



QUANTIFICATION DE L'IMPACT SANITAIRE

7.1. Contexte

Bien que les mécanismes étiopathogéniques mis en jeu dans la survenue des effets adverses de la pollution atmosphérique sur la santé ne soient pas tous connus, l'évidence épidémiologique, établie par la consistance et la cohérence des associations rapportées dans la littérature, confirme le rôle contributif de la pollution atmosphérique dans la survenue d'évènements sanitaires au sein d'une population [1]. La confrontation de ces résultats épidémiologiques aux critères de causalité discutés dans le chapitre 8 permet de considérer que la pollution atmosphérique, et particulièrement les particules pour lesquelles les mécanismes d'action sont mieux connus, constitue un facteur de risque sanitaire de nature causale. La question n'est donc plus de savoir si la pollution atmosphérique est responsable d'effets adverses pour la santé mais de savoir quelle est l'importance de son impact sanitaire et quelles en sont les conséquences en termes de santé publique ?

La méthode d'évaluation de l'impact sanitaire (EIS), de plus en plus utilisée dans les pays industrialisés [2-4] et mise en œuvre lors de la phase I de cette étude [5], est une démarche encouragée par l'OMS [6, 7] qui permet d'apporter des réponses à ces interrogations.

7.2. La démarche d'évaluation de l'impact sanitaire

L'évaluation d'impact sanitaire découle de la démarche de l'évaluation quantitative des risques comportant quatre grandes étapes : identification des dangers liés à l'exposition à un agent toxique, détermination des relations exposition/risque, estimation des expositions et caractérisation du risque individuel. A ce stade, il est alors possible d'évaluer, à l'échelle d'une population, l'impact sanitaire de l'exposition estimée. Dans ses deux premières étapes, la démarche s'appuie sur la synthèse des connaissances scientifiques disponibles en terme de propriétés toxiques d'une substance ou d'un agent et de relations exposition/risque. Un de ses avantages réside dans la cohérence et la transparence de sa méthode qui la rend accessible aux scientifiques, aux décideurs et au grand public. Ses résultats constituent un outil de gestion des risques : ils permettent d'apporter aux décideurs des éléments concrets d'information sanitaire – nombre de cas attribuables ou attendus liés à une exposition – et ainsi de les éclairer dans les choix politiques de prévention et de réduction des risques devant être mises en œuvre, tant au niveau national que local. Cette démarche permet également de fixer des objectifs de qualité de l'air fondés sur des critères de santé publique notamment dans l'établissement des normes de la qualité de l'air et des valeurs guides.

Dans le champ de la pollution atmosphérique urbaine, cette démarche applique les principes généraux de l'évaluation quantitative des risques [8] mais elle en diffère par l'utilisation de niveaux d'exposition, non pas estimés, mais réellement mesurés [7]. Pour un niveau d'exposition de la population, pour un indicateur sanitaire et pour une période donnée, l'EIS permet d'estimer le nombre de cas «*attribuables*» aux effets à court terme de la pollution atmosphérique à partir de relations exposition/risque. De plus, dans le cadre particulier du PSAS-9, ces relations exposition/risque ont été établies au sein des agglomérations sur lesquelles elles ont été appliquées pour le calcul de l'impact sanitaire : l'EIS utilise les RR issus des analyses combinées sur l'ensemble des neuf villes (cf. chapitres 3 et 4). Il s'agit donc plutôt d'une quantification que, à proprement parler, d'une évaluation de l'impact sanitaire.

7.3. Calcul du nombre de cas attribuables

Comme les effets des différents indicateurs de pollution ne sont pas indépendants entre eux (absence de spécificité, colinéarité), les cas attribuables à chacun d'eux ne peuvent être sommés. Dans chaque zone d'étude, pour un indicateur sanitaire considéré, le nombre de cas attribuables

retenu correspond à la valeur la plus élevée parmi celles obtenues pour les différents indicateurs de pollution disponibles. Elle s'interprète comme l'estimation minimale de l'impact de la pollution atmosphérique urbaine dans son ensemble.

Par ailleurs, le résultat est un nombre de cas attribuables à la pollution atmosphérique par rapport à un niveau d'exposition de référence. Dans les calculs réalisés, les niveaux de référence retenus sont :

- impact des jours où le niveau est supérieur à $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (quel que soit le polluant) : ce niveau caractérisant une situation de faible pollution, il s'agit du nombre de cas qui pourraient être évités si l'ensemble des indicateurs de pollution était au niveau de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le calcul a été réalisé avec le logiciel Air Q [9] ;
- impact d'une réduction de 50 % de la moyenne annuelle observée localement ;
- impact d'une réduction de 10 % de la moyenne annuelle observée localement.

Ces deux derniers scénarios ont un objectif décisionnel plus approprié à une échelle locale.

Sous l'hypothèse de relations exposition/risque linéaires sans seuil, la proportion de cas attribuables à un niveau donné de pollution se calcule de la manière suivante [10] :

$$PA = f (RR-1) / (1+f (RR-1))$$

où :

PA = proportion de cas attribuables à l'indicateur de pollution au cours de la période considérée ;

RR = risque relatif établi par la relation exposition/risque (à court terme) ;

f = prévalence d'exposition (proportion de la population exposée au niveau considéré).

Dans le cas de la pollution atmosphérique ambiante, la prévalence d'exposition est égale à 1 (f=1). En effet, toute la population peut être considérée comme exposée en moyenne aux mêmes niveaux de pollution. Le nombre de cas attribuables pour la période considérée est alors calculé à partir de la formule [11, 12] :

$$NA = ((RR-1) / RR) \times N$$

où :

NA = nombre de cas attribuables pour la période donnée ;

RR = risque relatif établi par la relation exposition/risque et par rapport à un niveau d'exposition de référence ;

N = nombre moyen (pour la période considérée) de cas observés pour le niveau d'exposition de référence.

Pour plus de détails, le lecteur peut consulter les références [5, 8, 13]. Les RR utilisés pour les calculs sont les RR combinés relatifs à l'exposition 0-1 jours, afin de prendre en compte l'indicateur Ozone pour lequel les RR 0-5 jours n'ont pas été déterminés.

7.4. Résultats

La population totale et celle des moins de 15 ans dans les neuf zones d'études sont présentés dans le tableau 7.1. Ce tableau présente également le nombre journalier moyen de décès toutes causes confondues, pour causes cardio-vasculaires et respiratoires ainsi que le nombre journalier moyen d'admissions pour causes respiratoires chez les moins de 15 ans, rapporté à 100 000 habitants dans les neuf zones d'études.

TABLEAU 7.1. : POPULATION ET NOMBRE MOYEN D'ÉVÉNEMENTS SANITAIRES JOURNALIER RAPPORTÉ À 100 000 HABITANTS DANS LES NEUF ZONES D'ÉTUDE

Villes	Population	Population 0-14 ans	Mortalité totale	Mortalité cardio-vasculaire	Mortalité respiratoire	Admissions hospitalières 0-14 ans *
Bordeaux	584 164	89 961	2,1	0,8	0,2	2,6
Le Havre	254 585	49 389	2,4	0,7	0,2	2,6
Lille	1 091 156	223 686	2,0	0,7	0,2	3,9
Lyon	782 828	129 166	2,1	0,7	0,2	1,9
Marseille	856 165	145 548	2,5	0,9	0,2	3,6
Paris	6 164 418	1 065 195	1,9	0,6	0,2	2,5
Rouen	434 924	78 286	2,3	0,7	0,2	3,1
Strasbourg	451 133	78 046	1,9	0,7	0,2	2,3
Toulouse	690 162	111 806	1,5	0,6	0,1	1,3

* rapporté à la population de référence (0-14 ans) au RP99

Pour chaque zone d'étude et pour les trois niveaux d'exposition de référence, les taux de décès anticipés attribuables à la pollution atmosphérique dans son ensemble sont présentés pour la mortalité totale, cardio-vasculaire et respiratoire dans les tableaux 7.2 à 7.4. Concernant les admissions hospitalières pour causes respiratoires chez les moins de 15 ans, les taux sont présentés dans le tableau 7.5. La première estimation (tab. 7.2) donne le nombre d'événements sanitaires attribuables à des niveaux de pollution atmosphérique supérieurs à 10 µg/m³ par rapport à une situation de faible pollution (≤10 µg/m³). Les deux autres estimations fournissent le nombre d'événements sanitaires qui auraient pu être évités si les niveaux moyens de pollution atmosphérique dans son ensemble avaient été réduits de 50 % (tab. 7.3) et 10 % (tab. 7.4), respectivement. Dans les trois cas, le nombre d'événements sanitaires attribuables à la pollution atmosphérique est rapporté à 100 000 habitants et par an.

TABLEAU 7.2. : TAUX (IC 95 %) POUR 100 000 HABITANTS ET PAR AN DE DÉCÈS ANTICIPÉS ATTRIBUABLES À LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE POUR DES NIVEAUX DE POLLUTION SUPÉRIEURS À 10 µg/m³ DANS LES NEUF ZONES D'ÉTUDE

	Mortalité totale	Mortalité cardio-vasculaire	Mortalité respiratoire
Bordeaux	3,8 (2,9 - 4,8)	0,9 (0,2 - 1,8)	0,2 (0,0 - 0,5)
Le Havre	24,1 (11,1 - 36,6)	8,8 (3,1 - 14,1)	2,1 (0,8 - 3,3)
Lille	9,3 (4,1 - 13,2)	4,8 (1,8 - 7,6)	1,1 (0,4 - 1,8)
Lyon	28,2 (20,2 - 36,0)	11,9 (5,1 - 18,4)	3,3 (1,3 - 5,1)
Marseille	24,4 (13,1 - 35,4)	13,3 (4,6 - 20,5)	3,3 (1,6 - 4,9)
Paris	30,6 (22,0 - 38,9)	10,9 (4,7 - 16,8)	3,3 (1,4 - 5,2)
Rouen	17,7 (9,3 - 25,4)	8,5 (3,0 - 13,5)	2,3 (1,1 - 3,4)
Strasbourg	24,8 (17,8 - 31,6)	10,9 (4,6 - 16,8)	2,8 (1,3 - 4,1)
Toulouse	14,3 (7,6 - 20,7)	7,6 (2,7 - 12,0)	1,9 (0,9 - 2,8)

Le nombre annuel de décès anticipés qui auraient pu être évités si les indicateurs de pollution avaient été ramenés à 10 µg/m³ sur l'ensemble des neuf villes est estimé à 2786 (IC 95 % : 1891 – 3643) pour la mortalité totale, 1097 (IC 95 % : 447 – 1701) pour la mortalité cardio-vasculaire et 316 (IC 95 % : 132 – 490) pour la mortalité respiratoire.

TABLEAU 7.3. : TAUX (IC 95 %) POUR 100 000 HABITANTS ET PAR AN DE DÉCÈS ANTICIPÉS POTENTIELLEMENT ÉVITABLES PAR UNE RÉDUCTION DE 50 % DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE DANS LES NEUF ZONES D'ÉTUDE

	Mortalité totale	Mortalité cardio-vasculaire	Mortalité respiratoire
Bordeaux	4,7 (3,6 - 5,7)	1,2 (0,2 - 2,2)	0,3 (0,0 - 0,6)
Le Havre	16,0 (7,6 -24,4)	5,6 (2,3 - 8,9)	1,5 (0,6 - 2,4)
Lille	13,4 (2,1 -17,3)	5,2 (2,1 -8,2)	1,7 (0,7 - 2,7)
Lyon	17,9 (12,7 - 23,2)	7,6 (3,1 - 12,1)	2,1 (0,8 - 3,5)
Marseille	14,7 (10,4 - 19,1)	7,7 (2,5 - 13,1)	1,9 (0,9 - 3,0)
Paris	18,9 (13,4 - 24,6)	6,8 (2,8 - 10,9)	2,1 (0,8 -3,4)
Rouen	12,4 (8,8 - 16,1)	4,6 (1,9 - 7,4)	1,5 (0,6 - 2,4)
Strasbourg	15,9 (11,2 - 20,5)	7,0 (2,9 - 11,2)	1,7 (0,7 - 2,8)
Toulouse	8,8 (6,2 - 11,4)	4,5 (1,5 - 7,7)	1,2 (0,5 - 1,8)

Le nombre annuel de décès anticipés qui auraient pu être évités si les niveaux moyens de pollution avaient été réduits de 50 % dans chacune des villes est estimé à 1834 (IC 95 % : 1291 – 2385) pour la mortalité totale, 705 (IC 95 % : 282 – 1139) pour la mortalité cardio-vasculaire et 209 (IC 95 % : 81 – 341) pour la mortalité respiratoire.

Si le niveau moyen de pollution avait été réduit de 10 % dans les neuf villes, ces chiffres sont de 367 (IC 95 % : 258 – 477) pour la mortalité totale, 141 (IC 95 % : 56 – 228) pour la mortalité cardio-vasculaire et 42 (IC 95 % : 16 – 68) pour la mortalité respiratoire.

TABLEAU 7.4. : TAUX (IC 95 %) POUR 100 000 HABITANTS ET PAR AN DE DÉCÈS ANTICIPÉS POTENTIELLEMENT ÉVITABLES PAR UNE RÉDUCTION DE 10 % DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE DANS LES NEUF ZONES D'ÉTUDE

	Mortalité totale	Mortalité cardio-vasculaire	Mortalité respiratoire
Bordeaux	0,9 (0,7 -1,1)	0,2 (0,0 -0,4)	0,1 (0,0 - 0,1)
Le Havre	3,2 (1,5 - 4,9)	1,1 (0,5 - 1,8)	0,3 (0,1 - 0,5)
Lille	2,7 (0,4 - 3,5)	1,0 (0,4 - 1,6)	0,3 (0,1 -0,5)
Lyon	3,6 (2,5 - 4,6)	1,5 (0,6 - 2,4)	0,4 (0,2 - 0,7)
Marseille	2,9 (2,1 - 3,8)	1,5 (0,5 - 2,6)	0,4 (0,2 - 0,6)
Paris	3,8 (2,7 - 4,9)	1,4 (0,6 - 2,2)	0,4 (0,2 - 0,7)
Rouen	2,5 (1,8 - 3,2)	0,9 (0,4 - 1,5)	0,3 (0,1 - 0,5)
Strasbourg	3,2 (2,2 - 4,1)	1,4 (0,6 - 2,2)	0,3 (0,1 - 0,6)
Toulouse	1,8 (1,2 - 2,3)	0,9 (0,3 - 1,5)	0,2 (0,1 - 0,4)

Les taux (pour 100 000 habitants) de décès anticipés, toutes causes confondues, attribuables à la pollution pour des niveaux supérieurs à 10 µg/m³, sont plus élevés à Paris et Lyon. Pour la mortalité pour causes cardio-vasculaires et respiratoires, ces taux sont plus élevés à Marseille, Lyon, Paris et Strasbourg. Globalement, les mêmes tendances sont observées lorsque les taux de décès attribuables sont calculés pour une réduction de 50 % des niveaux moyens de pollution.

Les taux de décès particulièrement bas observés à Bordeaux sont probablement dus au fait qu'à Bordeaux, seule la pollution particulaire mesurée par l'indicateur Fumées noires et dont les niveaux et les risques combinés associés sont faibles, est mise à contribution dans le calcul des taux, alors que dans les autres villes, exceptée au Havre, les résultats les plus élevés sont obtenus avec les indicateurs de pollution photo-oxydante.

Concernant les admissions hospitalières, seul l'indicateur « admissions pour causes respiratoires chez les moins de 15 ans » a été utilisé, et cela à titre illustratif, en raison des incertitudes attachées aux RR estimés pour ce type d'indicateur. Par ailleurs, les données d'exposition, pour la période d'étude des admissions hospitalières, n'étaient pas disponibles pour la ville de Bordeaux. Le nombre annuel d'ad-

missions hospitalières qui auraient pu être évitées si les indicateurs de pollution avaient été ramenés à 10 µg/m³ est estimé à 748 (IC 95 % : 357 – 1124) pour l'ensemble des huit autres villes.

Le nombre annuel d'admissions hospitalières qui auraient pu être évitées si, dans chaque ville, les niveaux moyens de pollution avaient été réduits de 50 % est estimé à 531 (IC 95 % : 244 - 825). Ce chiffre est de 106 (IC 95 % : 49 –165) pour un scénario de réduction des niveaux moyen de pollution de 10 %.

TABLEAU 7.5. : TAUX POUR 100 000 HABITANTS * ET PAR AN D'ADMISSIONS HOSPITALIÈRES POUR CAUSES RESPIRATOIRES CHEZ LES MOINS DE 15 ANS ATTRIBUABLES À LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE DANS LES NEUF ZONES D'ÉTUDE

Villes	> 10 µg/m ³	Réduction de 50 %	Réduction de 10 %
Bordeaux	–	–	–
Le Havre	30,2 (0,0 – 63,2)	20,0 (0,0 – 44,3)	4,0 (0,0 – 8,9)
Lille	21,3 (10,7 – 31,7)	31,1 (14,5 – 47,9)	6,2 (2,9 – 9,6)
Lyon	25,6 (12,2 – 38,6)	27,5 (13,7 – 41,6)	5,5 (2,7 – 8,3)
Marseille	39,2 (19,9 – 58,0)	27,3 (12,8 – 42,0)	5,5 (2,6 – 8,4)
Paris	49,6 (23,9 – 74,0)	31,0 (14,4 – 47,9)	6,2 (2,9 – 9,6)
Rouen	30,0 (15,2 – 44,5)	21,5 (10,0 – 33,0)	4,3 (2,0 – 6,6)
Strasbourg	37,9 (19,3 – 55,7)	24,7 (11,5 –38,1)	4,9 (2,3 – 7,6)
Toulouse	12,3 (5,9 – 18,7)	9,0 (4,2 –13,9)	1,8 (0,8 – 2,8)

«-> : données non disponibles ; * rapporté à la population de référence (0-14 ans)

Les taux d'admissions pour pathologies respiratoires chez les moins de 15 ans, attribuables à la pollution pour des niveaux supérieurs à 10 µg/m³, sont plus élevés à Paris et, dans une moindre mesure, à Marseille et Strasbourg. Toulouse enregistre le taux d'admissions le plus faible.

Les taux d'admissions, calculés pour des réductions de 50 et 10 % des niveaux moyens de pollution, sont plus élevés à Paris, Lyon et Marseille. Le taux d'admissions le moins élevé est observé à Toulouse.

Bibliographie

1. BATES D.V. Health indices of the adverse effects of air pollution: the question of coherence. *Environmental Research* 1992; 59: 336-349.
2. KÜNSLI N., KAISER R., MEDINA S. *et al.* Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet*, 2000; 356: 795-801.
3. BELLANDER *et al.* The Stockholm Study on Health Effects of Air Pollution and their Economic Consequences Part II: Particulate matter, nitrogen dioxide, and health effects. Exposure-response relations and health consequences in Stockholm County. (SHAPE) *Department of Environmental Health, Karolinska Hospital*. Publikation 1999:160. December 1999, V@gverket, Butiken, Stockholm.
4. HURLEY *et al.* Towards assessing and costing the health impacts of ambient particulate air pollution in the UK. *Institute of Occupational Medicine Report TM/00/07* December 2000, Edinburgh.
5. QUÉNEL P., CASSADOU S., DECLERCQ C., EILSTEIN D., FILLEUL L., LE GOASTER C., LE TERTRE A., MEDINA S., PASCAL L., PROUVOST H., SAVIUC P., ZEGHNOUN A. Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain. *Institut de Veille Sanitaire*. Saint-Maurice, mars 1999; 148 pages.
6. WHO Regional Office for Europe. Evaluation and use of epidemiological evidence for environmental health risk assessment. *Environmental Health Perspective* 2000; 108: 997-1002.
7. WHO Regional Office for Europe. Quantification of the health effects of exposure to air pollution. *European Centre for Environment and Health*, Copenhagen, octobre 2001; 38 pages.

8. GLORENNEC P., QUÉNEL P., NOURRY L., et al. Evaluation de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine : guide méthodologique. *Institut de Veille Sanitaire*, Saint-Maurice, juillet 1999; 48 pages.
9. Air Quality Impact Assessment Tool (Air Q). WHO European Centre on Environment and Health, Bilthoven Division : A. van Leeuwenhoeklaan 9, NL-3721 MA Bilthoven, Netherlands
10. SILVERMAN F., PENGELLY L.D., MINTZ S. et al. Exposure estimates in assessing health effects of air pollution. *Environmental Monitoring and Assessment* 1982; 2: 233-245.
11. JANSSEN N.A.H., HOEK G., HARSSEMA H. et al. Childhood exposure to PM10: relationship between personal, classroom and outdoor concentrations. *Occupational and Environmental Medicine* 1997; 54: 888-894.
12. JANSSEN N.A.H., HOEK G., HARSSEMA H. et al. Personal sampling of airborne particles: method performance and data quality. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 1998; 8: 37-49.
13. MEDINA S. Pollutions atmosphériques urbaines : Etudes épidémiologiques et impact en santé publique. Thèse de Doctorat. Université Paris V, 2001.



DISCUSSION

8.1. Rappel des principaux résultats

La deuxième phase du programme PSAS-9 a permis d'analyser les relations entre pollution atmosphérique et morbidité hospitalière, et de ré-analyser, sur des périodes d'étude plus longues, les relations entre pollution atmosphérique et mortalité. Les indicateurs sanitaires étudiés étaient la mortalité totale, la mortalité pour cause cardio-circulatoire, la mortalité pour cause respiratoire, les admissions hospitalières pour pathologies cardio-vasculaires chez les patients âgés de 15 à 64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus, et les admissions pour pathologies respiratoires des patients âgés de moins de 15 ans et de 65 ans et plus. Les indicateurs de pollution disponibles dans le plus grand nombre des zones étudiées étaient les Fumées noires, le SO₂, le NO₂ et l'O₃. Les analyses ont été réalisées d'une part, en envisageant l'effet de la pollution à partir d'une exposition de courte durée (celle du jour et de la veille), et d'autre part, d'une exposition plus prolongée intégrant les niveaux d'immission du jour même et des 5 jours précédents. Les risques relatifs (RR), issus de l'analyse combinée, estimés pour l'ensemble des 9 villes sont rappelés dans le tableau 8.1 et les figures 8.1 et 8.2.

Dans la plupart des cas, les RR sont statistiquement significatifs, notamment pour les indicateurs de mortalité : les excès de risque sont compris entre 0,8 et 1,3 % lors d'une élévation de 10 µg/m³ du niveau des indicateurs de pollution pour les effets d'une exposition de 0-1 jours, et entre 1,1 et 3,4 % pour les effets d'une exposition de 0-5 jours. En ce qui concerne les indicateurs d'activité hospitalière, les excès de risque sont compris, pour une exposition de 0-1 jours, entre 0 et 1,0 % pour les pathologies cardio-vasculaires et entre 0 et 1,8 % pour les pathologies respiratoires. Pour une exposition de 0-5 jours, les excès de risque sont compris entre 0 et 1,4 % pour les pathologies cardio-vasculaires et entre 0 et 3,7 % pour les pathologies respiratoires.

En règle générale, les RR sont :

- plus élevés quand ils ont été établis à partir d'une exposition cumulée sur 6 jours (retards 0-5 jours) ;
- plus élevés pour les affections respiratoires que pour les affections cardio-vasculaires ;
- du même ordre de grandeur, voire plus élevés, pour l'indicateur de mortalité que pour l'indicateur d'activité hospitalière, ce qui peut apparaître paradoxal pour un indicateur sanitaire *a priori* plus sensible ;
- plus généralement, les RR estimés paraissent moins fiables pour les indicateurs d'admissions hospitalières que pour les indicateurs de mortalité.

Ces différents aspects sont discutés dans la suite de ce chapitre.

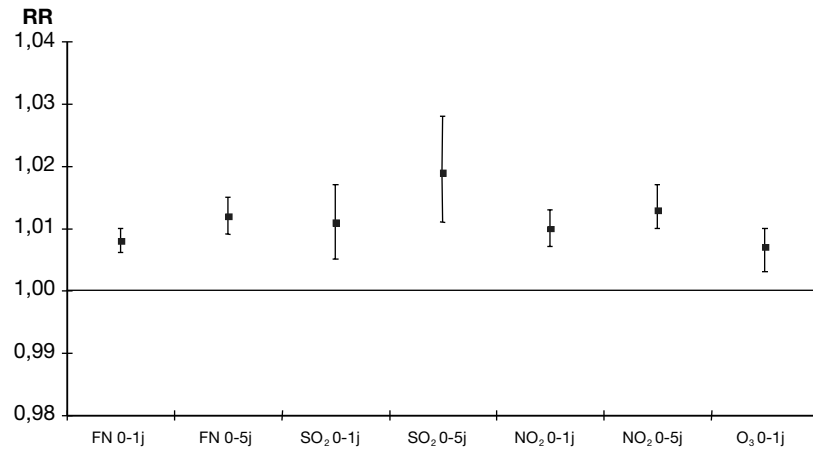
TABLEAU 8.1 : RISQUES RELATIFS COMBINÉS DE MORTALITÉ ET D'ADMISSIONS HOSPITALIÈRES (ET INTERVALLES DE CONFIANCE À 95 %) ESTIMÉS POUR UNE EXPOSITION DE 0-1 JOURS ET 0-5 JOURS, ET POUR UNE AUGMENTATION DE 10 µg/m³ DE L'INDICATEUR DE POLLUTION.

		FN	SO ₂	NO ₂	O ₃
Mortalité					
toutes causes	0-1 j	1,008^{af} [1,006-1,010]	1,011^a [1,005-1,017]	1,010^f [1,007-1,013]	1,007^a [1,003-1,010]
	0-5 j	1,012^f [1,009-1,015]	1,019^a [1,011-1,028]	1,013^a [1,010-1,017]	-
cardio-vasculaire	0-1 j	1,005^f [1,001-1,010]	1,008^f [1,004-1,011]	1,012^a [1,005-1,018]	1,011^a [1,004-1,018]
	0-5 j	1,012^f [1,007-1,017]	1,017^f [1,012-1,023]	1,014^a [1,008-1,019]	-
respiratoire	0-1 j	1,007^f [0,999-1,015]	1,011^f [1,001-1,021]	1,013^f [1,005-1,021]	1,012^f [1,006-1,019]
	0-5 j	1,021^f [1,004-1,039]	1,051^a [0,997-1,107]	1,034^f [1,019-1,049]	-
Admissions hospitalières					
cardio-vasculaire 15-64 ans	0-1 j	1,004^a [0,991-1,018]	1,010^f [1,002-1,019]	1,003^f [0,998-1,009]	0,996^f [0,990-1,001]
	0-5 j	1,006^a [0,954-1,061]	1,014^f [1,003-1,024]	1,004^f [0,997-1,010]	-
cardio-vasculaire 65 ans & +	0-1 j	1,003^a [0,995-1,011]	1,003^a [0,990-1,017]	1,004^a [0,998-1,010]	1,001^f [0,997-1,005]
	0-5 j	1,003^f [0,997-1,010]	1,003^a [0,981-1,026]	1,003^f [0,998-1,009]	-
respiratoire 0-14 ans	0-1 j	1,018^a [1,004-1,032]	1,012^a [0,998-1,026]	1,012^f [1,006-1,018]	1,000^f [0,993-1,007]
	0-5 j	1,047^a [0,934-1,174]	1,026^f [1,013-1,040]	1,037^a [1,018-1,056]	-
respiratoire 65 ans & +	0-1 j	0,999^a [0,986-1,012]	1,009^f [0,998-1,019]	1,010^a [0,998-1,021]	1,008^a [0,999-1,016]
	0-5 j	0,996^a [0,970-1,023]	1,021^f [1,008-1,034]	1,019^a [1,003-1,035]	-

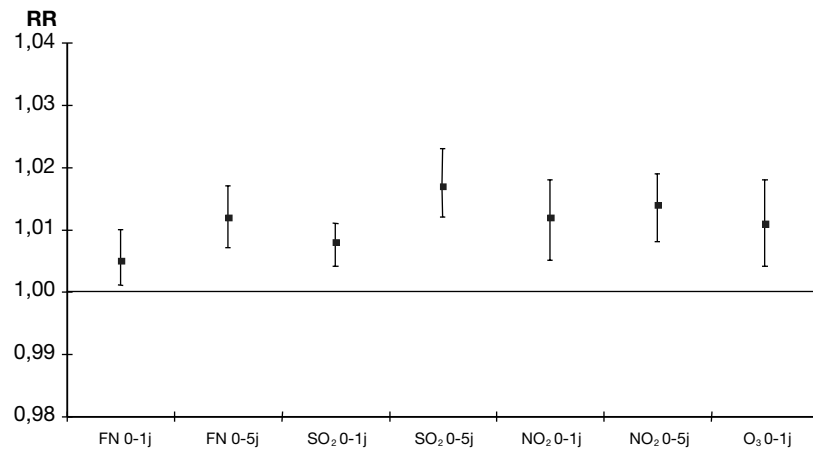
* : Risque relatif et intervalle de confiance à 95 % ; ^a modèle à effet aléatoire ; ^f modèle à effet fixe ;
 (-) RR 0-5 j non établi ; en gras, RR statistiquement significatif au risque α = 5 %.

FIGURE 8.1 : RISQUES RELATIFS COMBINÉS DE LA MORTALITÉ POUR UNE AUGMENTATION DE 10 µg/m³ DES INDICATEURS FN, SO₂, NO₂ ET O₃ POUR UN EFFET DE 0-1 JOURS ET 0-5 JOURS.

Mortalité totale



Mortalité cardio-vasculaire



Mortalité respiratoire

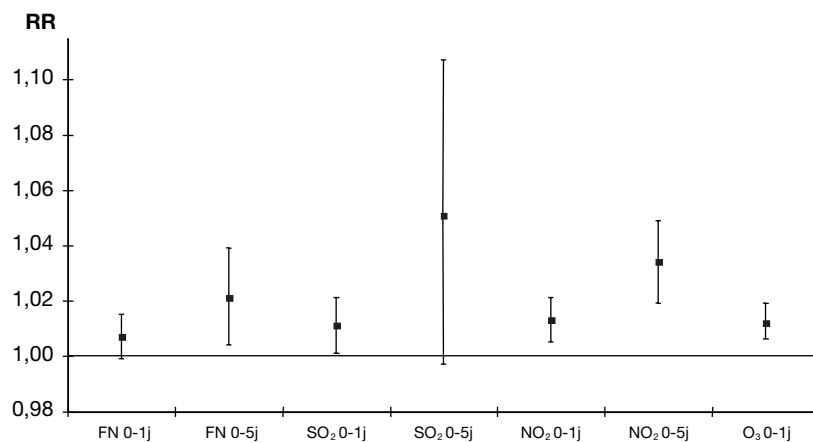
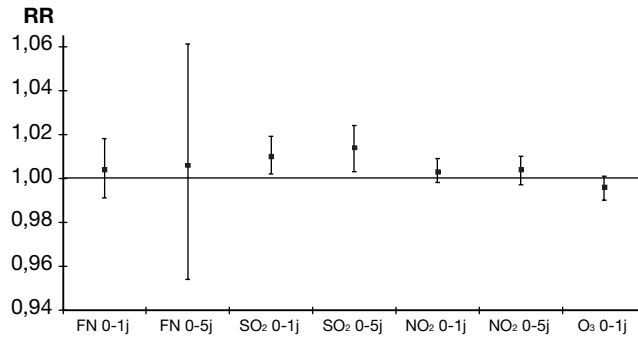
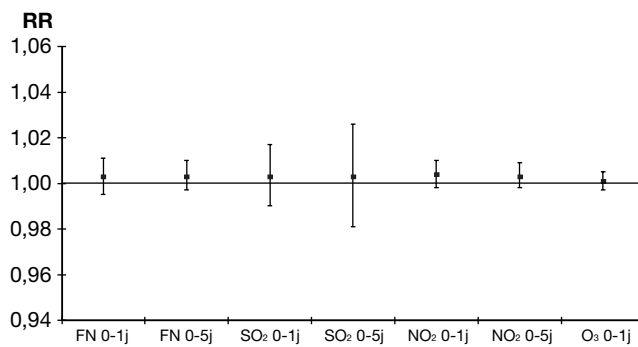


FIGURE 8.2 : RISQUES RELATIFS COMBINÉS D'ADMISSIONS HOSPITALIÈRES POUR UNE AUGMENTATION DE 10 µg/m³ DES INDICATEURS FN, SO₂, NO₂ ET O₃ ET POUR UN EFFET DE 0-1 JOURS ET 0-5 JOURS.

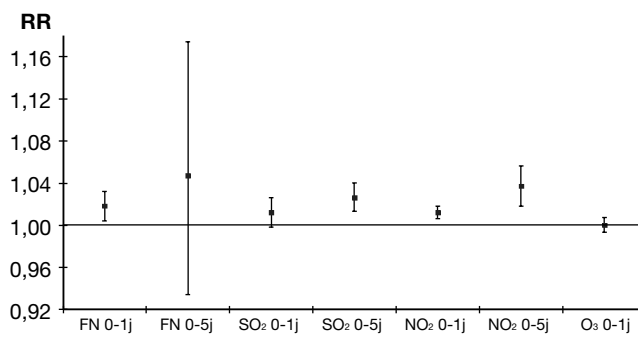
Pathologie cardio-vasculaire (15-64 ans)



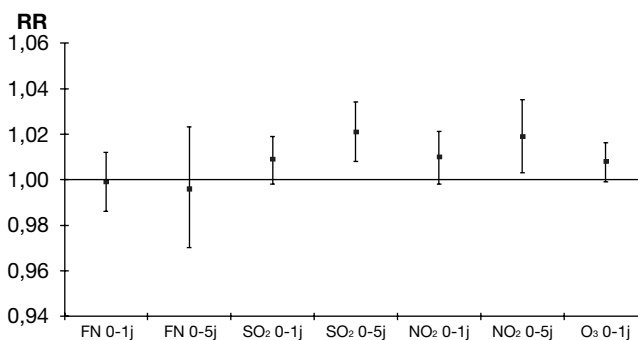
Pathologie cardio-vasculaire (65 ans et plus)



Pathologie respiratoire (< 15 ans)



Pathologie respiratoire (65 ans et plus)



Du fait du faible nombre de villes disposant de mesures de PM utilisables dans le cadre des contraintes imposées par cette étude et de la situation très particulière du pôle bordelais quant à la présence d'une vingtaine d'analyseurs de monoxyde de carbone, les relations entre ces 2 indicateurs et les indicateurs sanitaires ont été analysées à titre exploratoire. Les résultats du chapitre 5 sont rappelés Tableau 8.2.

**TABLEAU 8.2 : RISQUES DE MORTALITÉ ET D'ADMISSIONS HOSPITALIÈRES (ET INTERVALLES DE CONFIANCE À 95 %) ESTIMÉS POUR UNE EXPOSITION DE 0-1 JOURS ET 0-5 JOURS :
- RISQUES COMBINÉS POUR UNE AUGMENTATION DE 10 µg/m³ DE L'INDICATEUR PM ;
- RISQUES POUR UNE AUGMENTATION DE 1 PPM DE CO À BORDEAUX.**

		PM, 3 villes, 10 µg/m ³	CO, Bordeaux, 1 ppm
Mortalité			
toutes causes	0-1 j	1,008^f [1,005 – 1,011]	0,999 [0,972 – 1,026]
	0-5 j	1,010^f [1,006 – 1,014]	0,998 [0,965 – 1,033]
cardio-vasculaire	0-1 j	1,003 ^a [0,992 – 1,014]	0,996 [0,955 – 1,039]
	0-5 j	1,003 ^a [0,986 – 1,020]	1,030 [0,977 – 1,085]
respiratoire	0-1 j	1,006 ^f [0,995 – 1,018]	0,980 [0,891 – 1,077]
	0-5 j	1,019^f [1,005 – 1,033]	1,026 [0,911 – 1,154]
Admissions hospitalières			
cardio-vasculaire 15-64 ans	0-1 j	0,999 ^f [0,992 – 1,007]	1,047 [0,996 – 1,010]
	0-5 j	0,999 ^f [0,990 – 1,008]	1,091 [1,027 – 1,160]
cardio-vasculaire 65 ans & +	0-1 j	1,005 ^f [1,000 – 1,011]	1,026 [0,988 – 1,066]
	0-5 j	1,007 ^f [0,999 – 1,014]	1,037 [0,989 – 1,087]
respiratoire 0-14 ans	0-1 j	1,010^f [1,001 – 1,018]	1,107 [1,015 – 1,208]
	0-5 j	1,017^f [1,006 – 1,029]	1,125 [1,009 – 1,255]
respiratoire 65 ans & +	0-1 j	1,006 ^f [0,997 – 1,015]	1,080 [1,006 – 1,159]
	0-5 j	1,014^f [1,002 – 1,025]	1,177 [1,078 – 1,285]

En gras : RR statistiquement significatif au risque $\alpha = 5\%$;

^a RR établi à partir d'un modèle à effet aléatoire (hétérogénéité entre les pôles) ;

^f RR établi à partir d'un modèle à effet fixe.

Les excès de risque de mortalité pour une augmentation de 10 µg/m³ du niveau de l'indicateur de particules (PM10 ou PM13) sont de l'ordre de 0 à 1,7 % (exposition 0-1 jours et 0-5 jours), sensiblement du même niveau que ceux établis à partir de l'indicateur Fumées noires. Pour les indicateurs d'activité hospitalière, les excès de risque ne sont significatifs que pour les pathologies respiratoires, et sont compris entre 1,0 et 1,7 % (exposition 0-1 jours et 0-5 jours).

Les relations entre le CO et les indicateurs sanitaires ont été établies pour un différentiel de 1 ppm (1,145 mg/m³). Lors d'une exposition de 0-1 jours, les RR de mortalité sont tous proches de 1 ; lors d'une exposition cumulée sur six jours, les excès de risque sont compris entre 0 et 3 % sans être statistiquement significatifs. En ce qui concerne les pathologies cardio-vasculaires, un excès de risque significatif de 9 % a été établi chez les 15-64 ans pour une exposition cumulée sur six jours ; dans les autres cas, ils sont compris entre 2,6 et 4,7 %. Les associations établies pour les pathologies respiratoires sont toutes significatives, avec un excès de risque de l'ordre de 10 % lors d'une exposition de 0-1 jours et de 17 % pour une exposition cumulée sur six jours. La constatation apparemment paradoxale d'une association constamment significative avec les pathologies respiratoires (alors que le CO, à la différence des autres polluants, n'est pas un irritant) mais pas avec les pathologies cardio-vasculaires (alors que le CO peut conduire à une hypoxie en particulier cardiaque) est discutée chapitre 5.

8.2. Signification des résultats

8.2.1. Interprétation des résultats obtenus

A la lumière des résultats rappelés dans le paragraphe précédent, plusieurs commentaires peuvent être faits.

Des RR pour la mortalité généralement plus robustes que lors de la phase I

Le tableau 8.3 et la figure 8.3 mettent en regard les RR combinés 0-1 jours estimés respectivement lors de la première [1] et de la deuxième phase du programme, pour les mêmes indicateurs de pollution et les mêmes indicateurs de santé.

TABLEAU 8.3. : RISQUES RELATIFS COMBINÉS DE LA MORTALITÉ POUR UNE AUGMENTATION DE 10 µg/m³ DES INDICATEURS DE POLLUTION ATMOSPHERIQUE DANS LES NEUF ZONES D'ÉTUDE.

	Phase I		Phase II	
	RR*	IC**	RR	IC
FN (moy-24h)				
Mortalité toutes causes	1,006	1,003 – 1,009	1,008	1,006 – 1,010
Mortalité cardio-vasculaire	1,006	1,001 – 1,012	1,005	1,001 – 1,010
Mortalité respiratoire	1,005	0,995 – 1,017	1,007	0,999 – 1,015
SO₂ (moy-24h)				
Mortalité toutes causes	1,007	1,004 – 1,010	1,010	1,005 – 1,017
Mortalité cardio-vasculaire	1,011	1,005 – 1,016	1,008	1,004 – 1,011
Mortalité respiratoire	1,011	1,000 – 1,022	1,011	1,001 – 1,021
NO₂ (moy-24h)				
Mortalité toutes causes	1,007	1,004 – 1,011	1,010	1,007 – 1,013
Mortalité cardio-vasculaire	1,009	1,003 – 1,015	1,012	1,005 – 1,018
Mortalité respiratoire	1,008	0,996 – 1,020	1,013	1,005 – 1,021
O₃ (moy-8h)				
Mortalité toutes causes	1,005	1,003 – 1,008	1,007	1,003 – 1,010
Mortalité cardio-vasculaire	1,005	0,999 – 1,010	1,011	1,005 – 1,018
Mortalité respiratoire	1,002	0,991 – 1,012	1,012	1,006 – 1,019

* Risques relatifs calculés à l'aide de modèles à effet fixe ; ** Intervalle de confiance à 95 %.

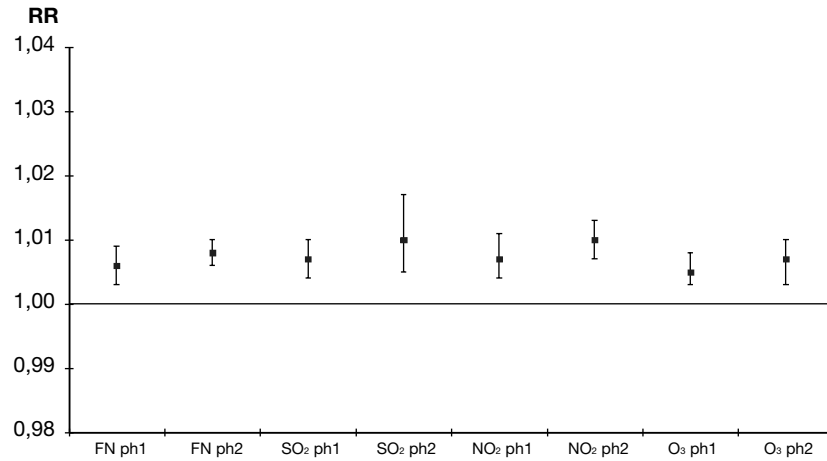
Sur ce tableau, on peut observer que les RR estimés au cours de la phase II sont du même ordre de grandeur que ceux estimés au cours de la phase I ; ceux concernant les indicateurs de pollution photo-oxydante étant légèrement plus élevés. Pour ces indicateurs, trois RR non significatifs au cours de la phase I (NO₂/mortalité respiratoire, O₃/mortalité cardio-vasculaire, O₃/mortalité respiratoire) sont significatifs dans cette deuxième phase. En effet, les intervalles de confiance à 95 % sont globalement plus étroits au cours de cette phase II, en particulier pour la mortalité respiratoire.

Cette confirmation des résultats de la phase I par des valeurs estimées plus robustes est liée tout d'abord à des séries de données plus longues : d'une manière générale, elles ont été allongées de une à deux années. Par ailleurs, le nombre de villes disposant de données pour chaque indicateur d'exposition a été augmenté : les RR combinés ont pu être estimés à partir des résultats de six villes pour les Fumées noires, neuf villes pour le SO₂, huit villes pour le NO₂, huit villes pour O₃, contre respectivement cinq, huit, six et six villes au cours de la phase I. Enfin, une meilleure standardisation des méthodes de construction des indicateurs d'exposition (cf. chapitre 2) a sans doute contribué à la diminution de la variabilité inter-villes dans l'estimation de l'exposition.

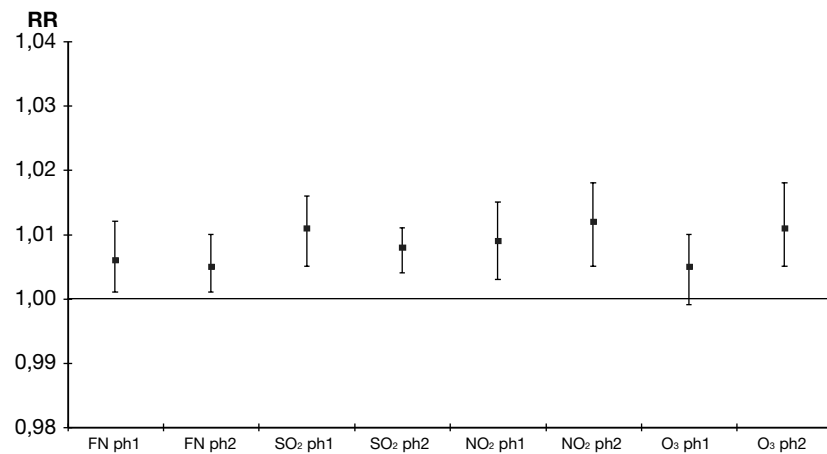
DISCUSSION

FIGURE 8.3 : COMPARAISON DES RISQUES COMBINÉS DE MORTALITÉ POUR UNE AUGMENTATION DE 10 µg/m³ DE FN, SO₂, NO₂ ET O₃ DURANT LES PHASES I ET II DANS LES 9 ZONES D'ÉTUDES.

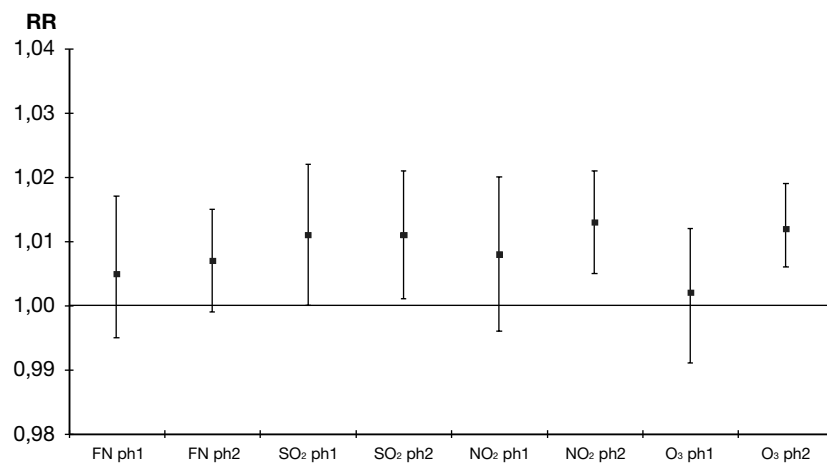
Mortalité totale



Mortalité cardio-vasculaire



Mortalité respiratoire



Des RR moins robustes pour les admissions hospitalières que pour la mortalité

Les RR estimés, que ce soit pour les retards 0-1 jours ou pour les retards 0-5 jours, sont variables selon l'indicateur d'exposition et l'indicateur d'admissions hospitalières. Excepté pour les admissions pour causes respiratoires chez les moins de 15 ans, les RR sont le plus souvent inférieurs à ceux observés pour la mortalité, ce qui n'est cohérent ni avec l'hypothèse *a priori* de plus grande sensibilité des indicateurs « hospitalisations », ni avec la littérature [2]. Ils sont, en outre, rarement statistiquement significatifs et leurs intervalles de confiance sont larges. Par ailleurs, malgré ces intervalles de confiance larges, l'hétérogénéité inter villes des RR locaux est plus fréquente avec ces indicateurs qu'avec ceux de la mortalité.

Globalement, les résultats concernant les admissions hospitalières sont donc à considérer avec précaution, en particulier pour les pathologies cardio-vasculaires. Aussi, nous n'avons effectué l'évaluation de l'impact sanitaire et le calcul du nombre d'admissions attribuables, qu'à titre illustratif pour les admissions pour pathologie respiratoire chez les moins de 15 ans.

Des RR de mortalité cohérents avec ceux de la littérature

Concernant la mortalité, nos résultats sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus sur sept grandes villes d'Europe de l'Ouest (dont Paris et Lyon) dans le cadre du projet APHEA1 [3-6] (tableau 8.4). On peut noter toutefois que les RR estimés pour l'indicateur NO₂ sont plus élevés dans notre étude, de manière statistiquement significative (cf tableau 8.3.)

TABLEAU 8.4. : RISQUES RELATIFS COMBINÉS* DE LA MORTALITÉ POUR UNE AUGMENTATION DE 10 µg/m³ DES INDICATEURS DE POLLUTION ATMOSPHERIQUE DANS DES VILLES DE L'EUROPE DE L'OUEST. APHEA 1.

	Mortalité toutes causes	Mortalité cardio-vasculaire	Mortalité respiratoire
FN (moy-24h)	1,006** [1,004 - 1,007]***	1,004 [1,002 - 1,008]	1,008 [1,004 - 1,014]
SO ₂ (moy-24h)	1,006 [1,005 - 1,007]	1,008 [1,002 - 1,012]	1,010 [1,006 - 1,014]
NO ₂ (max-1h)	1,003 [1,002 - 1,004]	1,002 [1,000 - 1,004]	1,000 [0,996 - 1,002]
O ₃ (max-1h)	1,006 [1,002 - 1,010]	1,004 [1,000 - 1,006]	1,010 [1,004 - 1,016]

Source : projet APHEA 1 : Athènes, Barcelone, Cologne, Londres, Lyon, Milan et Paris.

* Risques calculés à l'aide de modèles à effet fixe ; ** Risque relatif ; *** Intervalle de confiance à 95 %.

Le projet APHEA2 [7], réalisé sur 29 villes européennes, rapporte également un RR concernant mortalité totale et Fumées noires comparable à celui obtenu par le PSAS-9 : pour une augmentation de 10 µg/m³, le RR, obtenu dans APHEA2 par un modèle à effet aléatoire, est de 1,006 et son intervalle de confiance à 95 % est [1,003-1,008].

Des RR de morbidité hospitalière moins cohérents avec ceux de la littérature

D'une manière générale, les études sont plus nombreuses pour les indicateurs acido-particulaires.

Concernant les admissions hospitalières pour pathologies respiratoires chez les 65 ans et plus, le projet APHEA1 [8] rapporte, pour une augmentation de 10 µg/m³, un RR de 1,004 que ce soit pour l'indicateur SO₂ ou l'indicateur Fumées noires. Pour ce dernier indicateur, le RR n'est pas significatif. Cette valeur est plus élevée que celle estimée dans PSAS-9 pour l'indicateur Fumées noires (0,999 ; IC 95 % [0,986 -1,012]) mais inférieure à celle estimée pour l'indicateur SO₂ (1,009 ; IC 95 % [0,998 -1,019]). Par ailleurs, dans une étude sur les admissions hospitalières des 0-14 ans et l'exposition aux Fumées noires, Anderson [9] rapporte un RR de 1,021 (IC 95 % : 1,004 - 1,039). Ce résultat est, lui, cohérent avec celui du PSAS-9 où le RR, pour les mêmes indicateurs, est estimé à 1,018 [1,004 - 1,032].

Concernant les admissions hospitalières pour pathologie cardio-vasculaire, dans le cadre de l'étude National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study (NMMAPS) [10,11] réalisée aux Etats Unis,

les auteurs estiment un RR de 1,012 (IC95 % [1,010 – 1,014]) chez les 65 ans et plus, pour une augmentation de 10 µg/m³ de PM10. Dans PSAS-9, les résultats exploratoires observés pour les PM (PM10 à Lille et Lyon, PM13 à Paris et Strasbourg) sont inférieurs à cette valeur et non statistiquement significatifs : 1,005 (IC95 % : 1,000 - 1,011). Par ailleurs, Ballester [12], dans une étude sur les admissions hospitalières en urgence pour maladies cardio-vasculaires (tous âges confondus) observe un RR de 1,014 (IC 95 % : 1,000 – 1,030) pour une augmentation de 10 µg/m³ de l'indicateur Fumées noires. Cette valeur est supérieure aux deux résultats du PSAS-9 concernant respectivement les 15-64 ans (RR = 1,004 ; IC95 % : 0,991 – 1,018) et les 65 ans et plus (RR = 1,003 ; IC 95 % : 0,995 – 1,011), mais dans les trois cas le résultat n'est pas statistiquement significatif.

Par ailleurs, les résultats pour trois des indicateurs d'admissions hospitalières PSAS-9 peuvent être comparés à ceux du projet APHEA2 [13, 14] (Tableau 8.5).

TABLEAU 8.5. : RISQUES RELATIFS COMBINÉS DES HOSPITALISATIONS POUR UNE AUGMENTATION DE 10 µg/m³ DE L'INDICATEUR FUMÉES NOIRES.

	Admissions pour pathologie cardio-vasculaire* 65 ans et +	Admissions pour pathologie respiratoire 65 ans et +	Admissions pour pathologie respiratoire** 0-14 ans
PSAS-9	1,003*** [0,995 - 1,011]****a	0,999 [0,986 - 1,012] ^a	1,018 [1,004 - 1,032] ^a
APHEA2	1,013 [1,004 - 1,022] ^a	1,001 [0,993 - 1,009] ^a	1,013 [1,003 - 1,024] ^f

* cardiaque seulement pour APHEA2 ; ** asthme seulement pour APHEA2 ; *** Risque relatif ;
**** Intervalle de confiance à 95 % ; ^a : risques calculés à l'aide de modèles à effet aléatoire ;
^f : risques calculés à l'aide de modèles à effet fixe.

Les RR associant les Fumées noires et les indicateurs de morbidité respiratoire chez les moins de 15 ans (admissions pour toutes pathologies respiratoires pour le PSAS-9, admissions pour asthme seulement pour APHEA 2) sont proches dans les deux études. Il en est de même pour la pathologie respiratoire chez les 65 ans et plus et, dans ce cas, les RR ne sont significatifs dans aucune des deux études. En revanche, pour les pathologies cardio-vasculaires (pathologies cardio-vasculaires pour le PSAS-9, cardiaques seulement dans l'étude APHEA 2), le RR est plus élevé et significatif pour APHEA2.

Des RR sur 0-5 jours supérieurs aux RR sur 0-1 jours

Pour les trois indicateurs de mortalité et les hospitalisations pour maladies respiratoires, les RR sur 0-5 jours sont nettement plus élevés que les RR 0-1 jours. Pour les hospitalisations de cause cardio-vasculaire, en revanche, les RR 0-5 jours sont très proches voire inférieurs aux RR 0-1 jours.

L'observation des graphes présentant les effets partiels des retards montre une prépondérance des décalages 2 à 5 jours dans l'importance de l'effet délétère étudié. En effet, ces derniers sont positifs sur les graphes relatifs à la mortalité (figures 3.16, 3.20, 3.24) et aux admissions pour pathologie respiratoire (figures 4.17, 4.18, 4.19). A l'inverse, les graphes relatifs aux admissions cardio-vasculaires montrent, le plus souvent, un effet plus important pour le premier retard et un effet négatif pour le retard 5 jours (figures 4.17, 4.18, 4.19). Ceci pourrait expliquer que le RR cumulé pour 0-5 jours soit supérieur au RR 0-1 jours dans les premiers cas et inférieur dans le cas des admissions pour pathologie cardio-vasculaire.

Des analogies dans la distribution de l'effet sur 0-5 jours

En ce qui concerne la mortalité (figures 3.16, 3.20 et 3.24), la comparaison des distributions des risques associés à SO₂ et à NO₂ montre que celles-ci sont graphiquement semblables pour chacun des trois indicateurs de mortalité : les effets les plus importants sont ceux des retards 1-2 jours pour la mortalité cardio-vasculaire, 1-3 jours pour la mortalité totale et 3-4 jours pour la mortalité respiratoire. Les formes des distributions relatives aux Fumées noires sont différentes : une forme bimodale est observée pour la mortalité totale et la mortalité cardio-vasculaire et les effets les plus importants sont ceux des retards 3-4 jours pour les trois indicateurs de mortalité.

Pour les hospitalisations, les analogies sont moins nettes. On observe néanmoins, concernant les admissions respiratoires chez les moins de 15 ans, des profils comparables pour les trois polluants avec un risque maximum pour les retards 3-4 jours (chapitre 4, figures 4.17, 4.18 et 4.19).

Une hétérogénéité des distributions de l'effet entre les villes

Si l'on ne s'intéresse plus, comme précédemment, aux RR combinés mais aux RR estimés dans chacune des zones (i.e. locaux), la comparaison des distributions du risque sur 0-5 jours entre les différentes villes montre une grande disparité de formes pour la mortalité. Par ailleurs, dans un certain nombre de villes et pour le SO₂ en particulier, il n'apparaît pas de différence de risque selon le jour. Cette caractéristique peut être liée à la faible robustesse des résultats lorsqu'on s'intéresse à une seule zone d'étude (voir intérêt de l'analyse multi-centrique). C'est pour cette raison que les distributions de l'effet concernant les admissions hospitalières, indicateur moins robuste que la mortalité, n'ont pas été présentées pour chaque zone d'étude.

Par ailleurs, pour un même polluant et dans une même ville, les distributions des RR sur 0-5 jours peuvent présenter des analogies quel que soit l'indicateur sanitaire. C'est le cas des Fumées noires au Havre, du NO₂ à Toulouse, du SO₂ à Lyon. *A contrario*, dans certains cas, les risques cardiovasculaires semblent plus précoces que les effets respiratoires. Ceci semble relativement conforme aux connaissances physiopathologiques et cliniques.

Une hétérogénéité des RR cumulés entre les différentes villes

Déjà évoquée plus haut, l'hétérogénéité des RR locaux (cumulés sur 0-1j ou sur 0-5j) entre les différentes villes a été mise en évidence à plusieurs reprises dans l'analyse combinée, et ce plus souvent dans la deuxième phase du programme (voir chapitres 3 et 4) en raison d'un nombre plus important de villes pour chaque indicateur d'exposition étudié. L'hétérogénéité inter villes signifie que, pour une même variation du niveau d'exposition, les risques relatifs calculés dans chaque zone sont différents les uns des autres (au seuil $p = 0,20$). Cette hétérogénéité a alors été prise en compte dans l'analyse combinée par l'utilisation de modèles à effet aléatoire. Ces modèles font en effet intervenir la variance inter villes dans le calcul du RR combiné.

L'hétérogénéité observée entre les résultats peut trouver diverses explications :

- Certains facteurs liés à l'état de santé général de la population locale (disparités inter régionales dans l'incidence des cardiopathies ischémiques par exemple) influent sur la sensibilité de cette population à une augmentation de concentration du polluant dans l'air ;
- D'autres facteurs locaux peuvent interférer dans la relation entre le polluant et l'indicateur sanitaire (substances atmosphériques non prises en compte par exemple) ou exposition à d'autres facteurs toxiques non connus dans telle ou telle région : ces facteurs peuvent agir sur l'importance de l'association (effet d'interaction) ou sur le décalage entre la cause et l'effet ;
- Les mesures elles même : à l'inverse des données de mortalité, les données hospitalières issues du PMSI ne semblent pas homogènes entre les différentes zones.

8.2.2. Choix méthodologiques et de présentation des résultats

Choix de présentation du RR pour un différentiel de 10 µg

Le RR peut être présenté pour un différentiel entre deux niveaux fixes d'exposition (entre 30 et 40 µg/m³ par exemple) ; pour un différentiel fixe (10 µg/m³ par exemple) ; ou, enfin, pour un différentiel relatif à la distribution du polluant (entre le 25^{ème} et le 75^{ème} percentile de la distribution). La difficulté du choix entre les trois options de présentation du RR provient des différences d'étendue

de distribution et du niveau moyen entre les différents indicateurs de pollution ou, pour un même indicateur, entre les différentes villes.

Choisir un différentiel entre deux niveaux fixes d'exposition présente l'intérêt de pouvoir comparer les résultats avec ceux de la littérature. Néanmoins, le choix des niveaux *de départ et d'arrivée* (et donc du différentiel) pourra être pertinent pour un polluant donné, car reflétant effectivement l'étendue des variations observées, alors qu'il peut ne pas l'être pour un autre polluant pour lequel l'étendue de la distribution observée est en dehors de ce différentiel. De même, il pourra être pertinent pour un polluant donné dans une ville donnée et non pertinent pour ce même polluant dans une autre ville (exemple de l'ozone entre les différentes villes du PSAS-9).

Les mêmes remarques peuvent être faites sur le choix d'un différentiel fixe. Un différentiel de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$, par exemple, peut être trop important par rapport à l'étendue de distribution d'un polluant donné sur une ville donnée et, dans ce cas, n'est pas réaliste.

L'intérêt du différentiel relatif (variation *inter centiles*) est de tenir compte de la distribution des concentrations des polluants observée localement : par exemple la variation du percentile 25 au percentile 75 est représentative du passage d'un air faiblement pollué à un air fortement pollué sur une ville donnée. Cette approche présente l'avantage de mieux illustrer, à des fins décisionnelles, l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique. L'inconvénient de cette option est la difficulté de comparer les résultats entre les villes et avec ceux de la littérature.

Aucune de ces présentations n'est idéale. Dans la deuxième phase du PSAS-9, le choix s'est porté sur la présentation des RR pour un différentiel fixe de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. L'avantage de ce choix réside dans la faible amplitude de ce différentiel très vraisemblablement contenu dans l'intervalle de variation de tous les polluants, quelle que soit la ville ou la période d'étude. D'autre part, la comparaison avec les résultats de la littérature est possible. Un inconvénient persiste cependant : une amplitude de variation fixée (ici, $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) n'a pas la même signification pratique pour tous les polluants, en termes décisionnels et de contrôles des concentrations atmosphériques urbaines.

Choix de calcul du RR pour un retard cumulé 0-5 jours par modèle polynomial à retards échelonnés

Lors de l'analyse combinée de la phase I du PSAS-9, il avait été décidé d'imposer une relation linéaire et un retard 0-1 jours pour toutes les villes et tous les polluants. La relation linéaire était justifiée par les résultats locaux (relations locales le plus souvent linéaires). Par ailleurs, le retard 0-1 jours avait été choisi pour des raisons de cohérence interne (il semblait plus juste d'uniformiser le retard pour l'ensemble des villes) et externe (la littérature avait fréquemment montré des résultats pour ce décalage). Le retard 0-1 jours avait été choisi également pour prévenir la critique faite à l'encontre de certaines études présumées avoir sélectionné le décalage le plus apte à montrer un effet important du polluant étudié. Le principe de l'analyse était fondé sur l'hypothèse que l'effet sanitaire était lié à parts égales aux expositions relatives à chacun des deux jours pris en compte (j0 et j-1).

Lors de cette seconde phase, la stratégie retenue a été différente (voir chapitre 2. Protocole). Le modèle a été élaboré (notamment à des fins de comparaison avec les résultats de la phase I) en imposant un décalage 0-1 jours (exposition moyennée sur deux jours comme précédemment) mais également pour un décalage 0-5 jours (prise en compte du niveau d'exposition du jour même et des 5 jours précédents). Cette approche est plus vraisemblable que celle impliquant seulement 2 jours ou *a fortiori* 1 jour dans la genèse de l'effet sanitaire. De plus, l'analyse par un modèle à retards échelonnés ne distribue pas un risque égal à chacun des six jours successifs mais considère que la genèse du risque peut se répartir de façon hétérogène entre les différents jours. Ceci revient à supposer que les poids des différents retards dans le risque global associé à l'indicateur sanitaire, un jour donné, se répartissent selon une fonction polynomiale (de degré trois, dans le cas présent). Il peut être noté que le fait d'utiliser la simple moyenne arithmétique des niveaux d'exposition sur

plusieurs jours revient à faire un calcul de retards polynomiaux qui donnerait le même poids à tous les jours pris en compte dans cette moyenne.

Cette approche, encore fort peu utilisée dans l'estimation des risques sanitaires liés à la pollution atmosphérique, présente plusieurs intérêts :

- prendre en compte dans la modélisation l'ensemble des retards pouvant intervenir dans le risque à court terme ;
- identifier la part contributive respective des différents retards dans le risque de survenue de l'événement sanitaire ;
- identifier les différences éventuelles de cinétique exposition/risque entre les différentes villes, les différents polluants et les différents indicateurs sanitaires ;
- permettre l'estimation d'un RR combiné global plus proche de la réalité.

Choix d'une analyse par des modèles mono-polluant

Il est communément admis qu'un modèle statistique est meilleur si on y inclut l'ensemble des variables explicatives. Il peut donc paraître surprenant (et les questions et critiques itératives concernant les modèles mono-polluants sont là pour l'attester) que chaque modèle considéré ici ne fasse intervenir qu'un seul polluant, alors que certains auteurs ont récemment publié des résultats reposant sur des modèles multi polluants [13-16]. L'objectif d'un modèle multi polluants est d'estimer le risque spécifiquement associé à chacun des indicateurs de pollution, d'estimer le risque du (des) mélange(s) de polluants et de tester des interactions éventuelles entre indicateurs de pollution. La réalité de l'exposition est, en effet, celle d'un mélange de polluants.

En fait, les polluants mesurés ne sont que les traceurs de nombreuses autres substances, mesurées ou non, impliquées dans la pollution atmosphérique. Ainsi, un ensemble de chaînes de réactions complexes relie les polluants entre eux et les coefficients de corrélation élevés observés entre les quelques indicateurs de pollution mesurés en témoigne. Cette forte colinéarité entre indicateurs de pollution rend l'estimation de l'effet propre d'un polluant quasiment impossible. Ainsi, par exemple, le Health Effects Institute (HEI) a réanalysé [17] les résultats de l'étude de Schwartz et Dockery [18] en introduisant cinq polluants dans le modèle : l'association de la mortalité et des PM10 restait statistiquement significative mais d'autres résultats semblaient inexplicables, tel l'effet apparemment protecteur du NO₂. C'est la raison pour laquelle les substances étudiées doivent être considérées comme des indicateurs d'une pollution atmosphérique urbaine globale. Les modèles multi-polluants ont ainsi *a priori* un mode d'approche du problème quelque peu artificiel en l'absence de techniques statistiques plus élaborées qui permettraient de faire face aux problèmes de colinéarité entre les différents polluants présents. L'étude NMMAPS [10, 11] a cependant permis, en considérant un ensemble de régions caractérisées par des concentrations contrastées en niveaux de polluants et des corrélations spatio-temporelles diverses entre ces concentrations de polluants, d'asseoir les modèles multi-polluants (PM10 et deux autres polluants) sur des bases plus solides.

Intérêt de l'approche multi centrique

Dès sa conception, ce programme a adopté une approche multi centrique. Le premier objectif était d'inclure un ensemble de villes de moyenne importance et contrastées sur le plan géographique, climatique, socio-économique, ainsi que sur le plan sanitaire (maladies chroniques spécifiques à une région, etc.). Il s'agissait d'identifier d'éventuelles différences significatives entre ces différentes villes quant au risque de la pollution atmosphérique sur les indicateurs de santé [1].

Outre cet intérêt épidémiologique existe un intérêt statistique. En effet, les villes choisies sont d'importance moyenne et le nombre journalier d'événements sanitaires, en particulier le nombre de décès, est faible, ne dépassant pas quelques unités (en dehors de la zone parisienne). Il était alors prévisible qu'à l'échelle de chaque ville, les associations pourraient ne pas être statistiquement

significatives uniquement en raison d'un manque de puissance. Par ailleurs, la puissance de l'analyse pouvait être également diminuée par la (mauvaise) qualité des données. L'approche multicentrique et l'analyse combinée des résultats a permis d'augmenter cette puissance, de mettre ainsi en évidence de façon plus nette les effets des polluants sur les indicateurs sanitaires et de contrôler la variabilité aléatoire pouvant exister entre les villes en dépit d'une homogénéité des risques entre les villes.

Les risques relatifs estimés par l'analyse combinée sont ainsi vraisemblablement plus proches des risques relatifs « réels » que ceux estimés sur une seule zone urbaine. Il est donc plus pertinent d'appliquer le risque relatif combiné aux données locales d'exposition pour estimer, dans chaque ville, l'impact sanitaire attribuable à la pollution atmosphérique. C'est ce qui a été fait pour les deux phases du PSAS-9. Cependant, notamment dans le cadre du projet APHEIS, cette approche a pu être affinée selon qu'il existe une hétérogénéité ou pas entre les résultats locaux. Lorsque les résultats sont homogènes entre les villes (ce qui est le cas le plus fréquent, ici), le RR combiné estimé par un modèle à effet fixe semble être le meilleur estimateur du RR local « réel ». Par contre s'il existe une hétérogénéité, le RR combiné estimé par un modèle à effet aléatoire prenant en compte la variance inter villes peut être éloigné du RR local « réel » si l'hétérogénéité est très forte. Dans ce cas, il peut être intéressant de calculer un RR combiné ajusté pour chacune des villes.

8.3. Validité des résultats

La validité des résultats concerne la «réalité» des observations épidémiologiques [19]. Il s'agit de vérifier que les relations statistiques mises en évidence ne sont pas uniquement le fait de variations aléatoires, de biais ou d'artefacts de modélisation.

8.3.1. Les variations aléatoires

Les variations aléatoires qui peuvent être observées dans une série temporelle concernent la précision des estimations et peuvent augmenter la variance des risques relatifs (RR) estimés [20]. Cette inflation de la variance expose au risque de rejeter à tort l'existence d'une association entre la pollution atmosphérique et l'indicateur sanitaire alors que celle-ci existe réellement. Cela se traduit donc par une absence de significativité mais sans pour autant modifier l'estimation de la relation entre la pollution atmosphérique et l'indicateur sanitaire.

Plusieurs auteurs rapportent que la part aléatoire des variations d'une série temporelle est liée à la longueur des séries analysées et au compte journalier d'événements sanitaires étudiés [20-24]. Lors de la phase I du programme, nous avons effectivement constaté que les intervalles de confiance des RR estimés dans chacune des zones d'étude étaient d'autant plus larges que la période d'étude était courte et que le compte journalier moyen d'événements sanitaires était faible. C'était notamment le cas pour la mortalité respiratoire pour laquelle le nombre de décès journaliers analysés était de l'ordre de l'unité [1]. L'allongement des séries de données de mortalité lors de cette deuxième phase et le fait que chaque indicateur d'exposition soit disponible sur un nombre plus important de villes ont permis d'obtenir des résultats qui sont en général plus robustes et plus précis.

De plus, certains auteurs ont suggéré que la largeur des intervalles de confiance observés pouvait être liée au nombre de stations utilisées pour construire les indicateurs d'exposition ambiante [22]. Lors de cette deuxième phase, du fait de la restructuration des réseaux, le nombre de capteurs pris en compte était en général plus important, ce qui a pu contribuer en partie à une diminution de l'intervalle de confiance des RR estimés.

8.3.2. Les biais

«Il y a biais si une estimation de l'association entre une maladie et un facteur de risque diffère systématiquement de la vraie valeur» [25]. Classiquement, en épidémiologie, on distingue trois types de biais [26] : les biais de sélection, les biais d'information, les biais liés à la prise en compte insuffisante des facteurs de confusion.

8.3.2.1. Les biais de sélection

Les biais de sélection interviennent lors de la conception de l'étude et sont liés à la manière dont la population d'étude a été sélectionnée, cette dernière devant être représentative de la population exposée.

Les critères de sélection de la population étudiée pour estimer l'impact de la pollution atmosphérique sur la mortalité, ont été largement discutés lors de la première phase (cf. chapitre 6) et sont rappelés brièvement [1]. La zone d'étude devait correspondre à une zone géographique où l'exposition à la pollution était homogène et dans laquelle séjournait une population susceptible d'être hospitalisée dans les établissements publics participant à l'étude. Dans un premier temps, une zone définie selon les critères décrits au chapitre 2 a été retenue, la population résidente constituant la population d'étude. Dans un deuxième temps, selon les configurations locales, la population non-résidente mais séjournant dans cette zone au cours de la journée a été incluse en élargissant la zone aux communes de résidence de cette population. Il est possible que la part de la population active soit plus importante dans ces communes périphériques avec proportionnellement une part moins importante de personnes âgées par rapport au reste de la zone. Sous l'hypothèse que les populations de personnes âgées constituent des populations plus «sensibles» aux polluants atmosphériques, les risques relatifs (RR) qui ont été observés dans cette étude peuvent avoir sous-estimé l'impact réel de la pollution atmosphérique. Néanmoins, le raisonnement inverse peut être tenu vis-à-vis des enfants, classiquement plus nombreux dans les zones périphériques à forte population active. Au total, on ne peut garantir, sur une agglomération, une homogénéité démographique parfaite.

Si l'on s'intéresse aux admissions hospitalières dans les établissements publics ou participant au service public, les résultats sont représentatifs de la proportion de la population ayant accès à ces structures de soins. Les personnes n'ayant pas de couverture sociale, celles qui sont admises dans les établissements militaires ou privés ne sont pas incluses dans la population étudiée. La généralisation de la couverture sociale dans notre pays a permis une meilleure accessibilité aux soins. Par contre, les pratiques médicales peuvent être variables selon les villes et la fréquence du recours à l'hospitalisation peut être différente pour des pathologies identiques et de même niveau de gravité. De plus, il peut exister un biais de sélection concernant la population qui a accès aux établissements de soins privés. Il est classique de penser que les catégories socio-économiques moyennes et aisées ont plus fréquemment recours à ce type d'hospitalisation que les catégories défavorisées. S'il existait une répartition différente des pathologies respiratoires et cardiovasculaires entre ces deux sous-groupes de population, cela conduirait à un biais de sélection. L'implantation du PMSI dans les établissements privés devrait permettre de contrôler ce biais par l'obtention de données de morbidité hospitalière plus représentatives de l'ensemble de la population.

8.3.2.2. Les biais d'information

Les biais d'information ou de classement interviennent dans le recueil des données. Ils sont liés aux erreurs de mesure de l'exposition et/ou de l'état de santé.

Indicateurs de mortalité

Les erreurs de classement peuvent être liées au fait que les causes de décès sont encore renseignées de façon imprécise dans les certificats de décès par des praticiens qui peuvent consi-

dérer cet exercice comme une formalité purement administrative d'une part, et que le diagnostic différentiel entre certaines pathologies n'est pas toujours aisé d'autre part [27]. L'indicateur de mortalité totale est *a priori* peu influencé par ces erreurs de classement. En revanche, il n'en est pas forcément de même avec les données de mortalité spécifique, respiratoire et cardio-vasculaire. En effet, les relations entre les affections cardiaques et respiratoires sont complexes et les symptômes liés à certaines pathologies cardiaques et respiratoires peuvent être assez semblables favorisant une confusion possible entre les deux types de pathologies [28]. De plus, une infection respiratoire aiguë peut être à l'origine d'une décompensation cardiaque chez un sujet présentant une insuffisance cardiaque chronique. Schwartz a d'ailleurs montré que les jours de forte pollution, les décès de causes cardio-vasculaires avaient souvent une composante respiratoire associée [29].

De ce fait, il n'est pas impossible qu'un certain nombre d'erreurs de classement puissent survenir lors de la déclaration de la cause du décès par le médecin. Néanmoins, on peut estimer que les erreurs de déclaration et/ou de codage se répartissent de manière homogène entre la mortalité cardiaque et respiratoire et, en tout état de cause, ces erreurs sont indépendantes des variations de la pollution atmosphérique.

Indicateurs de morbidité hospitalière

Le PMSI est avant tout un outil médico-économique destiné à évaluer l'activité hospitalière et à moduler l'allocation des ressources budgétaires aux différents établissements de soins, au sein d'une région [30]. De ce fait, beaucoup d'études rapportées dans la littérature sont des études d'évaluation médico-économique de certaines pratiques [31-34]. Cet outil n'a donc pas été construit dans l'optique d'une utilisation à des fins épidémiologiques. Les études de ce type sont plutôt menées à partir de données fournies par des systèmes de recueil spécifiques tels que les registres ou des bases de données développées à l'échelle d'un service hospitalier. Pour certaines analyses néanmoins, les cas correspondant à la pathologie étudiée sont sélectionnés à partir des bases hospitalières du PMSI, le recueil des données nécessaires à l'étude se faisant ensuite à partir du dossier du patient [35, 37]. Peu de travaux font appel aux données du PMSI pour construire un indicateur sanitaire et aucune, à notre connaissance, sur la problématique air et santé. A cet égard, le présent travail a une valeur exploratoire vis-à-vis des utilisations épidémiologiques du PMSI. Une étude épidémiologique a été menée en Bretagne afin d'évaluer le taux de suicide à partir des systèmes d'informations hospitaliers sur les tentatives de suicides [38]. L'auteur conclue que l'utilisation du PMSI pour des études épidémiologiques hospitalières est possible à condition de définir et de mettre en place des référentiels de codage précis à l'échelon local voire national, d'obtenir une bonne exhaustivité par service et de mettre en place un système d'information hospitalier permettant le chaînage des séjours entre établissements. Une étude récente a permis d'évaluer la prévalence du mésothéliome et des cancers de la plèvre liés à l'amiante à partir des bases de données PMSI nationales publiques et privées [39]. Le manque de précision des données socio-démographiques a rendu difficile la recherche et l'élimination des doublons. L'auteur estime que ses résultats sont sous estimés car certains séjours ont pu être supprimés à tort. Les taux de prévalence sont cependant très supérieurs à ceux estimés habituellement.

En ce qui concerne les admissions hospitalières, il peut exister des biais liés à un défaut d'exhaustivité, à la qualité et à la fiabilité des données ou à la définition des indicateurs.

La validité des données du PMSI nécessite de recueillir des informations concernant la totalité des courts et moyens séjours d'un centre hospitalier. Le taux d'exhaustivité est un des indicateurs permettant d'évaluer la qualité du PMSI. Idéalement il devrait être égal à 100 %, mais ce taux est d'autant moins bon que l'implantation du PMSI est plus récente. Si l'exhaustivité est médiocre cela peut introduire un biais lors de la sélection de données. Par ailleurs, ce taux d'exhaustivité peut être proche de 100 % à l'échelle de l'hôpital et beaucoup plus faible dans un service en particulier. Si

ce taux d'exhaustivité est plus faible en service de cardiologie par exemple, cela entraînera une sous estimation du nombre d'admissions pour pathologie cardio-vasculaire et donc par conséquent un manque de puissance de l'analyse.

La qualité des données est en grande partie liée aux pratiques de codage qui peuvent être différentes d'un établissement à l'autre, et donc d'une ville à l'autre, malgré des règles établies au plan national. En effet, ces règles ne sont parfois pas interprétées de la même façon par un médecin clinicien et par un médecin travaillant dans un DIM. La plupart des études s'intéressant à la qualité du codage analysent les erreurs qui peuvent avoir un impact en terme économique. Ainsi l'évaluation de la qualité du codage des résumés de sortie standardisés (RSS) est basée principalement sur le pourcentage d'erreurs de classement en Groupe Homogène de Malade qui peuvent aboutir à une modification (sous estimation en général) du nombre de points ISA (Indice Synthétique d'Activité) et donc du budget de l'établissement. Vergnon faisait état de 32 % d'erreurs de classification en GHM et de 40 % dans le codage du diagnostic principal en 1998 [40]. Cauvin dans une étude menée en 1997, sur la base de données inter-CHU rapporte des erreurs de classification variant de 8 % à 44 % selon les établissements, le taux moyen étant de 25 % [41]. Ces chiffres sont proches de ceux retrouvés dans la littérature concernant certains systèmes d'informations hospitaliers mis en place à l'étranger notamment aux Etats Unis, les taux d'erreurs en GHM variant de 15 à 37 % et le taux d'erreurs en diagnostic principal variant de 9 à 43 % [42]. Cependant la mise en place, depuis 1995, de contrôles de qualité internes et externes a permis une amélioration de la qualité du codage entraînant une diminution du taux d'erreur [43]. Plus récemment, une étude a permis d'évaluer les résultats de contrôles de qualité ponctuels et ciblés sur certaines pathologies ou certaines pratiques. Les auteurs estiment que ces contrôles, venant en complément des contrôles aléatoires, permettent d'améliorer le taux d'erreurs de classement en GHM et la qualité épidémiologique des données du PMSI [44]. Cependant, l'impact de ce défaut de qualité des données dans les études épidémiologiques ne peut être actuellement établi.

Pour la plupart des auteurs, la première cause de discordance de codage concerne le choix du diagnostic principal. Les erreurs sont dues soit à une mauvaise hiérarchisation des diagnostics, soit à un codage imprécis ou enfin au choix d'un code ne correspondant pas à la définition et aux règles de codage du diagnostic principal. En général, les taux d'erreurs semblent plus élevés en médecine qu'en chirurgie car la complexité des séjours et la fréquence des cas de pathologies multiples chez un même patient rendent la hiérarchisation des diagnostics plus difficile [40, 45, 46]. Des erreurs concernant le codage des diagnostics associés sont aussi rapportées, le nombre de diagnostics associés étant généralement faible du fait d'un certain nombre d'omissions. Ces erreurs de codage concernant les diagnostics peuvent entraîner une sous estimation ou une surestimation d'un indicateur construit à partir des diagnostics principaux et associés sans qu'il soit possible de chiffrer précisément l'importance de cette erreur si l'on ne dispose pas d'un système de référence. Ces erreurs paraissent plus fréquentes : 1) en cas de polyopathologies notamment pour les personnes âgées ou les malades hospitalisés en réanimation, 2) pour des pathologies difficiles à différencier comme, par exemple, la bronchite aiguë, les infections respiratoires et les complications infectieuses de bronchite chronique, 3) pour les suspicions diagnostiques car certaines suspicions d'infarctus du myocarde, par exemple, qui ne se confirment pas ultérieurement peuvent être codées infarctus constitué du fait de l'absence de mise à jour du dossier clinique, 4) pour certains symptômes comme les douleurs thoraciques, qui peuvent relever de la pathologie cardiaque mais être aussi liés à un problème digestif ou d'anxiété.

En pratique, l'analyse de données relativement agrégées permet en partie de s'affranchir de l'hétérogénéité liée aux pratiques de codage [47]. Dans le cadre du PSAS-9, la construction d'indicateurs globaux de pathologie respiratoire ou de pathologie cardiovasculaire excluant les symptômes, permet de contrôler les erreurs de classification à l'intérieur de chacun des grands types de pathologies. De plus, on peut penser que si des erreurs de codage existent, elles sont indépendantes des variations journalières des niveaux de pollution atmosphérique. Ces erreurs sont de type non diffé-

rentiel et elles tendraient plutôt à sous estimer la relation entre la pollution atmosphérique et la morbidité hospitalière.

En ce qui concerne la définition des indicateurs, alors que dans la littérature une association est fréquemment observée entre les niveaux de pollution atmosphérique et les admissions hospitalières en urgence pour motifs cardio-respiratoires, il n'est pas possible, à partir du PMSI, de recueillir de façon spécifique les admissions en urgence puisque le caractère programmé ou non de l'hospitalisation et la pathologie qui a motivé l'admission ne sont pas précisés en clair.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'études françaises permettant d'évaluer la fréquence du codage du motif d'admission d'une part, et la concordance, selon les pathologies, entre motif d'admission et diagnostic principal d'autre part. Les données de la littérature étrangère ne permettent pas toujours d'effectuer des comparaisons : aux Etats-Unis, par exemple le diagnostic principal est l'affection qui a motivé l'admission à l'hôpital [48] alors qu'en France, le diagnostic principal codé à la fin du séjour hospitalier correspond à la pathologie ou la prise en charge qui a mobilisé le plus de ressources.

Nous avons donc été amenés à étudier deux types d'indicateurs, l'un construit à partir des diagnostics principaux (indicateur DP) et l'autre à partir des diagnostics principaux et/ou associés (indicateur DPDA). Le premier indicateur a été analysé dans les neuf villes et des analyses de sensibilité sur le deuxième indicateur ont été menées pour quatre villes. La prise en compte des diagnostics associés dans la construction des indicateurs d'admissions hospitalières conduit à une augmentation de la variance de l'indicateur sanitaire mais aussi à une augmentation significative du compte journalier d'événements sanitaires. Les risques relatifs estimés à partir des deux indicateurs sont particulièrement homogènes pour l'indicateur pathologies respiratoires chez les moins de 15 ans. Ils sont plus hétérogènes pour les autres indicateurs, notamment pour la tranche d'âge des 65 ans et plus, mais les résultats ne montrent pas de biais systématique dans le sens d'une surestimation ou d'une sous estimation de la relation. Par contre le gain de puissance résultant de l'analyse de l'indicateur DPDA permet d'obtenir une estimation des RR plus précise.

Si l'on tient compte des différentes sources de biais, on peut penser que les indicateurs construits chez les plus de 64 ans sont plus fréquemment entachés d'erreurs du fait d'une polypathologie fréquente dans cette population, d'erreurs de diagnostic et de la difficulté à différencier les admissions en urgences des admissions programmées pour faire un bilan de routine réalisé plus fréquemment à l'hôpital pour des raisons pratiques. A l'inverse l'indicateur pathologie respiratoire chez les moins de 15 ans semble être le moins biaisé puisque les enfants sont plutôt hospitalisés en urgence pour des pathologies précises et uniques.

Indicateurs d'exposition

Dans les études temporelles, le principe de l'analyse suppose que, chaque jour, tous les individus de la population sont exposés, en moyenne, aux mêmes niveaux de pollution atmosphérique. L'hypothèse est que les mesures enregistrées par un réseau de surveillance constituent une estimation non biaisée de la moyenne des expositions individuelles [49]. En pratique, pour chaque polluant atmosphérique, cela se traduit par l'utilisation de la moyenne arithmétique des valeurs journalières enregistrées par différentes stations de mesure homogènes dans le temps et dans l'espace [49, 50]. Dans notre étude nous avons, comme pour la première phase, construit des indicateurs d'exposition ambiante en sélectionnant tout d'abord les stations urbaines (suburbaines pour l'ozone). L'ADEME ayant en 1998 édicté des critères nationaux de classification des stations de mesure, une meilleure harmonisation entre les zones d'étude a été obtenue [51]. Nous avons ensuite retenu les stations dont les mesures étaient suffisamment bien corrélées entre elles ($r \geq 0,60$) et pour lesquelles les interquartiles se recoupaient. Cette stratégie a été largement discutée dans le rapport de la phase I [1].

Même si l'homogénéité des niveaux de pollution sur une zone donnée est respectée, la question est de savoir si le recours à un indicateur d'exposition ambiante permet d'estimer le niveau «réel» d'exposition de la population à la pollution atmosphérique : la moyenne des expositions ambiantes est-elle bien corrélée à la moyenne des mesures individuelles ? Cette question fait l'objet d'un débat dans la littérature scientifique. Pour certains auteurs, les indicateurs d'exposition utilisés dans les études temporelles représentent imparfaitement l'exposition réelle. Ils font état du faible niveau de corrélation entre ces indicateurs et les mesures individuelles. Spengler rapporte des corrélations de 0,07 entre mesures individuelles et mesures ambiantes de particules [52]. Wallace dans une publication récente trouve une corrélation de l'ordre de 0,48 pour les PM10 [53]. La variabilité importante de cette corrélation est attribuée à différents facteurs (facteurs climatiques et saisonniers, caractéristiques socio-démographiques, sources de pollution intérieure, exposition professionnelle, tabagisme etc.) [54-62].

D'autres auteurs sont en désaccord avec ces arguments. Dans toutes les études citées précédemment, les corrélations ont été étudiées de manière «transversale», c'est-à-dire sans étudier la corrélation dans le temps entre les données mesurées au niveau individuel et les mesures ambiantes. Or, la question n'est pas de savoir si un jour donné l'indicateur d'exposition est corrélé à chacune des mesures individuelles mais de savoir si les variations journalières de l'indicateur d'exposition ambiante sont corrélées aux variations journalières des valeurs mesurées au niveau individuel (corrélation intra-individu). Un certain nombre de travaux sur les particules menés aux Pays-Bas [63-66] rapportent des corrélations dans le temps élevées entre les mesures individuelles et les mesures ambiantes pour des groupes d'enfants ou d'adultes. La médiane des coefficients de corrélation est de 0,63 pour le groupe d'enfants et 0,50 chez les adultes alors que les coefficients de corrélation transversale sont respectivement de 0,28 et 0,34. Ce résultat est encore plus élevé, de l'ordre de 0,70, si les groupes étudiés sont restreints aux personnes « non fumeur » ou non exposées au tabagisme passif. Récemment, Janssen a publié une étude sur un groupe de personnes âgées atteintes de maladies cardio-vasculaires et dont les résultats confirment les précédents [67]. Les corrélations entre les mesures individuelles et les mesures ambiantes de particules fines sont de 0,76 et 0,79, suivant la ville et de 0,93 et 0,81 si l'on s'intéresse aux coefficients d'absorption.

Certains auteurs mettent en avant le fait que la population urbaine passe 80 à 90 % de son temps à l'intérieur des locaux. Comme la pénétration des polluants à l'intérieur des bâtiments est faible, l'estimation de l'exposition serait surestimée par rapport à l'exposition évaluée par des mesures individuelles. Cependant, concernant les particules fines, la distribution spatiale des concentrations sur une zone urbaine semble être relativement homogène et le coefficient de pénétration à l'intérieur des locaux serait proche de 1 ce qui implique une meilleure corrélation entre les valeurs intérieures et extérieures [68, 69]. Bien que les études publiées s'intéressent essentiellement aux particules fines et à certains marqueurs du trafic automobile, elles apportent des arguments solides sur la validité de recourir à des indicateurs d'exposition ambiante dans les études temporelles.

Les conséquences des erreurs de mesure de l'exposition sur l'estimation de l'association sont également débattues. Classiquement, du fait de la nature probablement non différentielle des erreurs de mesure, la force de l'association ne peut être que sous estimée.

Cette position est remise en cause par certains auteurs [54-56, 70]. En effet, dans le cas de figure où un même niveau d'exposition est attribué à tous les individus d'une population (comme dans le cas des études temporelles) et que les vraies expositions individuelles (qui sont inconnues) sont supposées varier aléatoirement autour de ce niveau et avoir une moyenne égale à ce niveau (qui est l'hypothèse faite dans les études temporelles), alors les erreurs de mesure ne sont pas de type «classique» mais sont de type Berkson [71, 72]. Pour certains auteurs, il n'est pas possible de prédire ni de savoir dans quel sens le biais lié aux erreurs de mesure peut influencer le résultat. Pour d'autres, lorsqu'une association est estimée à partir d'une régression de Poisson (comme dans les études temporelles), ce type d'erreur ne biaise pas (ou peu) l'estimation de cette association mais, en revanche, conduit à une

imprécision de celle-ci (i.e. augmentation de l'intervalle de confiance) [57]. Le risque est alors de conclure à l'absence d'association alors que celle-ci existe réellement. Cependant, la moyenne des expositions individuelles n'est probablement pas strictement égale à l'estimation obtenue à partir des mesures ambiantes de la pollution atmosphérique. Cette erreur «classique» qui s'additionne à l'erreur de type Berkson conduirait, selon Armstrong, à sous estimer la force réelle de l'association [71]. C'est la position de Zeger qui a proposé un cadre conceptuel pour modéliser l'impact des erreurs de mesure de l'exposition sur l'estimation des relations polluant-mortalité, dans les études de séries temporelles. La différence entre l'exposition personnelle moyenne de la population et l'exposition mesurée sur des stations de mesure extérieures peut-être une source de biais substantielle qui conduit à sous-estimer le risque relatif [73]. Dominici a étudié cette source de biais, en incorporant cinq jeux de données sur les relations exposition personnelle/exposition ambiante dans un modèle hiérarchique qui analyse l'impact des particules en suspension sur la mortalité. Leurs résultats empiriques montrent que l'erreur de mesure conduit effectivement à sous estimer le risque relatif [74].

8.3.2.3. Les biais de confusion

Les biais de confusion sont dus à la présence d'un tiers facteur lié à la fois à l'exposition et à la maladie. Certains de ces tiers facteurs peuvent jouer un rôle d'effet modificateur si la liaison entre l'exposition et la maladie varie en fonction de ce facteur.

Dans les études temporelles, les unités d'observation ne sont pas des individus mais des unités de temps (ici des jours). De ce fait, il faut donc envisager non seulement les tiers facteurs qui pourraient intervenir au niveau individuel mais aussi les facteurs de confusion qui dépendent du temps.

Facteurs de confusion individuels

Dans le cadre des études temporelles, la population d'étude peut être considérée comme «*son propre témoin*» dans l'analyse des variations journalières des indicateurs de santé [75-78]. En effet, un ensemble d'individus est étudié sur une période de quelques années pendant laquelle de nombreux facteurs individuels (âge, sexe, catégorie socio-professionnelle) peuvent être considérés comme constants en moyenne. De même, le lieu de résidence, l'exposition dans l'habitat ou en milieu de travail, les modes alimentaires, les activités physiques, le tabagisme actif ou le tabagisme passif etc., n'influencent pas la relation étudiée puisqu'ils ne sont pas liés aux variations journalières des niveaux de pollution [76, 77]. Par contre si la durée de la période l'étude était très allongée, il faudrait prendre en compte l'évolution de la sensibilité de la population [19].

Cependant les facteurs individuels peuvent avoir un effet modificateur, la relation entre la pollution et l'indicateur sanitaire n'étant pas la même dans les différentes strates de ces facteurs. Schwartz, dans une étude récente sur dix villes américaines, met en évidence une force de la relation différente selon le sexe, les femmes ayant un pourcentage d'augmentation de risque plus élevé [79].

Facteurs de confusion temporels

Si les facteurs de confusion individuels sont contrôlés par le schéma d'étude lui-même, il existe des facteurs de confusion temporels tels que les variations temporelles à long terme, saisonnières et hebdomadaires qui peuvent biaiser les estimations de la relation avec la pollution atmosphérique [77, 19]. Modéliser le temps revient à contrôler tous les facteurs connus ou inconnus qui, par leurs variations temporelles, sont susceptibles de biaiser la relation. Différentes méthodes ont été successivement utilisées pour prendre en compte ces variations temporelles dans l'analyse. Les modèles ARIMA ne sont pas adaptés car ils contrôlent les variations à long et moyen termes par l'introduction de variables à court terme alors que c'est l'effet à court terme qui est justement analysé. Les modèles utilisés dans APHEA I, s'appuyant sur des fonctions de lissage trigonométriques, ne permettent pas de contrôler suffisamment la saisonnalité. Cet aspect ainsi que son impact sur

l'estimation de la relation est présentée dans une récente ré-analyse des données de la première phase d'APHEA [80]. En l'état actuel des connaissances, la méthode d'analyse basée sur des modèles GAM utilisant des fonctions de lissage non ou semi-paramétriques est celle qui permet le meilleur contrôle des variations temporelles, notamment pour les séries d'admissions hospitalières qui présentent des variations irrégulières [78, 19].

Un cas particulier est la prise en compte des variations saisonnières. S'il existe une forte tendance saisonnière dans les niveaux de pollution, comme c'est le cas pour l'ozone, les coefficients du polluant sont biaisés. Dans notre étude, l'effet de la saison sur l'ozone a été contrôlé en introduisant une interaction entre le polluant et la saison. D'autres auteurs donnent des résultats par saison [81]. Concernant l'analyse de la mortalité, pour la deuxième phase d'ERPURS et APHEA [23, 24], les estimations de risques sont plus élevées pendant la période estivale. Pour d'autres études, les résultats sont plus élevés pendant la période hivernale [82]. La stratification sur la saison entraîne donc une plus grande hétérogénéité dans les résultats parce que la signification des variables est différente suivant les saisons d'une part, et que la diminution de la taille de la série implique une plus grande variabilité des indicateurs d'autre part. De plus d'après Dockery et Schwartz [83], la stratification par saison peut aboutir à une surmodélisation [19].

Facteurs météorologiques

Les variables météorologiques constituent également des facteurs de confusion potentiels dans l'étude de la relation à court terme entre la pollution atmosphérique et la mortalité ou les admissions hospitalières [84-86]. En effet, un jour donné, les concentrations ambiantes dépendent fortement des conditions météorologiques qui conditionnent à la fois les émissions et les phénomènes de dispersion atmosphérique. Parallèlement, il est démontré que certaines situations météorologiques influencent l'état de santé et notamment, la mortalité [87]. La relation entre le taux de mortalité et la température est, le plus souvent, caractérisée par une courbe en forme de U, les fortes chaleurs et les périodes très froides étant reliées à un nombre plus élevé de décès.

La prise en compte des facteurs météorologiques repose sur deux types d'approches. Dans un premier cas, l'analyse est restreinte aux jours où la température est inférieure ou supérieure à un certain niveau [88, 89]. Dans le deuxième cas, l'analyse est ajustée sur un certain nombre de variables météorologiques. Cette seconde méthode a été mise en œuvre dans notre étude en modélisant les facteurs météorologiques avec des fonctions de lissage non paramétriques et en prenant en compte différentes interactions entre les variables météorologiques.

Les variables météorologiques les plus souvent utilisées lors de la modélisation sont la température et l'humidité relative. Dans notre étude nous avons introduit l'humidité relative minimale et deux termes de température ; la température minimale permettant de contrôler les effets des fortes chaleurs et la température maximale décalée permettant de contrôler les effets des températures basses. Certains auteurs ont suggéré que la prise en compte uniquement de la température et de l'humidité ne permettait pas de contrôler correctement l'effet des facteurs météorologiques sur la mortalité [54]. En revanche, Pope et al ont montré que la prise en compte de variables indicatrices correspondant à dix-neuf situations météorologiques construites par analyse en composantes principales et classification hiérarchique (synoptic weather modeling) à partir de sept variables météorologiques (température, point de rosée, visibilité, couverture nuageuse, pression atmosphérique, vitesse et direction du vent) ne conduisait pas à des résultats différents concernant l'estimation des relations entre les particules et la mortalité comparés à ceux obtenus par modélisation à l'aide de fonctions non paramétriques de la température et de l'humidité relative [90].

Samet et al estiment que la prise en compte des conditions météorologiques, quelle que soit l'approche utilisée pour les modéliser, ne modifie pas ou peu l'estimation des relations entre la pollution atmosphérique et la mortalité [91]. Par ailleurs, le fait que les relations soient retrouvées dans plusieurs pays contrastés sur le plan climatique et soient similaires malgré les méthodes différentes

de modélisation utilisées, est un argument en faveur d'une relation propre entre la pollution atmosphérique, notamment particulaire, et la mortalité ou la morbidité.

8.3.2.4. La modélisation

Choix du modèle et analyses de sensibilité

Dans les études temporelles, la variable sanitaire est un compte journalier d'événements relativement faible par rapport à la taille de la population étudiée et la plupart des analyses publiées prennent en compte cette particularité en appliquant une régression de Poisson. Les études les plus récentes, basées sur des modèles GAM, permettent d'explorer les relations sans *a priori* sur la forme de ces dernières. Certains auteurs [22, 92] ont fait des analyses de sensibilité en comparant différentes méthodes de régression et trouvent des résultats comparables à ceux obtenus avec les régressions de Poisson ce qui est un élément en faveur de la validité et de la robustesse des résultats.

Prise en compte de l'auto-corrélation des données

Les données sanitaires journalières sont caractérisées par une forte auto corrélation car les données ne sont pas indépendantes d'un jour à l'autre. En général la prise en compte des facteurs de confusions temporels et météorologiques permet de contrôler efficacement les auto corrélations des indicateurs sanitaires notamment pour les données de mortalité. Ce n'est pas toujours le cas pour les données d'admissions hospitalières car certains facteurs de confusion sont liés au fonctionnement même des établissements de soins. Ce phénomène doit alors être contrôlé par l'introduction d'un terme auto régressif dans le modèle, ce qui a été fait dans notre étude. En effet, la persistance d'une auto corrélation des résidus peut entraîner une sur ou une sous estimation, selon le sens positif ou négatif de auto corrélation, de la variance des coefficients.

8.4. Causalité

Dans le rapport de la phase I, la question de la causalité avait été abordée et les huit critères de causalité définis par Hill avaient été discutés un par un [1, 93]. Néanmoins, les connaissances dans ce domaine ont évolué rapidement et une mise à jour a paru nécessaire. L'établissement de la causalité de la relation entre pollution atmosphérique et santé est aujourd'hui un enjeu de santé publique en raison de son importance en terme de décision. Les différents critères de causalité sont présentés dans le tableau 8.6 ainsi que leur signification en termes épidémiologiques, leur niveau d'exigence pour l'établissement de la causalité et leur application dans le champ de la pollution atmosphérique.

8.4.1. Force des associations

Ces dernières décennies, de nombreux travaux épidémiologiques se sont intéressés à l'association à court terme entre l'exposition à la pollution atmosphérique et divers indicateurs sanitaires. Comme le plus souvent en santé environnementale, les risques relatifs observés dans le cadre de la pollution atmosphérique sont faibles et cela quels que soient les indicateurs sanitaires étudiés. Cependant, il faut rappeler que ces études portent sur des populations pour lesquelles les conditions d'exposition sont celles d'une exposition environnementale chronique à de relativement faibles niveaux mais touchant tous les individus. Dans ce contexte, les risques faibles ainsi estimés sont représentatifs d'effets observables en population générale. De plus, si un risque élevé plaide en faveur d'une relation causale, un risque faible ne doit pas faire réfuter, à lui seul, l'hypothèse de causalité [93].

8.4.2. Constance des résultats

Pour que des résultats soient constants, ils doivent être obtenus par des méthodes d'études et des équipes différentes, dans des lieux, des circonstances et à des moments différents. Les nombreuses études basées sur le schéma des études temporelles, mais réalisées sur les quatre continents, rapportent les mêmes associations entre les niveaux journaliers de pollution atmosphérique et le nombre journalier de décès [4, 94-97]. Plus récemment, en 2000, une étude multicentrique portant sur une vingtaine de villes américaines a utilisé une approche basée sur les méthodes bayésiennes et trouve des résultats identiques [98]. D'autres travaux basés sur le schéma en « crossover » trouvent également des résultats comparables [99, 100]. Ce dernier aspect renforce donc le critère de constance des résultats. Enfin, Schwartz observe une pente identique entre la relation exposition/risque observée lors de l'épisode de pollution historique de 1952 à Londres et la relation exposition/risque observée de nos jours [92].

TABLEAU 8.6. : LES CRITÈRES DE CAUSALITÉ DANS LA RELATION POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET SANTÉ

Critères	Signification	Exigibilité	Pollution atmosphérique
<i>Force de l'association</i>	Grandeur du risque relatif	–	Faibles risques
<i>Constance des résultats</i>	Mêmes résultats observés à partir de différentes méthodes d'étude, d'équipes, de lieux et de circonstances	++	Risques estimés comparables dans la quasi-totalité des études temporelles et les études en case-crossover
<i>Spécificité</i>	L'exposition à un facteur donné entraîne une maladie donnée	–	Critère rarement observé en épidémiologie environnementale
<i>Temporalité</i>	L'exposition précède la maladie	+++	Vérfiée
<i>Relation dose-effet</i>	Gradient entre l'exposition et l'effet	–	Observée
<i>Plausibilité biologique</i>	Relation compatible avec un mécanisme biologique connu	–	Mécanismes de mieux en mieux identifiés, notamment pour les particules.
<i>Cohérence des résultats</i>	L'interprétation causale des résultats n'est pas contradictoire avec les connaissances disponibles	–	Ensemble des résultats cohérents entre eux
<i>Preuves expérimentales</i>	Observations confirmées par des données expérimentales	–	Quasi-absence de données expérimentales en milieu urbain

8.4.3. Spécificité des associations

La notion de spécificité (un agent entraîne un effet) s'applique bien à une situation mono factorielle ou quasi mono factorielle, comme c'est le cas dans le champ des maladies infectieuses. Dans le domaine des maladies liées à des expositions environnementales comme la pollution atmosphérique urbaine, cette situation n'est pratiquement jamais rencontrée. Hill [93] souligne qu'il ne faut pas accorder trop d'importance à ce critère, les maladies multi factorielles étant d'une manière générale plus répandues que les maladies mono factorielles. Dans ce contexte, la spécificité peut être entendue dans un sens plus large que celui du champ des maladies infectieuses où l'on considère que l'exposition entraîne systématiquement la maladie et que la maladie a pour origine systématique l'exposition. En effet, à titre d'exemple, si l'on examine la relation tabac/cancer du poumon, celle-ci est considérée comme causale alors qu'un cancer du poumon peut avoir d'autres causes que le tabac et que le tabac n'entraîne pas systématiquement un cancer du poumon. Enfin, par rapport à la non spécificité des effets vis-à-vis de chacun des indicateurs de pollution atmosphérique, on peut également faire un parallèle avec l'exposition à la fumée de tabac : les associations entre la fumée de tabac et le cancer du poumon ne seraient pas spécifiques si l'on considérait un à un les multiples composants du mélange.

8.4.4. Temporalité des associations

La temporalité représente le critère le plus important de la causalité puisque de toute évidence l'exposition doit précéder l'événement de santé. Les associations que nous avons observées entre les indicateurs de pollution et la mortalité, dans chacune des zones participant au système de surveillance, correspondent à l'exposition du jour de l'événement sanitaire et de la veille. Campbell a recherché un éventuel effet paradoxal (effet précédant l'exposition) et analysé la temporalité entre plusieurs indicateurs de pollution et la mortalité [101]. Il ne trouve pas d'effet paradoxal mais une relation temporelle où le risque persiste plusieurs jours après l'exposition. Le profil temporel de ce risque varie selon l'indicateur de pollution étudié. Schwartz montre également que le risque lié à une journée d'exposition à la pollution atmosphérique sur la mortalité persiste plusieurs jours, jusqu'au 5^{ème} jour [96]. Pour le PSAS-9, les risques relatifs estimés lorsque l'on considère l'effet cumulé sur 0-5 jours sont, le plus souvent, supérieurs à ceux concernant l'effet sur 0-1 jours, comme l'avait déjà noté Thurston [20].

En marge de la question de la causalité, la temporalité exposition/risque dans le domaine de la pollution atmosphérique fait par ailleurs l'objet de nombreuses discussions, notamment sur le fait que le délai d'anticipation des décès associés à la pollution atmosphérique ne serait que de quelques jours chez des personnes très fragiles dont l'espérance de vie était très courte [102-104]. Cet excès de décès serait ensuite compensé par une diminution des décès dans les jours qui suivent. Cet effet, appelé « harvesting effect » ou déplacement de mortalité, a été étudié récemment par plusieurs auteurs. Si cet effet semble expliquer une part, minoritaire, des excès de risques à court terme dans le cas des BPCO [105], ce n'est pas le cas de la mortalité cardio-vasculaire pour laquelle la probabilité de décès ne diminue pas après l'augmentation observée à court terme [106, 107].

8.4.5. Relation exposition/risque

Comme dans la quasi totalité des études temporelles [23, 28, 77, 108-110], nous avons observé l'existence de relations exposition/risque entre les concentrations journalières des indicateurs de pollution et la mortalité quotidienne, et cela quelle que soit la zone d'étude. En recourant à des modèles GAM (Modèles Additifs Généralisés) qui permettent d'ajuster un modèle aux données sans aucune hypothèse *a priori* sur la forme de la relation étudiée, nous avons pu constater que, le plus souvent, ces relations ne s'écartent pas significativement de la linéarité. Comme lors de la première phase du PSAS-9, les relations exposition/risque établies n'ont donc pas permis de mettre en évidence un seuil en dessous duquel, à l'échelle des populations, il n'y aurait pas d'effet. L'interprétation de l'absence de seuil peut être la suivante : si, au niveau individuel, il est probable que des effets surviennent à partir d'un seuil d'exposition (probablement plus élevé chez un adulte jeune et en bonne santé que chez un individu fragilisé par une broncho-pneumopathie chronique), en revanche, à l'échelle d'une population, il paraît impossible de définir un seuil d'exposition en deçà duquel la totalité des individus serait indemne. A cet égard, nos résultats confirment les travaux de Daniels réalisés dans les 20 plus grandes villes américaines [111]. Schwartz [79] montre également une absence de seuil mais soulève l'hypothèse d'une pente de la relation différente selon les niveaux de particules. Enfin, si la similitude des coefficients observés pour l'épisode de Londres en 1952 et ceux observés aujourd'hui plaide également pour l'absence de seuil de la relation, la question de la forme de cette relation n'est pas définitivement tranchée.

8.4.6. Plausibilité biologique

Ce critère, correspondant aux mécanismes étiopathogéniques des effets sanitaires observés, est très fortement lié aux connaissances scientifiques du moment. Certaines hypothèses sur les mécanismes d'action des principaux polluants avaient été présentées dans le rapport de la première

phase [1]. Cependant, ces dernières années, des progrès importants ont été faits notamment dans le domaine des effets cardio-vasculaires et respiratoires.

Les polluants atmosphériques sont capables d'induire une inflammation à différents niveaux des voies aériennes. Ainsi, *in vitro*, de nombreux auteurs ont montré que les particules fines induisent une production, par les cellules épithéliales bronchiques, de radicaux libres et de médiateurs de l'inflammation [112-114]. Chez l'homme, un accroissement de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires après exposition aux particules diesel a été démontré par Diaz-Sanchez [115]. Salvi confirme cette réponse inflammatoire chez des sujets exposés à de fortes concentrations en particules ($300 \mu\text{g}/\text{m}^3$) pendant une heure et met également en évidence un effet systémique (élévation des polynucléaires neutrophiles) [116]. La taille des particules semblerait jouer un rôle dans l'intensité de la réponse inflammatoire [117]. Enfin, dans leurs travaux, Pekkanen [118] et Peters [119] observent une association entre l'exposition aux particules et, respectivement, le taux de fibrinogène sanguin dans une population adulte masculine et le taux de protéine C réactive.

Les propriétés oxydantes des PM10 ont été démontrées au niveau pulmonaire [120]. Chez l'animal sain, les PM10 produisent une inflammation pulmonaire avec des preuves de stress oxydatif [121]. Mac Nee a émis l'hypothèse selon laquelle les PM10 auraient un effet systémique [113]. Il montre que les particules de carbone ultrafines et les PM10 entraînent une inflammation locale du poumon, une augmentation de la perméabilité épithéliale et donc un stress oxydatif. Ce rôle du stress oxydatif dans les pathologies cardio-vasculaires a été confirmé par des études expérimentales et cliniques [122]. Des travaux récents ont mis en évidence une association entre les niveaux ambiants de particules et une réduction du rythme cardiaque [123, 124]. Gold confirme ces résultats et montre que l'augmentation des niveaux de particules est associée à une diminution de la variabilité du rythme cardiaque [125]. Des associations ont également été observées entre les niveaux de particules et l'inflammation alvéolaire [126], la saturation de l'oxygène sanguin [127], la viscosité plasmatique [128] et la pression sanguine systolique [129].

Les autres polluants ont également fait l'objet de recherches. Ainsi, le dioxyde de soufre, de par sa solubilité au niveau des voies aériennes, possède un effet irritant responsable de bronchospasme [130]. D'autre part, les aérosols acides provenant de la transformation du SO_2 et du NO_2 , sont responsables d'une diminution de la clairance mucociliaire [131] et d'une bronchoconstriction [132].

Concernant les polluants photo-oxydants, il a été démontré chez l'animal que l'ozone entraîne une diminution des moyens de défense anti-oxydants de l'organisme [133]. Chez des patients asthmatiques, l'ozone induit le déclenchement d'une réaction inflammatoire [134]. D'autres travaux chez l'homme et chez l'animal montrent que l'inhalation d' O_3 entraîne une hyperréactivité bronchique [135]. Le dioxyde d'azote est également un oxydant puissant qui entraîne chez l'animal des altérations de la fonction pulmonaire, des mécanismes biochimiques et du système antioxydant de défense du poumon [136]. Chez l'homme, les résultats concernant les pathologies respiratoires sont plus contradictoires [135] mais Peters observe cependant une association entre le niveau de NO_2 et l'apparition de troubles du rythme cardiaque [137].

Enfin, des études ont observé que les polluants atmosphériques provenant des véhicules à moteur peuvent induire une inflammation d'origine allergique et provoquer une hyperréactivité bronchique [138]. Les polluants atmosphériques pourraient interagir avec les allergènes aéroportés en amplifiant la réponse vis-à-vis de ces derniers selon deux mécanismes possibles, soit par un cumul des phénomènes inflammatoires dus au polluant et à l'allergène, soit par un rôle de cofacteur du polluant vis-à-vis de la réaction allergique [139].

Les connaissances produites sur les mécanismes d'action des différents polluants depuis la première phase du PSAS-9 confirment donc que la pollution atmosphérique, mesurée par différents indicateurs et notamment les particules, peut créer ou favoriser des processus morbides dans les systèmes respiratoire et circulatoire.

8.4.7. Cohérence des résultats

Pour pouvoir faire une interprétation causale des relations observées, celles-ci ne doivent pas entrer en contradiction avec l'état des connaissances disponibles. Plusieurs remarques peuvent être faites en faveur de la cohérence concernant les relations pollution atmosphérique et santé. Tout d'abord, si l'on considère nos résultats, les RR sont généralement plus élevés lorsqu'ils concernent des pathologies plus spécifiques : les RR de mortalité respiratoire et cardio-vasculaire sont plus élevés que les RR de mortalité toutes causes. Dans la littérature, Pope rapporte, pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, des excès de risques de 0,7 à 1 % pour les admissions hospitalières toutes causes respiratoires, de 2 % pour crises d'asthme et de 2,5 à 3 % pour BPCO [140].

Il semble également exister une cohérence des résultats concernant l'importance des risques associés en fonction du polluant étudié et de ses propriétés physiopathologiques. Pope rapporte des excès de risque de mortalité toutes causes compris entre 0,5 et 1,5 % pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM10 alors que le même niveau de risque est atteint pour une augmentation de 5 à $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM2.5, ces particules très fines étant réputées plus toxiques en raison de leur pénétration plus profonde dans l'arbre bronchique [140].

De plus, lorsque des sous-groupes de population *a priori* plus sensibles sont étudiés, notamment des personnes fragilisées par la présence de pathologies, ou bien des classes d'âge particulières, les risques obtenus sont plus importants et cela quelle que soit la méthodologie utilisée [94, 141-145].

Enfin, les résultats observés sur les risques à long terme, supérieurs aux risques à court terme, sont également en faveur de la cohérence [146-148]. Cependant, le nombre d'études portant sur les effets à long terme est encore limité et toutes ces études ont été réalisées aux Etats-Unis.

8.4.8. Preuves expérimentales

Il existe peu d'études épidémiologiques obéissant à un schéma méthodologique expérimental ou quasi expérimental (diminution ou suppression contrôlée de l'exposition). L'étude de Pope menée dans la vallée de l'Utah où, lors de l'arrêt des émissions d'une usine sidérurgique polluante, les auteurs ont observé une diminution de près de 50 % des admissions pour affections respiratoires chez les enfants, en est un exemple [149]. Cependant, bien que cette étude soit démonstrative, elle ne permet pas pour autant d'extrapoler directement les résultats dans le contexte de la pollution ambiante urbaine.

Récemment, une étude réalisée à Hong Kong, a évalué la mise en place d'une législation préconisant l'utilisation d'un carburant appauvri en soufre. Les résultats montrent une nette diminution des niveaux de dioxyde de soufre et de sulfates. Cette diminution est accompagnée d'une diminution de la mortalité et des symptômes respiratoires chez les enfants [150].

En Allemagne de l'Est, une diminution de la prévalence des affections respiratoires a été associée à la diminution des niveaux moyens annuels de particules totales en suspension [151]. Toujours en Allemagne de l'Est, une réduction de la bronchite aiguë chez les enfants âgés de 5 à 14 ans a également été associée à une diminution des niveaux de particules entre 1993 et 1995 [152]. Au total, même si ces observations ne constituent pas une preuve expérimentale à proprement parler, le fait qu'une diminution rapide, durable et importante des niveaux d'exposition, qui n'est plus une variation temporelle à court terme, confirme une diminution des risques est un argument en faveur de la preuve expérimentale.

8.4.9. Conclusion

Nous avons vu que la plupart des critères de causalité sur la relation entre pollution atmosphérique et plus particulièrement les particules fines et la mortalité sont réunis, notamment la constance, la temporalité, la cohérence et l'existence d'une relation exposition/risque. Les nombreuses études

épidémiologiques publiées ont été réalisées dans des lieux divers aux plans géographiques, climatiques, démographiques et sanitaires. Le fait que les risques relatifs soient faibles n'est pas un argument suffisant pour réfuter la causalité. Le fait que les mécanismes biologiques ne soient pas encore complètement élucidés n'est pas non plus un critère permettant de rejeter la vraisemblance de l'effet, d'autant que la recherche dans ce domaine évolue rapidement. A cet égard, Hill fait remarquer « qu'aucun de ces critères ne peut apporter une preuve indiscutable en faveur ou à l'encontre de l'hypothèse causale, et qu'aucun critère en soi ne peut être exigé comme une condition *sine qua non* de la causalité » [93]. Cette notion est reprise par Traven en 1995 : « Causality is a continuum and not an all or nothing issue » [153].

Par ailleurs, ces deux auteurs s'accordent sur la nécessité de réexaminer la réalité de la causalité au fur et à mesure de l'avancée des connaissances dans le domaine concerné et celui des relations pollution atmosphérique et santé est particulièrement fertile en la matière.

Au total, dans l'état actuel des connaissances : l'ensemble des études épidémiologiques montre avec une grande régularité que la pollution atmosphérique (mesurée au travers d'indicateurs) est associée à des effets sanitaires, les critères de causalité sont pour la plupart respectés et un biais commun à l'ensemble de ces études est fortement improbable [19]. Aussi, même si la causalité ne relève pas d'une certitude scientifique, elle reste l'hypothèse actuellement la plus plausible et rend légitime l'utilisation, pour la décision, d'évaluations d'impact sanitaire basées sur les relations exposition/risque estimées par l'épidémiologie.

8.5. Quantification de l'impact sanitaire

La démarche d'évaluation d'impact sanitaire (EIS) a été exposée dans le rapport de la phase I du programme [1] et rappelée dans le chapitre 7. Si elle s'inspire des quatre grandes étapes de l'évaluation quantitative des risques – identification des dangers, détermination des relations exposition/risque, estimation des expositions et caractérisation des risques – l'EIS s'en démarque par une estimation des expositions qui n'est pas le fruit de scénarios théoriques mais le résultat de mesures réelles des concentrations ambiantes par les stations urbaines des AASQA.

8.5.1. EIS court terme ou EIS long terme ?

L'EIS réalisée dans cette phase II concerne tout d'abord, comme lors de la phase I, la mortalité à court terme et estime le nombre annuel de décès anticipés attribuables à la pollution atmosphérique. Le terme « anticipé » renvoie à des décès qui n'auraient pas eu lieu ce jour là si l'exposition avait été égale au niveau choisi comme référence. Il ne s'agit donc pas d'un excès absolu de décès sur un an, le délai d'anticipation, ou durée de vie perdue, n'étant pas accessible par la méthodologie utilisée dans les études temporelles [103]. Le travail complémentaire réalisé au cours de cette phase II et concernant l'effet cumulé sur 0-5 jours montre que, dans la plupart des cas, l'« harvesting effect » (excès de décès suivi et compensé par une diminution des décès les jours suivants) ne se produit pas dans les cinq jours suivant l'exposition. Néanmoins, l'observation, sur six jours, de cet effet, reste trop courte pour faire de l'excès de décès attribuables un excès absolu annuel. En réalité, ces décès sont liés à une exposition survenue les jours précédents mais cette exposition se surajoute, dans certains cas non dénombrables par la méthode des études temporelles, à une exposition antérieure, sur plusieurs années de la vie de l'individu [154]. Le délai de survenue du « harvesting effect » identifie, de manière indirecte, les décès qui résultent réellement d'une exposition à court terme à la pollution atmosphérique. De plus, les quelques travaux réalisés sur le sujet suggèrent que ces « décès compensés » ne peuvent expliquer à eux seuls l'excès de mortalité estimé par les séries temporelles [155, 106].

L'intérêt et l'importance, en termes décisionnels, d'estimer l'excès absolu de décès annuels et, plus encore, les années de vie perdues relatives à ces décès sont évidents. Ces indicateurs de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique ne peuvent être estimés que par des études de type cohorte qui relient directement l'exposition sur de longues périodes et la durée de survie des populations exposées. La prise en compte de longues expositions cumulées contraint alors à disposer d'une variabilité de l'exposition aux concentrations ambiantes non plus temporelle mais spatiale, entre plusieurs zones géographiques aux concentrations ambiantes contrastées. On retrouve alors les limites inhérentes aux comparaisons de populations différentes : le contrôle, potentiellement imparfait, de l'ensemble des facteurs de confusion (individuels et écologiques) et des biais de classification relatifs à l'exposition. Par ailleurs, ce schéma d'étude ne permet pas de distinguer les décès liés à l'effet à court terme de l'exposition et ceux liés à un effet cumulatif à long terme, mais estime le nombre total de cas en excès. Enfin, le nombre d'études de cohortes ayant produit des relations exposition/risque en population générale reste encore limité et ces études ne concernent que les particules [156, 147, 148].

L'EIS relative à la mortalité réalisée dans cette phase II et correspondant au seul impact à court terme de la pollution atmosphérique urbaine, est un calcul qui, bien que réalisé sous une hypothèse minimaliste, conserve son utilité pour la prise de décisions vis-à-vis des niveaux ambiants de pollution atmosphérique qui peuvent être fixés comme objectifs au niveau national ou local. Néanmoins, après une première expérience européenne [157] et les récentes conclusions du groupe de travail sur l'EIS mis en place par l'OMS [158], il est apparu pertinent, malgré les limites évoquées plus haut, de prévoir d'ores et déjà une EIS relative aux effets à long terme sur les neuf villes de ce programme. Celle-ci se fera dans le cadre de la participation du PSAS-9 au programme européen APHEIS [159], à partir des mesures de particules PM10 récemment mises en place par les AASQA et des relations exposition/risque validées dans la littérature.

Concernant les admissions hospitalières, dans le cadre de ce travail, l'EIS n'a été réalisée qu'à titre illustratif en raison des incertitudes sur les indicateurs PMSI décrites dans le chapitre 4 et discutées dans le paragraphe 4 du présent chapitre.

8.5.2. Choix des niveaux de référence

Les estimations de l'impact sanitaire ont été réalisées vis-à-vis de trois niveaux d'exposition de référence.

La première estimation calcule un nombre de cas attribuables par rapport à un niveau de référence fixe de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de l'indicateur d'exposition. Ce choix a été fait en considérant que cette valeur pouvait être représentative d'un air urbain « faiblement pollué » quel que soit le polluant indicateur étudié. Le nombre de cas attribuables est alors l'impact global à court terme de la pollution atmosphérique dans la ville considérée. Ces calculs, dont les principes ont été rappelés dans le chapitre 7, ont été réalisés avec le logiciel Air Q [160] développé par l'OMS et actualisé en collaboration avec le programme APHEIS.

Les deux autres estimations prennent respectivement, pour niveau de référence, la moitié de la moyenne observée sur la zone d'étude et cette moyenne diminuée de 10 %. Le choix de ces deux scénarios répond à un objectif plus décisionnel et les niveaux de référence sont relatifs à la distribution locale de l'indicateur : quel est le gain en terme d'impact sanitaire si le niveau ambiant moyen localement observé avait été diminué de moitié ou de 10 % de sa valeur ?

Les calculs suivent la même méthode que ceux effectués lors de la phase I. En particulier, l'EIS vise à déterminer le nombre minimal de cas attribuables. A cette fin, les estimations ont été faites dans chaque ville et pour chacun des polluants indicateurs. Puis, dans chaque ville, le nombre minimal de cas attribuables a été défini comme étant le nombre de décès anticipés le plus élevé, parmi ceux

estimés pour les différents polluants. En effet, l'impact sanitaire n'est pas, sous l'hypothèse de la représentativité globale de chaque indicateur, la somme des cas attribuables à chaque indicateur. Dans l'impact estimé pour chacun d'eux, existe probablement une part spécifique, non quantifiable, et une part liée à l'ensemble des polluants urbains, mesurés ou non.

8.5.3. Choix de présentation des résultats et retombées

Si la méthode de calcul et d'estimation est semblable à celle de la phase I, la présentation des résultats est différente et les nombres de cas attribuables ne sont pas directement comparables à ceux publiés lors de la phase I. Pour rappel, l'impact sanitaire était alors présenté pour un scénario de passage du percentile 75 au percentile 25 des niveaux de pollution atmosphérique : gain attribuable à une diminution des niveaux des 90 jours les plus pollués de l'année au niveau non dépassé les 90 jours les moins pollués de l'année.

Le choix qui a été fait dans cette phase II a été motivé par le souci d'une présentation de portée plus décisionnelle des résultats en considérant la moyenne de l'ensemble des valeurs mesurées. Ce dernier aspect est important puisqu'il s'agit non plus de « traiter » la pollution atmosphérique urbaine les jours les plus pollués, mais de **diminuer, chaque jour, le niveau de pollution**, même d'une part modeste. A cet égard, on peut observer que la diminution de 10 % de la moyenne des niveaux observés, sur l'ensemble des zones d'études, aurait conduit à un gain de l'ordre de 370 décès anticipés attribuables pour la mortalité totale, dont 140 pour la mortalité cardio-vasculaire et 40 pour la mortalité respiratoire. Ces estimations sont proches de celles présentées lors de la phase I. A titre comparatif, une diminution de 50 % des niveaux moyens observés aurait conduit à un gain de l'ordre de 1800 décès anticipés attribuables pour la mortalité totale dont 700 pour la mortalité cardio-vasculaire et 200 pour la mortalité respiratoire.

Les résultats de la phase II du PSAS-9 pourront être directement utilisés après mise à jour du guide méthodologique pour la réalisation d'EIS à court terme dans le cadre des PRQA [161]. Ils permettront ainsi de fixer des objectifs de réduction des niveaux de pollution avec leur traduction sanitaire directe.

Bibliographie

1. Institut de Veille Sanitaire. Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain : rapport de l'étude. *Institut de Veille Sanitaire. Saint-Maurice, mars 1999; 148 pages.*
2. MEDINA S. Pollutions atmosphériques urbaines : Etudes épidémiologiques et impact en Santé Publique. Thèse de Doctorat (spécialité Santé Publique), *Université René Descartes Paris V, janvier 2001, 373 pages.*
3. QUÉNEL P., ZMIROU D., MÉDINA S. *et al.* Impact sur la santé de la pollution atmosphérique en milieu urbain : synthèse des résultats de l'étude APHEA (Air Pollution and Health: a European Approach). *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 1998; 2: 5-7.*
4. KATSOUYANNI K., TOULOUMI G., SPIX C. *et al.* Short-term effects of moderate levels of sulfur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from the APHEA project. *British Medical Journal 1997; 314: 1658-63.*
5. TOULOUMI G., KATSOUYANNI K., ZMIROU D. *et al.* Short-term effects of ambient oxidants exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. *American Journal of Epidemiology 1997; 146: 177-85.*
6. ZMIROU D., SCHWARTZ J., SAEZ M. *et al.* Time series analysis of air pollution and cause-specific mortality: a quantitative summary in Europe (APHEA Study). *Epidemiology 1998; 9: 495-503.*
7. KATSOUYANNI K., TOULOUMI G., SAMOLI E. *et al.* Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology. 2001 Sep; 12(5): 521-31.*

8. SPIX C., ANDERSON H.R., SCHWARTZ J. *et al.* Short term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Air Pollution and Health: a European Approach. Archives of Environmental Health* 1998; 53(1): 54-64.
9. ANDERSON H.R., BREMNER S.A., ATKINSON R.W., HARRISON R.M., WALTERS S. Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occupational Environmental Medicine* 2001; 58(8): 504-510
10. SAMET J.M. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part 1: Methods and Methodologic Issues. *Health Effects Institute, 2000. 91 pages.*
11. SAMET J.M. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part 2: National Morbidity, Mortality and Air Pollution in the United States. *Health Effects Institute, 2000. 89 pages.*
12. BALLESTER F., TENIAS J.M., PEREZHOYOS S. Air pollution and emergency hospital admissions for cardiovascular diseases in Valencia, Spain. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2001; 55(1): 57-65
13. LE TERTRE A., MEDINA S., SAMOLI E. *et al.* Short term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *Accepté pour publication dans Journal of Epidemiology and Community Health.*
14. ATKINSON R.W., ANDERSON H.R., SUNYER J. *et al.* Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2001 Nov 15; 164(10 Pt 1): 1860-6.
15. WICHMANN H.E., SPIX C., TUCH T. *et al.* Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany, Part I: Role of particle number and particle mass. *Research Report 98. Health Effects Institute, Cambridge MA, 2000.*
16. LIPPMANN M., ITO K., NÁDAS A., BURNETT R. Association of particulate mater components with daily mortality and morbidity in urban populations. *Research Report 95. Health Effects Institute, Cambridge MA, 2000.*
17. Health Effects Institute. Particulate air pollution and daily mortality: Analysis of the effects of weather and multiple air pollutants. *Phase I.B Report of the Particle Epidemiology Evaluation Project. Health Effects Institute, Cambridge MA, 1997.*
18. SCHWARTZ J., DOCKERY D.W. Increased mortality in Philadelphia associated with daily air pollution concentrations. *American Review of Respiratory Diseases* 1992; 145: 600-4.
19. DAB W., SÉGALA C., DOR F. *et al.* Pollution atmosphérique et santé : corrélation ou causalité ? Le cas de la relation entre l'exposition aux particules et la mortalité. *Pollution Atmosphérique* 2001; 170: 210-235.
20. THURSTON G.D. A critical review of PM10 mortality time-series studies. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 1996; 6: 3-21.
21. LIPPERT F.W., WIZGA R.E. Uncertainties in identifying Responsible Pollutants in Observational Epidemiology Studies. *Inhalation Toxicology* 1995; 7: 671-689.V
22. LIPPERT F.W., WYZGA R.E. Air pollution and mortality: issues and uncertainties. *Journal of Air and Waste Management Association* 1995; 45: 949-966.
23. MEDINA S., LE TERTRE A., QUÉNEL P. *et al.* Air pollution and doctors' house calls: results from the ERPURS system for monitoring the effects of air pollution on public health in Greater Paris, France, 1991-1995. *Environmental Research, 1997; 75 (1): 73-84*
24. KATSOUYANNI K., ZMIROU D., SPIX C. *et al.* Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: background, objectives, design. *European Respiratory Journal* 1995; 8(6): 1030-1038
25. LECLERC A., PAPOZ L., BRÉART G. *et al.* Dictionnaire d'épidémiologie. *Editions Frison-Roche. Paris, 1990; 143 pages.*
26. DABIS F., DRUCKER J., MOREN A. *Epidémiologie d'intervention. Arnette Press. Paris, 1992; 589 pages.*
27. MOMAS I., PIRARD P., QUÉNEL P. *et al.* Pollution atmosphérique et mortalité : une synthèse des études épidémiologiques publiées entre 1980 et 1991. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 1993; 41: 30-43.
28. BATES D.V. Health indices of the adverse effects of air pollution: the question of coherence. *Environmental Research* 1992; 59: 336-349.
29. SCHWARTZ J. What Are People Dying of on High Air Pollution Days ? *Environmental Research* 1994 ; 64 : 26-35.
30. RODRIGUES J.M. PMSI. Le projet de médicalisation du système d'information : méthode, définition, organisation. *Les cahiers de Gestions Hospitalières* 1983; 32: 205-220.

31. THOMAS P., RAHOLIMINA V., FERRI-DESSENS R., *et al.* Hospital information systems ineffectiveness in osting ambulatory chemotherapy in pulmonary oncology. *Revue des Maladies Respiratoires* 2000; 17(3): 659-663.
32. BORELLA L., PEUVREL P., SAUVAGE M., *et al.* Un essai d'exploitation de la base PMSI nationale pour évaluer le volume et les modes de prise en charge du cancer en secteur hospitalier non lucratif. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2000, 48, 53-70.
33. LEVY P., LECHAT P., LEIZOROVICZ A., *et al.* A cost-minimization of heart failure therapy with bisoprolol in the French setting :an analysis from CIBIS trial data. Cardiac insufficiency bisoprolol study. *Cardiovasc Drugs and Therapy* 1998; 12(3): 301-305.
34. ALLICAR M.P., MEGAS F., HOUZARD S., *et al.* Frequency and coast of hospital stays hypoglycemia in France in 1995. *Presse Medicale* 2000; 29(12): 657-661.
35. KLEINEBREIL L., DURLACH V. Five years of diabCare-France : assessment and outlook. *Diabete et Metabolisme* 1998; 24(3): 8-12.
36. SPARSA A., LOUSTAUD-RATTI V., MOUSSET-HOVAERE M., *et al.* Drug-induced hypersensitivity syndrome in internal medicine : diagnostic and therapeutic traps. Eight observations. *Revue de Médecine Interne* 2000; 21(12): 1052-1059.
37. RABILLOUD M., ECOCHARD R., MYARD A.F., *et al.* Impact du mode de recueil des données sur le classement médico-économique de l'infarctus du myocarde aux Hospices Civils de Lyon. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 1998; 91(6): 709-716
38. BURGUN A., JARNO P., BATT A. *et al.* Utilisation des données du PMSI pour une meilleure connaissance du phénomène suicidaire en Bretagne : perspective et réalité. *Journées Emois 98, Nancy, mai 1998/I.*
39. MALYE F., DISPOT T., BOUCHAT C., *et al.* Etude d'incidence du mésothéliome sur une population de patients hospitalisés en France en 1998. *Journées Emois 2001, Nancy mars 2001.*
40. VERGNON P., MORGON E., DARGENT S., *et al.* Evaluation de la qualité de l'information médicale des Résumés de Sortie Standardisés. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 1998; 46: 24-33.
41. CAUVIN J.M., FERNANDEZ J. Contrôle de qualité des données médicales de la base inter-CHU. *Rapport au groupe inter CHU, janvier 1997.*
42. QUAM L., ELLIS L.B., VENUS P., *et al.* Using claims date for epidemiologic research. The concordance of claims-based criteria with the medical record and patient survey for identifying a hypertensive population. *Medical Care* 1993; 31: 498-507.
43. D'ALCHE-GAUTHIER M.J., HAMON-POUPINEL V., HENRIET *et al.* La qualité des informations médicales du PMSI : comparaison de deux enquêtes à deux ans d'intervalle. *Journal d'Economie Médicale* 1999; 17(1): 29-36.
44. LAHMEK P., ADOTTI F., FROCRRAIN-HERCHKOVITCH C., *et al.* Un contrôle de qualité ciblé des données du PMSI permettrait-il d'optimiser l'information médicale? *Journées Emois 1999, Nancy mars 1999.*
45. JIMENO M.T., EYNAUD BO L., DI FALCO D., *et al.* Contrôle de qualité : la chasse aux erreurs de codage. *Journal d'Economie Médicale* 1995; 6: 315-332.
46. LE MINOUS F., JARNO P., LEDOUX B., *et al.* Evaluation de la qualité du codage PMSI au CHU de Rennes : application aux séjours de cancérologie groupés dans le GHM 675. *Journées Emois 99, Nancy, mars 1999.*
47. LOMBRIL P., MINVIELLE E., COMAR L., *et al.* Programme de médicalisation des systèmes d'information et épidémiologie : une liaison qui ne va pas de soi. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 1994;42:334-344.
48. DUSSAUCY A., VIEL J.F., MULIN B., *et al.* L'outil PMSI : biais, sources d'erreur et conséquences. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 1994; 42: 345-358.
49. PIRARD P., QUÉNEL P., LAMELOISE P. *et al.* Etude de l'utilisation d'une moyenne arithmétique des mesures d'un réseau de surveillance comme indicateur de niveau d'exposition de pollution atmosphérique en milieu urbain. Indice des fumées noires, région Parisienne, 1991-1992. *Pollution Atmosphérique* 1995; 146: 59-66.
50. ZEGHNOUN A., CZERNICHOW P., QUÉNEL P. *et al.* Estimation de l'exposition dans les études écologiques temporelles des effets sanitaires de la pollution atmosphérique en milieu urbain : agglomération rouennaise, 1994-96. *Pollution Atmosphérique* 1999; 160: 135-145.
51. Ademe. Recommandations du groupe de travail « caractérisation des sites » : classification et critères d'implantation des stations de surveillance de la qualité de l'air. *Ademe* 1998; 70 pages et annexes.
52. SPENGLER J.D., SOCZEK M.L. Evidence for improved ambient air quality and the need for personal exposure research. *Environmental Science and Technology* 1984; 18: 268-280.
53. WALLACE L. Indoor particles: a review. *Journal of Air and Waste Management Association* 1996; 46: 98-126.
54. GAMBLE J., LEWIS J. Health and respirable particulate (PM10) air pollution: a causal or statistical association ? *Environmental Health Perspectives* 1996; 104: 838-850.

55. GAMBLE J., KING D., STEPHENSON R. *et al.* Air quality standard for particulate matter. *CONCAWE. Brussels 1996; n° 95/62: 92 pages.*
56. GAMBLE J., KING D., STEPHENSON R. *et al.* Review and critique of the APHEA project. *CONCAWE. Brussels 1996; n° 95/61: 42 pages.*
57. LIPFERT F.W., WYZGA R.E. Air pollution and mortality: issues and uncertainties. *Journal of Air and Waste Management Association 1995; 45: 949-966.*
58. JENSEN F.P., FENGER J. The air quality in Danish urban areas. *Environmental Health Perspectives 1994; 102: 55-60.*
59. LIOY P.J. Assessing total human exposure to contaminants: a multidisciplinary approach. *Environmental Science Technology 1990; 24: 938-945.*
60. LIOY P.J. Measurement methods for human exposure analysis. *Environmental Health Perspectives 1995; 103: 35-43.*
61. HAYES S.R. Estimating the effect of being indoors on total personal exposure to outdoor air pollution. *Journal of Air and Waste Management Association 1989; 39: 1453-1460.*
62. BERGLUND M., BOSTRÖM C.E., BYLIN G. *et al.* Health risk evaluation of nitrogen oxides. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health 1993; 19: 14-19.*
63. JANSSEN N.A.H., HOEK G., HARSSEMA H. *et al.* Childhood exposure to PM10: relationship between personal, classroom and outdoor concentrations. *Occupational and Environmental Medicine 1997; 54: 888-894.*
64. JANSSEN N.A.H., HOEK G., HARSSEMA H. *et al.* Personal sampling of airborne particles: method performance and data quality. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 1998; 8: 37-49.*
65. JANSSEN N.A.H., HOEK G., BRUNEKREEF B. *et al.* Personal sampling of particles in adults: relation among personal, indoor, and outdoor air concentrations. *American Journal of Epidemiology 1998; 147: 537-547.*
66. JANSSEN N.A.H., HOEK G., HARSSEMA H. *et al.* Personal exposure to fine particles in children correlates closely with ambient fine particles. *Archives of Environmental Health 1999; 54(2): 95-101.*
67. JANSSEN N., DE HARTOG J.J., HOEK G., *et al.* Personal exposure to fine particulate matter in elderly subjects : relation between personal, indoor, and outdoor concentrations. *Journal of Air and Waste Management Association 2000; 50: 1133-1143.*
68. OGLESBY L., KÜNZLI N., RÖÖSLI M., *et al.* Validity of ambient levels of fine particles as surrogate for personal exposure to outdoor air pollution – Results of the European EXPOLIS-EAS study (Swiss Center Basel). *Journal of Air and Waste Management Association 2000; 50: 1251-1260.*
69. MOSQUERON L., LE MOULLEC Y., MOMAS I. Evaluation de l'exposition aux particules atmosphériques : apport des mesures individuelles. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 2001; 49: 77-91.*
70. VEDAL S. Ambient particles and health: lines that divide. *Journal of Air and Waste Management Association 1997; 47: 551-581.*
71. ARMSTRONG B.G. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occupational and Environmental Medicine 1998; 55: 651-656.*
72. THOMAS D., SRAM D., DWYER J. Exposure measurement error: influence on exposure-disease relationships and methods of correction. *Annual Review of Public Health 1993; 14: 69-93.*
73. ZEGER Z.L., THOMAS D., DOMINICI F., SAMET J.M., SCHWARTZ J., DOCKERY D., COHEN A. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environmental Health Perspectives 2000; 108: 419-426.*
74. DOMINICI F., ZEGER S.L., SAMET J.M. A measurement error model for time-series studies of air pollution and mortality. *Biostatistics 2000; 1: 157-175.*
75. LE TERTRE A., QUÉNEL P., MÉDINA S. *et al.* Modélisation des liens à court terme entre la pollution atmosphérique et la santé. Un exemple : SO₂ et mortalité totale, Paris, 1987-1990. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 1998; 46: 316-28.*
76. SCHWARTZ J., SPIX C., TOULOUMI G. *et al.* Methodological issues of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *Journal of Epidemiology and Community Health 1996; 50: S12-S18.*
77. OSTRO B. The association of air pollution and mortality: examining the case for inference. *Archives of Environmental Health 1993; 48: 336-342.*
78. POPE III A.C., BATES D.V., RAIZENNE M.E. Health effects of particulate air pollution: time for reassessment ? *Environmental Health Perspectives 1995; 103: 472-496.*
79. SCHWARTZ J. Assessing confounding, effect modification and thresholds in the association between ambient particles and daily deaths. *Environmental Health Perspectives 2000; 108(6): 563-8.*

80. SAMOLI E., SCHWARTZ J., WOJTYNIAK B., *et al.* Investigating regional differences in short-term effects of air pollution on daily mortality in the APHEA project : A sensitivity analysis for controlling long-term trends and seasonality. *Environnemental Health Perspectives* 2001; 109(4): 349-353.
81. MOOLGAVKAR S.H., LUEBECK G. A critical review of the evidence on particulate air pollution and mortality. *Epidemiology* 1996; 7: 420-428.
82. WONG C.M., MA S., HEDLEY A.J., and LAM T.H. effect of air pollution on daily mortality in Hong Kong. *Environnemental Health Perspectives* 2001; 109(4): 335-340.
83. DOCKERY D.W., SCHWARTZ J. Particulate air pollution and mortality : more than the Philadelphia story. *Epidemiology* 1995; 6: 629-632.
84. MACKENBACH J.P., LOOMAN C.W., KUNST A.E. Air pollution, lagged effects of temperature, and mortality: the Netherlands 1979-87. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1993; 47: 121-126.
85. KUNST A.E., LOOMAN C.W., MACKENBACH J.P. Outdoor air temperature and mortality in the Netherlands: a time-series analysis. *American Journal of Epidemiology* 1993; 137: 331-341.
86. SARTOR F., SNACKEN R., DEMUTH C. *et al.* Temperature, ambient ozone levels, and mortality during summer 1994, in Belgium. *Environmental Research* 1995; 70: 105-113.
87. IZZOTI A., PARODI S., QUAGLIA A., *et al.* The relationship between urban airborne pollution and short-term mortality : quantitative and qualitative aspects. *European Journal of Epidemiology* 2000; 16: 1027-1034.
88. VIGOTTI M.A., ROSSI G., BISNATI L., *et al.* Short-term effects of urban air pollution on respiratory health in Milan, Italy, 1980-1989. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1996; 50s: 71-75.
89. TOULOUMI G., POCOCK S.J., KATSOUYANNI K., *et al.* Short-term effect of air pollution on daily mortality in Athens: a time series analysis. *International Journal of Epidemiology* 1994; 23: 957-967.
90. POPE C.A. III, KALKSTEIN L.S. Synoptic weather modeling and estimates of the exposure-response relationship between daily mortality and particulate air pollution. *Environmental Health Perspectives* 1996; 104: 414-420.
91. SAMET J., ZEGER S., KELSALL J. Does weather confound or modify the association of particulate air pollution with mortality. *Environmental Research* 1998; 77: 9-19.
92. SCHWARTZ J. Air Pollution and Daily Mortality : a Review and Metaanalysis. *Environmental Research* 1994; 64: 36-52.
93. HILL A.B. The environment and diseases: association or causation ? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965; 58: 295-300.
94. GOUVEIA N., FLETCHER T. Time series analysis of air pollution and mortality: effects by cause, age and socio-economic status. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2000; 54: 750-755.
95. LEE J.T., KIM H., HONG Y.C., *et al.* Air pollution and daily mortality in seven major cities of Korea, 1991-1997. *Environmental Research* 2000; 84: 247-254.
96. SCHWARTZ J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000; 11: 320-326.
97. SIMPSON R.W., WILLIAMS G., PETROESCHEVSKY A., *et al.* Associations between outdoor air pollution and daily mortality in Brisbane, Australia. *Archives of Environmental Health* 1997; 52: 442-454.
98. SAMET J.M., DOMINICI F., CURRIERO F.C., *et al.* Fine particulate air pollution and mortality in 20 US Cities, 1987- 1994. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1742-1749.
99. LEE J.T., SCHWARTZ J. Reanalysis of the effects of air pollution on daily mortality in Seoul, Korea: A case-crossover design. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107: 633-636.
100. NEAS L.M., SCHWARTZ J., DOCKERY D. A case-crossover analysis of air pollution and mortality in Philadelphia. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107: 629-631.
101. CAMPBELL M.J., TOBIAS A. Causality and temporality in the study of short-term effects of air pollution on health. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29: 271-273.
102. GAMBLE J.F. PM2.5 and Mortality in long-term prospective cohort studies : cause-effect or statistical association. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106: 535-549.
103. McMICHAEL A.J., ANDERSON H.R., BRUNEKREEF B., *et al.* Inappropriate use of daily mortality analyses to estimate longer-term mortality effects of air pollution. *International Journal of Epidemiology* 1998; 27: 450-453.
104. QUÉNEL P., ZMIROU D., DAB W., *et al.* Premature death and long-term mortality effects of air pollution. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 2.
105. UTELL M.J., SAMET J. Particulate air pollution and health. *American Review of Respiratory Diseases* 1993; 147: 1334-1335.

106. SCHWARTZ J. Harvesting and long-term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151: 440-448.
107. SCHWARTZ J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001; 12: 55-61.
108. SCHWARTZ J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Birmingham, Alabama. *American Journal of Epidemiology* 1994; 139: 589-598.
109. SCHWARTZ J., MARCUS A. Mortality and air pollution in London: a time series analysis. *American Journal of Epidemiology* 1990; 131: 185-194.
110. XU X., LI B., HUANG H. Air pollution and unscheduled hospital outpatient and emergency room visits. *Environmental Health Perspectives* 1995; 103: 286-289.
111. DANIELS M.J., DOMINICI F., SAMET J.M., ZEGER S.L. Estimating particulate matter-mortality dose-response curves and threshold levels: An analysis of daily time-series for the 20 largest US cities. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152: 397-406.
112. MARTIN L.D., KRUNKOSKY T.M., DYE J.A., et al. The role of reactive oxygen and nitrogen species in the response of airway epithelium to particulates. *Environmental Health Perspectives* 1997; 105: 1301-1307.
113. MACNEE W., LI X.Y., GILMOUR P. et al. Systemic effect of particulate air pollution. *Inhalation Toxicology* 2000; 12: 233-244.
114. BECKER S., SOUKUP J.M., GILMOUR M.I., et al. Stimulation of human and rat alveolar macrophages by urban particulates. Effects on oxydant radical generation and cytokines production. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1996; 141: 637-648.
115. DIAZ-SANCHEZ D., TSIEN A., CASTILLAS A., et al. Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel-exhaust particles. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 98: 114-123.
116. SALVI S.S., BLOMBERG A., RUDELL B. Acute inflammatory changes in the airways of healthy human subjects following short term exposure to diesel exhaust. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 155: A425.
117. LI X.Y., GIMOUR P.S., DONALDSON K., et al. In vivo and in vitro proinflammatory effects of particulate air pollution (PM10). *Environmental Health Perspectives* 1997; 105: 1279-1283.
118. PEKKANEN J., BRUNNER E.J., ANDERSON H.R., et al. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occupational and Environmental Medicine* 2000; 57: 818-822.
119. PETERS A., FRÖHLICH M., DÖRING A., et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men. *European Heart Journal* 2001; 22: 1198-1204.
120. GILMOUR P.S., BROWN D.M., LINDSAY T.G., et al. Adverse health effects of PM10 particles-involvement of iron in generation of hydroxyl radical. *Occupational and Environmental Medicine* 1996; 53: 817-822.
121. LI X.Y., GILMOUR P.S., DONALSON K., et al. Free-radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM10) in vivo and in vitro. *Thorax* 1996; 51: 1216-1222.
122. DHALLA N.S., TEMSAH R.M., NETTICADAN T. Role of the oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of Hypertension* 2000; 18: 655-673.
123. LIAO D., CREASON J., WILLIAMS R., et al. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107: 521-5.
124. POPE C.A., VERRIER R.L., LOVETT E.G., et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *American Heart Journal* 1999; 138: 890-899.
125. GOLD D.R., LITONJUA A., SCHWARTZ J., et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000; 101: 1267-1273.
126. PETERS A., DÖRING A., WICHMANN H.E. Increased plasma viscosity during an air pollution episode : a link to mortality ? *The Lancet* 1997; 349: 1582-87.
127. POPE C.A., DOCKERY D.W., KANNER R.E., et al. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution - A daily time-series panel study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159: 365-72.
129. SEATON A., DONALDSON K., GODDEN D. Particulate air pollution and acute health effects. *The Lancet* 1995; 345: 176-78.
129. PETERS A., STIEBERV J., DOERING A., et al. Is systolic blood pressure associated with air pollution ? *Epidemiology* 1999; 10: S177.
130. ANDERSEN I., LUNDOVIST G., JENSEN P. et al. Human response to controlled levels of sulfur dioxide. *Archives of Environmental Health* 1974; 28: 31-9.

131. GEARHART J.M., SCHLESCHER R.B. Response of the tracheobronchial mucociliary clearance system to repeated irritant exposure : effect of sulfuric acid mist on function and structure. *Experimental Lung Research* 1988; 14: 587-605.
132. AMDUR M.O., BAYLES J., UGRO V., *et al.* Comparative irritant potency of sulfate salts. *Environmental Research* 1978; 16: 1-8.
133. CHOW C., PLOPPER C., CHIN M., *et al.* Dietary vitamine E and pulmonary biochemical and morphological alterations of rats exposed to 0,1 ppm ozone. *Environmental Research* 1981; 24: 315-24.
134. MC BRIDE D.E., KOENING J.Q., LUCHEL D., *et al.* Inflammatory effects of O3 in the upper airway of subjects with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149: 1192-7.
135. SANDSTRÖM T. Respiratory effects of air pollutants: experimental studies in humans. *European Respiratory Journal* 1995; 8: 976-995.
136. MOLDEUS P. Toxicity induced by nitogen dioxide iin experimental animals and isolated cell systems. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 1993; 19: S28-S34.
137. PETERS A., LIU E., VERRIER R.L., *et al.* Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000; 11: 11-17.
138. POLOSA R., SALVI S. Particulate air pollution from motor vehicles: a putative proallergic hazard ? *Canadian Respiratory Journal* 1999; 6: 436-41.
139. Académie des Sciences-CADAS. Pollution atmosphérique due aux transports et santé publique. *Rapport commun n°12. Paris, 1999: 196 pages.*
140. POPE CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: Biologic mechanisms and who's at risk? *Environmental Health Perspectives* 2000; 108: 713-723.
141. LOOMIS D., CASTILLEJOS M., GOLD D.R., *et al.* Air pollution and infant mortality in Mexico City. *Epidemiology* 1999; 10: 118-123.
142. TÉLLEZ-ROJO M.M., ROMIEU I., RUIZVELASCO S., *et al.* Daily respiratory mortality and PM10 pollution in Mexico City: importance of considering place of death. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 391-396.
143. SALVIDA P.H.N., POPE III C.A., SCHWARTZ J., *et al.* Air pollution and Mortality in Elderly people : a time series study in Sao Paulo, Brazil. *Archives of Environmental Health* 1995; 50: 159-63.
144. ZANOBBETTI A., SCHWARTZ J., GOLD D. Are there sensitive subgroups for the effects of airborne particles? *Environmental Health Perspectives* 2000; 108: 841-845.
145. ZANOBBETTI A., SCHWARTZ J. Race, gender and social status as modifiers of the effects of PM10 on mortality. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2000; 42: 469-74.
146. DOCKERY D.W., POPE III C.A., XU X., *et al.* An association between air pollution and mortality in six US cities. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1753-9.
147. POPE C.A., THUN M.J., NAMBOODIRI M.M., *et al.* Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 151: 669-79.
148. ABBEY D.E., NISHINO N., McDONNELL W.F., *et al.* Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159: 373-382.
149. POPE C.A. Respiratory disease associated with community air pollution and a steel mill, Utah Valley. *American Journal of Public Health* 1989; 79: 623-8.
150. PETERS J., HEDLEY A.J., WONG C.M., *et al.* Effects of an ambient air pollution intervention and environmental tobacco smoke on children's respiratory health in Hong Kong. *International Journal of Epidemiology* 1996; 25: 821-8.
151. HEINRICH J., HOELSCHER B., WJST M., *et al.* Respiratory diseases and allergies in two polluted areas in East Germany. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107: 53-62.
152. HEINRICH J., HOELSCHER B., WICHMANN H.E. Decline of ambient air pollution and respiratory symptoms in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161: 1930-1936.
153. TRAVEN N.D., TALBOTT E.O., ISHII E.K. Association and causation in environmental epidemiology. *Environmental Epidemiology* 1991; 10: 39-46.
154. KÜNZLI N., MEDINA S., KAISER R. *et al.* Assessment of deaths attributable to air pollution : should we use risk estimates based on times series or on cohort studies ? *American Journal of Epidemiology* 2001; 153: 1050-1055.
155. ZEGER S., DOMINICI F., SAMET J. Harvesting-resistant estimates of air pollution effects on mortality. *Epidemiology* 1999; 10: 171-175.

156. DOCKERY D., POPE A., XU X., *et al.* An association between air pollution and mortality in six US cities. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1753-1759.
157. KÜNZLI N., KAISER R., MEDINA S. *et al.* Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution : an european assessment. *The Lancet* 2000; 356: 795-801.
158. OMS. Quantification of the health effects of exposure to air pollution. *Report of a WHO working group, Draft 31 may 2001. 28 pages et annexes.*
159. MEDINA S., PLASÈNCIA A., ARTAZCOZ L. QUÉNEL P., KATSOUYANNI K., MÜCKE H.G., DE SAEGER E., KRZYZANOWSKY M., SCHWARTZ J. and the contributing members of the APHEIS group. APHEIS. Air Pollution and Health: a European Information System. Final scientific report, 1999-2000. *Institut de Veille Sanitaire. Saint-Maurice, avril 2001; 172 pages.*
160. Air-Quality Health Impact Assessment Software. *WHO European Centre on Environment and Health, Bilthoven Division : A. van Leeuwenhoeklaan 9, NL-3721 MA Bilthoven, Netherlands.*
161. GLORENNEC P., QUÉNEL P. Evaluation de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine, guide méthodologique. *Institut de Veille Sanitaire. France. Juillet 1999. 48 pages.*



CONCLUSIONS, RECOMMANDATIONS

9.1. Conclusions

La deuxième phase du Programme de Surveillance Air & Santé (PSAS-9) a été menée entre juin 1999 et juin 2001.

Sur le plan organisationnel, le dispositif à deux niveaux mis en place lors de la première phase a fonctionné [1]. Des groupes réunissant des experts nationaux et locaux ont travaillé sur des thèmes précis tels que la validation et la construction des indicateurs métrologiques ou la construction des indicateurs d'admissions hospitalières. Ces réunions ont permis d'aboutir à un consensus entre experts, à une clarification du protocole d'étude et à un renforcement de l'harmonisation dans le recueil des données par la création d'outils informatiques spécifiques. Elles ont permis d'entamer une réflexion sur les perspectives d'avenir en matière de modélisation et de construction des indicateurs métrologiques, ainsi que sur les évolutions programmées du PMSI.

En raison de la restructuration récente des réseaux de mesure de la qualité de l'air, certaines difficultés relatives à l'utilisation des données métrologiques ont persisté lors de cette deuxième phase. En effet, certaines zones n'étaient toujours pas en mesure de recueillir les données des PM10 sur les périodes d'étude, celle de la mortalité se terminant fin 1997 et celle des admissions hospitalières se terminant en juin 1999. A Bordeaux, il n'a pas été possible de construire les indicateurs de pollution photo-oxydante et acido-particulaire pour analyser les données d'admissions hospitalières. Cependant, la prise en compte dans la construction des indicateurs métrologiques des stations de mesures déplacées, arrêtées ou installées au cours de la période d'étude a permis d'augmenter sensiblement le nombre de stations sélectionnées dans chaque zone. Finalement, le nombre de villes concernées pour chaque indicateur d'exposition étudié a été augmenté par rapport à la phase I.

Les effets à court terme de la pollution atmosphérique urbaine sur les indicateurs de mortalité totale, cardio-vasculaire et respiratoire ont été analysés et comparés aux résultats obtenus lors de la phase I dont les séries de données étaient plus courtes de deux ans. Les résultats de la phase II ont confirmé, avec une plus grande fiabilité et une meilleure précision, les estimations des excès de risques liés à la pollution atmosphérique produites lors de la première phase. Par ailleurs, ces résultats ont été affinés quant à l'implication respective des expositions des différents jours précédant l'événement sanitaire, dans la survenue de celui-ci. Enfin, le nombre de décès anticipés, attribuables à court terme à l'exposition à la pollution atmosphérique, a été calculé sur chacune des neuf villes à partir de ces nouvelles relations exposition/risque. Ces calculs ont pu être effectués avec le logiciel AirQ, récemment élaboré par l'OMS [2] et actualisé en collaboration avec le programme européen APHEIS [3], renforçant ainsi la cohérence des pratiques entre le PSAS-9 et les travaux européens.

Les données d'admissions hospitalières ont pu être recueillies de façon standardisée dans toutes les villes mais à Bordeaux, les données d'exposition n'étaient pas disponibles pour la période d'étude des admissions hospitalières. L'analyse combinée a donc été faite sur les huit autres villes. Une première estimation des effets à court terme de la pollution atmosphérique sur la morbidité hospitalière, qui constituait l'objectif principal de la phase II, a donc pu être réalisée à partir des données d'admissions issues du PMSI. Ces premiers résultats, étroitement dépendants de la qualité du codage, apparaissent moins fiables, moins précis et plus hétérogènes d'une ville à l'autre que les résultats concernant la mortalité. Aussi, ils n'ont donné lieu qu'à une évaluation partielle et à titre illustratif du nombre de cas attribuables à la pollution atmosphérique. Cette estimation constitue l'un des rares travaux à visée de surveillance épidémiologique utilisant les données du PMSI, outil médico-économique élaboré à son origine pour la gestion des ressources hospitalières. Il apparaît néanmoins qu'en l'absence de tout autre système standardisé d'information médicale sur l'activité hospitalière, l'évolution du PMSI soit nécessaire pour son utilisation diversifiée en santé publique [4].

9.2. Retombées

Cette deuxième phase du PSAS-9 a été réalisée dans la perspective d'une pérennisation du Programme de Surveillance Air & Santé. Aussi, plusieurs outils spécifiquement élaborés ou améliorés à cet effet au cours des derniers mois, permettront de faire de ce programme un véritable système de surveillance épidémiologique :

- 1) développement d'outils informatiques facilitant et harmonisant le recueil de données et la construction des indicateurs d'exposition (logiciel Epi-Expo) et d'admissions hospitalières (logiciel Epi-PMSI) ;
- 2) rédaction d'un manuel d'aide à la modélisation de séries temporelles, adapté à la problématique air et santé ;
- 3) constitution, au niveau national, d'une base de données permettant de conduire des analyses complémentaires si nécessaire.

Dans cette même perspective, il est apparu nécessaire, d'ores et déjà, de prendre en compte les modifications qui ont été apportées dans les données hospitalières à partir de l'année 2000, ultérieure à la période d'étude de cette phase II. Le PMSI est en effet un outil évolutif soumis à des modifications régulières, visant à s'adapter à l'évolution de la pratique médicale et aux besoins d'information.

Sur le plan technique, cela nous a conduit à prévoir les modifications du logiciel Epi-PMSI afin que la future version permette : 1) de lire tous les formats (cf. chapitre 2) de résumé d'unité médicale (RUM) et de résumé de sortie standardisé (RSS) et, notamment, le format 005 utilisé à partir de janvier 2000 ; 2) une plus grande souplesse dans la création de nouveaux indicateurs afin de faire évoluer la surveillance avec l'état des connaissances ; 3) l'intégration du module d'agrégation des données individuelles en comptes journaliers, créé pour la phase II du programme (Epi-HOSPI).

Sur le plan du contenu des indicateurs d'admissions hospitalières, il restera nécessaire d'évaluer comment prendre en compte les nouveaux diagnostics codés dans ces RUM format 005. En effet, les diagnostics associés sont désormais divisés en 2 catégories : les diagnostics associés significatifs (DAS) et les diagnostics associés documentaires (DAD) ; seuls les premiers figurant dans les Résumés de Sortie Standardisés. Les DAS qualifient le séjour et permettent de prendre en compte la notion de pathologie « active », « significative » ou « modifiant la prise en charge ». Les DAD qualifient le patient et correspondent aux antécédents guéris, aux maladies stabilisées, aux symptômes de maladies codées par ailleurs. En retenant, à côté du diagnostic principal, uniquement les diagnostics associés significatifs (et pas les diagnostics associés documentaires) et à condition que leur codage soit validé, il devrait être possible d'améliorer la spécificité et de diminuer la variabilité de l'indicateur d'admissions hospitalières.

Concernant les retombées en terme de métrologie, la dynamique de travail sur des objectifs communs, créée avec les réseaux de mesures de la qualité de l'air, a abouti à l'installation progressive de stations urbaines de mesure des PM10 et PM2,5 sur les neuf villes du programme à partir de l'année 1999-2000. Ces mesures permettront la construction des indicateurs d'exposition correspondants qui faisaient encore défaut au cours de cette phase II et qui sont les mieux connus sur le plan de leur impact sanitaire.

Enfin, les résultats obtenus lors de la phase II permettront, pour la mortalité, d'actualiser les courbes exposition/risque pour le logiciel d'évaluation d'impact sanitaire à court terme (EIS-PA) développé dans le cadre de la phase I de ce programme pour accompagner la mise œuvre et l'évolution des PRQA [5].

9.3. Perspectives et recommandations

Les phases d'étude de faisabilité du PSAS-9 se sont donc achevées de manière concluante vis-à-vis des objectifs liés à la loi sur l'air : fournir des outils épidémiologiques pour la prise de décision

dans le champ de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé. Le programme PSAS-9, en tant que système de surveillance épidémiologique des relations pollution atmosphérique et santé, est donc pérennisé car les relations exposition/risque élaborées dans ses premières phases ne peuvent être considérées comme définitives mais évolutives par essence.

En effet, l'expérience montre que le mélange atmosphérique urbain peut changer au fil des années, qualitativement et quantitativement. Par ailleurs, les connaissances méthodologiques sur l'estimation de l'exposition des populations et la qualité des réseaux de mesure évoluent rapidement. De leur côté, les systèmes d'information sanitaires se développent et de nouveaux indicateurs de l'état de santé de la population deviennent ou vont devenir accessibles. Enfin, les connaissances expérimentales sur les effets de la pollution atmosphérique et leurs mécanismes physiopathologiques s'enrichissent de même que les méthodes statistiques de modélisation des relations exposition/risque.

9.3.1. Poursuivre l'actualisation des relations à court terme entre pollution atmosphérique et santé

Tout d'abord, comme évoqué plus haut, la pollution atmosphérique urbaine est susceptible de se modifier comme cela a été le cas dans les années 1970-80 où la part de pollution d'origine industrielle ou domestique a diminué au profit de la pollution d'origine automobile [6, 7]. Les mêmes polluants, mesurés en routine, peuvent alors devenir les indicateurs d'un mélange atmosphérique urbain différent.

Parallèlement, le contenu des indicateurs sanitaires de morbidité hospitalière est amené à suivre l'évolution du PMSI d'une part, et mérite encore d'être affiné vis-à-vis des spécificités de cette source de données d'autre part. A cet égard, l'introduction du motif d'admission en tant que tel dans les RUM serait une avancée certaine pour l'utilisation du PMSI à des fins épidémiologiques. Par ailleurs, l'hétérogénéité des résultats obtenus, notamment pour les indicateurs de pathologie cardiovasculaire, rend nécessaire un travail exploratoire sur le contenu des indicateurs construits à partir des données du PMSI. Dans un premier temps, une étude pourra être menée en collaboration avec les DIM concernés afin de mieux évaluer la validité des indicateurs. Dans un deuxième temps, il faudra redéfinir les indicateurs en prenant en compte les nouveaux diagnostics codés à partir de l'année 2000. Le premier objectif d'un système pérenne relève donc de l'actualisation nécessaire des relations à court terme entre pollution atmosphérique et santé vis-à-vis des indicateurs, tant sanitaires que météorologiques, déjà étudiés.

9.3.2. Produire de nouvelles relations vis-à-vis de nouveaux indicateurs

Les réseaux de mesure de la qualité de l'air, en particulier ceux des neuf villes participant au programme, se sont développés ces dernières années comme en témoigne l'augmentation du nombre de stations entre les phases I et II. Depuis 1999, fin de la période d'étude de la phase II, les réseaux se sont en particulier équipés d'analyseurs de particules : PM10 et PM2.5. Ces deux polluants, largement étudiés et utilisés dans la littérature comme indicateurs de la pollution atmosphérique urbaine [8], sont donc à intégrer dans le PSAS-9 pour le calcul des risques relatifs et des impacts sanitaires correspondants. Cela permettra d'alimenter en particulier la réflexion sur les valeurs guides à proposer au niveau européen.

Dans le même temps, de nouveaux systèmes d'information sanitaire ont été mis en place et validés. Depuis peu, les Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) comptabilisent, par exemple, de manière exhaustive et standardisée sur le territoire national, les délivrances de médicaments par les pharmacies. Recueillies quotidiennement, les données permettent donc potentiellement de construire un indicateur sanitaire de la morbidité ambulatoire, indicateur *a priori* plus sensible dans l'échelle de gravité des indicateurs sanitaires [9].

9.3.3. Etudier la faisabilité d'une estimation des relations à long terme entre pollution atmosphérique et santé

Si les analyses par séries temporelles permettent une estimation validée des risques à court terme liés à la pollution atmosphérique, elles sous-estiment, par définition, le nombre de cas liés à des effets survenant à long terme et, en particulier, la mortalité [10]. Ces estimations ne peuvent se faire qu'à partir de suivis de cohortes en population générale sur plusieurs années et, à ce jour, on ne dispose que de deux études américaines [11]. Il apparaît donc important que le PSAS-9, pour compléter l'information délivrée aux décideurs, participe à la réflexion sur les études qui devront être réalisées sur ce thème en France et en Europe.

9.3.4. Maintenir une veille scientifique dans le domaine des relations entre pollution atmosphérique et santé

Un autre objectif nécessaire de la pérennisation d'un tel système est de maintenir une veille scientifique sur les deux champs en miroir de la surveillance, indicateur d'exposition et indicateur sanitaire, et sur les avancées méthodologiques de l'analyse statistique.

Concernant les indicateurs d'exposition, l'analyse de sensibilité ne montre pas de différence importante entre les résultats selon le type des stations prises en compte dans le calcul de l'indicateur journalier, simple moyenne arithmétique des valeurs enregistrées par les différentes stations. Néanmoins, des outils de modélisation de la dispersion atmosphérique des polluants en milieu urbain ont été proposés [12, 13] et les réseaux de mesures de la qualité de l'air sont partie prenante de ces évolutions [14]. Il apparaît donc qu'à terme, l'estimation des immissions urbaines pourra être affinée et que le recours concomitant à ces estimations et au budget espace-temps des populations permettra d'affiner le calcul des expositions et donc celui des relations pollution atmosphérique/santé.

Concernant les indicateurs sanitaires, des systèmes d'information sont expérimentés, en particulier dans le domaine du recours aux services d'urgence : Réseau Sentinelle Urgences, Observatoire Régional des Urgences Midi-Pyrénées. Ces systèmes, étroitement cohérents avec le PMSI « traditionnel », seront la source potentielle de nouveaux indicateurs et les collaborations *ad hoc* doivent être développées afin d'optimiser ces futurs systèmes pour leur utilisation en épidémiologie.

9.3.5. Poursuivre et améliorer l'appui aux services déconcentrés de l'état en matière d'évaluation d'impact sanitaire

Un autre objectif de la pérennisation du PSAS-9 est, non seulement de fournir des relations exposition/risque à court terme et de suivre leur évolution, mais également de venir en appui aux services déconcentrés de l'Etat pour la réalisation d'évaluations d'impact sanitaire (EIS) dans le cadre des PRQA et de leur suivi. A la suite de la parution, au décours de la phase I, du guide méthodologique pour la réalisation d'EIS [5], un premier bilan des EIS déjà réalisées, de leur articulation avec les processus décisionnels et des attentes locales en matière d'EIS doit être dressé. Cela permettra de faire évoluer au mieux les outils épidémiologiques mis à disposition des PRQA dans le cadre de la loi sur l'air.

De plus, dans le champ de l'aide à la décision, le PSAS-9 permettra l'évaluation des actions mises en place pour l'amélioration de la qualité de l'air.

9.3.6. Développer l'articulation des travaux avec les programmes européens

Dans le champ de la réalisation d'EIS, le PSAS-9 est également étroitement lié au programme européen APHEIS dont la deuxième phase doit publier ses résultats au printemps 2002. Cette deuxième phase avait pour objet la réalisation d'EIS, selon des procédures standardisées, dans vingt-six villes européennes dont les neuf villes françaises du PSAS-9. L'articulation entre PSAS-9, dont l'expérience est parmi d'autres à l'origine d'APHEIS, et le programme européen permettra une synergie des travaux dans l'élaboration de relations exposition/risque, dans la prise en compte des évolutions méthodologiques concernant l'EIS et dans la réflexion sur les modalités de diffusion des résultats pour leur prise en compte optimale dans les processus décisionnels et pour la meilleure information du grand public.

Par sa double implication, locale et européenne, le programme PSAS-9 assurera pleinement sa mission de surveillance des effets sur la santé liés à une exposition à court et à long terme à la pollution atmosphérique et, par là même, apportera aux décideurs des éléments leur permettant d'orienter leurs priorités en matière de protection de la santé des populations.

Bibliographie

1. Institut de Veille Sanitaire. Surveillance des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique en milieu urbain : rapport de l'étude. Institut de Veille Sanitaire. *Saint-Maurice, mars 1999; 148 pages.*
2. AirQ Software – WHO European Centre on Environment and Health, Bilthoven Division : A. van Leeuwenhoeklaan 9, NL-3721 MA Bilthoven (P.O. Box 10, NL-3730 AA De Bilt) Netherlands.
3. MEDINA S., PLASÈNCIA A., ARTAZCOZ L., *et al.* APHEIS Monitoring the effects of air pollution on public health in Europe. Scientific report, 1999-2000. Institut de Veille Sanitaire. *France. March 2001; 136 pages.*
4. MIGEOT V., INGRAND P., SALMI L.R. Quels systèmes d'information pour l'évaluation en santé ? *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique. 2000; 48: 551-560.*
5. GLORENNEC P., QUÉNEL P. Evaluation de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine, guide méthodologique. Institut de Veille Sanitaire. *France. Juillet 1999. 48 pages.*
6. Ademe. La qualité de l'air en France 1994-1995. Zones urbaines, industrielles et rurales. *Ademe 1997; 150 pages et annexes.*
7. CHIRON M., QUÉNEL P., ZMIROU D. La pollution d'origine automobile et la santé publique. *Pollution atmosphérique 1997; 153: 41-55.*
8. MEDINA S. Pollutions atmosphériques urbaines : Etudes épidémiologiques et impact en Santé Publique. Thèse de Doctorat (spécialité Santé Publique), *Université René Descartes Paris V, janvier 2001, 373 pages.*
9. PITARD A., COURSEAUX A., VILLET H. Associations entre la pollution atmosphérique et les ventes de médicaments à visée respiratoire dans la commune de Rouen. ORS Haute Normandie. *Septembre 2001. 77 pages.*
10. KÜNZLI N., MEDINA S., KAISER R. *et al.* Assessment of deaths attributable to air pollution : should we use risk estimates based on time series or on cohort studies ? *American Journal of Epidemiology 2001; 153: 1050-1055.*
11. KÜNZLI N., KAISER R., MEDINA S. *et al.* Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution : an european assessment. *The Lancet 2000; 356: 795-801.*
12. SACRE C., CHIRON M., FLORI J.P. Development of an exposure index of air pollution caused by motor vehicles for use in epidemiological studies. *Sci Total Environ 1995; 169(1-3): 63-9.*
13. BRIGGS D.J., DE HOOGH C., GULLIVER J. *et al.* A regression-based method for mapping traffic-related air pollution : application and testing in four contrasting urban environments. *Sci Total Environ 2000 15; 253(1-3): 151-67.*
14. ORAMIP Surveillance de la qualité de l'air en Midi-Pyrénées : Bilan d'activité 2000. *ORAMIP 2001; 27 pages.*

NOTES
NOTES

NOTES
NOTES

NOTES
NOTES