

ASSOCIATION ENTRE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE AMBIANTE ET LES VENTES DE MEDICAMENTS CONTRE L'ASTHME ET LES ALLERGIES POUR 63 MILLIONS D'HABITANTS DE FRANCE METROPOLITAINE EN 2013

M. El Homsj^{1*}, S. Sclison², D. Huguet², B. Dessimond³, J. Prud'homme¹, A. Collette⁴, I. Annesi-Maesano¹

¹ INSERM, Université de Montpellier et IDESP, 34090 Montpellier, France

² IQVIA, 92400 Courbevoie, France

³ INSERM et Sorbonne Université Paris VI, EPAR, Faculté de Médecine, 75012 Saint-Antoine Paris, France

⁴ Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), 60550 Verneuil-en-Halatte, France

* Courriel : marwan_eh@outlook.fr

TITLE

ASSOCIATION BETWEEN AMBIENT ATMOSPHERIC POLLUTION AND SALES OF ASTHMA AND ALLERGY MEDICINES FOR 63 MILLION INHABITANTS OF METROPOLITAN FRANCE IN 2013

RESUME

La pollution atmosphérique est connue pour être associée à plusieurs morbidités et mortalités. Les ventes de médicaments constituent un bon indicateur de l'évolution d'une pathologie. L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets à court terme de la pollution de l'air sur les ventes de médicaments contre l'asthme et les allergies en France métropolitaine. Le modèle additif généralisé (GAM) appliqué a mis en évidence une association significative entre le dioxyde d'azote (NO₂) et les particules en suspension ≤10 µm de diamètre (PM₁₀) et la vente de médicaments contre l'asthme et les allergies.

ABSTRACT

Air pollution is known to be associated with several morbidities. Drug sales are a good indicator of the course of a disease. The aim of this study is to assess the short-term effects of air pollution on the sales of asthma and allergy medications in metropolitan France. The applied generalized additive model (GAM) demonstrated a significant association between nitrogen dioxide (NO₂) and airborne particles 10 µm in diameter or less (PM₁₀) and the sale of asthma drugs and allergies.

MOTS-CLÉS: pollution atmosphérique, médicaments, asthme, épidémiologie / **KEYWORDS:** air pollution, drugs, asthma, epidemiology

1. INTRODUCTION

La pollution atmosphérique due aux activités humaines est un problème de santé publique majeur car omniprésente et à l'origine de plusieurs effets néfastes sur la santé. En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que 91 % de la population mondiale vivait dans des lieux où la qualité de l'air ne respectait pas ses lignes directrices. Plusieurs études ont montré une association significative entre les expositions à court et à long terme à divers polluants atmosphériques et plusieurs maladies en termes de morbidité et de mortalité (Thurston et al., 2017). La pollution atmosphérique serait responsable de 9 millions de décès par an dans le monde (Burnett et al., 2018). En France, ce nombre varie de 48 000 (*Santé Publique France*, 2016) à 97 242 décès par année (Vohra et al., 2021). En utilisant des données de suivi d'une enquête épidémiologique de suivi française, un excès de risque de morbidité et mortalité, notamment respiratoire, a été mis en relation avec une exposition élevée chronique aux principaux polluants de l'air (Sanyal et al., 2018). L'étude des ventes de médicaments constitue un outil utile pour évaluer les risques liés de l'exposition à la pollution atmosphérique. Les ventes de médicaments, prescrits et en vente libre, permettent d'inclure un grand nombre de sujets augmentant ainsi la représentativité des résultats.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les associations à court terme entre l'exposition à de principaux polluants atmosphériques, les particules ayant un diamètre de 2,5 micromètres ou moins (PM_{2,5}), les particules ayant un diamètre de 10 micromètres ou moins (PM₁₀), le dioxyde d'azote (NO₂) et l'ozone (O₃), et la vente de médicaments contre l'asthme et les allergies en France métropolitaine en 2013 en utilisant des bases de données nationales impliquant plus de 63 millions d'habitants exposés en continu à la pollution atmosphérique.

2. MATERIELS ET METHODES

Une approche écologique a été réalisée pour mettre en relation les données de pollution de l'air et de ventes de médicaments agrégées pour les 95 départements de France métropolitaine pour un total de 63 697 865 millions d'habitants. Toutes les données exploitées provenaient de bases de données déjà existantes.

2.1. Données recueillies

Les concentrations moyennes des polluants atmosphériques Particules d'un diamètre de 2,5 micromètres ou moins (PM_{2,5}), Particules d'un diamètre de 10 micromètres ou moins (PM₁₀), Dioxyde d'azote (NO₂) et Ozone (O₃) (pour les périodes chaudes) ont été estimées dans les 95 départements de la métropole française à l'aide du modèle CHIMERE développé par le CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) et INERIS (Institut National de l'Environnement industriel et des RISques). Les données concernant ces quatre polluants ont été enregistrées avec une résolution de 2 kilomètres quotidiennement du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013.

Les ventes de médicaments ont été collectées sur l'année 2013 dans 14 024 pharmacies (soit 64 % des pharmacies françaises) représentatives des ventes en France selon la base de données Xponent de l'IQVIA. Pour cette étude, les boîtes de médicaments vendues avec et sans prescription (Over The Counter (OTC) en anglais) ont été utilisées comme proxy des cas d'asthme et d'allergie nécessitant une prise en charge (dont exacerbations) (Sclison et al., 2019). Les marchés exploités dans cette étude sont les R03 (Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, globalement pour l'asthme) et les R06 (Antihistaminiques à usage systémique) établis selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Clinique élaborée par l'OMS.

Les facteurs de confusion potentiels dans l'étude de la relation entre pollution atmosphérique et ventes de médicaments comprenaient le tabagisme et les variables météorologiques. Le taux brut de mortalité pour le cancer du poumon en 2013 a été utilisé comme proxy de la consommation de tabac (Jürgens et al., 2015). Il a été calculé à partir des données de mortalité par cancer du poumon du CépiDc-INSERM (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès - Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) en utilisant le code « C34 » de la CIM-10 (Classification internationale des maladies) et du nombre d'habitants par département en 2013 par département a été collecté à partir des données de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Les données météorologiques, susceptibles de modifier la propagation des polluants atmosphériques, comprenaient l'humidité moyenne et la température moyenne et ont été recueillies quotidiennement du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2013, selon les données de Météo-France. L'analyse est basée sur la moyenne par mois par département lorsque les données sont quotidiennes.

2.2. Analyses statistiques

Des modèles additifs généralisés (GAM) ont été employés pour étudier l'association entre les ventes de médicaments et la concentration de polluants dans l'air. Des modèles multi-polluants ont été réalisés excepté dans le cas des PM_{2,5} et PM₁₀ qui sont fortement corrélés entre elles (Zhou et al., 2016). Les modèles ont également été ajustés sur les facteurs de confusion. Une fonction de lissage a été ajoutée pour contrôler les tendances et la saisonnalité des variables. Les modèles employés étaient les suivants :

Modèle 1: non ajusté avec un polluant	Modèle 2: ajusté avec un polluant
$Log[E(VM)] = \beta x(Pollutantx) + intercept$	$Log[E(VM)] = \beta x(Pollutantx) + s(température\ moyenne) + s(humidité\ relative) + s(taux\ brut\ de\ mortalité\ par\ cancer\ du\ poumons) + intercept$
Modèle 3: ajusté avec trois polluants dont PM _{2,5}	Modèle 4: ajusté avec trois polluants dont PM ₁₀
$Log[E(VM)] = \beta_1(O_3) + \beta_2(NO_2) + \beta_3(PM_{2,5}) + s(température\ moyenne) + s(humidité\ relative) + s(taux\ brut\ de\ mortalité\ par\ cancer\ du\ poumons) + intercept$	$Log[E(VM)] = \beta_1(O_3) + \beta_2(NO_2) + \beta_3(PM_{10}) + s(température\ moyenne) + s(humidité\ relative) + s(taux\ brut\ de\ mortalité\ par\ cancer\ du\ poumons) + intercept$

*VM = Ventes de Médicaments des marchés concernés

Des risques relatifs (RR) non ajustés et ajustés ont été établis à partir de ces modèles. Les modèles ont été générés avec le package R "mgcv" version 1.8.34 (Wood, 2021). Pour les tests statistiques, α était à 0,05 et bilatéral. Une p-value inférieure à 0,05 est considérée comme significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels RStudio version 1.4.1103 et R version 4.0.3.

3. Résultats

L'utilisation de modèles non ajustés (Modèle 1) et ajustés (Modèle 2) incluant un polluant rapporte des RRs statistiquement significatifs pour tous les types de polluants associés à chaque marché de médicament étudié (cf. Tableau 1). Les modèles tri-polluants ajustés incluant les PM_{2,5} (cf. Tableau 1) (Modèle 3) ont montré une association significative entre les ventes de médicaments contre l'asthme et les NO₂ de même qu'avec l'O₃ durant l'année 2013. Ils montrent également une association entre les ventes médicaments contre les allergies

et les NO₂. Les modèles tri-polluants ajustés incluant les PM₁₀ (Modèle 4) ont montré une association significative entre les ventes de médicaments contre l'asthme et l'O₃, les NO₂ et PM₁₀. Ces modèles montrent également une association entre les ventes de médicaments contre les allergies et les NO₂ et les PM₁₀.

Tableau 1. Risques relatifs (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % non ajustés et ajustés pour les ventes de médicaments en France métropolitaine en 2013 avec un polluant ou trois polluants pris simultanément.

	Modèle non-ajusté (Modèle 1)			Modèle ajusté à 1 polluant (Modèle 2)			
	RR	IC à 95%	p-value	RR	IC à 95%	p-value	
<i>R03 vs.</i>							
PM _{2.5}	1.033	1.024 - 1.042	<0.001	1.046	1.034 - 1.058	<0.001	
NO ₂	1.039	1.035 - 1.043	<0.001	1.041	1.036 - 1.047	<0.001	
PM ₁₀	1.043	1.036 - 1.051	<0.001	1.056	1.046 - 1.065	<0.001	
O ₃	0.999	0.998 - 1.000	0.011	0.999	0.998 - 1.000	0.133	
<i>R06 vs.</i>							
PM _{2.5}	1.027	1.019 - 1.036	<0.001	1.039	1.029 - 1.050	<0.001	
NO ₂	1.032	1.028 - 1.036	<0.001	1.034	1.028 - 1.039	<0.001	
PM ₁₀	1.036	1.028 - 1.043	<0.001	1.043	1.034 - 1.051	<0.001	
O ₃	0.998	0.997 - 0.999	<0.001	0.997	0.996 - 0.998	<0.001	
	Modèle ajusté à 3 polluants (Modèle 3)			Modèle ajusté à 3 polluants (Modèle 4)			
	RR	IC à 95%	p-value	RR	IC à 95%	p-value	
<i>R03 vs.</i>				<i>R03 vs.</i>			
O ₃	1.001	0.999 - 1.002	0.335	O ₃	1.001	1.000 - 1.002	0.162
+NO ₂	1.042	1.035 - 1.049	<0.001	+NO ₂	1.035	1.028 - 1.041	<0.001
+PM _{2.5}	1.000	0.987 - 1.013	0.973	+PM ₁₀	1.023	1.013 - 1.034	<0.001
<i>R06 vs.</i>				<i>R06 vs.</i>			
O ₃	0.998	0.997 - 1.000	0.005	O ₃	0.998	0.997 - 0.999	<0.01
+NO ₂	1.029	1.023 - 1.035	<0.001	+NO ₂	1.023	1.017 - 1.029	<0.001
+PM _{2.5}	1.009	0.998 - 1.021	0.118	+PM ₁₀	1.022	1.013 - 1.032	<0.001

Les médicaments sont classés selon le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) : R03 (Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, globalement pour l'asthme) et R06 (Antihistaminiques à usage systémique). RR : risque relatif, IC : intervalle de confiance, Modèles décrits dans les méthodes (2.2)

4. Discussion

Cette étude écologique a abordé la relation à court terme entre l'exposition à la pollution extérieure et la vente de médicaments pour l'asthme et l'allergie en France métropolitaine. Les résultats montrent qu'après ajustement, le NO₂, les PM_{2.5} et les PM₁₀ étaient significativement associés positivement aux ventes de médicaments contre l'asthme et les allergies ce qui concorde avec la littérature. En revanche, aucune relation n'a été trouvée pour l'ozone. Néanmoins, dans la littérature, l'O₃ est significativement associé aux ventes de médicaments contre l'asthme (Laurent et al., 2009) contrairement à notre étude.

L'utilisation d'un modèle multi-polluants est un outil approchant la réalité d'une exposition à plusieurs polluants. Lorsqu'on considérait les interactions entre les polluants, ce qui tient compte du phénomène de multi-pollution, NO₂ était toujours liés aux ventes tout comme les PM₁₀ ce qui est cohérent aussi avec la littérature (Casas et al., 2016, Grundström et al., 2017). En revanche, la relation pour les PM_{2.5} n'était pas significative. La relation entre les ventes de médicaments contre les allergies et l'O₃ n'est pas significative dans la littérature (Grundström et al., 2017) comme dans notre modèle tri-polluant avec PM_{2.5}.

Les analyses sur des données agrégées dans les études écologiques posent une limite à l'interprétation des résultats car elles ne donnent pas un ajustement approprié. Néanmoins, avec notre approche, nous avons obtenu des données exhaustives à l'échelle de la France. De plus, l'utilisation de modèles additifs généralisés est une valeur ajoutée dans cette étude. En effet, ce type de modèle permet un meilleur ajustement lors de l'utilisation de données présentant une variation saisonnière. Nos résultats sont majoritairement liés à ceux de la littérature, en ce qui concerne les résultats concernant l'impact à court terme du NO₂ et des PM₁₀ sur la vente de médicaments contre l'asthme et les allergies.

Plusieurs variables pouvant affecter les ventes de médicaments telles que la pollution pollinique qui pourraient être ajoutées aux modèles pour mieux correspondre à nos données (Caillaud et al., 2019). Concernant les données de ventes de médicaments, elles sont représentatives de l'ensemble de l'échantillon de pharmacies

de France métropolitaine mais n'incluent pas les ventes de médicaments au sein des pharmacies hospitalières et pour les résidents des maisons de soins. De plus, la pollution intérieure a été négligée dans notre étude bien qu'elle puisse contribuer aux phénomènes de vente de médicaments étudiés (Tiotiu et al., 2020) dans les pays industrialisés où les habitants passent jusqu'à 90 % de leur temps à l'intérieur des locaux. En effet, seule la relation entre la pollution de l'air extérieur et la consommation de médicament a été étudiée dans notre enquête. Cette limitation peut réduire l'impact observé de certains polluants atmosphériques étudiés.

5. Conclusion

Notre étude a observé qu'en France métropolitaine en 2013, les niveaux de NO₂ et de PM₁₀ étaient significativement associés positivement aux ventes de médicaments pour l'asthme et les allergies confirmant ainsi des résultats de la littérature. En revanche, aucune relation n'a été trouvée pour les PM_{2.5}. Nos résultats demandent à être confirmés par des études complémentaires. Toutefois, ils suggèrent que des actions sont nécessaires pour réduire les émissions de pollution atmosphérique.

Conflits d'intérêts: Aucun conflit d'intérêt.

6. Références

- Breyse, P. N., Diette, G. B., Matsui, E. C., Butz, A. M., Hansel, N. N., & McCormack, M. C. (2010). Indoor Air Pollution and Asthma in Children. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 7(2), 102–106. <https://doi.org/10.1513/pats.200908-083RM>
- Caillaud, D. M., Martin, S., Ségala, C., Evrard, B., & Adrouche, N. (2019). Relationship between pollen concentrations and short-acting β_2 -agonist bronchodilator sales in central France: A daily time-series analysis over a 5-year period. *European Respiratory Journal*, 54(3), 1900271. <https://doi.org/10.1183/13993003.00271-2019>
- Casas, L., Simons, K., Nawrot, T. S., Brasseur, O., Declerck, P., Buyl, R., Coomans, D., Nemery, B., & Van Nieuwenhuysse, A. (2016). Respiratory medication sales and urban air pollution in Brussels (2005 to 2011). *Environment International*, 94, 576–582. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.019>
- Grundström, M., Dahl, Å., Ou, T., Chen, D., & Pleijel, H. (2017). The relationship between birch pollen, air pollution and weather types and their effect on antihistamine purchase in two Swedish cities. *Aerobiologia*, 33(4), 457–471. <https://doi.org/10.1007/s10453-017-9478-2>
- Impacts sanitaires de la pollution de l'air en France: Nouvelles données et perspectives.* (2016). <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2016/impacts-sanitaires-de-la-pollution-de-l-air-en-france-nouvelles-donnees-et-perspectives>
- Jürgens, V., Ess, S., Schwenkglens, M., Cerny, T., & Vounatsou, P. (2015). Using lung cancer mortality to indirectly approximate smoking patterns in space. *Spatial and Spatio-Temporal Epidemiology*, 14–15, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2015.06.003>
- Laurent, O., Pedrono, G., Filleul, L., Segala, C., Lefranc, A., Schillinger, C., Rivière, E., & Bard, D. (2009). Influence of Socioeconomic Deprivation on the Relation Between Air Pollution and β -Agonist Sales for Asthma. *Chest*, 135(3), 717–723. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1604>
- Leistikow, B. (2004). Lung cancer rates as an index of tobacco smoke exposures: Validation against black male~non-lung cancer death rates, 1969–2000. *Preventive Medicine*, 38(5), 511–515. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2003.11.025>
- Pitard, A., Zeghnoun, A., Courseaux, A., Lambert, J., Delmas, V., Fossard, J. L., & Villet, H. (2004). Short-term associations between air pollution and respiratory drug sales. *Environmental Research*, 95(1), 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2003.08.006>
- Sclison, S., Prud'homme, J., Amrani, F., Perrot, D., Huguet, D., & Annesi-Maesano, I. (2019). Association entre les niveaux de pollution atmosphérique et l'augmentation de la consommation médicamenteuse pour asthme et allergies dans 12 grandes villes de France métropolitaine, pour un total de 12 millions d'individus entre 2009 et 2015. *Revue Française d'Allergologie*, 59(2), 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.11.003>
- Tiotiu, A. I., Novakova, P., Nedeva, D., Chong-Neto, H. J., Novakova, S., Steiropoulos, P., & Kowal, K. (2020). Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6212. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176212>
- Viegi, G., Simoni, M., Scognamiglio, A., Baldacci, S., Pistelli, F., Carrozzi, L., & Annesi-Maesano, I. (2004). Indoor air pollution and airway disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 8(12), 1401–1415.
- Wood, S. (2021). *mgcv: Mixed GAM Computation Vehicle with Automatic Smoothness Estimation* (1.8-36) [Computer software]. <https://CRAN.R-project.org/package=mgcv>
- Zhou, X., Cao, Z., Ma, Y., Wang, L., Wu, R., & Wang, W. (2016). Concentrations, correlations and chemical species of PM_{2.5}/PM₁₀ based on published data in China: Potential implications for the revised particulate standard. *Chemosphere*, 144, 518–526. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.09.003>