

DOCUMENTS

Pollution atmosphérique et santé : corrélation ou causalité ? Le cas de la relation entre l'exposition aux particules et la mortalité cardio-pulmonaire

William DAB, Claire SÉGALA, Frédéric DOR, Bernard FESTY,
Philippe LAMELOISE, Yvon LE MOULLEC, Alain LE TERTRE, Sylvia MÉDINA,
Philippe QUÉNEL, Benoît WALLAERT, Denis ZMIROU*

NDLR : Article paru dans le n° 51 (février 2001) de « Journal of the Air & Waste Management Association » (J Air Waste Manage Assoc 2001 ; 51 : 203-19) et reproduit avec son autorisation.

Résumé

De nombreuses études épidémiologiques ont observé dans des contextes différents une faible relation à court terme entre les particules et la mortalité cardio-pulmonaire, même quand les normes de qualité de l'air n'étaient pas dépassées. La causalité de cette relation est un enjeu de santé publique en raison de l'importance de la population exposée. Notre objectif est de faire l'inventaire critique des arguments utilisés dans 15 revues de la littérature publiées.

Nous expliquons l'importance de distinguer la validité de la causalité et analysons de façon systématique les différents critères de jugement dans le contexte des études écologiques temporelles. Notre conclusion est que la relation observée est valide et que la plupart des critères de causalité sont respectés. Diminuer le niveau d'exposition des populations aux particules est souhaitable. En Europe, en agissant à la source, notamment sur les émissions diesel, on diminuera aussi d'autres polluants qui peuvent jouer un rôle sanitaire. Aux États-Unis, la situation est plus complexe car les particules sont surtout secondaires.

Il est également indispensable de poursuivre les recherches pour mieux connaître les déterminants des expositions globales des individus et mieux comprendre le rôle toxique des différents facteurs physico-chimiques des particules.

Implications

De nombreuses études épidémiologiques ont observé une relation entre les particules atmosphériques et la mortalité. Sa causalité constitue un enjeu important pour la prévention. Nous analysons et classons les arguments développés dans 15 revues de la littérature publiées. Cela permet de distinguer clairement la discussion sur la validité de cette relation de celle sur sa causalité. La plupart des critères de causalité étant réunis, la principale question est celle de la validité. Nous considérons que la relation est valide et causale.

Introduction

De nombreuses études épidémiologiques récemment publiées ont observé une relation statistiquement significative entre l'exposition humaine aux particules atmosphériques urbaines et différents indicateurs de santé, notamment la mortalité, alors même que les normes de qualité de l'air en vigueur n'étaient pas dépassées. Cette relation existe dans des contextes très différents. Les risques relatifs observés, quoique statistiquement significatifs, sont faibles, généralement inférieurs à 1,1 pour un accroissement des teneurs en particules fines de 100 µg/m³. Néanmoins, l'importance de la population exposée est telle que si la relation était causale, l'impact de santé publique serait d'une ampleur non négligeable.

Plusieurs articles ont analysé la causalité de cette relation et discuté les normes. L'association pour la

* Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (APPA).

prévention de la pollution atmosphérique (APPA), créée en France il y a 40 ans, est un carrefour entre les scientifiques, les pouvoirs publics et les industriels. Elle a demandé à un groupe multidisciplinaire de chercheurs et de professionnels de faire l'inventaire critique des principaux arguments utilisés pour discuter la nature causale des associations observées.

Seule la relation à court terme (quelques jours) entre la pollution particulaire et la santé sera ici discutée. C'est donc l'impact sanitaire des expositions de courte durée qui est évalué. Bien que centré sur le risque de mortalité cardio-pulmonaire, ce travail prend en compte les résultats sur la mortalité générale et la morbidité hospitalière.

Les particules sont des éléments solides ou liquides présents dans l'air qui forment un ensemble hétérogène sur le plan physique et chimique. On en mesure classiquement la concentration massique totale (particules totales en suspension). Mais la plupart des travaux épidémiologiques analysés dans cet article s'intéressent à la fraction inhalée des particules du fait d'un diamètre aérodynamique moyen inférieur à 10 μm (PM_{10}).

Matériel et méthodes

Matériel

Il existe de nombreuses revues de la littérature sur les études entre la pollution particulaire et la santé. Nous avons retenu les 15 revues de la littérature qui discutent de façon structurée la causalité de cette association [1-15]. Plutôt que d'en réaliser une de plus, nous avons préféré analyser la validité et la causalité de cette relation à partir des synthèses déjà publiées pour produire une « métasynthèse ». Le tableau 1, ci-contre, fournit les principales caractéristiques des revues de la littérature publiées jusqu'en 1999. Treize articles analysent la validité de la relation et treize aussi sa causalité. Onze articles analysent les deux aspects. Le tableau 2, p. 222, recense les études épidémiologiques utilisées par les auteurs de ces 15 revues. Il y en a au total 57, réalisées dans 37 villes de 15 pays.

Pour discuter la causalité nous avons défini un cadre de référence à partir de plusieurs analyses générales ou spécifiques de la pollution atmosphérique [16-22]. Comme la plupart des études épidémiologiques analysant la relation à court terme entre la pollution particulaire et la mortalité sont de type écologique temporel, une partie importante de la discussion concerne la validité de ces études [23-29]. Pour discuter les mécanismes d'action, trois articles de synthèse ont été sélectionnés, ainsi que deux publications plus récentes [30-34]. Enfin, huit articles ont permis de structurer la discussion sur les problèmes de modélisation du risque de mortalité [35-42].

Méthodes

Plusieurs auteurs discutent d'une part les questions de validité et, d'autre part, les questions de causalité (Tableau 1). Cependant, aucun n'aborde ces deux aspects dans leur globalité. La validité est le fait de savoir si la relation observée entre l'exposition aux particules et la mortalité cardio-pulmonaire existe vraiment. Si la relation existe, il est alors justifié de savoir si elle est causale. Le cadre d'analyse habituel est celui proposé en 1965 par Sir Austin Bradford Hill [16, 43].

Validité. Une association statistique entre un facteur et une maladie peut s'expliquer de trois façons : une fluctuation aléatoire, un biais et un artefact de modélisation. Le tableau 3, p. 223, indique les articles discutant ces différents aspects de la validité. Les variations aléatoires dans les études temporelles peuvent augmenter la variance des estimateurs des risques relatifs. La part aléatoire des variations d'une série temporelle est d'autant plus grande que la période d'étude est courte, que le nombre de décès quotidien est faible et elle peut être influencée par le nombre de stations de mesure des polluants utilisées pour construire les indicateurs d'exposition. L'inflation de la variance diminue la sensibilité de l'étude [26, 28].

Il y a biais si l'estimation de l'association entre une maladie et une exposition diffère systématiquement de la vraie valeur. On distingue trois types de biais :

- les biais de sélection, si la population d'étude ne ressemble pas à la totalité de la population exposée ;
- les biais de classement ou d'information. Les données de mortalité totale ne sont pas soumises à ce biais. Il n'en est pas de même pour la mortalité pulmonaire et cardiaque. Par ailleurs, dans les études écologiques, l'exposition n'est pas mesurée à l'échelon individuel, mais à partir des concentrations de polluants mesurées par des stations fixes. L'hypothèse sous-jacente est que toutes les personnes sont en moyenne soumises aux mêmes niveaux de pollution ;
- les biais de confusion sont liés à l'influence de tiers facteurs entre l'exposition et la maladie. Dans les études temporelles, la population d'étude est son propre témoin et les facteurs habituels de confusion à l'échelon individuel n'interviennent pas. L'unité d'observation n'est pas l'individu, mais le plus souvent le jour. Les facteurs de confusion potentiels sont donc ceux qui varient avec le temps : les tendances à long terme, les variations cycliques (saisons, semaines), les facteurs météorologiques, mais aussi les autres polluants. De plus, en général, l'effet sanitaire et l'exposition sont mesurés à un échelon agrégé, avec une possibilité de biais écologique et une difficulté d'inférer l'effet observé à l'échelon individuel [23].

Enfin, la modélisation dans les études écologiques temporelles fait intervenir le choix du modèle dans un contexte où le nombre journalier de décès constitue des comptes de faible valeur un jour

Tableau 1.
Revue de la littérature publiées sur la relation particules-santé.

Auteur, Année [Référence]	Contenu de l'article	Analyse validité	Analyse causalité	Principaux arguments développés
Bates, 1992 [1]	Revue de 44 études (mortalité, morbidité, fonction pulmonaire)	Oui	Oui	Cohérence des effets sani- taires observés ; Discussion de la plausibilité des décès cardiovasculaires
Bates, 1996 [2]	Revue (mortalité et morbidité)	Oui	Oui	Discussion de la confusion ; Nécessité d'études toxico- logiques
Gamble, 1996 [3]	Revue (mortalité, morbidité et mécanismes)	Oui	Oui	Les études écologiques ne peuvent pas tester des hypo- thèses ; Réfute la validité et la causalité
Gamble, 1996 [4]	Projet APHEA (mortalité)	Oui	Oui	Discordances entre Europe de l'Est et de l'Ouest ; Absence de spécificité de l'effet des PM
Dockery, 1994 [5]	Revue de littérature (mortalité, morbidité et fonction pulmonaire) ; Méta-analyses PM ₁₀	Non	Oui	Constance et cohérence des effets ; Effets sanitaires présents pour des valeurs de PM < normes
Gamble, 1996 [6]	Revue de littérature (mortalité et morbidité) de 9 études	Non	Oui	Les études écologiques se limitent à la génération d'hypothèses ; Aucun critère de causalité n'est respecté
Lipfert, 1995 [7]	Méta-analyse de 31 études (mortalité) ; Analyse de l'élasticité	Oui	Non	Difficulté de mesurer le rôle des différents polluants ; Impact de l'erreur de mesure de l'exposition
Moolgavkar, 1996 [8]	Réanalyse de l'étude de Philadelphie (Schwartz)	Oui	Non	Effet de confusion possible par d'autres polluants que PM ; Rôle de la saison
Ostro, 1993 [9]	Revue de 44 études (mortalité)	Oui	Oui	Plusieurs critères de causa- lité existent mais confusion possible par d'autres polluants que PM et absence de méca- nisme biologique
Pope, 1995 [10]	Revue de littérature (mortalité et morbidité)	Oui	Oui	La plausibilité biologique reste à montrer mais le fardeau de la preuve est maintenant chez ceux qui doutent de la causalité
Pope, 1995 [11]	Revue de littérature (mortalité, morbidité et fonction pulmonaire)	Oui	Oui	Discute les problèmes de modélisation et de confusion ; Les différents types d'études se renforcent les uns les autres
Schwartz, 1991 [12]	Réanalyse de 7 études (mortalité)	Oui	Oui	Constance et spécificité de la relation ; Absence de seuil ; La relation dose-effet est la même qu'à Londres en 1952
Schwartz, 1994 [13]	Méta-analyse de 13 études (mortalité)	Oui	Oui	La relation est valide et constante
Thurston, 1996 [14]	Revue de 10 études (mortalité)	Oui	Oui	La relation est valide et constante ; Le rôle de la composition des particules est à préciser ; Incertitudes des modèles multipolluants
Vedal, 1997 [15]	Revue générale de littérature	Oui	Oui	La constance fait douter du rôle des PM ; Les erreurs de classification sont majeures ; Des hypothèses alternatives sont possibles

Tableau 2.
Études épidémiologiques recensées dans les revues du tableau 1.

Ville, Période	Auteur, Année	Journal	Revue de la littérature [Référence]												
			Vedal [15]	Thurston [14]	Schwartz [13]	Schwartz [12]	Pope [11]	Pope [10]	Ostro [9]	Moolgavkar [8]	Lipfert [7]	Gamble [6]	Dockery [5]	Gamble [4]	Gamble [3]
Amsterdam (Pays-Bas), 1986-1992	Verhoef, 1996	Epidemiology													X
Athènes (Grèce), 1984-1988	Touloumi, 1994	Int J Epidemiol												X	X
Athènes (Grèce), 1987-1989	Touloumi, 1996	J Epidemiol Community Health		X										X	X
Barcelone (Espagne), 1985-1991	Sunyer, 1996	J Epidemiol Community Health		X										X	X
Barcelone (Espagne), 1985-1989	Saez, 1995	Int J Epidemiol		X											
Birmingham (États-Unis), 1985-1988	Schwartz, 1993	Am J Epidemiol	X		X	X	X		X	X		X	X	X	X
Birmingham (États-Unis), 1985-1988	Li, 1995	A&WMA Symp	X		X										
Bratislava (Slovaquie), 1987-1991	Bacharova, 1996	J Epidemiol Community Health		X											X
Chicago (États-Unis), 1985-1990	Ito, 1995	Inhal Toxicol					X							X	
Chicago (États-Unis), 1985-1990	Styer, 1995	Environ Health Perspect	X			X	X								
Cincinnati (États-Unis), 1977-1982	Schwartz, 1994	Environ Health Perspect				X				X					X
Cologne (Allemagne), 1975-1985	Spix, 1996	J Epidemiol Community Health		X											X
Cracovie (Pologne), 1977-1989	Wojtyniak, 1996	J Epidemiol Community Health		X											X
Detroit (États-Unis), 1973-1982	Schwartz, 1991	Environ Res			X		X	X		X	X	X	X		X
Erfurt (Allemagne), 1988-1989	Spix, 1993	Environ Health Perspect													X
Kingston (États-Unis), 1985-1986	Dockery, 1992	Environ Res			X		X			X	X	X		X	X
Lodz (Pologne), 1977-1990	Wojtyniak, 1996	J Epidemiol Community Health		X											X
Londres (GB), 1958-1972	Schwartz, 1990	Am J Epidemiol							X	X		X			
Londres (GB), 14 hivers	Ostro, 1984	Environ Health perspect							X	X					
Londres (GB) 1965-1972	Ito, 1993	Arch Environ Health								X					
Londres (GB), 1958-1972	Mazumdar, 1982	Arch Environ Health							X	X					
Los Angeles (États-Unis), 1988	Shumway, 1998	Environ Res						X	X						
Los Angeles (États-Unis), 1970-1979	Kinney, 1991	Environ Res					X	X		X					X
Los Angeles (États-Unis), 1985-1990	Kinney, 1995	Inhal Toxicol					X						X		
Lyon (France), 1983-1990	Zmirou, 1996	J Epidemiol Community Health		X											X
Mexico (Mexique), 1990-1992	Borja-Aburto, 1996	Am J Epidemiol													X
Milan (Italie), 1980-1989	Vigotti, 1996	J Epidemiol Community Health		X											X
Minnesota (États-Unis), 1973-1982	Schwartz, 1993	Am J Epidemiol											X		
New York (États-Unis), 1963-1976	Schimmel, 1978	Bull NY Acad Med					X								
New York (États-Unis), 1963-1976	Ozkaynak, 1985	Environ Health Perspect					X			X					
Ontario (Canada), 1976-1982	Plagiannakos, 1988	Memorandum							X						
Paris (France), 1987-1992	Dab, 1996	J Epidemiol Community Health		X											X
Pékin (Chine), 1989	Xu, 1994	Arch Environ Health													X
Philadelphie (États-Unis), 1973-1980	Schwartz, 1992	Am Rev Respir Dis	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Philadelphie (États-Unis), 1973-1980	Schwartz, 1994	Environ Res	X			X									
Philadelphie (États-Unis), 1973-1980	Li, 1995	Inhal Toxicol	X			X	X								
Philadelphie (États-Unis), 1973-1988	Moolgavkar, 1995	Epidemiology					X	X							X
Philadelphie (États-Unis), 1957-1964	Wyzga, 1977	J Am Stat Assoc					X			X					
Philadelphie (États-Unis), 1973-1980	Wyzga, 1995	A&WMA Symp					X								
Philadelphie (États-Unis), 1973-1980	Wyzga, 1994	A&WMA Conf					X								
Pittsburgh (États-Unis), NA	Mazumdar, 1983	Arch Environ Health								X					
Poznan (Pologne), 1983-1990	Wojtyniak, 1996	J Epidemiol Community Health		X											X
Rhénanie-du-Nord-Westphalie, 1985	Wichmann, 1989	Environ Health Perspect								X					
Saint Louis (États-Unis), 1985-1986	Dockery, 1992	Environ Res			X		X	X		X	X	X	X	X	X
Salt Lake City (États-Unis), 1985-1990	Styer, 1995	Environ Health Perspect	X			X	X	X							X
Santa Clara (États-Unis), 1980-1982, 1984-1986	Fairley, 1990	Environ Health Perspect			X		X	X	X	X	X		X		X
Santa Clara (États-Unis), 1980-1986	Fairley, 1995	Mémemorandum					X								
Santiago (Chili), 1989-1991	Ostro, 1996	J Exp Anal Environ Epidemiol												X	X
Sao Paulo (Brésil), 1990-1991	Saldiva, 1995	Arch Environ Health	X							X	X				X
Sao Paulo (Brésil), 1989	Saldiva, 1994	Environ Res	X			X									
Steubenville (États-Unis), 1978-1984	Schwartz, 1992	Am J Epidemiol			X		X	X	X	X	X	X	X		X
Steubenville (États-Unis), 1978-1984	Moolgavkar, 1995	Inhal Toxicol					X	X							X
Tennessee (États-Unis), 1986	Dockery, 1992	Environ Res					X						X		
Toronto (Canada), 1972-1990	Ozkaynak, 1994	UCI Lab Report												X	
Utah Valley (États-Unis), 1985-1989	Pope, 1992	Arch Environ Health	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Utah Valley (États-Unis), 1985-1992	Lyon, 1995	Inhal Toxicol	X			X	X								
Wroclaw (Pologne), 1979-1989	Wojtyniak, 1996	J Epidemiol Community Health													

Tableau 3.
Critères de validité analysés dans les revues de la littérature publiées sur la relation particules-santé.

Auteur, Année [Référence]	Variations aléatoires	Biais de sélection	Biais d'information		Météo- rologie	Facteurs de confusion		Autres polluants	Problèmes de modé- lisation
			Maladie	Exposition		Saison	Tendances temporelles		
Bates, 1992 [1]	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Bates, 1996 [2]	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Gamble, 1996 [3]	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non
Gamble, 1996 [4]	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non
Dockery, 1994 [5]	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non
Gamble, 1996 [6]	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non
Lipfert, 1995 [7]	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Moolgavkar, 1996 [8]	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ostro, 1993 [9]	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui
Pope, 1995 [10]	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non
Pope, 1995 [11]	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Schwartz, 1991 [12]	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Schwartz, 1994 [13]	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Thurston, 1996 [14]	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Vedal, 1997 [15]	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

donné. Cette série est habituellement surdispersée (la variance est supérieure à l'espérance) et positivement autocorrélée. L'autocorrélation peut biaiser l'estimation de la variance des paramètres [13, 15]. Le choix, la robustesse et la sensibilité du modèle sont donc discutés [2, 7, 8, 10, 13-15].

Causalité. Le tableau 4 indique les auteurs qui ont discuté les différents critères. *Force* de la relation concerne la grandeur du risque relatif ; plus il est élevé, plus la causalité est probable. Hill précise qu'il ne faut pas réfuter une hypothèse de causalité seulement sur le fait que l'association est de faible

Tableau 4.
Critères de causalité analysés dans les revues de la littérature publiées sur la relation particules-santé.

Auteur, Année [Référence]	Force	Constance	Spécificité	Temporalité	Relation dose-effet	Plausibilité	Cohérence	Preuves expéri- mentales
Bates, 1992 [1]	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Bates, 1996 [2]	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Gamble, 1996 [3]	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Gamble, 1996 [4]	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
Dockery, 1994 [5]	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Gamble, 1996 [6]	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Lipfert, 1995 [7]	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non
Moolgavkar, 1996 [8]	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Ostro, 1993 [9]	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Pope, 1995 [10]	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Pope, 1995 [11]	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Schwartz, 1991 [12]	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Schwartz, 1994 [13]	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Thurston, 1996 [14]	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
Vedal, 1997 [15]	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

ampleur. *Constance* de la relation signifie que la relation est observée dans plusieurs études conçues différemment, réalisées par différentes équipes, dans des lieux, des circonstances et des moments différents. Hill insiste sur l'intérêt d'obtenir des résultats similaires avec des méthodes d'études différentes, par exemple prospectives et rétrospectives [16].

Spécificité de la relation fait référence au fait qu'un facteur d'exposition donné produit toujours une maladie donnée. Si un facteur est associé à différents troubles, la probabilité de causalité s'en trouve amoindrie. Hill souligne qu'il ne faut pas accorder trop de poids à ce critère, les causes multiples étant plus fréquentes que les causes uniques [16]. *Temporalité* : L'exposition précède la maladie. C'est le seul critère obligatoire. *Relation dose-effet* est un gradient entre le niveau de réponse et le niveau d'exposition.

Plausibilité : La relation existante doit être compatible avec un mécanisme biologique connu. Hill pense qu'il n'est pas possible d'en faire une exigence car ce critère est dépendant de l'état d'avancement de la science [16]. Il propose d'admettre comme plausible des relations, même en l'absence de mécanisme connu, si toutes les autres explications possibles ont pu être éliminées. *Cohérence* : L'interprétation causale des données ne doit pas entrer en conflit avec l'état des connaissances disponibles (c'est-à-dire absence de contradiction). *Preuves expérimentales* : Les observations sont corroborées par des données issues d'expérimentations ou de quasi-expérimentations montrant, notamment, que réduire ou supprimer l'exposition conduit à une réduction du risque.

Analogie : Il peut exister des circonstances offrant des observations permettant de montrer qu'un agent analogue à celui étudié a des effets nuisibles. Il est alors logique d'en faire un argument en faveur de la causalité. Mais ce point n'est jamais discuté car il semble évident que les polluants de l'air peuvent menacer la santé.

Validité

Variations aléatoires

Thurston [14] est le seul auteur à s'intéresser au fait que les variations aléatoires dans les séries chronologiques peuvent expliquer les variations des estimations des risques relatifs. Pour Lipfert [26], la part aléatoire des variations d'une série temporelle est d'autant plus grande que la période d'étude est courte, que le compte d'événements sanitaires est faible, ou que l'analyse se fait dans des sous-groupes. La constance des résultats (voir ci-dessous) est telle que les variations aléatoires ne peuvent pas expliquer la relation particules-mortalité. L'inflation de la variance des paramètres expose surtout au risque de rejeter à tort l'existence d'une association entre pollution et mortalité. Dans ce contexte, aucun auteur ne discute la possibilité inverse de faux positifs.

Mesure de l'effet sanitaire

Deux auteurs [1, 11] évoquent une erreur possible de classement des décès (décès cardiovasculaires confondus avec des décès respiratoires). Mais des travaux expérimentaux montrent que la pollution atmosphérique peut affecter les décès cardiovasculaires (voir le chapitre Causalité, p. 228) et Schwartz [44] a montré que les jours de forte pollution particulaire, les décès cardiovasculaires avaient souvent une cause respiratoire associée. En fait, les deux types de décès sont liés à la pollution particulaire et on ne peut donc parler d'erreur de classement à ce propos.

Mesure de l'exposition

La position classique et peu discutée dans les revues de littérature est que la nature non différentielle des erreurs de mesure de l'exposition ne peut que sous-estimer la force de l'association. Bates [1] suggère qu'il est probable que ceux qui se déplacent en ville sont exposés à des variations brutales de la teneur en particules supérieures à ce qui est mesuré de façon moyenne dans les stations fixes. Mais, plusieurs auteurs considèrent que la définition de l'exposition de la population dans une large zone urbaine à partir de quelques sites de mesure, voire un seul, pose problème en raison des variations des comportements individuels, de la sélection et de l'emplacement des stations de mesure, des variations spatiales des concentrations et des différences systématiques entre l'air extérieur et l'air intérieur [3, 6, 7, 8, 15]. Les concentrations mesurées dans des points fixes ne peuvent pas représenter fidèlement l'exposition d'une population qui passe une grande partie du temps à l'intérieur des locaux. Lipfert et Wyzga [7] pensent que des erreurs de mesure non normales peuvent survenir, ce qui ne permet pas de prédire la direction du biais. Gamble et al. [3, 4, 6] évoquent le biais écologique et s'appuient sur deux statisticiens (Greenland [23] et Morgenstern [45]) pour affirmer qu'on ne sait ni l'identifier ni le mesurer.

Un argument important en faveur de l'absence de biais est que la corrélation entre les concentrations ambiantes et les concentrations individuelles est plus forte dans le temps chez un même individu que la corrélation entre les concentrations moyennes ambiantes et personnelles entre les individus. Pour Brunekreef [46], c'est la première corrélation qui est pertinente dans les séries chronologiques. Mais Vedal [15] estime que cela n'empêche pas des erreurs de classement. Une série d'études récentes est venue renforcer l'hypothèse de Brunekreef et al. [47, 48].

Un autre point sur les erreurs de mesure concerne les modèles multipolluants. Lipfert et Wyzga [7] et d'autres auteurs [6, 15] montrent que les erreurs de mesure des polluants influencent la force de leurs associations avec la variable dépendante dans les modèles de régression. Un polluant peut être plus fortement associé à la mortalité du seul fait d'une moindre erreur de mesure et non à

cause de sa toxicité. Ce peut être le cas pour les particules fines qui persistent plus longtemps dans l'atmosphère et ont donc une distribution spatiale plus uniforme. La différence entre les concentrations mesurées et l'exposition réelle de la population varie selon les jours et différemment pour chacun des polluants et pour chaque taille de particules. Certains polluants sont distribués de façon plus uniforme que d'autres ou vont persister plus longtemps dans l'air intérieur. La vraie colinéarité entre les différents polluants peut donc être différente de la colinéarité trouvée avec les données des stations de mesure. Les concentrations des polluants primaires (particules, CO et SO₂) diminuent avec la distance à la source d'émission. Mais les polluants secondaires (NO₂, oxydants, particules fines) ont moins de variabilité spatiale (en dehors de la disparition de l'ozone en présence de NO_x).

Trois questions dominent ce débat.

1. L'exposition de la population est-elle bien représentée par les stations fixes (dans les études temporelles, ce sont les variations d'un jour à l'autre qui sont importantes) ?
2. Les erreurs de mesure de l'exposition sont-elles différentielles (ne pouvant que sous-estimer l'association) ? Les biais liés aux mesures d'exposition dans les études écologiques concernent plus les études géographiques que les études temporelles. Ici, on est en présence à la fois d'erreurs classiques (sous-estimation du coefficient) et d'erreurs de Berkson (le coefficient ne change pas, mais sa variance augmente).
3. Peut-on attribuer dans les modèles de régression multipolluants un rôle prédominant à un polluant ? D'un côté, le polluant avec l'erreur de mesure la plus faible peut dominer parce qu'il est mieux mesuré. Mais plusieurs études ont été faites dans des zones où le SO₂ et l'ozone étaient quasi absents [5, 11, 12].

Au total, les erreurs de mesure de l'exposition ne peuvent pas expliquer la relation pollution-mortalité même si le rôle propre des différents polluants est difficile à établir.

Biais de confusion

Généralités. La plupart des auteurs ne pensent pas que des facteurs de confusion omis ou mal contrôlés peuvent expliquer l'association particules-mortalité. L'association existe dans des zones ayant différents niveaux de facteurs de confusion potentiels (grande variabilité dans le type et la concentration des autres polluants et dans les conditions météorologiques) et dont le seul facteur commun associé à la mortalité est la concentration de particules. L'association est aussi trouvée après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels comme les facteurs météorologiques, les effets saisonniers et parfois d'autres polluants. Schwartz [13] note que les études ont été conduites dans des populations avec des relations variables entre ces facteurs de confusion et l'exposition. Ceci réduit le risque que les facteurs de

confusion puissent expliquer les résultats. Si l'association était due à un facteur de confusion omis ou imparfaitement contrôlé, le coefficient de régression estimé pour la pollution particulaire dépendrait du coefficient de régression du facteur de confusion sur la mortalité et du coefficient de régression du facteur de confusion avec la pollution particulaire. Si ce dernier coefficient varie largement, mais que celui de la pollution particulaire avec la mortalité varie peu, la confusion par ce facteur est improbable. Thurston [14] note aussi que si le coefficient des PM₁₀ diminuait avec la concentration moyenne des PM₁₀ dans différentes villes, des facteurs de confusion pourraient être évoqués, mais ce n'est pas le cas.

Seuls deux auteurs doutent que les facteurs de confusion soient bien contrôlés. Gamble et Lewis [6] remarquent que les valeurs d'ajustement des modèles (R²) sont rarement données. Quand elles le sont, elles sont très faibles. Mais, dans un modèle de Poisson, même si tous les facteurs explicatifs du nombre attendu de décès étaient connus et mesurés sans erreur, il resterait une part importante de variance non expliquée par le modèle. Le coefficient de détermination multiple R² ne peut pas être élevé dans un modèle de Poisson et il n'est pas approprié pour juger de la qualité de l'ajustement [27]. Vedal [15] considère aussi que la faiblesse de l'association particules-mortalité laisse place à un biais de confusion. Dans les études écologiques temporelles, les facteurs de confusion potentiels sont ceux qui varient avec le temps. Or certaines covariables, qui dépendent du temps, ne peuvent pas être mesurées à l'échelon de la population. Par exemple, si les sujets ferment leurs fenêtres les jours à forts niveaux de pollution, l'exposition aux polluants intérieurs peut augmenter et être responsable de l'augmentation des effets sanitaires. Néanmoins, le fait que les études ont été conduites dans des populations avec des relations variables entre les facteurs de confusion (même omis ou imparfaitement contrôlés) et l'exposition aux particules réduit le risque que ceux-ci produisent des estimations similaires du risque relatif.

Facteurs de confusion individuels. L'un des avantages des séries chronologiques est qu'un ensemble d'individus est étudié pendant une période de temps durant laquelle de nombreux facteurs personnels (tabac, lieu, activités, exposition dans l'habitat et au travail, alimentation, activité physique, etc.) sont relativement constants ou ne varient pas au jour le jour avec la pollution [9, 10, 12, 15]. Ces facteurs n'ont pas à être pris en compte directement dans l'analyse. Ostro [9] ajoute que des changements dans ces profils de facteurs pendant l'étude ne pourraient que réduire la puissance. Mais cela ne veut pas dire que la relation particules-mortalité soit la même dans les différentes strates de ces facteurs. Ainsi, l'âge est un facteur d'interaction.

Facteurs météorologiques. Les facteurs météorologiques sont évidemment des facteurs de confusion potentiels. La prise en compte des variables météorologiques est donc un point capital [1, 5, 10, 13]. Deux

méthodes sont couramment employées pour prendre en compte ces facteurs de confusion : la restriction et l'ajustement.

Il n'est pas possible d'éliminer partout les facteurs de confusion (météo ou autre facteur non mesuré). Le fait que l'association entre PM_{10} et mortalité existe sous différents climats est un argument en faveur d'un rôle propre des particules. Dockery et Pope [5] soulignent que des associations similaires ont été observées dans des zones où les concentrations de particules (émissions surtout industrielles) sont les plus fortes en hiver (Utah et Steubenville) et dans des zones où les concentrations de particules (production photochimique de sulfates et nitrates) sont les plus fortes en été (Philadelphie et Birmingham). Ceci suggère que les facteurs climatiques ne sont pas des facteurs de confusion importants.

Schwartz et al. [27] conviennent que la confusion par les facteurs météorologiques est une préoccupation constante d'autant que la mortalité et la pollution sont souvent supérieures en hiver. Mais dans six études qu'ils analysent, la pollution particulaire est supérieure en été. Un contrôle inadéquat de la météo sous-estimerait donc l'association avec la mortalité. Les risques similaires dans les études avec une pollution particulaire estivale et hivernale suggèrent, au contraire, que la météo n'est vraisemblablement pas un facteur de confusion majeur. De plus, ni la température moyenne annuelle, ni la corrélation entre particules et température ne modifient le risque.

La plupart des auteurs signalent que toutes les études ajustent sur les principaux facteurs météorologiques et que les facteurs de confusion omis ou non pris en compte le sont par la prise en compte des tendances temporelles et de l'autocorrélation [5, 9]. Schwartz [13] réanalyse la relation particules-mortalité en utilisant un modèle additif généralisé qui permet d'ajuster sur des relations non linéaires entre la mortalité, la température et le point de rosée. Les résultats de cette analyse sont similaires à ceux de l'analyse paramétrique [13].

D'autres auteurs estiment que les méthodes de contrôle des facteurs météorologiques sont inadéquates, notamment si seules les variables « température » et « humidité » sont utilisées [6, 15]. Vedal [15] suggère qu'un facteur de confusion météorologique peut expliquer l'absence d'influence de la composition des particules, les relations avec les décès cardiovasculaires et les accouchements prématurés et aussi pourquoi, malgré l'erreur de mesure, l'association est constamment retrouvée. Gamble [6] affirme, lui, que dans les études écologiques temporelles sur les facteurs météorologiques, le R^2 est élevé contrairement aux études sur les polluants (mais, cet indicateur n'est pas approprié pour juger la qualité de l'ajustement d'un modèle de Poisson).

La prise en compte, sous forme de variables indicatrices correspondant à 19 situations météorologiques construites après une analyse en composante principale et une classification hiérarchique (synoptic

weather modeling) de 7 variables météorologiques (température, point de rosée, visibilité, couverture nuageuse, pression atmosphérique, vitesse et direction du vent), conduit aux mêmes résultats sur la relation particules-mortalité que ceux obtenus par modélisation par des fonctions non paramétriques de la température et de l'humidité relative [40]. Mais pour Vedal [15], il n'est pas étonnant que ces "synoptic weather categories" n'apportent pas d'amélioration, car ce sont des variables construites à partir d'un ensemble de facteurs météo dont certains n'affectent pas la santé (vitesse et direction du vent).

En fait, l'utilisation des "synoptic weather categories" n'apporte pas la démonstration de la responsabilité de l'effet sur la santé des conditions météorologiques, de même que les nouvelles méthodes d'analyse non paramétriques (fonctions SPLINE et LOESS, modèle additif généralisé ou GAM) qui autorisent des relations non linéaires entre les variables météorologiques et sanitaires sans hypothèse a priori sur la forme de la relation et permettent de tester toutes les interactions possibles entre les facteurs (incluant les décalages temporels) [29].

Saisons. Les tendances saisonnières doivent être prises en compte et les interactions entre les polluants et les saisons testées [7, 12]. Pour certains, il s'agit de stratifier et d'analyser les données par saison [8, 19]. Les résultats sont alors plus hétérogènes parce que les variables se comportent différemment selon les saisons et aussi que, dans les échantillons de taille réduite, la variabilité augmente. De plus, la stratification par saison peut créer une surmodélisation, l'ajustement sur les tendances temporelles étant alors inadéquat [20]. La mortalité a un cycle saisonnier sous tous les climats, mais les coefficients de régression de la pollution ne peuvent être biaisés par la saison que s'il y a de fortes tendances saisonnières dans la qualité de l'air. Cela est vrai pour l'ozone et peut-être le NO_2 , mais la saisonnalité des particules varie selon les régions (à cause des sources différentes) et selon les périodes.

Schwartz [13] évalue l'adéquation du contrôle de la confusion par la saison en comparant la taille de l'effet des particules dans des zones où pollution et mortalité sont plus fortes en hiver et dans des zones où la pollution est maximale en été alors que la mortalité est la plus basse : l'effet des particules sur la mortalité est constant. Vedal [15] note que des associations similaires sont trouvées à tous les niveaux de concentrations de particules, même en stratifiant sur la saison, l'effet le plus fort étant trouvé durant la saison avec le moins de particules (mais Vedal ne fournit pas sa référence). Pope [10] constate que l'effet des particules est peu sensible aux méthodes d'ajustement du facteur saison : variables indicatrices, inclusion de termes sinus et cosinus (prise en compte des variations temporelles saisonnières), méthodes non paramétriques, ou encore préfiltrage des données. Il ne semble donc pas que l'effet des particules soit différent d'une

saison à l'autre après ajustement sur les tendances temporelles, dont les cycles saisonniers, et ce malgré la composition différente des particules selon les périodes de l'année.

Tendances temporelles. Elles doivent être prises en compte du fait de leur importance dans l'estimation des paramètres des modèles de régression. Des facteurs qui varient avec des périodicités différentes de celles des particules peuvent introduire des biais dans les études de séries chronologiques [7, 15]. Schwartz [12] donne des exemples de ces tendances temporelles : les populations de chacune des études ne restent pas constantes pendant les périodes d'étude ; la mortalité cardiovasculaire a diminué durant cette période et l'intensité des épidémies de grippe a varié en intensité selon les années. Il souligne qu'un mauvais contrôle des tendances temporelles (par exemple, saisonnière ou subsaisonnière) peut induire une corrélation accidentelle entre les deux variables. Il estime que les méthodes classiques d'analyse des séries chronologiques, comme celles développées par Box et Jenkins, sont peu adaptées à l'étude des effets à court terme de la pollution atmosphérique [27]. Les modèles ARIMA contrôlent non seulement les variations à long et moyen terme, mais aussi en partie celles à très court terme, là où se situent précisément les relations qui nous intéressent. L'objectif de la modélisation n'est pas de filtrer tous les phénomènes temporels existant entre deux séries de données, mais uniquement les phénomènes pour lesquels il est raisonnable de penser que le risque de confusion (lié à un facteur non pris en compte) existe. Les méthodes de choix des paramètres temporels à introduire dans le modèle sont statistiques (critère d'Akaike) et graphiques (valeurs prédites et résiduelles du modèle avant et après introduction des termes considérés). Les modèles non paramétriques permettront de mieux prendre en compte les tendances temporelles (prise en compte d'événements non cycliques).

Autres polluants. Le fait que l'association particules-mortalité a été mise en évidence dans des zones où la pollution par le SO_2 (Utah Valley, Santa Clara), l'ozone (Utah Valley) ou l'acidité forte (Saint Louis) est quasi inexistante, suggère que l'effet des particules n'est pas biaisé par l'effet de ces polluants [5, 11, 12]. De plus, cette association a été mise en évidence dans des zones où la mortalité n'était pas liée avec les autres polluants (Saint Louis et Kingston) ou après ajustement sur d'autres polluants (Steubenville et Philadelphie) [5, 11, 12]. Pour l'ozone, Schwartz [13] cite l'étude de Detroit où O_3 n'était pas associé avec la mortalité quotidienne dans les régressions sur les années entières, ni dans celles excluant les mois d'hiver. Dans les modèles unipolluant de la plupart des études, y compris l'épisode de Londres [13], l'association avec les particules est plus significative qu'avec le SO_2 . Dans les modèles bipolluants, les particules restent significativement liées avec peu de changement dans le

coefficient, tandis que SO_2 devient non significatif. Mais des études européennes ont trouvé des associations plus importantes avec le SO_2 [4, 6].

Moolgavkar et Luebeck [8] ne sont pas d'accord car leur réanalyse des données de Philadelphie, en stratifiant sur la saison et en incluant l'ozone et le SO_2 dans les régressions, trouve que l'ozone est le polluant significatif en été et le SO_2 le plus significatif les trois autres saisons. Dans un autre travail incluant tous les polluants (TSP, SO_2 , O_3 , NO_2), c'est le NO_2 qui semble responsable de l'effet. Dockery et Schwartz [20] ont répondu qu'il y avait là une surmodélisation par introduction de polluants fortement corrélés entre eux dans une analyse par saison, avec prise en compte insuffisante des tendances temporelles. Mais pour Moolgavkar [8], dans les modèles unipolluant ou bipolluants une confusion résiduelle par les autres polluants peut être responsable du risque relatif attribué aux particules. À propos de la stratégie de restriction, même si le SO_2 est bas, il n'est pas absent, et d'autres polluants (CO , NO_2 , O_3) ne sont pas pris en compte et des gaz tels SO_2 et NO_2 contribuent aux particules fines ($\text{PM}_{2.5}$).

De fait, le CO n'a pas été suffisamment étudié alors que des études montrent une association avec la mortalité et les décompensations cardiaques. Schwartz [49] trouve un effet additif et indépendant du CO et des PM_{10} . L'ampleur des effets observés sur les hospitalisations de cause cardiaque ne varie pas avec la ville comme on pourrait s'y attendre si l'un des polluants était le proxy de l'autre. Mais Bates [19] note que le CO n'est peut-être qu'un indicateur des particules fines (mêmes sources), et Lipfert et Wyzga [7] soulignent que l'étude du CO est difficile du fait de la variabilité des expositions individuelles. Enfin, peu d'études analysent le lien entre le CO et la mortalité. Pour Vedal [15], l'absence de mécanismes biologiques fait trop porter le débat sur les aspects statistiques (et c'est trop leur demander) et il est improbable qu'un copolluant, y compris le CO , fasse confusion dans les nombreux endroits où l'association avec les particules existe, d'autant que la réanalyse des données de Schwartz par Samet et Zeger a conclu que ses résultats sont valides même si une incertitude persiste sur le rôle du SO_2 [41, 42].

Lipfert et Wyzga [7, 26] rappellent que la pollution comprend de nombreux composants non mesurés. Les polluants émis par les mêmes sources sont colinéaires dans le temps, en fonction des facteurs météorologiques. L'importance véritable de la colinéarité est masquée par les erreurs des mesures des polluants. Dans une régression unipolluant, l'effet et la signification statistique augmentent, mais en dissimulant les contributions respectives des autres polluants liés. La modélisation multipolluants provoque une perte de signification de l'un ou l'autre polluant et peut être biaisée par des erreurs de mesure différentielles. L'effet de la colinéarité entre des variables indépendantes dans les modèles de régression est d'augmenter la variance des coefficients avec la réduction concomitante dans la signification

statistique. Avec plus de deux polluants colinéaires, les résultats deviennent instables mais étudier plusieurs combinaisons de deux polluants fournit une fourchette de vraisemblance. Le vrai risque relatif est compris entre l'estimation du modèle unipolluant (borne supérieure) et l'estimation du modèle multipolluants (borne inférieure) [14].

Il est effectivement impossible d'attribuer un effet à un polluant particulier à partir d'une seule étude avec plusieurs polluants. Les modèles multipolluants peuvent fournir un intervalle de vraisemblance. Mais en l'absence de polluants tels le SO_2 , l'ozone ou l'acidité forte, la relation particules-mortalité est la même, ce qui est en faveur d'un rôle néfaste spécifique des particules.

Épidémies. Les deux auteurs qui discutent ce point estiment qu'il est improbable que les associations pollution-mortalité puissent être attribuées à une confusion par les épidémies de grippe [9, 13]. Schwartz [13] ajoute que les épidémies infectieuses se produisant l'hiver, les tendances à long terme de pollution et d'épidémies peuvent être liées. Mais dans une étude sur les variations journalières, le lien est moins clair. Les épidémies de grippe doivent donc être prises en compte dans la modélisation, mais elles ne peuvent pas expliquer l'association particules-mortalité.

Modélisation

Choix, ajustement, robustesse et sensibilité des modèles. L'utilisation du modèle de Poisson et l'importance des différentes étapes de modélisation ne posent guère de problèmes [8, 11, 12]. La régression de Poisson est une méthode par laquelle le logarithme du nombre total quotidien de décès est paramétriquement (linéaire, quadratique, log...) associé à chacune des variables du modèle. Actuellement, des régressions de Poisson non paramétriques (GAM) permettent l'analyse des relations sans de telles hypothèses [27]. Schwartz [13] a fait une analyse de sensibilité à partir des données de Philadelphie, en comparant différents modèles de régression (OLS, M estimation) au modèle de Poisson. Les résultats sont identiques. Lipfert et Wyzga [7] confirment que les différents modèles de régression (Poisson et autres) donnent des résultats analogues. Les réanalyses de mêmes données par d'autres équipes ont montré la robustesse des résultats [41, 42].

La stratégie proposée par Schwartz et al. [13, 27] est d'ajuster un modèle avec les facteurs de confusion (tendances temporelles, facteurs météorologiques...) en tentant d'expliquer au mieux la variance de la mortalité et ensuite de tester le pouvoir explicatif du polluant. Outre la relation étudiée, l'ajustement d'un modèle dépend des covariables sélectionnées, de la longueur de la série et de la précision de la mesure de l'exposition. C'est la stabilité des coefficients qui permet d'apprécier la force de l'association. C'est pourquoi le fait de ne publier que les résultats obtenus

sous certaines conditions et issus de modèles produisant la réponse la plus significative peut masquer les détails de la structure complète de la réponse. Thurston et Kinney [28] ajoutent qu'il est nécessaire d'observer les caractéristiques de distribution des résidus du modèle. Ces recommandations et les études de sensibilité sont importantes pour juger la robustesse de l'association.

Autocorrélation de la variable dépendante. La mortalité un jour donné est plus liée à la mortalité des jours précédents et suivants qu'à la mortalité de jours éloignés. Il n'y a pas indépendance dans le temps, ce qui peut affecter l'interprétation des résultats en modifiant la variance des paramètres et le niveau de signification statistique. Pour Schwartz et al. [13, 27], il faut introduire des termes autorégressifs dans le modèle de Poisson en utilisant la Generalized Estimating Equation, qui prend en compte une structure de covariance ayant le degré d'autocorrélation estimé à partir des données. Si peu d'auteurs discutent ce point, c'est parce qu'il est connu que la prise en compte des variations temporelles, des variations non cycliques et des variables météorologiques permet de réduire tout ou partie de l'autocorrélation d'une série temporelle. Si l'autocorrélation est en rapport avec un facteur omis dans le modèle (ou imparfaitement pris en compte), les résidus du modèle auront une autocorrélation résiduelle, avec en général le risque de conclure à l'absence d'association alors que celle-ci existe.

Causalité

Force de l'association

Il y a un accord quasi général sur la faiblesse des risques observés entre la mortalité et l'exposition aux particules. Gamble signale que les risques relatifs de mortalité brute sous-estiment les vrais risques dans les populations susceptibles [6], lesquels sont plus élevés pour les pathologies pulmonaires et cardiaques (la remarque concerne plutôt le critère « spécificité »). Mais plusieurs points restent discutés : un facteur de confusion non contrôlé [15], les questions de comparaisons multiples [6], et les risques relatifs européens inférieurs aux américains [4]. Gamble et Lewis confondent le critère « force » tantôt avec la précision de l'estimation, tantôt avec la constance. Il nous semble plus intéressant de rappeler ici avec Rothman et Greenland [50] que les risques relatifs sont forcément faibles lorsqu'une grande proportion de la population est exposée au facteur de risque et que cela ne permet pas d'exclure la causalité.

Constance

Tous les auteurs (sauf Bates [1]) discutent ce critère. Parce que la constance est au cœur du processus de méta-analyse, nous distinguons les méta-analyses des autres revues.

Les méta-analyses. La plupart des auteurs constatent que des associations positives, statistiquement significatives, entre particules et mortalité ont été mises en évidence dans une trentaine d'études faites dans près de 20 villes différentes et avec deux types différents de modèles de régression (régression linéaire et de Poisson). Le niveau de risque observé est constant, ce qui suggère que l'association n'est pas seulement due à des facteurs de confusion. Ainsi, Ostro [9] combine des études écologiques temporelles et des études transversales pour estimer une augmentation de 0,96 % du risque de mortalité pour chaque augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} . Dockery et Pope [5] estiment une augmentation similaire de 1 % de la mortalité pour la même augmentation de PM_{10} , et Schwartz [13] trouve une augmentation de 6 % pour une augmentation de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de particules totales en suspension. Ces auteurs insistent sur le fait que les études méta-analysées sont indépendantes et réalisées dans des contextes environnementaux variés, au sein de populations différentes, ce qui réduit la possibilité d'un facteur de confusion. De plus, lors du pic de pollution à Londres en 1952, la pente de la relation dose-effet était identique à celle d'aujourd'hui, ce qui est un argument fort pour la constance [13]. Si l'association était due à d'autres facteurs, il faudrait que leur impact sur les particules soit le même dans chacune des villes.

Les méta-analyses sont critiquées parce qu'elles utilisent des facteurs de conversion entre les différentes mesures de particules [8]. Cela introduit une variabilité supplémentaire et les relations entre les différentes mesures particulières sont susceptibles de varier selon la saison et le lieu. Lipfert et Wyzga [7] utilisent un indicateur d'élasticité (coefficient de régression défini comme le pourcentage de changement de la mortalité pour un changement de 1 % de l'exposition) pour comparer les différentes études (ce qui évite l'utilisation de facteurs de conversion entre les différentes mesures de particules). Ils retrouvent une élasticité constante quel que soit le polluant considéré, ce qui suggère deux explications : 1. il peut y avoir un effet de confusion entre les différents polluants (dû à la colinéarité entre polluants), ce qui pose un problème pour déterminer quel est le polluant causal ; 2. tous les polluants sont potentiellement responsables de mortalité à court terme, ainsi que différentes perturbations météorologiques chez des patients sévèrement atteints. Mais l'élasticité varie entre les études : une partie de cette variabilité est due au hasard, l'autre étant due aux différences dans les modèles de régression utilisés, et des analyses de sensibilité devraient être plus souvent publiées.

Les autres revues. La plupart des auteurs reconnaissent que la relation est constante et, pour Bates, c'est l'élément le plus convaincant en faveur de la causalité [2]. Si la relation est constante alors que les sources de particules sont variées, cela suggère que le processus de combustion, en général, est responsable des effets [2, 10]. Vedal [15] constate aussi

que dans les études américaines, il y a une grande constance dans les résultats. Cependant, dans les études européennes, l'effet des particules est moins évident, ce qui s'explique soit par une susceptibilité différente de la population, soit par une composition différente des polluants ou par des problèmes méthodologiques [15]. Thurston observe que les coefficients de régression pour les PM_{10} varient d'un facteur 5 entre les études (de 3 à 17 % pour $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [14]. Si ce coefficient diminuait quand le niveau moyen des PM_{10} diminue, cela évoquerait un facteur de confusion. Mais ce n'est pas le cas et des sites à hautes ou basses teneurs en PM_{10} ont des risques relatifs élevés ou bas.

Seuls Gamble et Lewis réfutent le critère de constance [6]. Ils considèrent que les mêmes données, analysées par des auteurs différents, ne donnent pas les mêmes résultats ou alors c'est que les mêmes modèles statistiques ont été utilisés. À Steubenville, Schwartz a observé que seule l'association avec les particules est significative quand il inclut le SO_2 dans le modèle. Mais Moolgavkar et Lewis trouvent l'inverse [38]. De même, à Philadelphie, Li [35] n'a pas retrouvé d'association avec les particules lorsqu'il a étendu la période d'observation à 10 ans et Wyszga [51] a retrouvé une association mais plus intense.

À Londres, tous les auteurs ont trouvé un impact de la pollution sur la mortalité (hivers 1958 à 1972), mais avec, selon les cas, le SO_2 seul, les fumées noires ou les deux. Dans un comté de l'Utah, Styer n'a pas retrouvé de relation. Pope, dans un comté voisin, en a trouvé une. Or, Gamble pense que les expositions entre les deux comtés sont comparables, la moyenne des particules dans un comté étant proche de la médiane dans l'autre. Il estime encore que des études aux protocoles différents devraient donner des résultats similaires. Pour lui, les biais inhérents aux études écologiques imposent une confirmation par des études avec mesures individuelles de l'exposition. Enfin, Gamble signale que la moitié des risques relatifs de mortalité respiratoire sont inférieurs à 1, que les résultats sont inconstants en Pologne, de même que les résultats entre les études européennes et américaines [4]. La relation dose-effet inchangée depuis celle observée à Londres en 1952, une observation dont la causalité est admise, est un argument fort pour admettre la constance.

Spécificité

La spécificité des effets paraît bien établie pour la plupart des auteurs, car dès que le nombre d'événements est suffisant, les PM_{10} sont spécifiquement associées à la mortalité respiratoire et cardiovasculaire chez les personnes âgées [1, 5, 9, 11, 13, 14]. Dockery estime que l'effet sur la mortalité cardiovasculaire (45 % des décès) est autour de 1,4 % pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} et de 3,5 % sur la mortalité respiratoire [5]. Il n'y pas, en revanche, d'association avec des causes de décès

qui n'ont logiquement aucun lien avec l'évolution au jour le jour de la qualité de l'air (tumeurs, accidents, etc.). Schwartz a montré à Philadelphie que les jours de forte pollution particulaire, les problèmes respiratoires sont souvent associés aux décès cardiovasculaires [13].

Vedal est moins convaincu de la spécificité de l'association des particules avec la mortalité cardiovasculaire et surtout avec d'autres causes comme les accouchements prématurés et les accidents vasculaires cérébraux [15]. Gamble et Lewis [6] soulignent que dans l'étude de Schwartz à Philadelphie, les décès par cancer du poumon (effet pour lui non spécifique) étaient également augmentés. Il ajoute que certaines études n'ont pas retrouvé de relation avec les décès respiratoires et/ou cardiovasculaires (mais il s'agit ici d'un problème de constance) et qu'il n'y a pas de relation avec la mortalité respiratoire chez les moins de 5 ans (mais ce n'est pas un problème de spécificité). De plus, les RR sont souvent supérieurs pour la mortalité totale que pour la mortalité respiratoire et cardiaque [4].

Le critère de spécificité s'applique à une situation monofactorielle mieux qu'aux problèmes plurifactoriels. Il n'est pas rencontré dans le cas du tabac et il n'est jamais rempli pour les faibles doses. Les affections respiratoires et cardiaques étant régulièrement associées aux particules, *ceci* permet de considérer que ce critère est rempli.

Temporalité

Vedal [15] et Gamble et Lewis [6] remarquent que les associations entre particules et mortalité surviennent le jour même ou après un décalage de un à quatre jours. Les quelques études qui ont recherché un effet paradoxal (mortalité précédant l'augmentation des particules) n'en ont pas trouvé. Dockery et Pope [5] constatent que les études temporelles mettent en évidence des effets plus nets de 1 à quelques jours (jusqu'à 7, selon la nature de l'effet) après l'élévation des PM_{10} , et non avant, ni après. Thurston suggère qu'une exposition cumulée aux PM_{10} peut constituer un meilleur indicateur d'exposition aiguë aux PM_{10} [14] car le risque est ainsi plus élevé. Le choix de la période de cumul affecte le risque relatif, les études utilisant une exposition cumulée sur plusieurs jours ayant les risques relatifs les plus élevés.

Pour Lipfert et Wyzga [7], les différences dans les décalages affectent les coefficients de régression et donc la comparabilité des études. Les auteurs sélectionnent le décalage donnant la réponse la plus forte ou la plus significative et il faut s'assurer de l'absence de "harvesting effect". Gamble et Lewis [6] considèrent que les particules ne sont létales que pour des personnes proches du décès et qui seraient décédées de toute façon. Lorsque l'association est trouvée le jour même, la durée d'exposition n'est pas assez longue pour être plausible ; pour la susceptibilité accrue aux infections, qui pourrait être une

cause de décès dus aux PM_{10} chez les personnes âgées, une durée d'exposition de 1 à 5 jours est insuffisante pour être plausible ; si l'exposition à la pollution précipitait réellement le décès de patients insuffisants respiratoires chroniques, alors les fumeurs devraient mourir massivement ; il existe un risque important d'erreur de classification entre les maladies respiratoires et cardiovasculaires. Ces arguments relèvent, en fait, de la plausibilité ou de la validité de la relation et non du critère « temporalité ». Gamble constate aussi que les décalages utilisés dans les études sont variables selon les auteurs et changent selon les polluants, les facteurs météorologiques et la saison.

Ainsi, la plupart des études présentent des résultats compatibles avec le critère de temporalité. L'habituelle asymétrie à gauche du corrélogramme des corrélations croisées dans les études écolologiques temporelles plaide pour une séquence temporelle logique. On peut regretter que ce corrélogramme ne soit pas toujours publié. La question du rôle d'une exposition cumulée sur quelques jours n'est cependant pas clairement tranchée.

Relation dose-effet

La plupart des auteurs constate que la relation dose-effet existe, semble linéaire et qu'il y a pas d'indication de seuil, ce qu'indique la similarité des coefficients observés aux États-Unis et au cours de l'épisode de Londres, en 1952 [13]. La relation n'existe pas seulement les jours avec de forts niveaux de particules mais quel que soit le niveau de particules, et la vraie question est la dépendance potentiellement non linéaire de la mortalité journalière et de la pollution. Pour Vedal, l'absence de seuil rend la relation peu plausible [15]. Que la même variation à court terme de particules à haute ou basse concentration ait le même impact sanitaire est éventuellement plausible mais ce phénomène peut refléter les variations d'un autre facteur. Gamble et Lewis [6] notent que dans la majorité des études les relations sont linéaires et sans seuil. Mais les coefficients sont biaisés si la forme de la relation n'est pas respectée. Ils citent Lipfert et Wyzga qui ont observé les admissions hospitalières dans l'Ontario : la forme linéaire est meilleure pour les particules totales en suspension mais c'est un terme quadratique pour SO_4 , une transformation logarithmique pour SO_2 et exponentielle pour O_3 . De plus, si la colinéarité des polluants est forte, la forme de la relation dose-réponse ne peut pas être déterminée.

Pour Moolgavkar et Luebeck [8], cette question n'a pas reçu suffisamment d'attention. Les régressions de Poisson supposent que le logarithme du nombre quotidien de décès est linéairement associé à chacune des variables du modèle, ce qui peut sur-estimer le coefficient. De plus, les analyses concluant à l'absence de seuil ont été faites sans copolluant et dans le rapport du HEI sur Philadelphie les relations sont non linéaires [42]. En intégrant les particules (PTS) et le SO_2 dans le modèle, les parti-

cules n'ont que peu d'effet sur la mortalité au-dessous de $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Mais l'effet du SO_2 augmente à faible concentration et s'estompe à des concentrations plus fortes. La forme de la relation dose-réponse peut être influencée par la saison. Des analyses récentes [52, 53] montrent que la pente de la relation avec les particules serait plus faible aux fortes concentrations.

Il existe une relation dose-effet dans la quasi-totalité des études. Mais plusieurs questions restent en suspens. D'abord, la forme de la relation a été peu étudiée et le modèle de Poisson fournit par construction une relation linéaire. Ensuite, comme la mesure de l'exposition est fondée sur une approche écologique, les relations dose-réponse ne permettent pas de prédire la réponse individuelle. Enfin, très peu d'études ont mis en œuvre des modèles multi-polluants. Il n'y a pas de seuil au-dessous duquel aucun excès de risque n'existe. S'il est vraisemblable qu'au niveau individuel de tels seuils existent, ils varient dans la population.

Plausibilité biologique

Dans les publications épidémiologiques. Plusieurs auteurs défendent la plausibilité de l'association particules-mortalité, tout en reconnaissant que les mécanismes ne sont pas tous élucidés. Bates rappelle que l'inférence causale est toujours complexe [1]. Certains scientifiques refusent de conclure à la causalité tant que le mécanisme biologique reste incompris, d'autres exigeant au minimum que les critères de constance et de cohérence soient respectés. Quel type de preuve toxicologique animale est nécessaire pour établir la responsabilité des PM_{10} ? La reproduction en laboratoire des PM_{10} de l'air des villes est difficile.

Pour expliquer l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire parallèle à la mortalité respiratoire, Bates et Dockery [5] donnent trois arguments : 1. les bronchites aiguës et les bronchiolites peuvent être diagnostiquées par erreur comme œdème pulmonaire ; 2. les polluants, tels l'ozone et les aérosols acides, peuvent augmenter la perméabilité pulmonaire et précipiter un œdème pulmonaire chez les personnes atteintes d'infarctus du myocarde par exemple ; 3. les bronchiolites aiguës ou les pneumonies dues aux polluants survenant sur une maladie cardiaque préexistante pourraient précipiter une décompensation cardiaque. Bates [19] évoque l'hypothèse de Seaton : les particules fines peuvent déclencher une alvéolite avec libération de médiateurs chimiques affectant la coagulabilité sanguine. Dockery et Pope [5] rappellent que la toxicité des particules urbaines dépend de plusieurs facteurs. Tant que des expérimentations animales ou humaines n'ont pas identifié le(s) composant(s) toxique(s) du mélange PM_{10} , ils suggèrent que les associations observées soient attribuées à la masse de particules plutôt qu'à un ou des composants spécifiques.

Pour Ostro [9], si le mécanisme biologique reste inconnu, c'est faute de pouvoir tester expérimentalement un mélange particulaire de complexité variable. Mais les particules pénètrent profondément dans l'arbre respiratoire, y provoquent une bronchoconstriction et une altération de la fonction ventilatoire. Les infections respiratoires préexistantes sont partie prenante du mécanisme. L'exposition à la pollution représente vraisemblablement une pression d'inflammation supplémentaire pour des sujets sensibles. Pope et al. [11] reconnaissent aussi que la plausibilité n'est pas évidente, surtout pour les effets cardiaques. Il est possible, mais non démontré, que les différentes mesures de particules soient des marqueurs d'un polluant inconnu ou non mesuré ou d'une combinaison de polluants, mais ces propositions alternatives doivent être testées. Comme la relation entre des polluants et des maladies n'est pas spécifique, on ne peut pas faire d'hypothèses sur les mécanismes [7, 12]. L'effet des expositions courtes est une exacerbation de la morbidité aiguë et chronique [13]. Ceci augmente le pool de personnes vulnérables.

Vedal [15] convient que les épisodes historiques de pollution ont été responsables de décès mais il s'agissait de fortes doses. Le fait que des associations similaires soient retrouvées quelles que soient la source et la composition des particules va à l'encontre de la causalité. Cette constance est suspecte sauf à admettre que l'effet est dû au processus de combustion lui-même. Mais il est tout aussi plausible que le phénomène causant la variation au jour le jour de la concentration en particules soit responsable de l'effet sanitaire. Gamble et Lewis [6] citent en faveur de la causalité la revue de Schlesinger [30] (hyperréactivité bronchique, altération du transport mucociliaire, hyperplasie des cellules sécrétoires et immunosuppression) et l'hypothèse de Seaton, mais pour souligner les difficultés d'extrapolation des hautes vers les basses doses. Moolgavkar et Luebeck [8] citent uniquement Seaton et suggèrent que le nombre de particules serait plus déterminant que la masse. Dans cette incertitude aggravée par le non-contrôle des autres polluants et la modification de l'effet de la pollution par la saison, ils refusent de conclure à la causalité.

Dans les publications toxicologiques. La recherche des mécanismes de toxicité des particules est encore récente. Les revues critiques des connaissances sont rares alors que de nombreux travaux expérimentaux sont publiés [30-32]. Les caractéristiques physiques et chimiques, la distribution et le dépôt des particules le long du tractus respiratoire et la réaction physiologique (respiration, circulation sanguine et immunité) peuvent influencer l'action biologique des particules. Le principal facteur du dépôt des particules est la taille. Au-delà d'un diamètre de $5 \mu\text{m}$, le dépôt se fait au niveau des voies aériennes supérieures. Les particules les plus fines ont une probabilité plus grande d'atteindre l'extrémité de l'arbre respiratoire. Cela dépend des

conditions hygroscopiques, de la taille et de la forme des structures bronchiques (qui peuvent être modifiées par des processus morbides), des modalités et du rythme de la ventilation ainsi que des sécrétions de la muqueuse bronchique. Les particules d'un diamètre inférieur à 0,45 μm peuvent pénétrer dans les alvéoles et les plus fines passer dans la circulation lymphatique. Wilson considère démontré que les particules fines peuvent induire une réaction inflammatoire aiguë [32]. Chez le rat malade de bronchite chronique, l'exposition aux particules induit une bronchoconstriction. Ces effets sont confirmés par Godleski qui a utilisé un modèle de rats avec bronchite chronique exposés six heures par jour pendant trois jours à des particules atmosphériques concentrées [33].

Les particules représentent un ensemble hétérogène qu'il est difficile de reproduire fidèlement dans des recherches expérimentales chez l'homme ou l'animal. De nombreux effets peuvent être liés à l'action conjointe des particules et d'autres polluants, ce qui ajoute à la complexité de l'étude des mécanismes en raison de la difficulté d'assurer une exposition strictement identique d'une étude à l'autre. Mais avec l'amélioration des modèles animaux et des méthodes d'exposition, de nombreux effets expérimentaux sont mis en évidence. S'il s'agit de pouvoir tout expliquer des mécanismes induits par l'exposition aux particules, beaucoup reste à montrer. Mais, s'il s'agit de vraisemblance d'un effet pathologique, les éléments de connaissances sont suffisants pour affirmer que les particules peuvent créer ou favoriser des processus morbides dans les systèmes respiratoire et circulatoire.

Cohérence

Bates [1, 19] considère que la séquence des différents effets observés est en faveur de la cohérence tout en soulignant la difficulté de différencier le rôle respectif du SO_2 , des sulfates, des aérosols acides et des particules. En considérant ensemble ces différents polluants, il conclut que les résultats sont cohérents. Dockery et Pope [5] insistent sur la relation risque-gravité : augmentation de 0,8 % à 1 % pour 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les admissions pour affections respiratoires ; autour de 3 % pour les crises d'asthme aux urgences (études écologiques), les crises d'asthme et l'utilisation de bronchodilatateurs (études de panel), les symptômes respiratoires inférieurs, autour de 0,7 % pour les symptômes respiratoires supérieurs, et seulement de 0,15 % pour la baisse du VEMS et 0,08 % pour la baisse du débit de pointe. Schwartz [12] insiste aussi sur la cohérence des résultats entre les études de la relation à court terme avec celles qui étudient la relation à long terme.

Mais Vedal [15] estime que les associations avec chacune des variables à expliquer pourraient être dues au même facteur de confusion et Gamble [6] considère que les études écologiques temporelles sur la mortalité et la morbidité sont soumises aux mêmes biais : elles ne peuvent donc pas se valider

mutuellement. De plus, la baisse du débit de pointe associée aux particules n'est que de l'ordre de 5 %, soit la variation nycthémérale. Moolgavkar [8] exprime deux réserves : la cohérence entre les résultats ne doit pas empêcher les investigateurs de soigneusement contrôler les facteurs de confusion (le même facteur de confusion peut intervenir dans les études de mortalité et de morbidité). Il faudrait donc aussi regarder la cohérence d'une région géographique à une autre (mais il s'agit d'une question de constance).

Il existe un ensemble d'observations sur l'effet des particules sur différentes variables sanitaires allant des plus mineures au plus graves. Non seulement, il n'existe pas d'incohérence flagrante entre ces différentes observations, mais au contraire, plusieurs auteurs produisent des analyses aboutissant à montrer un gradient cohérent de risques logiquement hiérarchisés les uns par rapport aux autres. Ce critère est donc l'un de ceux qui est le plus évidemment rempli. Le seul véritable argument contre, celui d'une confusion possible, est improbable.

Preuves expérimentales

Les faits disponibles sont parcellaires. Dockery et Schwartz [20] insistent sur l'étude quasi expérimentale de Pope dans la vallée de l'Utah où les admissions pour affections respiratoires ont baissé de 50 % chez les enfants, suite à l'arrêt, pour fait de grève, des émissions d'une usine sidérurgique polluante (51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de particules contre 90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ les années précédentes). Schwartz [12] signale aussi que l'aciérie est responsable de pollution particulaire, avec peu de SO_2 et d'ozone et pas d'acidité, et que Pope a étudié deux comtés voisins qui n'ont pas vu une telle diminution d'hospitalisations à la même période, ce qui élimine un facteur épidémique ou climatique. Tant que des expérimentations n'auront pas identifié les composés actifs des mélanges, il est prudent de rendre responsable des effets la masse particulaire plutôt qu'un composant spécifique [5]. Mais les études expérimentales humaines n'ont pas démontré de façon claire un effet nocif des particules aux concentrations rencontrées actuellement [6, 15]. Les études se sont le plus souvent limitées aux effets des aérosols acides et ne peuvent être généralisées qu'à des sujets en bonne santé (les personnes à l'état respiratoire ou cardiaque compromis ne peuvent pas être incluses dans de telles expérimentations). La vallée de l'Utah a offert une opportunité exceptionnelle en épidémiologie, réalisant une situation expérimentale. Tous les autres arguments sont plus ou moins spéculatifs.

Conclusion

Quinze revues de la littérature ont été publiées sur la relation entre les particules fines et la mortalité, en plus de nombreux rapports institutionnels [53, 54]. Dans cet article, nous avons recensé et classé les arguments utilisés dans ce débat. Il est nécessaire

de distinguer la discussion sur la validité de la relation de celle sur sa causalité.

Les études épidémiologiques sur cette question ont été réalisées dans des lieux divers sur les plans géographiques, climatiques et sanitaires. La première question est de savoir si la relation observée est valide. Cette relation repose sur différentes méthodes d'analyse statistique avec différentes modalités de contrôle des facteurs potentiels de confusion, notamment les facteurs météorologiques et la saison. Ceci plaide en faveur d'une relation valide mais la principale réticence est que ces études sont écologiques et temporelles. Comme les risques relatifs sont faibles, le contrôle des facteurs de confusion est un enjeu central.

Il est exclu que les associations observées soient dues à des fluctuations aléatoires. La mesure écologique de l'exposition par des capteurs fixes soulève de nombreuses questions de représentativité et d'erreurs de mesure. Mais dans les études temporelles, ce sont les variations d'un jour à l'autre qui sont prises en compte. En revanche, l'efficacité du contrôle de l'effet de confusion des variables météorologiques est cruciale. Plusieurs stratégies ont été utilisées pour cela sans influencer l'existence d'une relation avec les PM. Aucun argument définitif n'est disponible mais il y a d'un côté une relation observée des dizaines de fois et, de l'autre, un hypothétique facteur météorologique X, de nature inconnue, et qui agirait de la même façon sur l'exposition et la santé dans des lieux différents et quelle que soit la concentration des PM. Il n'est pas vraisemblable que les facteurs météorologiques (incluant la saison) expliquent la relation particules-mortalité.

Si la relation entre les particules et la mortalité n'est pas un artefact, quelle est la responsabilité propre de l'indicateur PM ? Il est possible que les particules fines ne soient qu'un marqueur simplifié d'une exposition complexe. Sur le plan méthodologique, la difficulté majeure est le traitement de la colinéarité des différents polluants mesurés. Cette question n'est pas résolue mais les stratégies de restriction sont plus convaincantes que les stratégies d'ajustement dont l'efficacité dépend de la précision de la mesure des différents polluants pris en compte.

Il est curieux de constater que dans la discussion sur la validité, la constance est un argument utilisé des deux côtés. Pour les uns, la constance de la relation montre sa robustesse. Pour les autres, elle est suspecte : puisque la composition des particules varie, de même que les autres polluants et le contexte géographique et climatique, comment expliquer que la relation reste constante, sinon par un artefact ? Mais si la relation avec les particules était due à un ou plusieurs autres facteurs ou biais, il faudrait expliquer comment ce biais agirait de façon constante en des lieux divers. Le débat sur la

constance serait alors seulement déplacé. Notre conclusion sur la validité est que la relation à court terme (quelques jours de décalage) entre les particules et la mortalité existe. Les autres hypothèses sont moins plausibles et moins bien étayées que celle d'une relation réelle avec les particules.

Dès lors, la discussion se simplifie car, une fois admise la validité de la relation, l'analyse causale de celle-ci révèle que la plupart des critères de causalité sont réunis, notamment la constance, la cohérence et le gradient exposition-effet. Le fait que l'excès de risque soit faible au niveau individuel n'est pas un argument suffisant pour réfuter la causalité. Il existe une relation dose-effet pour les faibles teneurs de particules et sa pente est du même ordre de grandeur que celle qui existait dans les années 50 où le rôle de fortes teneurs en particules est avéré. Le fait que les mécanismes d'action ne soient pas encore complètement compris ne suffit pas non plus à réfuter la vraisemblance de l'effet, d'autant que les progrès sont rapides dans ce domaine.

Lorsqu'un ensemble d'études épidémiologiques montre avec une telle régularité qu'un facteur d'environnement est associé à des effets sanitaires fréquents ou graves, qu'il est improbable qu'un biais commun à toutes ces études existe et que la plupart des critères de causalité sont respectés, il n'est pas raisonnable, du point de vue de la santé publique, d'exiger de la recherche qu'elle fournisse des arguments supplémentaires avant d'admettre la responsabilité causale de ce facteur de risque. Aucun chercheur n'a formellement conclu à la causalité. Mais c'est actuellement l'hypothèse la plus plausible. Les nouvelles méthodes d'analyse statistique des études écologiques temporelles permettent de corriger beaucoup de leurs inconvénients et la prédominance de ce protocole ne peut pas justifier le déni de la causalité.

Aux États-Unis, où les particules sont surtout formées secondairement, le débat actuel concerne surtout les PM_{2,5} [50]. Mais en Europe, en raison du nombre important de voitures diesel, les particules sont un polluant primaire. Il est justifié de mettre en œuvre des actions pour réduire le niveau d'exposition des populations urbaines aux particules fines, en considérant que la relation avec le risque sanitaire est sans seuil. On contribuera aussi à diminuer d'autres polluants, mesurés ou non, qui peuvent jouer un rôle propre ou un rôle d'interaction avec les particules.

Si les connaissances disponibles sont suffisantes pour justifier des actions de prévention, il est cependant indispensable de poursuivre les recherches dans au moins deux directions : la connaissance des déterminants des expositions globales des individus et la compréhension du rôle toxique des différents facteurs physico-chimiques des particules.

Les auteurs

William Dab (MD, PhD) a assuré la responsabilité du projet comme délégué général de l'APPA. Claire Ségala (MD, MPH, SEPIA) a été le chercheur principal. Les autres membres du groupe de travail sont Frédéric Dor (PhD, Institut de veille sanitaire), Bernard Festy (président de l'APPA), Philippe Lameloise (AIRPARIF), Yvon Le Moullec (Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris), Alain Le Tertre (MSc, Institut de veille sanitaire), Sylvia Médina (MD, MSc, Institut de veille sanitaire), Philippe Quénel (MD, PhD, Institut de veille sanitaire), Benoît Wallaert (PU-PH, Faculté de Médecine de Lille), et Denis Zmirou (MD, PhD, MCU-PH, Faculté de Médecine de Grenoble).

Références

1. Bates DV. Health Indices of the Adverse Effects of Air Pollution : The Question of Coherence. *Environ Res* 1992 ; 59 : 336-49.
2. Bates DV. Particulate Air Pollution. *Thorax* 1996 ; 51 : S3-S8.
3. Gamble J, King D, Stephenson R, Tordoir WF. Air Quality Standard for Particulate Matter. CONCAWE : Brussels, 1996 ; Vol. 95/62.
4. Gamble J, King D, Stephenson R, Tordoir WF. Review and Critique of the APHEA Project. CONCAWE : Brussels, 1996 ; Vol. 96/61.
5. Dockery DW, Pope CA III. Acute Respiratory Effects of Particulate Air Pollution. *Annu Rev Public Health* 1994 ; 15 : 107-32.
6. Gamble JF, Lewis J. Health and Respirable Particulate (PM₁₀) Air Pollution : A Causal or Statistical Association ? *Environ Health Perspect* 1996 ; 104 : 838-50.
7. Lipfert FW, Wyzga RE. Air Pollution and Mortality : Issues and Uncertainties. *J Air Waste Manage Assoc* 1995 ; 45 : 949-66.
8. Moolgavkar SH, Luebeck G. A Critical Review of the Evidence on Particulate Air Pollution and Mortality. *Epidemiology* 1996 ; 7 : 420-8.
9. Ostro B. The Association of Air Pollution and Mortality : Examining the Case for Inference. *Arch Environ Health* 1993 ; 48 : 336-42.
10. Pope AC III, Bates DV, Raizenne ME. Health Effects of Particulate Air : Time for Reassessment ? *Environ Health Perspect* 1995 ; 103 : 472-80.
11. Pope AC III, Dockery DW, Schwartz J. Review of Epidemiological Evidence of Health Effects of Particulate Air Pollution. *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 1-18.
12. Schwartz J. Particulate Air Pollution and Daily Mortality : A Synthesis. *Public Health Review* 1991-1992 ; 19 : 39-60.
13. Schwartz J. Air Pollution and Daily Mortality : A Review and Metaanalysis. *Environ Res* 1994 ; 64 : 36-52.
14. Thurston GD. A Critical Review of PM₁₀ Mortality Time-Series Studies. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1996 ; 6 : 3-21.
15. Vedal S. Ambient Particles and Health : Lines that Divide. *J Air Waste Manage Assoc* 1997 ; 47 : 551-81.
16. Hill AB. The Environment and Disease : Association or Causation ? *Proc R Soc Med* 1965 ; 58 : 295-300.
17. Traven ND, Talbott EO, Ishii EK. Association and Causation in Environmental Epidemiology. *Environ Epidemiol* 1991 ; 39-46.
18. Weed DL. On the Use of Causal Criteria ; *Int J Epidemiol* 1997 ; 26 : 1137-41.
19. Bates DV. Adverse Health Impacts of Pollution-Continuing Problems. *Scand J Work Environ Health* 1995 ; 21 : 405-11.
20. Dockery DW, Schwartz J. Particulate Air Pollution and Mortality : More than the Philadelphia Story. *Epidemiology* 1995 ; 6 : 629-632.
21. Schenker M. Air Pollution and Mortality. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1807-8.
22. Utell MJ, Samet J. Particulate Air Pollution and Health. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 1334-5.
23. Greenland S, Robins J. Ecologic Studies-Biases, Misconceptions and Counterexamples. *Am J Epidemiol* 1994 ; 139 : 747-60.

24. Ito K, Kinney PL, Thurston GD. Variations in PM₁₀ Concentrations within Two Metropolitan Areas and Their Implications for Health Effects Analyses. *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 735-45.
25. Kalkstein LS. A New Approach to Evaluate the Impact of Climate on Human Mortality. *Environ Health Perspect* 1991 ; 96 : 145-50.
26. Lipfert FW, Wyzga RE. Uncertainties in Identifying Responsible Pollutants in Observational Epidemiology Studies ; *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 671-89.
27. Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Bacharova L, Barumandzadeh T, Le Tertre A, Piekarski T, Ponce de Leon A, Pönka A, Rossi G, Saez M, Schouten JP. Methodological Issues in Studies of Air Pollution and Daily Counts of Deaths or Hospital Admissions. *J Epidemiol Community Health* 1996 ; 50 : S3-S11.
28. Thurston GD, Kinney PL. Air Pollution Epidemiology : Considerations in Time-Series Modeling. *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 71-83.
29. Schwartz J. Nonparametric Smoothing in the Analysis of Air Pollution and Respiratory Illness ; *Can J Stat* 1994 ; 22 : 471-87.
30. Schlesinger RB. Toxicological Evidence for Health Effects from Inhaled Particulate Pollution : Does It Support the Human Experience ? *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 99-109.
31. Utell MJ, Frampton MW. Particles and Mortality : A Clinical Perspective. *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 645-55.
32. Wilson R, Spengler RE. Particles in our Air : Concentrations and Health Effects. Harvard University Press : Harvard, MA, 1996.
33. Godleski JJ, Sioutas C, Katler M, Koutrakis P. Death from Inhalation of Concentrated Ambient Air Particles in Animal Models of Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : A15.
34. Peters A, Döring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased Plasma Viscosity during an Air Pollution Episode : A Link to Mortality. *Lancet* 1997 ; 349 : 1582-7.
35. Li Y, Roth HD. Daily Mortality Analysis by Using Different Regression Models in Philadelphia County, 1973-1990 ; *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 45-58.
36. Lipfert FW, Wyzga RE. The Implications of Uncertainties in Regression Modeling and Exposure Measurement. *J Air Waste Manag Assoc* 1997 ; 47 : 517-23.
37. Lyon JL, Mori M, Gao R. Is There a Causal Association between Excess Mortality and Exposure to PM₁₀ Air Pollution ? Additional Analyses by Location, Year, Season and Cause of Death. *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 603-14.
38. Moolgavkar SH, Leubeck EG, Hall TA, Anderson EL. Particulate Air Pollution, Sulfur Dioxide and Daily Mortality : A Reanalysis of the Steubenville Data. *Inhal Toxicol* 1995 ; 7 : 35-44.
39. Moolgavkar SH, Leubeck EG, Hall TA, Anderson EL. Air Pollution and Daily Mortality in Philadelphia. *Epidemiology* 1995 ; 6 : 476-84.
40. Pope CA III, Kalkstein LS. Synoptic Weather Modeling and Estimates of the Exposure-Response Relationship between Daily Mortality and Particulate Air Pollution. *Environ Health Perspect* 1996 ; 104 : 414-20.
41. Samet JM, Zeger SL, Berhane K. The Association of Mortality and Particulate Air Pollution. Phase 1 Report of the Particle Epidemiology Evaluation Project. In : *Particulate Air Pollution and Daily Mortality : Replication and Validation of Selected Studies* ; Health Effects Institute : Cambridge, MA 1995 : 1-104.
42. Samet JM, Zeger SL, Kelsall JE, Xu J, Kalkstein LS. Weather, Air Pollution and Mortality in Philadelphia 1973-1980. Phase 1B Report of the Particle Epidemiology Evaluation Project. In : *Particulate Air Pollution and Daily Mortality : Replication and Validation of Selected Studies* ; Health Effects Institute : Cambridge, MA 1995.
43. US Public Health Service. Smoking and Health : Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service ; US Department of Health, Education, and Welfare : Washington, DC 1964.
44. Schwartz J. What Are People Dying of on High Air Pollution Days ? *Environ Res* 1994 ; 64 : 26-35.
45. Morgenstern H. Uses of Ecologic Analysis in Epidemiologic Research. *Am J Public Health* 1982 ; 72 : 1336-44.
46. Brunekreef B. A Relation between Personal and Ambient PM₁₀. *Epidemiology* 1995 ; 6 : S44.
47. Jansen NAH, Hoek G, Brunekreef B, Harssema H, Mensik I, Zuidhof A. Personal Sampling of PM₁₀ among Adults : Relation between Personal, Indoor and Outdoor Concentrations. *Am J Epidemiol* 1998 ; 147 : 537-47.
48. Jansen NAH, Hoek G, Harssema H, Brunekreef B. Personal Sampling of Airborne Particles : Method Performance and Data Quality. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 1998 ; 8 : 31.
49. Schwartz J. Air Pollution and Hospital Admissions for Heart Disease in 8 US Counties. *Epidemiology* 1999 ; 10 : 17-22.
50. Rothman K, Greenland S. *Modern Epidemiology* ; Lippincott-Raven. Philadelphia, PA 1998.
51. Wyzga R. Is the Current Fine Particulate Standard Protective of Public Health ? *Hum Ecol Risk Assessment* 1999 ; 5 : 493-9.
52. Rossi G, Vigotti MA, Zanobetti A, Repetto F, Gianelle V, Schwartz J. Air Pollution and Cause-Specific Mortality in Milan, Italy, 1980-1989. *Arch Environ Health* 1999 ; 54 : 158-64.
53. Guidelines for Air Quality. World Health Organization : Geneva 1999.
54. Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Particulate Matter ; NSCEP : Cincinnati, OH 1995.

1. The first of these is the fact that the...
 2. The second is the fact that the...
 3. The third is the fact that the...
 4. The fourth is the fact that the...
 5. The fifth is the fact that the...
 6. The sixth is the fact that the...
 7. The seventh is the fact that the...
 8. The eighth is the fact that the...
 9. The ninth is the fact that the...
 10. The tenth is the fact that the...
 11. The eleventh is the fact that the...
 12. The twelfth is the fact that the...
 13. The thirteenth is the fact that the...
 14. The fourteenth is the fact that the...
 15. The fifteenth is the fact that the...
 16. The sixteenth is the fact that the...
 17. The seventeenth is the fact that the...
 18. The eighteenth is the fact that the...
 19. The nineteenth is the fact that the...
 20. The twentieth is the fact that the...
 21. The twenty-first is the fact that the...
 22. The twenty-second is the fact that the...
 23. The twenty-third is the fact that the...
 24. The twenty-fourth is the fact that the...
 25. The twenty-fifth is the fact that the...
 26. The twenty-sixth is the fact that the...
 27. The twenty-seventh is the fact that the...
 28. The twenty-eighth is the fact that the...
 29. The twenty-ninth is the fact that the...
 30. The thirtieth is the fact that the...
 31. The thirty-first is the fact that the...
 32. The thirty-second is the fact that the...
 33. The thirty-third is the fact that the...
 34. The thirty-fourth is the fact that the...
 35. The thirty-fifth is the fact that the...
 36. The thirty-sixth is the fact that the...
 37. The thirty-seventh is the fact that the...
 38. The thirty-eighth is the fact that the...
 39. The thirty-ninth is the fact that the...
 40. The fortieth is the fact that the...
 41. The forty-first is the fact that the...
 42. The forty-second is the fact that the...
 43. The forty-third is the fact that the...
 44. The forty-fourth is the fact that the...
 45. The forty-fifth is the fact that the...
 46. The forty-sixth is the fact that the...
 47. The forty-seventh is the fact that the...
 48. The forty-eighth is the fact that the...
 49. The forty-ninth is the fact that the...
 50. The fiftieth is the fact that the...