (test de Tango, $p = 0,80$ sous l'hypothèse d'une distribution binomiale négative). En revanche, lorsque l'on teste avec SatScan les agrégations locales, on observe (figure 7) un risque accru d'exacerbation de l'asthme marqué au centre de la zone d'étude (qui est aussi la zone la plus polluée).

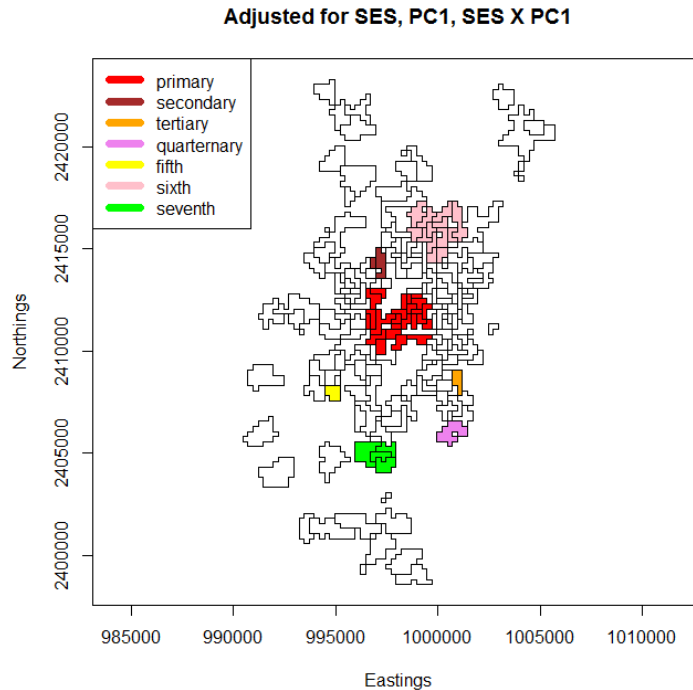


Figure 1. Etude d'agrégation avec SatScan, test de Kulldorf après ajustement sur l'index de déprivation, modèle multi-polluants avec analyse en composantes principales.

Discussion et conclusion

Le projet PAISARC+ a pour force de porter sur de très petites zones géographiques, limitant ainsi le biais lié à l'approche écologique utilisée. Notre indicateur de contexte de vie est à ce stade le plus exhaustif de la littérature et construit sur la seule base de l'analyse des données, sans jugement *a priori* sur la typologie des variables. Nous avons éliminé de notre zone d'étude les zones non résidentielles, autre facteur permettant de gagner en puissance. La production de zones géographiques *ad hoc* plutôt que l'utilisation de limites administratives existantes constitue une autre innovation dans l'approche écologique.

Un travail important reste à produire pour interpréter l'ensemble de ces résultats qui n'ont pas de base de comparaison dans la littérature à ce stade, à l'aide notamment des résultats attendus de la 2^{ième} partie de ce travail, financée par l'ANSES en 2010.

Faute de ressources suffisantes en personnel, un certain nombre d'analyses sont toujours en cours. En particulier, on s'attache à tester l'effet période. Pour les mêmes raisons de manque de moyens, il n'a pas été possible de réaliser la prise en compte de données individuelles dans l'estimation des effets contextuels grâce à une analyse complémentaire des données de l'enquête menée en 2006-2007 par le Registre des Cardiopathies Ischémiques du Bas-Rhin pour laquelle on dispose d'informations individuelles plus détaillées : il s'agissait de d'utiliser un modèle multi-niveaux pour estimer les effets individuels et contextuels sur le risque d'évènement sanitaire.

Deux articles sont soumis, deux autres sont en préparation, les analyses qui restent à conduire devraient donner lieu à au moins deux autres articles.

Tableau IIIa. Présentation synthétique des associations statistiquement significatives pour l'infarctus du myocarde, pour une augmentation de 10 µg/m³ des concentrations de polluants, ajustées sur les variables météorologiques, les jours fériés et vacances, les épidémies de type grippal.

Risque de survenue d'infarctus								
Polluants	Approche IDC/NUS				Approche Indice NSE/IRIS			
	Population	Catégorie de l'IDC	OR (IC 95%)		Population	Catégorie de NSE	OR (IC 95%)	
NO ₂	Tous sujets	C	1.11	(1.02-1.21)	Sujets âgés (55-74 ans)	3	1.24	(1.06-1.45)
	Sujets âgés (55-74 ans)	C	1.14	(1.01-1.27)	Femmes âgées (55-74 ans)	3	1.40	(1.01-1.93)
	Femmes âgées (55-74 ans)	C	1.24	(1.001-1.54)	Hommes âgés (55-74 ans)	3	1.20	(1.00-1.44)
	Hommes tous âges	C	1.10	(1.00-1.22)				
PM ₁₀	Femmes âgées (55-74 ans)	C	1.29	(1.01-1.63)	Femmes âgées (55-74 ans)	5	1.35	(1.02-1.78)
					Sujets jeunes (35-54 ans)	3	0.75	(0.60-0.94)
					Hommes jeunes (35-54 ans)	3	0.78	(0.61-0.99)
CO	Tous sujets	C	1.20	(1.04-1.38)	Sujets âgés (54-74 ans)	3	1.27	(1.00-1.62)
	Femmes tous âges (35-74 ans)	C	1.37	(1.03-1.81)	Femmes jeunes (35-54 ans)	3	0.29	(0.10-0.79)
	Femmes âgées (54-74 ans)	C	1.41	(1.04-1.91)				

Tableau IIIb. Présentation synthétique des associations statistiquement significatives pour l'exacerbation de l'asthme, pour une augmentation de 10 µg/m³ des concentrations de polluants, ajustées sur les variables météorologiques, les jours fériés et vacances, les épidémies de type grippal et les comptes polliniques.

Risque d'appel aux urgences pour asthme							
Polluants	Approche IDC/NUS				Approche Indice NSE/IRIS		
	Population	Catégorie de l'IDC	OR (IC 95%)		Population	Catégorie de NSE	OR (IC 95%)
NO ₂							
	Sujets tous âges	C	1.04	1.00-1.08	Pas de sous population sensible		
	Sujets de plus de 65 ans	B	1.10	1.03-1.17			
PM ₁₀							
	Sujets tous âges	C	1.06	0.87-1.16	Tous sujets	4	1.05 1.00-1.11
	Sujets de plus de 65 ans		1.09	1.01-1.18	Pas de sous-population sensible		

Tableau de suivi de réalisation des tâches et d'utilisation des ressources

Pour chaque tâche initialement prévue ou décidée en cours de projet, préciser l'état d'avancement de la tâche : réalisée, retardée, révisée, abandonnée.

Tâche	Partenaire responsable	Etat d'avancement	Date de fin prévue	Principales réalisations
Recueil des données cas, caractérisation du contexte,	EHESP	Terminé	Fin 2008	Voir rapport intermédiaire EST 08-15, mai 2010
Analyses spatiales, géocodage données sanitaires, modélisation SIG	LIVE	Terminé	Septembre 2009	Idem
Modélisation pollution atmosphérique	ASPA et LIVE	Terminé	Fin 2010	Présent rapport
Détermination des nouvelles unités spatiales	Université Exeter, LIVE et EHESP	Terminé	Fin 2010	Idem
Analyse de l'association pollution atmosphérique et événements de santé	EHESP et SEPIA	Terminé	Mi 2011	Idem
Agrégation spatio-temporelle	Inserm U 707	En cours	Avril 2012	Idem
Analyse autocorrélation spatiale	Inserm U 707	En cours	Avril 2012	Idem

Liste du personnel financé par ou ayant contribué au projet

Nom, Unité de Recherche	Nature de la contribution au projet	% temps
D. Bard, EHSP	Epidémiologiste	30
W. Kihal, EHESP	doctorante	100
Ch. Weber, LIVE	Géographe:	10
N. Blond, LIVE	Physicienne de l'atmosphère	10
C. Sabel, université Exeter	Géographe	10
D. Arveiler (Registre des Cardiopathies Ischémiques du Bas-Rhin), unité EA1801-Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique	Epidémiologiste	8
I. Annesi-Maesano, Inserm U.707	Epidémiologiste	10
S. Banerjee, Inserm U.707	Statisticienne	15

Pour les étudiants préciser :

- Nom: Wahida KIHAL, EHESP (Rennes) et Laboratoire Images, Ville et Environnement (Strasbourg)
- Principal sujet d'intérêt: Géographie et épidémiologie
- Responsables : Christiane WEBER et Denis BARD
- Niveau d'étude : Master
- Thèse : « Inégalités de santé, environnement de voisinage et impact sanitaire de la pollution atmosphérique : apports d'une analyse multidisciplinaire à fine échelle. Application à l'agglomération Strasbourgeoise » soutenue le 7 décembre 2011.

4. DISSEMINATION DES RESULTATS ET TRANSFERT DE CONNAISSANCES

Liste des publications scientifiques

Blond N, Beck E, Bard D, Laurent O. Modéliser la pollution atmosphérique. In: Banos A, Thévenin T, eds. Mobilités urbaines et risques des transports. Approches géographiques. Hermes Sciences et Lavoisier, Paris 2010: 167-94.

Kihal W, Pedrono G, Weber C, Segala C, Sabel CE, Arveiler D, Bard D. Characterizing neighborhood deprivation: a data-driven approach. Soumis à Soc Sci Med 2011

Sabel CE, Kihal W, Bard D, Weber C. Creation of synthetic homogeneous neighbourhoods using zone design algorithms to explore relationships between asthma and deprivation in Strasbourg, France. Soumis à Soc Sci Med 2012

En préparation pour la revue *Circulation* : Kihal W, Weber C, Pedrono G, Deguen D, Segala C, Sabel CE, Arveiler D, Bard D. Air Pollution, Myocardial Infarction, and neighborhood influences: A Case-Crossover Study using a specific small-area zone design.

En préparation pour la revue *Thorax* : Kihal W, Weber C, Segala C, Sabel CE, Bard D. Air Pollution, Asthma exacerbation and neighborhood influences: A Small-Area Case-Crossover Study

Participation à des manifestations scientifiques : posters et présentations

Conférence invitée : Bard D. Société, environnement et santé. Séminaire Laboratoire Géographie de la Santé Université Nanterre-Paris Ouest/InVS « Indicateurs pour l'analyse des inégalités socio-territoriales de santé : principes, outils, veille et décision », Nanterre 1^{er} février 2012

Deguen S, Havard S, Kihal W, Arveiler D, Zmirou-Navier D, Bard D. Particulate Air Pollution, Myocardial Infarction and Neighborhood, Deprivation ? A Case-Crossover Analysis. ISEE-ISEA Int'l Conf, Barcelona (Spain), Sept 2011.

Kihal W, Sabel C, Bard D, Weber C. Designing relevant study zones for ecological studies: the PAISARC+ project. ISEE-ISEA Int'l Conf, Barcelona (Spain), Sept 2011.

Sabel C, Kihal W, Bard D, Weber C. Creation of synthetic homogeneous neighbourhoods to explore air pollution in Strasbourg, France. Int'l Medical Geography Symposium, Durham (UK), Jul 2011

Bard D, Kihal W, Weber C. Geographical techniques may help exploring the relationships between environmental exposure, social and economical neighbourhood characteristics and short-term health outcomes. Environmental Health Conference 2011, Salvador da Bahia (Brazil): Feb 2011

Kihal W, Pedrono G, Weber C, Bard D. Une nouvelle approche pour caractériser les disparités sociales dans leur contexte. 1^{er} Congrès National Santé Environnement, Société Française de Santé environnement, Rennes (France), Dec 2010

Kihal W, Pedrono G, Weber C, Bard D. A novel approach for characterizing neighborhood deprivation. ISEE-ISEA Int'l Conf, Seoul, Korea Aug 2010.

Kihal W, Pelegris E, Bard D, Weber C. PAISARC+ Project (atmospheric pollution social inequalities, asthma & cardiac risk): influence of neighborhood context. ISEE Int'l Conf, Dublin, Ireland, Aug 2009

Contribution à l'expertise

Néant

Produits issus des travaux

Néant

Communication au grand public

Néant

5. RETOMBÉES ET PERSPECTIVES

Contribution à l'évaluation et à la gestion des risques sanitaires

Nos résultats sont le produit d'approches originales et il n'existe pas de publications comparables à notre connaissance, qui pourraient contribuer à la discussion et à la mise en perspective. Un gros travail d'interprétation s'impose, les résultats présentés doivent être considérés comme préliminaires.

Poursuite des travaux

Les analyses du riche ensemble de données produit dans le cadre de ce projet se poursuivent.

RÉFÉRENCES

1. Goldberg M, Melchior M, Leclerc A, Lert F. [Epidemiology and social determinants of health inequalities]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; **51**(4):381-401.
2. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005; **365**(9464):1099-104.
3. O'Neill MS, Jerrett M, Kawachi I, Levy JI, Cohen AJ, Gouveia N, et al. Health, wealth, and air pollution: advancing theory and methods. *EnvironHealth Perspect* 2003; **111**(16):1861-70.
4. Yen IH, Yelin EH, Katz P, Eisner MD, Blanc PD. Perceived neighborhood problems and quality of life, physical functioning, and depressive symptoms among adults with asthma. *Am J Public Health* 2006; **96**(5):873-9.
5. Schopper D. Les inégalités sociales de santé : du constat à l'action. Genève, Switzerland: Institut de Médecine Sociale et Préventive 2002.
6. Laurent O, Bard D, Filleul L, Segala C. Effect of socioeconomic status on the relationship between atmospheric pollution and mortality. *J Epidemiol Community Health* 2007; **61**(8):665-75.
7. Jerrett M, Arain A, Kanaroglou P, Beckerman D, Potoglou D, Sahuvaroglu T, et al. A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004:1-20.
8. Liu F. Urban ozone plumes and population distribution by income and race: a case study of New York and Philadelphia. *J Air Waste Manag Assoc* 1996; **46**(3):207-15.
9. Woodruff TJ, Parker JD, Kyle AD, Schoendorf KC. Disparities in exposure to air pollution during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2003; **111**(7):942-6.
10. Wheeler BW, Ben-Shlomo Y. Environmental equity, air quality, socioeconomic status, and respiratory health: a linkage analysis of routine data from the Health Survey for England. *J Epidemiol Community Health* 2005; **59**(11):948-54.
11. Bard D, Laurent O, Filleul L, Havard S, Deguen S, Segala C, et al. Exploring the joint effect of atmospheric pollution and socioeconomic status on selected health outcomes: an overview of the PAISARC Project. *Environ Res Lett* 2007; **2**:045003 (7 pp).
12. Diez Roux AV, Merkin SS, Arnett D, Chambless L, Massing M, Nieto FJ, et al. Neighborhood of residence and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001; **345**(2):99-106.
13. Pampalon R, Raymond G. A deprivation index for health and welfare planning in Quebec. *Chronic Dis Can* 2000; **21**(3):104-13.
14. Chaix B, Rosvall M, Merlo J. Assessment of the magnitude of geographical variations and socioeconomic contextual effects on ischaemic heart disease mortality: a multilevel survival analysis of a large Swedish cohort. *J Epidemiol Community Health* 2007; **61**(4):349-55.
15. Chaix B, Rosvall M, Merlo J. Neighborhood socioeconomic deprivation and residential instability: effects on incidence of ischemic heart disease and survival after myocardial infarction. *Epidemiology* 2007; **18**(1):104-11.
16. Pearce J, Hiscock R, Blakely T, Witten K. The contextual effects of neighbourhood access to supermarkets and convenience stores on individual fruit and vegetable consumption. *J Epidemiol Community Health* 2008; **62**(3):198-201.

17. Pearce J, Witten K, Hiscock R, Blakely T. Are socially disadvantaged neighbourhoods deprived of health-related community resources? *Int J Epidemiol* 2007; **36**(2):348-55.
18. Ward JH, Jr. Hierarchical grouping to to optimize an objective function. *J Am Stat Assoc* 1963; **58**(301):236-44.
19. Openshaw S. *The modifiable areal unit problem*. Norwich, UK: Geo Books; 1984.
20. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *AmJEpidemiol* 1991; **133**(2):144-53.
21. Kulldorff M, Feuer EJ, Miller BA, Freedman LS. Breast cancer clusters in the northeast United States: a geographic analysis. *Am J Epidemiol* 1997; **146**(2):161-70.
22. Sabel CE, Boyle PJ, Löytönen M, Gatrell AC, Jokelainen M, Flowerdew R, et al. The spatial clustering of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Finland at place of birth and place of death. *Am J Epidemiol* 2003; **157**(10):898-905.
23. Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000; **152**(1):13-9.
24. Kleinman KP, Abrams AM, Kulldorff M, Platt R. A model-adjusted space-time scan statistic with an application to syndromic surveillance. *Epidemiol Infect* 2005; **133**(3):409-19.
25. Laurent O, Pedrono G, Segala C, Filleul L, Havard S, Deguen S, et al. Air Pollution, Asthma Attacks, and Socioeconomic Deprivation: A Small-Area Case-Crossover Study. *Am J Epidemiol* 2008.