

UNIVERSITÉ DE LILLE
ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ

Thèse pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE
Spécialité : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Présentée et soutenue publiquement par
Marie ALBERT THANANAYAGAM
le 7 septembre 2018

POLLUTION DE L'AIR ET ARRÊTS CARDIAQUES HORS HÔPITAL EN NORD-
PAS-DE-CALAIS, FRANCE : APPROCHE PRINCIPALE EN ÉTUDE DE CAS-
CROISÉ STRATIFIÉE SUR LE TEMPS

Membres du jury

Président :

M. le Professeur Hervé HUBERT

Université de Lille

Rapporteurs :

M. le Professeur Guillaume DEBATY

Université Grenoble Alpes

M. le Professeur Karim TAZAROURTE

Université Claude Bernard Lyon 1

Examineurs :

M^{me} le Professeur Annabelle DERAM

Université de Lille

M^{me} le Maître de Conférence Dorota DESAULLE

Université Paris Descartes

M. Christophe DI POMPÉO

Université de Lille (Directeur de thèse)

UNIVERSITÉ DE LILLE
ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ

Thèse pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE
Spécialité : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Présentée et soutenue publiquement par
Marie ALBERT THANANAYAGAM
le 7 septembre 2018

POLLUTION DE L'AIR ET ARRÊTS CARDIAQUES HORS HÔPITAL EN NORD-
PAS-DE-CALAIS, FRANCE : APPROCHE PRINCIPALE EN ÉTUDE DE CAS-
CROISÉ STRATIFIÉE SUR LE TEMPS

Membres du jury

Président :

M. le Professeur Hervé HUBERT

Université de Lille

Rapporteurs :

M. le Professeur Guillaume DEBATY

Université Grenoble Alpes

M. le Professeur Karim TAZAROURTE

Université Claude Bernard Lyon 1

Examineurs :

M^{me} le Professeur Annabelle DERAM

Université de Lille

M^{me} le Maître de Conférence Dorota DESAULLE

Université Paris Descartes

M. Christophe DI POMPÉO

Université de Lille (Directeur de thèse)

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier M. le **Professeur Christophe DI POMPÉO** d'avoir bien voulu diriger ma thèse et de m'avoir accompagnée tout du long avec patience et bienveillance. Qu'il soit assuré ici de ma profonde et sincère gratitude.

À M. le **Professeur Karim TAZAROURTE** et M. le **Professeur Guillaume DEBATY**, mes rapporteurs de thèse, je leur exprime mes plus vifs remerciements pour la considération portée à ma thèse, pour avoir accepté de juger ces travaux et pour le temps consacré.

À M. le **Professeur Hervé HUBERT**, merci pour l'honneur qu'il me fait d'être membre de ce jury, et qu'il retrouve ici le témoignage de mes remerciements les plus sincères pour sa disponibilité, ses conseils et pour la mise à disposition des données d'arrêts cardiaques de la base RéAC.

À M^{me} le **Professeur Annabelle DERAM** et M^{me} le **Maître de Conférence Dorota DESAULLE**, merci pour l'honneur qu'elles me font en acceptant d'examiner ces travaux de recherche et de siéger parmi les membres du jury.

Aux membres de mon comité de suivi de thèse, M. le **Professeur Damien CUNY**, M. le **Professeur Patrick DURIEZ**, merci pour votre encadrement et vos remarques constructives pour l'avancée dans mes recherches.

À M. le **Professeur Mohamed LEMDANI**, je tenais à le remercier d'avoir participé à mon comité de suivi de thèse, de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, de la confiance qu'il m'a témoignée, de ses relectures attentives et de son soutien.

Je remercie la **Fondation Cœur et Artères** d'avoir cru à ce projet et d'avoir contribué au financement de ces recherches.

Merci à **Joséphine ESCUTNAIRE** et **Valentine BAERT** pour leur accueil chaleureux au sein de l'association RéAC, pour leur disponibilité, leur écoute attentive et pour la transmission des données.

Merci à l'ensemble de l'équipe du **Laboratoire de Biomathématiques de la Faculté de Pharmacie de Lille** au sein duquel j'ai effectué mes travaux, pour leur soutien et leur bienveillante présence.

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

L'arrêt cardiaque est un problème majeur de santé publique. Il se caractérise par une perte subite des fonctions cardiaques, de la respiration et de l'état de conscience et est habituellement causé par une perturbation électrique au niveau du cœur. Les arrêts cardiaques hors hôpital (ACHH) concernent plus de 85% des arrêts cardiaques. Les taux de survie, tout en restant bas, varient largement à travers le monde, de 2 à 20%. Dans la population générale, l'incidence de la mort subite par arrêt cardiaque serait estimée à 4-5 millions de cas par an. La pollution de l'air est un problème environnemental majeur pour la santé. En 2013, elle était le quatrième facteur de risque de mortalité globale et était estimée être à l'origine de 5,5 millions de décès par an à travers le monde. Dans la littérature, l'exposition à court terme à la pollution de l'air, notamment en ce qui concerne les particules en suspension, est retrouvée en association avec la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Plusieurs études trouvent une association positive entre les particules fines notées PM_{2,5} (de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm) et les arrêts cardiaques hors hôpital (ACHH) bien que l'association soit non significative dans d'autres études. En ce qui concerne les particules en suspension notées PM₁₀ (de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et le dioxyde de soufre (SO₂), l'évaluation du risque d'ACHH conduit à des résultats discordants. Les mécanismes impliqués dans la relation entre la pollution de l'air et les ACHH ne sont pas clairement connus. Ils pourraient mettre en jeu des perturbations électriques et des réactions inflammatoires.

Le but de notre travail est d'étudier l'effet de l'exposition à ces différents polluants à des échelles de temps horaire et journalière sur la survenue d'ACHH dans la région Nord-Pas-de-Calais, France. De plus, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement aux ACHH survenant en période scolaire avec des analyses en sous-groupes notamment par sexe, âge, cause de l'arrêt, statut diabétique, afin de pouvoir révéler des sous-groupes potentiellement plus vulnérables. L'étude a collecté les ACHH qui sont survenus dans la région Nord-Pas-de-Calais, France, en 2015. Une étude de cas-croisé stratifiée sur le temps couplée à une régression logistique conditionnelle a été principalement utilisée pour évaluer l'association entre les ACHH et les polluants de l'air (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, SO₂) mesurés dans l'heure de l'arrêt jusqu'à 5 jours avant l'arrêt.

1039 cas ont été inclus dans l'étude. La plupart des associations positives significatives ont été observées pour les expositions aux PM_{2,5} et PM₁₀ et pour les ACHH en période scolaire. Pour la plus petite p-value, le plus grand OR était : pour l'ensemble des ACHH et dans le sous-groupe des hommes, pour la moyenne cumulée sur 12 heures avant l'arrêt des PM₁₀ (OR=1,33, p<0,001 et OR=1,34, p=0,001 respectivement) ; dans le sous-groupe des âges de 50 à 75 ans, pour la moyenne le jour de l'arrêt des PM_{2,5} (OR=1,27, p<0,001) ; dans le sous-groupe des arrêts de cause cardiaque, pour la moyenne quatre jours avant l'arrêt des PM_{2,5} (OR=1,26, p<0,001) ; dans le sous-groupe des cas avec diabète, pour la moyenne cumulée sur quatre heures avant l'arrêt des PM_{2,5} (OR=1,55, p=0,002).

Les résultats montrent des associations significatives entre les particules en suspension et les ACHH en période scolaire, avec des sous-groupes de susceptibilité (hommes, âge de 50 à 75 ans, ACHH de cause cardiaque, et les diabétiques). L'exploration de sous-groupes de vulnérabilité est d'autant plus importante dans les études épidémiologiques des polluants de l'air du fait des risques peu élevés à l'échelle de la population habituellement observés. L'ensemble de ces informations pourraient encourager les autorités publiques à émettre des politiques de recommandations spécifiques ciblées pour les sous-groupes de susceptibilité.

Mots-clés : arrêts cardiaques hors hôpital, pollution de l'air, particules en suspension, études de cas-croisé, santé environnementale

TITRE EN ANGLAIS

Air pollution and out-of-hospital cardiac arrests in Nord-Pas-de-Calais, France : main approach by a time-stratified case-crossover study

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Cardiac arrest is an important public issue. It refers to the sudden, unexpected loss of heart function, breathing and consciousness and usually results from an electrical disturbance in the heart. More than 85% of cardiac arrests are out-of-hospital cardiac arrests (OHCA). Overall survival rates remain low in most countries but vary widely across the world (range: 2–20%). In the general population, sudden cardiac death rates range from 4 to 5 million cases per year. Outdoor air pollution is a major environmental health problem. In 2013, it ranked as the fourth risk factor for global mortality and was estimated to cause 5,5 million deaths worldwide per year. Short-term exposure to air pollution especially with regard to fine particulate matter is increasingly associated in the literature with cardiovascular morbidity and mortality. A positive association can be found between fine particulate matter with an aerodynamic diameter under 2.5 μm (PM_{2.5}) and OHCA in several studies, though the association remains insignificant in others. With respect to PM smaller than 10 microns (PM₁₀), nitrogen dioxide (NO₂), ozone (O₃) and sulfur dioxide (SO₂), the evaluation of risk of OHCA brings out inconsistent results. The way ambient air pollution and OHCA are related is still unclear. It might involve electrical disturbances and inflammatory reactions.

The aim of our study is to investigate the effect of exposure to air pollution, on an hourly and daily scale, on the incidence of OHCA in Nord-Pas-de-Calais, France. Additional objectives were to investigate, among OHCA occurring during non-holiday periods, susceptible subgroups by sex, age, cause of the OHCA, diabetes status. The study included OHCA that occurred in the Nord-Pas-de-Calais region, France, in 2015. A time-stratified case-crossover study design coupled with a conditional logistic regression was primarily used to evaluate the association between OHCA and air pollutants (PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂, O₃, SO₂) measured within the hour of the arrest up to 5 days before.

In all, 1039 cases were included. Most of the significant positive associations were found for PM_{2.5} and PM₁₀ exposures and for OHCA during non-holiday periods. For the smallest p-value, the largest OR was : for all OHCA and within the subgroup of men, for the cumulative average twelve hours before the arrest of PM₁₀ (OR=1,33, p<0,001 and OR=1,34, p=0,001 respectively) ; within the subgroup of age 50 to 75 years old, for the average on the day of the arrest of PM_{2.5} (OR=1,27, p<0,001) ; within the subgroup of arrests of cardiac cause, for the average four days before the arrest of PM_{2.5} (OR=1,26, p<0,001) ; within the subgroup of cases with diabetes, for the cumulative average four hours before the arrest of PM_{2.5} (OR=1,55, p=0,002).

The findings show significant links between short-term exposure to particulate matter and OHCA during non-holiday periods, with susceptible subgroups (men, age 50 to 75 years old, OHCA of cardiac cause, and diabetics). Investigation of susceptible subgroups becomes especially important in epidemiological studies of air pollutants because of the small population-wide relative risks that are usually observed. The results of this study could encourage public authorities to implement specific policy recommendations aimed at vulnerable subgroups.

Keywords : out-of-hospital cardiac arrests, air pollution, particulate matter, case-crossover studies, environmental health



EQUIPE D'ACCUEIL

EA2694 intitulée « Santé Publique : épidémiologie et qualité des soins »
CERIM - Faculté de Médecine, pôle Recherche
1, place de Verdun
59045 LILLE cedex

LABORATOIRE D'ACCUEIL

Laboratoire de Biomathématiques
Faculté de Pharmacie
3, rue du Professeur Laguesse
BP83 - 59006 - Lille Cedex

Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	18
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION SUR L'ARRÊT CARDIAQUE.....	21
1. Définition de l'arrêt cardiaque.....	22
2. Collecte des données sur les arrêts cardiaques.....	22
3. Épidémiologie de l'arrêt cardiaque.....	22
4. Physiopathologie de l'arrêt cardiaque.....	23
4.a. Les perturbations électriques.....	23
4.b. Les substrats sous-jacents.....	23
4.c. Les pathologies cardiaques sous-jacentes.....	23
4.c.i) La coronarographie.....	24
4.c.ii) L'hypertension.....	24
4.c.iii) La cardiomyopathie dilatée.....	24
4.c.iv) La cardiomyopathie hypertrophique et la cardiomyopathie de dysplasie ventriculaire droite arythmogène.....	24
4.c.v) Le syndrome de Brugada.....	24
4.c.vi) Le syndrome du QT long.....	24
4.c.vii) Le syndrome du QT court.....	25
4.c.viii) La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique.....	25
4.c.ix) La repolarisation précoce.....	25
4.c.x) La fibrillation ventriculaire idiopathique.....	25
4.c.xi) Le défibrillateur cardiovertible implantable.....	25
5. Les facteurs de risque de l'arrêt cardiaque.....	25
5.a. Les facteurs de risque de la coronaropathie.....	25
5.b. Les facteurs de risque nutritionnels.....	26
5.b.i) Les acides gras polyinsaturés.....	26
5.b.ii) L'alcool.....	26
5.b.iii) Le magnésium.....	26
5.b.iv) Le régime méditerranéen.....	26
5.c. Les marqueurs biologiques.....	26
6. Les facteurs déclencheurs de l'arrêt cardiaque.....	27
6.a. Les variations temporelles.....	27
6.b. L'activité physique.....	27
6.c. Les facteurs psychosociaux.....	27
7. Cas particulier du patient diabétique.....	28
7.a. Diabète et arrêt cardiaque.....	28
7.b. Diabète et athérogenèse.....	28
7.b.i) Augmentation de vasoconstricteurs.....	28
7.b.ii) Altération de la disponibilité du NO.....	28
7.b.iii) Initiation de l'athérosclérose.....	29
7.b.iv) Instabilité de la plaque d'athérome.....	29
CHAPITRE 2 – INTRODUCTION SUR LA POLLUTION DE L'AIR.....	32
1. Les matières particulaires (PM).....	34
2. Le NO ₂	35
3. L'O ₃	36
4. Le SO ₂	37
5. Les valeurs réglementaires.....	38
CHAPITRE 3 – ÉTAT DE LA LITTÉRATURE.....	41
1. Nombre d'ACHH, période et lieu des études.....	42

2. Méthodologie des études.....	42
3. Polluants, délais, sous-groupes analysés et résultats des études.....	43
CHAPITRE 4 - MÉTHODOLOGIE.....	53
1. Les données d'arrêts cardiaques hors hôpital.....	54
2. Les données de la qualité de l'air et météorologiques.....	54
3. L'analyse en composantes principales et corrélations.....	55
3.a. L'analyse en composantes principales.....	55
3.b. Les coefficients de corrélation linéaire.....	56
4. Les schémas d'études et les analyses statistiques mis en place.....	56
4.a. L'étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC.....	57
4.a.i) L'étude de cas-croisé stratifiée sur le temps.....	57
4.a.ii) L'analyse en régression logistique conditionnelle.....	58
4.a.iii) L'analyse en RLC dans notre étude.....	60
4.b. Le modèle additif généralisé mixte.....	60
4.b.i) Description des modèles linéaires.....	60
4.b.ii) Précisions sur les fonctions de lissage.....	62
4.b.iii) Précisions sur les facteurs de confusion à prendre en compte.....	62
4.b.iv) Précisions sur la forme de distribution de Y.....	63
4.c. Le test exact de McNemar.....	64
4.c.i) Précisions sur le test exact de McNemar.....	64
4.c.ii) Le test exact de McNemar dans notre étude.....	64
5. Présentation des résultats et degré de signification.....	65
6. Les sous-groupes.....	65
7. Les délais étudiés.....	66
8. Éthique.....	66
CHAPITRE 5 – LES RÉSULTATS.....	68
1. Analyse descriptive de la pollution.....	69
1.a. Analyse descriptive des polluants par station de mesure.....	69
1.b. Analyse des polluants pour la méthode de RLC.....	73
1.c. Analyse des polluants pour les méthodes MAGM et McNemar.....	74
1.c.i) Analyse en ACP.....	79
1.c.ii) Analyse des corrélations de Spearman.....	81
1.d. Analyse des polluants en fonction des périodes vacances et scolaires.....	82
2. Analyse descriptive des ACHH.....	85
3. Analyse de la relation entre les niveaux de polluants et la survenue d'ACHH.....	90
3.a. PM _{2,5} et ACHH.....	101
3.b. PM ₁₀ et ACHH.....	102
3.c. NO ₂ et ACHH.....	103
3.d. O ₃ et ACHH.....	104
3.e. SO ₂ et ACHH.....	105
CHAPITRE 6 - DISCUSSION.....	107
1. Commentaires des résultats de notre étude.....	108
1.a. PM _{2,5} et ACHH.....	108
1.b. PM ₁₀ et ACHH.....	108
1.c. NO ₂ et ACHH.....	109
1.d. O ₃ et ACHH.....	110
1.e. SO ₂ et ACHH.....	110
2. Commentaires de nos résultats parmi les résultats de la littérature.....	111
2.a. Les PM _{2,5}	111
2.a.i) Les PM _{2,5} et les délais horaires.....	111
2.a.ii) Les PM _{2,5} et les délais horaires cumulés.....	112

2.a.iii) Les PM _{2,5} et délais journaliers précoces de J-0 à J-2.....	112
2.a.iv) PM _{2,5} et délais journaliers plus tardifs de J-3 à J-5.....	113
2.a.v) PM _{2,5} et délais journaliers cumulés.....	113
2.b. Les PM ₁₀	113
2.c. Le NO ₂	113
2.d. L'O ₃	114
2.e. Le SO ₂	114
3. Arguments dans la littérature confortant l'association polluants et effets de santé....	115
3.a. Les PM.....	115
3.b. Le NO ₂	116
3.c. L'O ₃	118
3.d. Le SO ₂	119
4. Polluants et ACHH : les mécanismes plausibles.....	120
5. Sous-groupes de susceptibilité de sexe et d'âge.....	121
6. Particularités de l'action des PM _{2,5} chez les diabétiques.....	121
7. Particularité du devenir du NO ₂ dans l'organisme.....	122
7.a. Du NO ₂ aux nitrites.....	122
7.b. Des nitrites au NO.....	122
7.c. Fonction du NO.....	123
8. Particularités des effets liés à l'O ₃	123
9. Limites des résultats de notre étude.....	124
CONCLUSION.....	127
BIBLIOGRAPHIE.....	131

Index des tables

Tableau 1	Définitions des valeurs réglementaires des polluants.....	38
Tableau 2	Moyennes des valeurs réglementaires des polluants (sur une durée).....	39
Tableau 3	Résultats des articles pour l'association ACHH et PM _{2,5}	46
Tableau 4	Suite du tableau 3.....	47
Tableau 5	Résultats des articles pour l'association ACHH et PM ₁₀	48
Tableau 6	Résultats des articles pour l'association ACHH et NO ₂	49
Tableau 7	Résultats des articles pour l'association ACHH et O ₃	50
Tableau 8	Résultats des articles pour l'association ACHH et SO ₂	51
Tableau 9	Nombre de jours dans les périodes de temps.....	66
Tableau 10	Moyennes et écart-types (µg.m ⁻³) des polluants par station.....	70
Tableau 11	Suite du tableau 10.....	71
Tableau 12	Nombre de données manquantes des polluants par station (%).....	71
Tableau 13	Suite du tableau 12.....	72
Tableau 14	Moyennes (écart-types) de T° (°C) et données manquantes par station.....	73
Tableau 15	Description des strates pour le temps cas au jour de l'arrêt en RLC.....	74
Tableau 16	Description des strates pour le temps cas à l'heure de l'arrêt en RLC.....	74
Tableau 17	Les zones géographiques et leurs stations de mesure.....	75
Tableau 18	Description des variables.....	79
Tableau 19	Caractéristiques des axes de l'ACP.....	79
Tableau 20	Coefficients de corrélation de l'ACP.....	80
Tableau 21	Corrélation entre les variables.....	82
Tableau 22	Corrélation par classes entre les variables.....	82
Tableau 23	Effectifs des ACHH en sous-groupes.....	86
Tableau 24	Effectifs (proportions) en sous-groupes croisés 2 à 2 de sexe et âge.....	86
Tableau 25	Effectifs (proportions) en sous-groupes croisés 2 à 2.....	87
Tableau 26	P-values des tests du khi-deux des sous-groupes.....	88
Tableau 27	Répartition des JZG avec ACHH selon les zones géographiques.....	88
Tableau 28	Distribution des ACHH et JZG avec ACHH parmi les sous-groupes.....	89

Index des illustrations

Figure 1	Distribution des PM _{2,5} en fonction des zones géographiques.....	76
Figure 2	Distribution des PM ₁₀ en fonction des zones géographiques.....	76
Figure 3	Distribution du NO ₂ en fonction des zones géographiques.....	77
Figure 4	Distribution de l'O ₃ en fonction des zones géographiques.....	77
Figure 5	Distribution du SO ₂ en fonction des zones géographiques.....	78
Figure 6	Distribution de la température en fonction des zones géographiques.....	78
Figure 7	Graphique des éblouis.....	80
Figure 8	Cercle des corrélations des axes 1 et 2.....	81
Figure 9	Moyennes des PM _{2,5} en fonction du temps.....	83
Figure 10	Moyennes des PM ₁₀ en fonction du temps.....	83
Figure 11	Moyennes du NO ₂ en fonction du temps.....	84
Figure 12	Moyennes de l'O ₃ en fonction du temps.....	84
Figure 13	Moyennes du SO ₂ en fonction du temps.....	85
Figure 14	Distribution des JZG avec ACHH parmi les sous-groupes.....	89
Figure 15	PM _{2,5} et ACHH : délais horaires.....	91
Figure 16	PM _{2,5} et ACHH : délais journaliers non cumulés.....	92
Figure 17	PM ₁₀ et ACHH : délais horaires.....	93
Figure 18	PM ₁₀ et ACHH : délais journaliers non cumulés.....	94
Figure 19	NO ₂ et ACHH : délais horaires.....	95
Figure 20	NO ₂ et ACHH : délais journaliers non cumulés.....	96
Figure 21	NO ₂ et ACHH : délais journaliers cumulés.....	97
Figure 22	O ₃ et ACHH : délais journaliers non cumulés.....	98
Figure 23	O ₃ et ACHH : délais journaliers cumulés.....	99
Figure 24	SO ₂ et ACHH : délais journaliers non cumulés.....	100
Figure 25	SO ₂ et ACHH : délais journaliers cumulés.....	101

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Aasqa	associations agréées de surveillance de la qualité de l'air
AC	arrêt cardiaque
ACHH	arrêt cardiaque hors hôpital
ACP	analyse en composantes principales
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
CAH4, 8...	délais horaires cumulés sur 4 heures, 8 heures...
CAJ2, 3...	délais journaliers cumulés sur 2 jours, 3 jours...
Ccard	sous-groupe des ACHH de cause cardiaque
Cresp	sous-groupe des ACHH de cause respiratoire
CMH	cardiomyopathie hypertrophique
CPE	cellule progénitrice endothéliale
DVDA	dysplasie ventriculaire droite arythmogène
ECG	électrocardiogramme
eNOS	NO synthase endothéliale
ER	excès de risque
GOR	gaz organiques réactifs
H-0, 1...	délai horaire à l'heure 0, à l'heure moins une...
IC95%	intervalle de confiance à 95%
ICAM-1	<i>intercellular adhesion molecule-1</i>
IL	interleukine
IQR	écart interquartile
J-0, 1...	délai journalier au jour 0, au jour moins un...
JZG	jour et zone géographique
LBA	liquide de lavage broncho-alvéolaire
LDL	lipoprotéines de basses densité
MAG	modèle additif généralisé
MAGM	modèle additif généralisé mixte
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MLG	modèle linéaire généralisé
MSAC	mort subite par arrêt cardiaque
MSC	mort subite d'origine cardiaque
NF-κB	<i>nuclear factor-kappa B</i>

NN	intervalle entre deux battements normaux
NO	monoxyde d'azote
NO₂	dioxyde d'azote
NO₂⁻	nitrite
NO₃⁻	nitrate
NOS	NO-synthase
NO_x	oxydes d'azote
NPdC	Nord-Pas-de-Calais
O₃	ozone
OMS	organisation mondiale de la santé
OR	odds ratio
PC	<i>principal component</i>
PM10	particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm
PM2,5	particules fines (de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm)
pNN50	pourcentage des NN adjacents qui diffèrent de 50 ms pour 2 min
RLC	régression logistique conditionnelle
RMSSD	racine carré de la moyenne des différences au carré entre les NN adjacents
RP	repolarisation précoce
S1, S2...	première période scolaire, deuxième période scolaire...
SDNN	moyenne sur 24 heures des écarts-types des NN pour une période de 5 minutes
SexF	sous-groupe des femmes
SexM	sous-groupe des hommes
SO₂	dioxyde de soufre
SQTC	syndrome du QT court
SQTL	syndrome du QT long
Tcv	sous-groupe des sujets avec un terrain cardiovasculaire
Tdiab	sous-groupe des sujets avec un terrain diabétique
TNF	facteur de nécrose tumorale
Tresp	sous-groupe des sujets avec un terrain respiratoire
V1,V2...	première période de vacances, deuxième période de vacances...
VFC	variabilité de la fréquence cardiaque

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les arrêts cardiaques (AC) sont un problème majeur de santé publique. Les taux de survie, tout en restant bas, varient largement à travers le monde, de 2 à 20% [1]. Dans la population générale, l'incidence de la mort subite par arrêt cardiaque (MSAC) serait estimée à 4-5 millions de cas par an [2]. En France, on dénombrait 50 000 cas par an, dont plus de 85% survenant en dehors d'une structure hospitalière [3]. Bien que l'incidence de la MSAC augmente avec l'âge, la proportion que représentent les morts subites est plus importante dans les groupes de plus jeunes âges, groupes dans lesquels l'impact socio-économique est plus grand [4].

La pollution de l'air est le quatrième facteur de risque de mortalité globale et est estimée en 2013 être à l'origine de 5,5 millions de décès par an à travers le monde [5]. En épidémiologie environnementale, les effets de petite taille sont habituels. Ainsi, la pollution de l'air, à l'échelle individuelle, présente un risque cardiovasculaire faible au regard des facteurs de risque classiques reconnus comme les dyslipidémies, l'hypertension artérielle ou le diabète. Cependant, à l'échelle collective, le risque est majeur puisque des populations entières y sont exposées [6, 7]. Dans la littérature, l'exposition à court terme à la pollution de l'air, notamment en ce qui concerne les particules en suspension, est retrouvée en association avec la morbidité et la mortalité cardiovasculaire [8–12]. Plusieurs études trouvent une association positive entre les particules fines notées PM_{2,5} (de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm) et les arrêts cardiaques hors hôpital (ACHH) [13–15], bien que l'association soit non significative dans d'autres études [16, 17]. En ce qui concerne les particules en suspension notées PM₁₀ (de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et le dioxyde de soufre (SO₂), l'évaluation du risque d'ACHH conduit à des résultats discordants [15, 18–20].

Le but de notre travail est d'étudier l'effet de l'exposition à ces différents polluants à des échelles de temps horaire et journalière sur la survenue d'ACHH dans la région Nord-Pas-de-Calais (NPdC), France. De plus, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement aux ACHH survenant en période scolaire avec des analyses en sous-groupes notamment par sexe, âge, cause de l'arrêt, statut diabétique, afin de pouvoir révéler des sous-groupes potentiellement plus vulnérables ce qui inciterait les pouvoirs publics à réviser les normes de qualité de l'air utilisées.

CHAPITRE 1 – INTRODUCTION SUR L'ARRÊT CARDIAQUE

CHAPITRE 1 – INTRODUCTION SUR L'ARRÊT CARDIAQUE

1. Définition de l'arrêt cardiaque

L'AC correspond à une cessation de l'activité mécanique cardiaque et est confirmé par une absence de réponse aux stimulations, une absence de pouls et une apnée. La mort subite d'origine cardiaque (MSC) correspond à la mort soudaine et non attendue dans l'heure qui suit l'apparition des symptômes [21]. Parmi les AC traités survenant en dehors de l'hôpital, 25% ne présentent aucun symptôme avant l'apparition brutale de la MSC [22]. Dans beaucoup de cas de morts subites observées, la cause reste inconnue. En supposant une étiologie arythmogène on est amené à surestimer la cause cardiaque comme origine de la mort subite. Des autopsies de patients victimes de mort subite ont montré une origine cardiaque dans trois quarts des cas. Dans le quart restant, on trouvait en majorité l'embolie pulmonaire (18%), la rupture aortique (4%), le saignement intracrânien (3%) [23].

2. Collecte des données sur les arrêts cardiaques

Pour obtenir une collecte de données sur les AC uniformisée, un comité international d'experts a développé en 1991 les critères d'Utstein [21]. Ils devaient permettre une meilleure analyse de l'AC, des différentes étapes de la réanimation et de la survie. Cependant, en raison du caractère détaillé du questionnaire, les services d'urgence n'y ont pas systématiquement recours [24].

3. Épidémiologie de l'arrêt cardiaque

Les décès par maladies cardiovasculaires concernent environ 40% des décès chez les moins de 75 ans [25]. La première cause de décès au monde est attribuée aux cardiomyopathies ischémiques [26]. Dans la deuxième moitié du vingtième siècle, la diminution de la mortalité par coronaropathie laissait présager une diminution de la MSC. Cependant, l'augmentation inquiétante de la prévalence de l'obésité et du diabète ces dernières années laisse peu de possibilité à la persistance d'une telle tendance. L'observation plus importante de coronaropathies et d'insuffisances cardiaques coïncide avec celle de la MSC qui devient alors un problème de santé publique partagé sans distinction au niveau mondial [27]. Dans la population générale, la prévalence de l'AC est de 2 pour 1000 habitants par an et de 20 à 30 pour 100 habitants à haut-risque (fraction d'éjection réduite, insuffisance cardiaque, arythmie ventriculaire) [28]. La majorité des AC (plus de 85%) surviennent hors de l'hôpital (ACHH) [29]. Aux États-Unis, on dénombre par an environ 420 000 ACHH et 275 000 en Europe [30–32]. En France, l'ACHH concerne 40 000 à 50 000 personnes par an [33].

La mortalité par AC représente jusqu'à 15% de la mortalité globale dans les pays occidentaux [34]. La survie à la sortie de l'hôpital est de 4,6% globalement, de 7,9% lorsqu'une réanimation a été tentée et monte à 21% si le rythme initial enregistré est la fibrillation ventriculaire [35]. La fibrillation ventriculaire est observée pour 60% des cas lors de l'effondrement, elle n'est présente qu'à 25-30% lors de l'arrivée des secours [36]. Malgré les progrès dans la prise en charge de l'AC, la survie reste faible. La faible compréhension des mécanismes à l'origine des arythmies fatales explique les retards significatifs dans le développement des mesures de stratification du risque et de la prévention de la MSC [37].

L'incidence de la MSC est d'autant plus importante que l'âge est avancé et ce quel que soit le sexe considéré. Cependant, la MSC représente une proportion plus importante de décès dans les tranches d'âges plus jeunes [4], de plus c'est dans ces populations que son impact socio-économique est plus élevé [38].

Pour les tranches d'âges inférieures à 85 ans [39], l'incidence de la MSC est plus faible chez la femme que chez l'homme [40]. Ce pourrait être expliqué par le fait que chez les patients victimes d'AC, on observe chez les femmes moins d'antécédents de maladie cardiaque [41–43], et moins de cœurs avec anomalies structurelles [44, 45].

4. Physiopathologie de l'arrêt cardiaque

La physiopathologie de la MSC semble reposer sur l'interaction entre un substrat sous-jacent (par exemple la coronaropathie) et un événement transitoire (un facteur externe déclencheur). Il en découlerait des perturbations au niveau de l'activité électrique qui conduiraient à la MSC [38].

4.a. Les perturbations électriques

Au niveau des perturbations électriques de la MSC, les enregistrements d'électrocardiogramme (ECG) effectués lors de la perte de conscience brutale mettent en évidence une fibrillation ventriculaire dans 75 à 85% des cas, rarement une bradyarythmie (10 à 15% des cas), aucun signe d'arythmie n'est enregistré dans 5 à 10% des cas [46, 47]. La fibrillation ventriculaire peut être la conséquence de l'accélération de la fréquence d'une tachycardie ventriculaire. Par la suite, la consommation des réserves en ATP conduit à un état réfractaire à la défibrillation électrique qui résulte en une asystolie. Ainsi, le temps écoulé entre l'AC et l'arrivée des secours peut conditionner le rythme initial enregistré. L'asystolie est d'autant plus fréquemment observée que le délai d'arrivée des secours est important [48].

4.b. Les substrats sous-jacents

Un substrat arythmogène est une région du myocarde au sein de laquelle les temps de conduction et les périodes réfractaires sont hétérogènes traduisant une vulnérabilité à l'arythmie ventriculaire et à l'AC. En fonction des maladies cardiaques structurelles ou des anomalies cardiaques sous-jacentes, on trouve différents types de substrats arythmogènes. On peut ainsi retrouver une susceptibilité à l'arythmie par remodelage (nécrose, réorganisation du réseau des cardiomyocytes), formation de cicatrices et modifications architecturales ; par anomalies héréditaires des canaux ioniques (récepteur de la ryanodine de type 2, l'ankyrine B, la calséquestrine 2) ; par altération de la repolarisation ou des échanges calciques déclenchée par des modifications du tonus du système nerveux autonome ; par blocage des canaux potassiques entraînant une prolongation de la repolarisation lors de la prise de certains médicaments [28].

4.c. Les pathologies cardiaques sous-jacentes

On retrouve un certain nombre de pathologies cardiaques sous-jacentes en lien avec un risque augmenté de MSC par la formation d'un substrat arythmogène.

4.c.i) La coronarographie

La coronaropathie est la maladie cardiaque sous-jacente à la MSC la plus fréquemment retrouvée dans les autopsies (de 20% jusqu'à 80% des cas) [46]. L'AC ne se manifeste cependant que chez 13 à 20% des sujets atteints de coronaropathie [49]. La corrélation entre la diminution de la mortalité par MSC et la mortalité globale de la coronaropathie dans la seconde moitié du siècle dernier va dans le sens d'une association entre ces deux éléments [50]. Cette diminution peut en partie être attribuée au traitement et à la stabilisation de la plaque vulnérable par le déploiement rapide de la chirurgie de pontage coronarien, l'angioplastie percutanée avec pose de stent, l'utilisation d'aspirine, les thérapies de réduction du cholestérol, une augmentation de la sensibilisation à la prévention de la coronaropathie. L'association entre la coronaropathie et la MSC reposerait sur plusieurs facteurs. Un des facteurs serait directement lié à la pathologie coronarienne avec la rupture de la plaque. D'autres facteurs seraient liés aux états comorbides de la pathologie telles que l'insuffisance cardiaque ou l'hérédité [27]. L'ischémie myocardique aiguë qui peut résulter de la coronaropathie est la cause la plus importante de MSC. Les cicatrices liées à la coronaropathie peuvent être à l'origine des blocs unidirectionnels de réentrée et des zones de conduction lente et conduire à la MSC. L'hétérogénéité de la cicatrice est un prédicteur fort de l'arythmie ventriculaire [51].

4.c.ii) L'hypertension

L'hypertension est également un facteur de prédisposition indépendant par l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) qu'elle occasionne. Pour les stades sévères, le désordre qui découle de la perte de l'orientation parallèle des myofibres rendrait le cœur plus susceptible à la tachycardie ventriculaire ou la fibrillation ventriculaire. Dans les stades tardifs, on observe également une fraction d'éjection sévèrement réduite [52].

4.c.iii) La cardiomyopathie dilatée

Une fonction ventriculaire gauche sévèrement réduite est également observée dans les cardiomyopathies dilatées (CMD) (groupe hétérogène de pathologies non ischémiques).

4.c.iv) La cardiomyopathie hypertrophique et la cardiomyopathie de dysplasie ventriculaire droite arythmogène

En l'absence de coronaropathie ou d'insuffisance cardiaque, les causes principales de MSC sont la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et la cardiomyopathie de dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA). La CMH par l'hypertrophie myocardique, la désorganisation des myocytes et la fibrose sensibilise à la MSC. En plus de la pro-arythmie, l'ischémie myocardique, la dysfonction diastolique, l'obstruction à l'écoulement du flux sanguin venant du ventricule gauche et le développement d'une insuffisance cardiaque congestive sont des mécanismes qui interviennent dans la relation entre la CMH et la MSC. Dans la DVDA, on note le développement d'un tissu fibreux gras et un épaissement de la paroi du ventricule droit. Il y a donc une conduction plus lente, la présence de potentiels diastoliques et de bloc unidirectionnel [52].

4.c.v) Le syndrome de Brugada

Des causes génétiques peuvent expliquer 5 à 10% des MSC, pour lesquelles aucune maladie cardiaque sous-jacente n'est mise en évidence à l'autopsie. Le syndrome de Brugada est présent dans 20% de ces MSC [53]. Il y a altération des canaux sodiques avec perte du potentiel d'action « en dôme » dans l'épicarde mais non dans l'endocarde.

4.c.vi) Le syndrome du QT long

Le syndrome du QT long (SQTL) est une prolongation de l'intervalle QT ou QTc

induite par des modifications génétiques des canaux potassiques et sodiques respectivement. Le troisième sous-type (SQT3) est particulièrement létal. Le premier sous-type, le SQT1, concerne 30 à 35% des SQT. Un stimulus sympathique (nager ou plonger en eau froide par exemple) ou le stress émotionnel le relie à la MSC. Le deuxième, le SQT2, représente 25 à 30% des SQT. Dans ces cas, la MSC est habituellement déclenchée par un stress émotionnel notamment les stimuli auditifs soudains (sonnerie du téléphone, alarme de réveil par exemple). Enfin, 5 à 10% des SQT sont de type 3 (SQT3) et sont associés à un risque augmenté de MSC en cas de bradycardie notamment durant le sommeil. Certains médicaments peuvent produire un SQT tels que les antibiotiques, les anti-infectieux, les anti-parkinsoniens, les antidépresseurs, les agents de chimiothérapie, les neuroleptiques, etc. [52].

4.c.vii) Le syndrome du QT court

Dans le syndrome du QT court (SQTC), une pathologie héréditaire rare liée aux canaux, les périodes réfractaires ventriculaires sont réduites, la dispersion de la repolarisation est augmentée, ce qui prédispose au phénomène de réentrée [52].

4.c.viii) La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique

La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholergique (TVPC) est un trouble génétique du rythme cardiaque caractérisé par une tachycardie ventriculaire polymorphe faisant intervenir le système adrénérgique. Il est typiquement induit par le stress physique ou émotionnel. Des mutations des récepteurs de la ryanodine ont été identifiées avec libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique [52].

4.c.ix) La repolarisation précoce

La repolarisation précoce (RP) est définie comme une élévation de la jonction entre la fin du complexe QRS et le début du segment ST (point J). La réentrée en phase 2 est facilement initiée et déclenche la tachycardie ventriculaire ou la fibrillation ventriculaire selon des données expérimentales [54, 55]. Cependant, la RP n'est pas un indicateur sensible du risque augmenté de MSC du fait d'une prévalence de 1 à 13% dans la population générale [56–59]. Sa présence est à prendre en considération dans un contexte d'antécédents familiaux de syncope ou de MSC.

4.c.x) La fibrillation ventriculaire idiopathique

Lorsque aucune anomalie cardiaque structurelle ou aucune modification d'ECG témoignant de causes sous-jacentes n'est détectée, on parlera de fibrillation ventriculaire idiopathique.

4.c.xi) Le défibrillateur cardiovertible implantable

Les patients avec défibrillateur cardiovertible implantable constituent un sous-groupe à risque. Ce sous-groupe est caractérisé par une instabilité électrique et une réentrée en phase 2 qui jouent un rôle dans la tachycardie ou fibrillation ventriculaire [60].

5. Les facteurs de risque de l'arrêt cardiaque

5.a. Les facteurs de risque de la coronaropathie

La coronaropathie est une maladie sous-jacente majoritairement retrouvée chez les patients victimes de MSC. Ainsi, on peut penser que les facteurs de risque de la

coronaropathie sont prédictifs de la MSC. Parmi les facteurs de risque modifiables de la coronaropathie, des études dans diverses cohortes ont montré un caractère prédictif de la MSC pour : l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète sucré [61–63], la dysfonction rénale [64, 65], l'obésité et le tabac [42, 66–68]. Ces facteurs, à l'exception du diabète [69, 70], de la maladie rénale [64, 65, 69], et du tabac [71], ne sont pas spécifiques à la MSC, et ne semblent pas prédire le risque de MSC une fois que la coronaropathie est déclarée [49]. Cependant, des modifications de ces facteurs auront un impact sur l'incidence de la MSC au niveau de la population.

5.b. Les facteurs de risque nutritionnels

L'apport alimentaire et les mesures dans le sang de nutriments sélectionnés ont été spécifiquement associés à la MSC dans les études observationnelles.

5.b.i) Les acides gras polyinsaturés

Des données expérimentales ont mis en évidence un effet protecteur des acides gras polyinsaturés sur la susceptibilité à l'arythmie [72]. Plusieurs études observationnelles viennent conforter cette idée en montrant une association inverse entre la consommation augmentée d'acides gras polyinsaturés de type oméga 3 et la MSC. Ainsi la consommation de poisson une à deux fois par semaine était associée à des réductions de 42 à 50% du risque de MSC [73–76]. De plus l'acide α -linoléique (ALA), qui est une chaîne intermédiaire d'acides gras polyinsaturés de type oméga 3 que l'on trouve dans les aliments d'origine végétale, a aussi été associé à un risque réduit de MSC dans une étude observationnelle de femmes [77]. Cependant, l'effet protecteur des acides gras polyinsaturés n'est pas retrouvé de manière cohérente dans les études d'essais cliniques randomisés [38].

5.b.ii) L'alcool

Une consommation importante d'alcool (plus de 5 verres par jour) est associée à un risque augmenté de MSC [68]. En revanche, des niveaux de consommation d'alcool légers à modérés (environ un demi à un verre par jour) pourraient être associés à des risques réduits de MSC [78–80].

5.b.iii) Le magnésium

La prise de magnésium pourrait également être liée aux taux de MSC. Dans « *the Nurses' Healthy Study* », le risque relatif de MSC était significativement plus bas parmi les femmes dans le plus grand quartile de prise de magnésium alimentaire [38].

5.b.iv) Le régime méditerranéen

Un régime de type méditerranéen consistant en des apports élevés de légumes, fruits, noix, grains entiers, poissons, une consommation modérée d'alcool, et un apport faible de viande transformée, viande rouge a été associé à des risques de maladies cardiovasculaires plus faibles dans des études observationnelles [81], et des essais cliniques [82].

5.c. Les marqueurs biologiques

Des études révèlent que la dérégulation des voies inflammatoires, métaboliques et neuro-hormonales sont des facteurs prédisposant à la MSC. Au niveau des marqueurs inflammatoires, on trouve : l'interleukine 6 [83], la protéine C réactive [84], le récepteur de l'interleukine 33 (ST2) [85]. Au niveau des marqueurs métaboliques, on trouve : la cystatine C, comme marqueur du débit de filtration glomérulaire [64], la rénine plasmatique [86], et la

vitamine D [87], comme marqueurs de la fibrose et de remodelage électrique. Au niveau des marqueurs neuro-hormonaux, on trouve : le BNP (*brain natriuretic peptide*) [88, 89], et le NT-proBNP (*N-terminal proBrain natriuretic peptide*) [90, 91], par une augmentation de la tension du myocarde. Des preuves expérimentales suggèrent que ces marqueurs régulent les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la MSC, l'insuffisance cardiaque et les arythmies cardiaques [38].

6. Les facteurs déclencheurs de l'arrêt cardiaque

Le risque de MSC dans la population n'est pas seulement fonction de substrat sous-jacent et sa vulnérabilité aux arythmies mais aussi de la fréquence d'exposition à des précipitants aigus ou des facteurs déclencheurs. Ces déclencheurs tendent à augmenter l'activité sympathique, ce qui à son tour pourrait précipiter les arythmies et la MSC.

6.a. Les variations temporelles

Plusieurs études ont démontré un schéma circadien à la survenue de MSC et d'ACHH [92]. Le pic d'incidence survient dans les heures matinales de 6h à 12h [93], avec un pic plus petit en fin d'après-midi pour les ACHH de fibrillation ventriculaire [94, 95]. Ce pic matinal de MSC est atténué par les bêta-bloquants [96], soutenant le concept qu'une activation excessive du système nerveux sympathique dans les heures matinales pourrait être en cause.

Des schémas hebdomadaires ont également été mis en évidence. Le risque d'ACHH [97], et de MSC [98], semblent être au plus haut le lundi avec un nadir au cours du week-end. Ces schémas d'apparition suggèrent que l'activité et les expositions psychologiques jouent des rôles dans le déclenchement de la MSC.

Des variations saisonnières ont également été rapportés avec des taux plus bas de MSC en été et des taux plus élevés en hiver dans les deux hémisphères [98, 99].

La MSC pourrait être associée à des rythmes endogènes et des facteurs environnementaux incluant la température, l'exposition à la lumière du soleil et d'autres conditions climatiques. Concernant la température, ce serait plus la chute de température relative que la température absolue qui serait associée au risque de MSC. Les températures basses présentent en effet un risque pour la tension artérielle, peuvent altérer le ratio entre l'approvisionnement en oxygène du myocarde et la demande, augmenter le stress sur la paroi ventriculaire, augmenter les exigences du cœur en termes de travail et d'oxygène, réduire l'efficacité, le rendement mécanique, réduire le débit coronarien. De plus le stress lié au froid est en relation avec l'augmentation de l'hématocrite, la viscosité, la numération des globules rouges et plaquettes, du fibrinogène, de l'activité coagulante du facteur VII, de la protéine C réactive [99].

6.b. L'activité physique

Le risque de MSC semble associé à l'activité physique en fonction de son intensité. Alors que des niveaux modérés sont en association favorable, on observe une association délétère avec l'activité physique d'intensité croissante [68, 69, 100–102].

6.c. Les facteurs psychosociaux

L'incidence des MSC est plus élevée dans les régions à plus bas statut socio-économique (notamment pour les sujets de moins de 65 ans) [103]. Dans des études de

population, la MSC a été associée à des facteurs de stress de la vie (tels que le décès de l'époux, la perte d'un emploi) [104] ; à des facteurs de stress psychologique chroniques (tels que des troubles de l'anxiété [105, 106], et la dépression) [107, 108] ; à des facteurs de stress mental aigu (provoqué par des désastres tels que des tremblements de terre et des guerres) [109, 110].

7. Cas particulier du patient diabétique

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées [111].

7.a. Diabète et arrêt cardiaque

Le diabète peut être considéré comme un prédicteur fort de la MSC [27]. On trouve un effet protecteur de l'insuline dans les données épidémiologiques. Une thérapie intensive par insuline est associée à une réduction des événements cardiovasculaires [112], et à une diminution de l'épaisseur de l'intima [113]. Par rapport à des sujets non diabétiques, le risque d'AC augmente progressivement selon les populations suivantes : chez les patients à la limite du diabète, chez les diabétiques sans atteinte microvasculaire, chez les diabétiques avec atteintes microvasculaires [114]. Le diabète pourrait agir par l'augmentation associée du développement de l'athérosclérose avec un caractère thrombogène marqué [115], de la présence de coronaropathie, d'une cardiomyopathie diabétique (une insuffisance cardiaque observée chez le diabétique indépendante de l'hypertension et de la coronaropathie) [116], d'une dysfonction du système nerveux autonome par exemple par l'augmentation de l'intervalle QT [114].

7.b. Diabète et athérogenèse

Chez le diabétique, le risque de maladie coronarienne est de 2 à 4 fois plus élevé [117]. Le diabète est lié au processus athérogène par une altération de la fonction des cellules endothéliales à différents niveaux.

7.b.i) Augmentation de vasoconstricteurs

On observe une augmentation des taux de vasoconstricteurs notamment de l'endothéline 1, mais aussi des prostanoïdes et de l'angiotensine II. L'augmentation de l'activité de l'endothéline 1 serait liée à une augmentation, via l'insuline, de l'expression de gènes et de la formation de récepteurs ; à une stimulation, via les produits de glycation avancés, de récepteurs ; et à une augmentation, via les lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL) oxydées, de la transcription de gènes. L'endothéline est responsable d'une vasoconstriction, de la rétention d'eau et de sel, de la stimulation du système rénine-angiotensine et induit une hypertrophie des muscles lisses vasculaires [115].

7.b.ii) Altération de la disponibilité du NO

Le monoxyde d'azote (NO) agit comme un puissant vasodilatateur. Des études ont mis en évidence une diminution de la disponibilité du NO chez les diabétiques en utilisant trois produits : la métacholine (un agent stimulant la production endogène de NO), le nitroprussiate de sodium (un donneur exogène de NO) et le vérapamil (un agent vasodilatateur indépendant de l'endothélium et du NO). L'efficacité de ces produits se traduit par une augmentation du

débit sanguin et une diminution des résistances vasculaires. Chez les sujets diabétiques non insulino-dépendants (présentant une insulino-résistance), la métacholine et le nitroprussiate de sodium ont été moins efficaces par rapport aux sujets non diabétiques [118]. L'injection de vérapamil présentait quant à elle la même efficacité quel que soit le groupe. Chez les sujets diabétiques insulino-dépendants (ne présentant pas une insulino-résistance) alors que la métacholine est moins efficace, le nitroprussiate de sodium est aussi efficace que chez les sujets non diabétiques [119]. Ainsi, chez les sujets insulino-dépendants (encore sensibles à l'insuline), l'altération de la vasodilatation serait due à des anomalies de la synthèse ou de la libération de NO. Chez les patients non insulino-dépendants, elle impliquerait une inactivation accrue du NO et une réponse anormale des cellules musculaires lisses des vaisseaux au NO.

Une étude portant sur les cellules aortiques humaines a montré une induction dose-dépendante de la NO synthase endothéliale (eNOS) par l'insuline qui pourrait contribuer à l'effet vasodilatateur global de l'insuline [120]. Ainsi, l'altération de la synthèse de NO peut être expliquée par l'inhibition de la eNOS synthase qui résulterait de l'hyperglycémie mais également de l'insulino-résistance par la libération excessive d'acides gras libres du tissu adipeux qui active la protéine kinase C qui inhibe la phosphatidylinositol-3-kinase (un agoniste de la voie de l'eNOS) [121]. D'autre part, l'inactivation du NO peut être le fait des radicaux libres dérivés de l'oxygène [122], ou des produits de glycation avancés [123].

7.b.iii) *Initiation de l'athérosclérose*

L'insuline diminue l'expression dans le système vasculaire de plusieurs substances impliquées dans le processus inflammatoire dont l'ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), le MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) et le NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) [124]. Cette diminution de la fonction de l'insuline rend les sujets diabétiques plus vulnérables aux processus athérogènes. On peut ainsi noter que, tôt dans le développement de la maladie diabétique, la dysfonction endothéliale est associée à la libération de molécules d'adhésion telles que les sélectines E et P, la VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) et l'ICAM-1. Ces molécules permettent aux monocytes d'adhérer aux cellules endothéliales, puis la sécrétion de MCP-1 conduit à la migration des monocytes au-dessous de l'endothélium, dans l'intima des vaisseaux sanguins. La migration de ces cellules est favorisée chez le diabétique par l'hyperglycémie (avec une diminution du NO et une augmentation du stress oxydatif), par la stimulation des récepteurs des produits de glycation avancés, par les anomalies lipidiques (augmentation des lipoprotéines de très basse densité, le cholestérol VLDL ; libération excessive d'acides gras libres). L'activation des monocytes entraîne la sécrétion de protéases et la génération d'ERO qui sont à l'origine d'une peroxydation lipidique du cholestérol LDL. Les monocytes se gonflent de ces LDL via les récepteurs *scavengers*. Ces cellules spumeuses s'accumulent de manière locale en formant des stries lipidiques qui sont la marque précoce des lésions athérosclérotiques. À la suite d'un signal qui active l'inflammation, le NF- κ B entre dans le noyau et stimule la production d'une large gamme de protéines inflammatoires. L'augmentation de l'activité du facteur nucléaire κ B participe à l'athérogenèse par exemple par l'augmentation des chimiokines d'attraction des monocytes et l'augmentation des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine 1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale (TNF) [115, 125].

7.b.iv) *Instabilité de la plaque d'athérome*

Le diabétique présente une plaque d'athérome instable. En effet, d'une part, en conséquence des cytokines produites par les cellules endothéliales, il y a diminution de la synthèse de collagène par les cellules musculaires lisses vasculaires [126]. D'autre part, il y a détérioration du collagène par une production marquée de métalloprotéinases matricielles [127]. Le collagène permettant une stabilité de la chape fibreuse de la plaque, sa diminution pourrait faciliter la rupture de la plaque et ainsi déclencher la formation d'un thrombus. De

plus, l'insuline aurait un effet antiagrégant plaquettaire par l'activation du NO des plaquettes et du système guanylate cyclase, ce qui assurerait l'intégrité de la lumière vasculaire. Le défaut de fonction de l'insuline chez les diabétiques cause ainsi un état de susceptibilité à la vasoconstriction avec une agrégabilité plaquettaire augmentée [120].

CHAPITRE 2 – INTRODUCTION SUR LA POLLUTION DE L'AIR

CHAPITRE 2 – INTRODUCTION SUR LA POLLUTION DE L'AIR

La pollution de l'air est un problème environnemental majeur pour la santé à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. Il existe une association positive entre les niveaux de la pollution atmosphérique et les maladies cardiovasculaires et respiratoires à court et à long termes. En 2012, dans le monde, le nombre de décès prématurés attribués à la pollution de l'air extérieur était estimé à 3 millions (dont environ 88% dans des pays à revenu faible ou intermédiaire). Parmi ces 3 millions de décès prématurés, 72% résulteraient de cardiopathies ischémiques et d'accidents vasculaires cérébraux, 14% de bronchopneumopathies chroniques obstructives ou d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures et 14% de cancer du poumon (une association est également trouvée avec les cancers des voies urinaires, de la vessie).

Diminuer les niveaux de pollution atmosphérique permettrait ainsi de diminuer la charge globale de morbidité liée aux cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux, affections respiratoires (dont l'asthme) et cancers. Cela étant dit, limiter la pollution de l'air requiert un investissement des villes, des décideurs nationaux et internationaux, la plupart des sources de la pollution atmosphérique échappant au contrôle des individus (transports, logement, agriculture, gestion des déchets). Une réduction de la pollution a été observée après la mise en place de politiques dans les domaines de l'industrie (alternatives non polluantes aux émissions des cheminées industrielles et à la gestion des déchets par incinération) ; des transports (favoriser la marche, les pistes cyclables, les transports publics rapides, des productions d'électricité non polluantes, des véhicules et carburants à émission faible) ; de l'urbanisme (avec des villes plus compactes moins consommatrices d'énergie, des constructions avec meilleur rendement énergétique) ; de la production d'électricité ; de la gestion des déchets [128].

En France, l'État, dans le cadre de la loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (Laure) du 30 décembre 1996, gère le dispositif de surveillance de la qualité de l'air au travers de 18 Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (Aasqa), soit une pour chaque région. Le Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) en assure la coordination technique et est le référent technique au niveau national. Il est composé de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris), du Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) et de l'École des Mines de Douai (Mines Douai). Il garantit la cohérence et la qualité des données de pollution du territoire (effectue des audits des Aasqa, des intercomparaisons des modèles et des mesures), établit des guides ou avis techniques, gère la base nationale des données de qualité de l'air (Géod'Air). Les Aasqa quant à elles ont un conseil d'administration qui rassemble des représentants de quatre parties (services de l'État, collectivités territoriales, entreprises émettrices de polluants, association de protection de l'environnement et de consommateurs et personnes qualifiées) et reçoivent un financement des trois premiers partis, ce qui leur permet une indépendance et une transparence dans leur fonctionnement. Les Aasqa ont un but d'information et de sensibilisation du public et des autorités par la valorisation et la diffusion de résultats consolidés, elles prennent part également à l'amélioration des connaissances. De plus, elles collaborent au développement de l'expertise pour l'évaluation de certaines parties de politiques locales de gestion de l'air.

Pour évaluer les niveaux de pollution, des stations fixes de mesure suivent un ou plusieurs polluants (automatiquement en continu ou au moyen de prélèvements qui feront l'objet d'analyse en laboratoire). On en dénombrait 630 en 2016. Dans plus d'une centaine d'agglomérations on calcule chaque jour un indice de qualité de l'air. De plus, dans le cadre du dispositif européen de suivi des pollutions atmosphériques longues distances et transfrontières

(*European Monitoring and Evaluation Programme – Emep*), 13 sites des Aasqa en 2015, dans des zones hors de toute influence locale (urbaine, industrielle, routière, agricole), participent à examiner la pollution à longue distance. L'existence d'un dispositif national de caractérisation de la composition chimique des particules (CARA) permet de caractériser l'origine des épisodes de pollution aux particules afin d'assurer un meilleur contrôle de la qualité de l'air lors d'épisodes de pollution et de mettre en place et évaluer des plans d'actions. Le système national de prévision et de cartographie de la qualité de l'air, PREV'AIR, permet quant à lui, depuis 2004, de prédire la qualité de l'air quotidiennement grâce à des outils numériques qui modélisent la distribution spatiale de la pollution et d'effectuer des prédictions.

Les polluants surveillés sont ceux qui font l'objet d'une réglementation, au titre de la loi sur l'air ou des directives européennes : dioxyde de soufre, dioxyde d'azote, oxydes d'azote, ozone, benzène, particules (de diamètre inférieur à 10 μm - PM10 et inférieur à 2,5 μm - PM2,5), monoxyde de carbone, plomb, arsenic, cadmium, nickel, mercure et hydrocarbures aromatiques polycycliques. D'autres substances font également l'objet d'une surveillance dans des zones pouvant présenter des risques : composés odorants, polluants issus d'activités spécifiques telles que l'agriculture ou le traitement des déchets [129].

1. Les matières particulaires (PM)

Les particules sont formées par divers mécanismes : mécanique (effritement, érosion générant des particules de quelques centaines de microns à quelques microns), chimique ou thermique (changement d'état de la matière, générant des particules de quelques dixièmes de microns à quelques nanomètres), biologique (bactéries, champignons, pollens). Ainsi, les particules peuvent provenir de sources naturelles (érosion éolienne, pollens) et d'activités humaines (parmi les sources principales : les labours, les chantiers et bâtiments et travaux publics, l'exploitation des carrières, la combustion à partir des combustibles minéraux solides, des combustibles/carburants liquides et de la biomasse).

Selon leur provenance, on distingue trois catégories de particules : les particules primaires (directement émises par les sources naturelles et humaines telles que les poussières, le SO_2 , le NO), les particules secondaires (formées à partir de polluants précurseurs sous l'effet de certaines conditions météorologiques, telles que les particules, le NO_2 , l' O_3), les particules remises en suspension (qui une fois déposées, sont remises en suspension par le vent ou le trafic routier).

Un critère de classification des PM se fait en se basant sur leur taille. Pour l'ensemble des particules quelle que soit leur taille, on parle de particules totales en suspension. Les particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 μm sont notées PM10, celles entre 10 et 2,5 sont désignées sous le terme de particules grossières, celles de diamètre inférieur à 2,5 μm sont appelées particules fines et sont notées PM2,5, celles de diamètre inférieur à 1 μm sont les PM1,0 et celles de diamètre inférieur à 0,1 μm sont appelées particules ultrafines et sont notées PM0,1 [130].

Pour ce qui est de la composition chimique des PM, chaque fraction a un motif de composition variable en fonction des régions du fait de sources et de conditions atmosphériques variables. En ce qui concerne les particules fines, se trouvent en proportions variables plusieurs composants majeurs : les ions inorganiques (H^+ , NH_4^+ , NO_3^+ et SO_4^{2-}), le carbone élémentaire, des composés organiques du carbone, des éléments traces, de l'eau. Les particules grossières sont quant à elles principalement constituées de matières crustales que sont les oxydes de Si, Al, Fe et K. On peut également trouver des matières biologiques telles que des bactéries, pollens et spores. On devine alors que la composition des PM10 est plus hétérogène puisqu'elle est la somme de la composition chimique des particules fines et des particules grossières. En général, les particules fines et les particules grossières ont des degrés

de solubilité et d'acidité différents. Les particules fines, à l'exception du carbone et de certains composants organiques, sont largement hydrosolubles et hygroscopiques (elles absorbent facilement l'eau et la retiennent). Elles sont constituées également (sauf par temps de brouillard) de la majeure partie des acides forts. En contraste, les particules grossières minérales sont majoritairement insolubles, non hygroscopiques et généralement basiques [131].

La durée de séjour des particules dans l'atmosphère dépend de plusieurs paramètres dont leur taille. Les particules grossières (entre 10 et 2,5 μm de diamètre) ont une durée de séjour dans l'air de l'ordre d'un jour. Du fait de leur taille, la sédimentation permet de les éliminer rapidement de l'atmosphère. De plus, du fait de leur inertie, elles ne peuvent suivre les trajectoires des flux d'air qui contournent des obstacles. Les particules de taille comprise entre 1 et 0,1 μm ont une durée de séjour relativement longue dans l'atmosphère (pouvant atteindre une semaine). Elles peuvent ainsi véhiculer des substances nocives sur de longues distances. Leur élimination dépend du cycle de l'eau dans l'atmosphère : après adsorption sur les gouttelettes des nuages ou de la brume, elles reviennent au sol par la pluie ou par condensation [132]. Les plus grandes particules se déposant généralement plus rapidement que les particules plus petites, le niveau de particules grossières sera moins uniforme sur une région comparé au niveau des particules fines.

La taille des PM conditionne leur pénétration au niveau de l'arbre respiratoire. Les particules les plus grosses (supérieures à 10 μm de diamètre) sont arrêtées par le nez et la gorge et ne pénètrent donc pas l'appareil respiratoire. Les particules entre 10 et 2,5 μm sont présentes dans les parties hautes de l'arbre respiratoire et peuvent être éliminées par la toux ou par filtration des cils. Les particules inférieures à 2,5 μm de diamètre sont celles qui pénètrent le plus profondément l'appareil respiratoire jusqu'aux voies aériennes terminales où elles peuvent s'y déposer par sédimentation, voire pénétrer le système sanguin. Ces particules sont composées de substances potentiellement nocives (hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux lourds) allergènes, mutagènes ou cancérogènes.

En matière de santé publique, d'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les PM_{2,5} seraient responsable dans le monde de 1,34 million de décès prématurés (en 2008), en Europe de 350 000 décès prématurés chaque année dont 42 000 en France suite à une exposition chronique (en 2000), ce qui correspondrait à une perte d'espérance de vie moyenne estimée à 8,2 mois.

En ce qui concerne l'environnement, les particules absorbent et diffusent la lumière, elles réduisent donc la visibilité et peuvent avoir des conséquences sur le climat. Elles se déposent sur les matériaux contribuant à les salir et à les dégrader. Elles se déposent également sur les feuilles des végétaux, en s'accumulant elles peuvent les étouffer et perturber la photosynthèse.

Des secteurs responsables de l'émission des PM₁₀ sont par ordre décroissant : le résidentiel et tertiaire (33%, du fait de la combustion de bois, charbon fioul), l'industrie manufacturière (29%), l'agriculture et la sylviculture (20%), le transport routier (14%), les transports autres que routier (2%) et la transformation d'énergie (2%).

Des secteurs responsables de l'émission des PM_{2,5} sont par ordre d'importance : le résidentiel et tertiaire (48%), l'industrie manufacturière (22%), le transport routier (17%), l'agriculture et la sylviculture (9%), les transports autres que routiers (2%) et la transformation d'énergie (2%) [130].

2. Le NO₂

Les oxydes d'azote (NO_x) incluent sous forme gazeuse le monoxyde d'azote (NO), le NO₂, le protoxyde d'azote (N₂O), et occasionnellement le trioxyde d'azote (NO₃), le trioxyde

de diazote (N_2O_3), le tétraoxyde de diazote (N_2O_4), le pentoxyde de diazote (N_2O_5), et sous forme de particules les sels de nitrates (NO_3^-). Les acides nitriques (HNO_3) et nitreux ($HONO$) peuvent exister sous forme gazeuse ou de particules. Le NO et le NO_2 sont les oxydes d'azote les plus importants en ce qui concerne la santé publique puisqu'ils sont souvent présents dans l'atmosphère en concentrations significatives et sont chimiquement réactifs. Le NO_2 est un polluant secondaire puisqu'il provient en majorité de l'oxydation du NO dans l'atmosphère.

Les émissions de NO_2 proviennent principalement de processus de combustion (en 2016, la part des transports était de 62%, la part de l'industrie de 18%). Le trafic routier et les activités industrielles étant les principaux émetteurs de NO_2 , on retrouve les concentrations les plus élevées dans les zones urbanisées (les concentrations annuelles moyennes sont deux fois plus importantes à proximité du trafic routier qu'en fond urbain). Le NO_2 est considéré comme un bon indicateur du mélange complexe de gaz et de particules qui dérive du trafic routier. Dans les zones urbaines, sa concentration ambiante est généralement caractérisée par deux pics journaliers le matin et l'après-midi liés à la circulation. Les concentrations en zone rurale tendent à être plus faibles. Il faut garder à l'esprit que les mesures du niveau de NO_2 extérieures sont de faibles indicateurs de l'exposition totale pour la majorité des personnes puisque les concentrations intérieures sont souvent plus importantes [133].

Il existe une différence saisonnière du niveau de NO_2 . En effet, alors que les conditions hivernales favorisent une accumulation du NO_2 proche du sol, les conditions estivales permettent quant à elles une dilution plus efficace du NO_2 dans la couche basse de l'atmosphère avec un air de meilleure qualité dans les villes. Les zones géographiques les plus affectées par de fortes concentrations de NO_2 restent néanmoins les mêmes quelle que soit la saison.

Sur le plan environnemental, le NO_2 contribuerait à la formation de polluants tels que l' O_3 (avec le rayonnement solaire), les PM_{10} et $PM_{2,5}$. Il participerait d'autre part à la formation de pluies acides (en se transformant dans l'atmosphère en acide nitrique) et à l'eutrophisation des eaux (enrichissement excessif en éléments nutritifs des eaux conduisant à une prolifération élevée des plantes aquatiques qui en se décomposant fait chuter la teneur en oxygène).

Sur le plan de la santé, le NO_2 est un gaz irritant des voies respiratoires qui serait plus nocif pour les enfants et les personnes de plus de 65 ans [134]. L'exposition au NO_2 est associée à une diminution de la fonction pulmonaire, et à une augmentation des symptômes bronchitiques chez les enfants atteints d'asthme [128].

3. L' O_3

L' O_3 participe à la formation d'une couche protectrice dans la haute atmosphère. Cependant, dans la troposphère (couche de l'atmosphère entre le sol et 7 à 12 km d'altitude), l' O_3 est un polluant. Une des sources de l' O_3 vient de l'intrusion de l' O_3 stratosphérique notamment au printemps où les échanges d'air stratosphère-troposphère sont les plus importants. L' O_3 est un polluant secondaire puisque qu'il se forme à partir de gaz précurseurs émis par les véhicules et les industries (oxydes d'azote, composés organiques volatils, monoxyde de carbone) ou à partir du méthane (un produit majeur de la dégradation naturelle biogénique) que l'on retrouve de plus en plus avec l'agriculture intensive et l'élevage. Sa formation fait intervenir une réaction chimique avec ces gaz précurseurs sous rayonnement ultra-violet. On parle de pollution photochimique, l'ensoleillement favorisant ces réactions. On retrouve donc des concentrations d' O_3 plus élevées en été.

En zone rurale, on peut trouver des niveaux d' O_3 plus importants qu'en milieu urbain (le NO lié à la présence de trafic, prend part à la destruction de l' O_3). Dans ces zones, sur le large plateau journalier peuvent s'ajouter des pics d' O_3 locaux et en fin d'après-midi provenant

des zones plus peuplées qui font face au vent.

Les pics d'O₃ sont largement déterminés par le niveau de base d'O₃ dans la couche d'air supérieure, par le taux de production photochimique au cours de la journée, par la concentration de substances chimiques destructeurs d'O₃ comme le NO et l'éthylène, et par le ratio des gaz organiques réactifs (GOR) et des concentrations de NO_x ($[GOR]/[NO_x]$). Avec un ratio bien supérieur à 5-6 la formation de l'O₃ dépend de la concentration de NO_x (une diminution des NO_x entraîne une diminution d'O₃) ; en revanche avec un ratio inférieur ou de l'ordre de 5 (avec une disponibilité immédiate des NO_x et une destruction de l'O₃ par le NO), la formation de l'O₃ dépend de la concentration de GOR (une diminution des NO_x entraîne une augmentation de l'O₃).

Depuis quelques années, les pics journaliers prononcés d'O₃ sont plutôt rares, on assiste plutôt dans les régions à fortes densités (comme l'est des États-Unis ou l'Europe de l'ouest) à un plateau journalier d'exposition qui survient après 10h du matin et l'exposition maximale sur 8h représente approximativement 90% de l'exposition maximale sur 1h. Les concentrations d'O₃ sont plus importantes en journée et diminuent fortement en soirée du fait d'une réactivité marquée avec les surfaces au niveau du sol. Cependant de hautes concentrations peuvent être maintenues dans l'air ambiant au-dessus de la couche de mélange. Ce réservoir d'O₃ peut contribuer à des niveaux au sol d'O₃ élevés le jour suivant lorsque le mélange d'air augmente. Les niveaux d'O₃ étant influencés par le trafic, considérer que la concentration mesurée par le site de surveillance est la concentration inhalée par les individus a une validité limitée [135].

En ce qui concerne les conséquences sur les écosystèmes, l'O₃ peut avoir des effets néfastes en perturbant la photosynthèse ou la respiration des plantes entraînant une baisse de rendement.

En ce qui concerne les effets sanitaires, l'O₃ est un gaz particulièrement agressif qui peut occasionner une gêne respiratoire et de la toux sèche. On observe des effets respiratoires (diminution de la fonction pulmonaire, asthme, maladies respiratoires) mais aussi cardiovasculaires. Des études européennes ont révélé qu'une augmentation de 10 µg.m⁻³ de la concentration d'ozone était associée à une augmentation de 0,3% de la mortalité quotidienne et de 0,4% de la mortalité cardiaque [128, 136].

4. Le SO₂

Le SO₂ est un gaz ayant une odeur piquante, incolore. La principale source anthropique de SO₂ est la combustion des énergies fossiles contenant du soufre (charbon, pétrole) pour la production d'électricité, le chauffage, les véhicules à moteur.

Le SO₂ avec l'eau forme de l'acide sulfurique composant majoritaire des pluies acides responsables des phénomènes de déforestation et de la détérioration des bâtiments.

Le SO₂ a des effets sur la santé. Il s'agit d'un gaz irritant provoquant des irritations oculaires et entraîne une inflammation de l'appareil respiratoire avec toux, production de mucus, exacerbation de l'asthme, bronchites chroniques, sensibilisation aux infections respiratoires. On observe une augmentation de la mortalité et des admissions pour maladies cardiaques à l'hôpital lorsque les concentrations en SO₂ sont élevées [128].

Par ailleurs, des concentrations élevées peuvent être mesurées localement et principalement à proximité d'industries. En 2016, les zones suivantes étaient concernées : l'étang de Berre dans les Bouches-du-Rhône, la région du Havre, la région de Lacq dans les Pyrénées-Atlantiques, la région de Saint-Nazaire, une commune dans l'Isère et Dunkerque [137].

5. Les valeurs réglementaires

Après évaluation par des experts d'informations recueillies dans les régions de l'OMS, des valeurs seuils de polluants sont données par les lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air de 2005 au-delà desquelles les effets de la pollution atmosphérique sont à risque pour la santé (la mortalité liée à la pollution pourrait par exemple être réduite de 15% en abaissant les concentrations de PM10 de 70 à 20 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$). Les polluants visés par ces lignes directrices sont : les PM, le NO₂, l'O₃ et le SO₂. La réglementation sur la pollution fait l'objet de directives européennes qui sont transcrites en décrets ou arrêtés dans le droit français. Ainsi, dans le décret n°2010-1250 du 21 octobre 2010 relatif à la qualité de l'air et Arrêté du 26 mars 2014 relatif au déclenchement des procédures préfectorales en cas d'épisodes de pollution de l'air ambiant, on trouve pour les polluants des concentrations en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ correspondant aux : valeurs limites, objectifs de qualité (ou à long terme), niveaux d'information (et de recommandation), niveaux d'alerte qui sont définis dans le tableau 1, et sont donnés dans le tableau 2. Les valeurs cibles sont des niveaux à atteindre dans la mesure du possible dans un but de protection de la santé humaine et de l'environnement.

L'indice français ATMO est un indicateur de la qualité de l'air qui s'échelonne de 1 (très bonne qualité de l'air) à 10 (très mauvaise). Il est défini chaque jour pour les agglomérations de plus de 100 000 habitants et est calculé à partir des concentrations des PM10, du NO₂, de l'O₃ et du SO₂. À chacun de ses polluants est affecté un sous-indice de 1 à 10 également, puis le plus élevé des 4 sous-indices correspond à l'indice ATMO du jour [138].

Tableau 1 Définitions des valeurs réglementaires des polluants

	Valeur limite	Objectif de qualité	Niveau d'information	Niveau d'alerte
Définition	À ne pas dépasser dans un délai donné (basé sur des connaissances scientifiques)	À atteindre à long terme	Pour l'émission d'information à des groupes et de recommandations pour réduire les émissions	Pour l'intervention de mesures d'urgence
But de protection	Santé humaine et environnement	Santé humaine et environnement	Santé humaine de groupes sensibles	Santé humaine et environnement

Tableau 2 Moyennes des valeurs réglementaires des polluants (sur une durée)

	Valeur limite	Objectif de qualité / à long terme	Seuil d'information	Seuil d'alerte
PM2,5	25 µg/m ³ (an)	10 µg/m ³ (an)		
PM10	40 µg/m ³ (an) 50 µg/m ³ (jour, à ne pas dépasser plus de 35 jours/an)	30 µg/m ³ (an)	50 µg/m ³ (jour)	80 µg/m ³ (jour) ou 50 µg/m ³ (jour, prévue pour le jour même et le lendemain)
NO ₂	40 µg/m ³ (an) 200 µg/m ³ (heure, à ne pas dépasser plus de 18 heures/an)		200 µg/m ³ (heure)	400 µg/m ³ (heure, pendant 3 heures consécutives) ou 200 µg/m ³ (heure, si déclenché la veille, le jour même et prévu pour demain)
O ₃	<u>Valeur cible pour la protection de la santé :</u> 120 µg/m ³ (sur 8 heures glissantes à ne pas dépasser plus de 25 jours/an)	<u>Protection de la santé :</u> 120 µg/m ³ (sur 8 heures glissantes)	180 µg/m ³ (heure)	Seuil 1 : 240 µg/m ³ (heure, sur 3 heures consécutives) Seuil 2 : 300 µg/m ³ (heure, sur 3 heures consécutives) Seuil 3 : 360 µg/m ³ (heure) ou 180 µg/m ³ (heure, prévu pour le jour même et le lendemain)
SO ₂	125 µg/m ³ (jour, à ne pas dépasser plus de 3 jours/an) 350 µg/m ³ (heure, à ne pas dépasser plus de 24 heures/an)	50 µg/m ³ (an)	300 µg/m ³ (heure)	500 µg/m ³ (heure, sur 3 heures consécutives)

CHAPITRE 3 – ÉTAT DE LA LITTÉRATURE

CHAPITRE 3 – ÉTAT DE LA LITTÉRATURE

Dans la littérature, en recherchant sur la base de données Pubmed, les articles comportant dans leur titre « *heart arrest* » ou « *cardiac arrest* » et « *air pollution* », nous avons trouvé 10 articles traitant de la relation entre les polluants de l'air et les ACHH. Voici une synthèse des résultats apportés par ces 10 articles.

1. Nombre d'ACHH, période et lieu des études

En ordonnant les articles par ordre croissant du nombre d'ACHH inclus, nous obtenons :

- (a) l'étude de (Levy et al., 2001) qui sur une période de 5 ans (de 1988 à 1994) a inclus 362 ACHH à Seattle et dans le comté suburbain de King dans l'État de Washington aux États-Unis [17],
- (b) l'étude de (Sullivan et al., 2003) avec 1206 ACHH sur 10 ans (de 1985 à 1994) dans l'État de Washington aux États-Unis [16],
- (c) l'étude de (Rosenthal et al., 2008) analyse 1374 ACHH (dont 511 en présence de témoins) sur 4 ans (de 2002 à 2006) dans la zone métropolitaine d'Indianapolis dans l'Indiana aux États-Unis [139],
- (d) l'étude de (Wichmann et al., 2013) s'étend sur 11 ans (de 2000 à 2010) avec 4657 ACHH à Copenhague au Danemark [15],
- (e) l'étude de (Raza et al., 2014) se penche sur 5973 ACHH sur 11 ans (de 2000 à 2010) dans le comté de Stockholm en Suède [140],
- (f) l'étude de (Silverman et al., 2010) inclut 8216 ACHH sur 4 ans (de 2002 à 2006) dans la ville de New-York aux États-Unis [14],
- (g) l'étude de (Dennekamp et al., 2010) s'effectue sur 8434 données d'ACHH collectées sur 4 ans (de 2003 à 2006) à Melbourne en Australie [13],
- (h) l'étude de (Straney et al., 2014) se déroule également en Australie, à Perth, avec 8551 ACHH sur 11 ans (de 2000 à 2010) [141],
- (i) l'étude de (Ensor et al., 2013) qui à Houston au Texas, enregistre 11677 ACHH sur 8 ans (de 2004 à 2011) [18],
- (j) et enfin, l'étude de (Kang et al., 2016) qui comptabilise 21509 ACHH sur 8 ans (de 2006 à 2013) à Séoul en Corée [142].

2. Méthodologie des études

Les méthodologies utilisées dans les études dans le même ordre que celui précédemment donné sont les suivantes :

- (a) (Levy et al., 2001)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC.
- (b) (Sullivan et al., 2003)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC ; ajustement sur la température et l'humidité relative.
- (c) (Rosenthal et al., 2008)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC ; ajustement sur la

- température, l'humidité relative et la pression atmosphérique.
- (d) (Wichmann et al., 2013)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC ; ajustement sur la température, l'humidité relative, les vacances scolaires.
 - (e) (Raza et al., 2014)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC ; ajustement sur la température et l'humidité relative.
 - (f) (Silverman et al., 2010)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC avec ajustement sur la température apparente à J-0 et sur la moyenne J-2 à J-3 avec spline cubique naturelle de degré 3.
 - (g) (Dennekamp et al., 2010)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC avec ajustement sur la température et l'humidité.
 - (h) (Straney et al., 2014)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC ; ajustement sur la température, l'humidité relative.
 - (i) (Ensor et al., 2013)
 - Étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC avec ajustement sur la température apparente (calculée à partir de la température, de l'humidité relative et de la vitesse de vent) sous forme de spline de degré 3 et 4 nœuds choisis de manière optimale.
 - (j) (Kang et al., 2016)
 - Étude en séries temporelles avec le modèle additif généralisé quasi-Poisson avec des splines de régression cubiques pénalisées. Le contrôle s'est fait sur la température, l'humidité relative, la pression de l'air moyenne, le jour de la semaine, et le temps avec 7 degrés de liberté.

3. Polluants, délais, sous-groupes analysés et résultats des études

Les résultats des articles dans le même ordre que celui précédemment donné sont les suivants :

- (a) (Levy et al., 2001)
 - L'étude analyse les PM₁₀, sur des délais allant du jour de l'arrêt (J-0) à cinq jours avant l'arrêt (J-5).
 - Aucun des résultats n'apparaît significatif.
- (b) (Sullivan et al., 2003)
 - L'étude s'intéresse aux PM_{2,5}, PM₁₀ et SO₂ en prenant des délais de J-0 à J-2.
 - Pour les PM_{2,5}, un risque plus élevé est observé dans certains sous-groupes. Les odds ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) sont : à J-0, avec tachycardie supraventriculaire et tabagisme, 12,8 [1,05;156,5] ; à J-1 avec tachycardie supraventriculaire, 1,55 [1,07;2,25] ; enfin à J-2, avec maladie cardiaque et tabagisme, 1,29 [1,06;1,55], avec maladie cardiaque ischémique et tabagisme, 1,39 [1,04;1,86], avec insuffisance cardiaque congestive et tabagisme, 1,46 [1,10;1,96]. Un risque plus élevé est également présent en prenant le délai J-2 dans des groupes n'utilisant pas certains médicaments : non-emploi d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, 1,39 [1,12;1,72], non-emploi d'inhibiteur calcique, 1,31 [1,07;1,61], non-emploi de diurétiques, 1,46 [1,05;2,03]. L'emploi ou non de bêta-bloquants ou de bêta-mimétiques ne modifient pas le risque. Les explications

avancées dans l'article sont les suivantes. Le tabac peut renforcer la sensibilité des personnes avec maladies cardiaques aux effets pro-arythmogènes des PM. Des études ont montré que le statut fumeur était associé à un risque surélevé d'AC primaire. La potentialisation des effets pro-arythmiques peut aussi être expliquée par l'augmentation de l'agrégation plaquettaire induit par la fumée de cigarette, l'augmentation des niveaux de cathécolamines et la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque associées à la nicotine, l'amplification de l'inflammation pulmonaire par les radicaux libres. Les associations à J-2 seraient le fait de l'induction de cascades inflammatoires, l'amplification des niveaux de cytokines pro-inflammatoires et de vasoconstricteurs endothéliales entraînant l'altération possible de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine ou l'amplification de la libération de médiateurs inflammatoires locaux et le recrutement accru de lymphocytes T et monocytes avec rupture de la plaque et arythmie qui en résultent.

(c) (Rosenthal et al., 2008)

- L'étude analyse les PM_{2,5} au niveau journalier (J-0 à J-3). Pour les ACHH en présence de témoins, l'exposition est analysée au niveau horaire, à l'heure de l'arrêt (H-0) jusqu'à 7 heures avant l'arrêt (H-7) et en prenant les moyennes cumulées de l'heure de l'arrêt et des trois heures précédant l'arrêt (CAH4), des huit heures (CAH8), et des 24 heures (CAH24). Les groupes d'âge (<60 ; entre 60 et 75 ; >75 ans) et les groupes par sexe sont analysés.
- Pour les PM_{2,5}, une relation significative apparaît pour le sous-groupe des ACHH en présence de témoins au délai H-0, et plus précisément pour les sujets de 60 à 75 ans au délai H-0, H-1, CAH3 et CAH4.

(d) (Wichmann et al., 2013)

- L'étude analyse les PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃ avec des délais horaires de H-0 à H-7 et des délais horaires cumulés CAH4, CAH8 et CAH24 et avec des délais journaliers de J-0 à J-5 et des délais journaliers cumulés CAJ2 à CAJ5. Des sous-groupes de susceptibilité en fonction du sexe et de l'âge (<60 ; entre 60 et 75 ; et >75 ans) sont examinés au délai J-3.
- Pour les PM_{2,5}, des associations significatives sont révélées à J-3 et J-4 avec un effet plus important chez les hommes au délai J-3.
- Pour les PM₁₀ également.

(e) (Raza et al., 2014)

- Les effets des PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂ et O₃ sont considérés dans cette étude, aux délais cumulés horaires CAH2, CAH24 et CAH72. Il y a eu évaluation des effets en fonction du sexe et de l'âge (plus ou moins la médiane).
- Pour le NO₂, des associations négatives aux délais CAH2 et CAH24 sont atténuées après ajustement sur l'O₃.
- Pour l'O₃, des associations positives sont observées à CAH2, CAH24 et CAH72.

(f) (Silverman et al., 2010)

- Cette étude évalue l'effet des PM_{2,5}, NO₂, O₃ et SO₂ à CAH24 (le maximum journalier de la moyenne glissante sur 8h pour l'O₃) et au délai CAJ2 pour les ACHH tout au long de l'année, mais également en saison chaude (d'avril à septembre) et en saison froide (d'octobre à mars). Des analyses en sous-groupes par sexe et âge (entre 40 et 69 ; ≥70 ans) sont menées.
- Les PM_{2,5} à CAH24 en saison chaude sont associées à des effets significatifs. La saison chaude favoriserait une plus forte pénétration de l'air extérieur vers l'air intérieur, et une transformation photochimique du SO₂ en acide sulfurique qui entrainerait une plus grande solubilité des métaux de transition augmentant leur biodisponibilité pour les cellules.

(g) (Dennekamp et al., 2010)

- Cette étude évalue l'effet des PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃ et SO₂ aux délais de J-0 à J-3 et CAJ2. Des analyses en sous-groupes par sexe et tranche âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥75 ans) sont menées.
- Pour les PM_{2,5}, des associations significatives sont mises en évidence aux délais J-0, J-1 et CAJ2 avec un effet plus important chez les hommes et pour la tranche d'âge 65-74 ans et un effet moins important pour la tranche d'âge ≥ 75 ans.
- Pour les PM₁₀, le délai CAJ2 est significatif.

(h) (Straney et al., 2014)

- Les polluants PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, SO₂ sont analysés, dans cette étude, aux délais H-0 à H-3 et aux délais horaires cumulés CAH5, CAH9, CAH13, CAH25, CAH49. Les effets en fonction du sexe et de l'âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥ 75 ans) sont étudiés.
- Seuls les PM_{2,5} sont associés à des effets significatifs. Avec le modèle uni-polluant, aux délais CAH9, CAH13, CAH25 et CAH49.
- Il n'y a pas d'effet de l'âge et du sexe.

(i) (Ensor et al., 2013)

- Cette étude s'intéresse aux PM_{2,5}, NO₂, O₃, SO₂ aux délais horaires (H-0 à H-8, et la moyenne sur deux heures H-1 à H-2, H-2 à H-3, et sur trois heures H-1 à H-3) et journaliers (J-0 à J-5, et la moyenne sur deux jours J-0 à J-1, J-1 à J-2, J-2 à J-3). L'O₃ est analysé en prenant en compte le maximum journalier de la moyenne glissante sur 8 heures. Pour les associations significatives, les groupes de sexe et d'âge (entre 35 et 64 ; >64 ans) ont été étudiés.
- Pour les PM_{2,5}, des associations significatives sont mises en évidence pour les délais journaliers J-0 à J-3 et les moyennes sur deux jours.
- Pour l'O₃, les délais horaires H-1 à H-3 et les moyennes sur deux et trois heures, ainsi que le délai journalier J-0 apparaissent significatifs.
- Les associations sont plus importantes chez les hommes et les plus de 65 ans.

(j) (Kang et al., 2016)

- Les PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, SO₂ sont les polluants testés dans cette étude aux délais J-0 à J-5 et à la moyenne glissante des délais J-1 et J-2. Les sous-groupes par sexe, âge (<60 ans ; ≥60 ans), diabète sucré, hypertension, maladie cardiaque ont été explorés. La saisons (chaude de mars à août, et froide de septembre à février) également.
- Pour les PM_{2,5}, la relation est significative au délais J-2 et sur la moyenne glissante de J-1 et J-2. Sur la moyenne glissante de J-1 à J-2, il y a un risque significatif chez les hommes, la tranche d'âge ≥60 ans (p<0,05), ceux avec de l'hypertension et ceux avec un diabète sucré (p<0,01).
- Pour le NO₂, l'association est positive à J-1 et négative à J-5.
- Pour le SO₂, l'association est positive à J-1, J-2 et J-3.

Les tableaux 3 et 4 (PM_{2,5}), 5 (PM₁₀), 6 (NO₂), 7 (O₃) et 8 (SO₂) donnent les OR ou les excès de risque (ER) et leur IC95% calculés dans les différents articles pour les polluants (avec leurs moyennes, médianes et écarts interquartiles ou IQR renseignés).

Tableau 3 Résultats des articles pour l'association ACHH et PM2,5

Polluant	Article	Moyenne/ Médiane/ IQR	Sous-groupes analysés	OR ou ER et IC95%
PM2,5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	(b) (Sullivan et al., 2003)	-/ -/ 13,8		- Par IQR, associations dans des sous-groupes particuliers à J-0, J-1 et J-2.
	(c) (Rosenthal et al., 2008)	-/ 13,9/ 10,1	ACHH en présence de témoins, groupes d'âge (<60 ; entre 60 et 75 ; >75 ans), sexe	Pour 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, pour les ACHH en présence de témoins : - à H-0 : 1,12 [1,01;1,25] - chez les 60-75 ans, à H-0 : 1,25 [1,05;1,49]
	(d) (Wichmann et al., 2013)	10,16 (/jour)/ 8,82/ 4,69		Par IQR, -à J-3 : 4,4% [0,2 ; 8,8] - à J-4 : 5,2% [1,0 ; 9,5]
			sexe et âge (<60 ; entre 60 et 75 ; et >75 ans) à J-3	-chez les hommes à J-3 : 6,2% [0,8 ; 11,9]
	(e) (Raza et al., 2014)	8,1(/jour)/ -/ 4,81		- -
	(f) (Silverman et al., 2010)	-/ 12/ 10	tout au long de l'année, saison froide, saison chaude	Par IQR, en saison chaude : -à CAJ2 : 1,08 [1,02;1,15]
		sexe et âge (entre 40 et 69 ; ≥ 70 ans)	-	

Tableau 4 Suite du tableau 3

Polluant	Article	Moyenne/ Médiane/ IQR	Sous-groupes analysés	OR ou ER et IC95%
PM2,5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	(g) (Dennekamp et al., 2010)	6,35(/jour)/ 4,77/ 4,26		Par IQR : -à J-0 : 2,44% [0,54;4,37] -à J-1 : 2,46% [0,33;4,65] -à CAJ2 : 3,61% [1,29;5,99]
			sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥ 75 ans)	-chez les hommes à CAJ2 : 4,00% [1,18;6,90] -chez les 65-74 ans : risque plus élevé -chez les ≥ 75 ans : risque le plus faible
			(h) (Straney et al., 2014)	-/ 6,80(/heure)/ 5,08
			sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥ 75)	-
(i) (Ensor et al., 2013)	11,42 (/jour)/ 10,45/ 5,52			Pour $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$, pour le délai de la moyenne sur deux jours J-1 à J- 2 : 1,046 [1,012 ; 1,082].
		sexe et âge (entre 35 et 64 ; >64 ans) pour les délais significatifs	les associations sont plus élevées chez les hommes et les plus de 65 ans.	
(j) (Kang et al., 2016)	25,8(/jour)/ 22,6/ 16,4			Par $10\mu\text{g}.\text{m}^{-3}$: -à J-2 : 1,13% [0,16;2,11] -sur la moyenne J-1 et J-2 : 1,30 [0,20;2,41]
		sexe, âge (<60 ans ; ≥ 60 ans), diabète sucré, hypertension, maladie cardiaque	Association positive pour les hommes, ceux ≥ 60 ans, l'hypertension, le diabète sucré.	

Tableau 5 Résultats des articles pour l'association ACHH et PM10

Polluant	Article	Moyenne/ Médiane/ IQR	Sous-groupes analysés	OR ou ER et IC95%
PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	(a) (Levy et al., 2001)	31,9 (/jour)/ 27,7/ 19,3		-
	(b) (Sullivan et al., 2003)	28,05(/jour)/ 24,83/ 17,16		-
	(d) (Wichmann et al., 2013)	15,34 (/jour)/ 13,49/ 7,22		Par IQR : -à J-3 : 4,7% [0,7 ; 8,8] - à J-4 : 3,8% [0,2 ; 7,6]
			sexe et de l'âge (<60 ; entre 60 et 75 ; et >75 ans) à J-3	-chez les hommes à J-3 : 7,9% [2,6 ; 13,4]
	(e) (Raza et al., 2014)	-(/jour)/ -/ -		-
			sexe et âge (plus ou moins la médiane)	-
	(g) (Dennekamp et al., 2010)	19,65(/jour)/ 17,19/ 9,66		Par IQR : -à CAJ2 : 3,17% [0,55;5,85]
			sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥ 75 ans)	-
	(h) (Straney et al., 2014)	-/ 14,60(/heure) /11,10		-
			sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥ 75)	-
(j) (Kang et al., 2016)	52,7(/jour)/ 46,5/ 31,8		-	
		sexe, âge (<60 ans ; ≥ 60 ans), diabète sucré, hypertension, maladie cardiaque	-	

Tableau 6 Résultats des articles pour l'association ACHH et NO₂

Polluant	Article	Moyenne/ Médiane/ IQR	Sous-groupes analysés	OR ou ER et IC95%
NO ₂ (ppb)	(d) (Wichmann et al., 2013)	11,05 (/jour)/ 10,31/ 6,42	sexe et de l'âge (<60 ; entre 60 et 75 ; et >75 ans) à J-3	- -
	(e) (Raza et al., 2014)	15,7(/jour)/ -/ 9,71		Associations négatives à CAH2 et CAH24 atténuées après ajustement sur l'O ₃ .
	(f) (Silverman et al., 2010)	-/ 27/ 11	sexe et âge (plus ou moins la médiane)	-
			tout au long de l'année, saison froide, saison chaude	-
			sexe et âge (entre 40 et 69 ; ≥70 ans)	-
	(g) (Dennekamp et al., 2010)	12,00(/jour)/ 11,54/ 6,64	sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥75 ans)	- -
	(h) (Straney et al., 2014)	-/ 3(/heure)/ 7,10	sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥75)	- -
	(i) (Ensor et al., 2013)	9,11 (/jour)/ 8,41/ 5,65	sexe et âge (entre 35 et 64 ; >64 ans) pour les délais significatifs	- -
	(j) (Kang et al., 2016)	37,9(/jour)/ 36,5/ 18,6	sexe, âge (<60 ans ; ≥60 ans), diabète sucré, hypertension, maladie cardiaque	Par 10 ppb : -à J-1 : 1,31%. -

Tableau 7 Résultats des articles pour l'association ACHH et O₃

Polluant	Article	Moyenne/ Médiane/ IQR	Sous-groupes analysés	OR ou ER et IC95%
O ₃ (ppb)	(d) (Wichmann et al., 2013)	25,93 (/jour)/ 26,23/ 13,44	sexe et de l'âge (<60 ; entre 60 et 75 ; et >75 ans) à J-3	-
	(e) (Raza et al., 2014)	62,2(/urbain maximum sur 8h)/ -/ 27,44	sexe et âge (plus ou moins la médiane)	Par 10 µg.m ⁻³ : -à CAH2 : 1,02 [1,01;1,05] -à CAH24 : 1,04 [1,01;1,07] -à CAH72 : 1,05 [1,01;1,09]
	(f) (Silverman et al., 2010)	-/ 28/ 22	tout au long de l'année, saison froide, saison chaude	-
			sexe et âge (entre 40 et 69 ; ≥70 ans)	-
	(g) (Dennekamp et al., 2010)	13,34(/jour)/ 12,63/ 8,02	sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥75 ans)	-
	(h) (Straney et al., 2014)	-/ 20(/heure)/ 14,50	sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥75)	-
	(i) (Ensor et al., 2013)	25,52 (/heure)/ 22,92/ 21,38	sexe et âge (entre 35 et 64 ; >64 ans) pour les délais significatifs	Pour 20 ppb, -pour le délai de la moyenne sur 3 heures : 1,044 [1,004 ; 1,085], -à J-0 : 1,039 [1,005 ; 1,073] les associations sont plus élevées chez les hommes et les plus de 65 ans.
	(j) (Kang et al., 2016)	29,9(/jour)/ 27,5/ 20,9	sexe, âge (<60 ans ; ≥60 ans), diabète sucré, hypertension, maladie cardiaque	-

Tableau 8 Résultats des articles pour l'association ACHH et SO₂

Polluant	Article	Moyenne/ Médiane/ IQR	Sous-groupes analysés	OR ou ER et IC95%
SO ₂ (ppb)	(b) (Sullivan et al., 2003)	8(/jour)/ 7,6/ 5,5		-
	(f) (Silverman et al., 2010)	-/ 6,3/ 5,8	tout au long de l'année, saison froide, saison chaude	-
			sexe et âge (entre 40 et 69 ; ≥70 ans)	-
	(g) (Dennekamp et al., 2010)	0,49(/jour)/ 0,31/ 0,76	sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥75 ans)	-
				-
	(h) (Straney et al., 2014)	-/ 0,40(/heure)/ 0,80	sexe et âge (entre 35 et 64 ; entre 65 et 74 ; ≥75)	-
			-	
(j) (Kang et al., 2016)	5,6(/jour)/ 5,0/ 2,6		Par 1 ppb : -à J-1 : 0,98% -à J-2 : 0,97% -à J-3 : 0,82%	
		sexe, âge (<60 ans ; ≥60 ans), diabète sucré, hypertension, maladie cardiaque	-	

CHAPITRE 4 - MÉTHODOLOGIE

CHAPITRE 4 - MÉTHODOLOGIE

1. Les données d'arrêts cardiaques hors hôpital

Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015, les données d'ACHH qui ont été enregistrées par dix services mobiles d'urgence et de réanimation (Armentières, Arras, Béthune, Boulogne-sur-Mer, Dunkerque, Lille, Maubeuge, Roubaix, Tourcoing, Valenciennes) ont été récoltées à partir du registre électronique des arrêts cardiaques, RéAC, pour une population représentant 71,45% des 4,2 millions d'habitants de la région NPdC. RéAC est un système électronique de gestion de données basé sur le web qui inclut des patients de tous âges ayant subi un ACHH pris en charge par une équipe médicale mobile [1]. Le formulaire RéAC est structuré selon les critères universels Utstein qui sont les recommandations pour une collecte uniforme des données d'ACHH [21]. Le formulaire contient, entre autres, les catégories suivantes : des données socio-démographiques (le sexe, l'âge, les coordonnées GPS de l'arrêt, la ville de résidence...), les données temporelles sur l'arrêt, les antécédents (statut diabétique...). Le registre a été validé par le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS) et par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL, numéro d'autorisation 910946).

Pour l'étude, sur l'ensemble des ACHH de la région NPdC recueillis à partir de la base RéAC, nous avons exclu les ACHH ayant une étiologie incompatible avec l'hypothèse d'un ACHH lié à la pollution (de cause traumatique, de cause d'aspiration pulmonaire, d'intoxication, de noyade). Nous avons également exclu les ACHH dont le lieu était différent de la ville où habitait le patient, du fait du schéma des études qui compare pour un même patient des niveaux de pollution collectés dans un même lieu.

2. Les données de la qualité de l'air et météorologiques

Les concentrations ont été mesurées par des analyses par gravimétrie sur filtre pour les PM_{2,5} et les PM₁₀, par chimiluminescence pour le NO₂, par absorption UV pour l'O₃, et par fluorescence UV pour le SO₂. Les concentrations moyennes journalières et horaires au cours de la période étudiée ont été obtenues à partir de 41 stations présentes dans la région étudiée NPdC sous le contrôle de l'association de surveillance de la qualité de l'air des Hauts-de-France (ATMO Hauts-de-France) agréée par le Ministère en charge de l'Environnement. Pour l'O₃, le niveau journalier correspond au maximum journalier de la moyenne glissante sur 8 heures en cohérence avec le critère de la qualité de l'air pour l'O₃. Les niveaux moyens journaliers de température ont été extraits de 16 stations situées dans la région à partir du site web de Météo France.

Voici le détail du calcul du maximum journalier des moyennes glissantes sur 8h pour le jour J. Tout d'abord, la moyenne glissante sur 8h pour l'heure i du jour J est la moyenne des concentrations moyennes calculées pour les heures i-7 à i. Pour une journée complète de 24 heures, on a donc 24 moyennes glissantes sur 8h (une pour chaque heure). La première comprenant les moyennes horaires de 17h du jour J-1 à 1h du jour J. La dernière, de 16h à 24h du jour J. Pour qu'une moyenne glissante sur 8h soit valide, il faut au moins 6 données horaires disponibles sur les 8 normalement requises (correspondant à au moins 75% de données disponibles). En deçà, la moyenne glissante sur 8h sera une donnée manquante. Puis, le maximum journalier des moyennes glissantes sur 8h pour le jour J correspond au maximum des 24 moyennes glissantes sur 8h calculées pour le jour J. Pour qu'un maximum journalier

des moyennes glissantes sur 8 h soit valide, il faut qu'il soit choisi parmi au moins 18 données de moyennes glissantes sur 8h disponibles sur les 24 normalement requises (correspondant à au moins 75% de données disponibles). En deçà, le maximum journalier des moyennes glissantes sur 8 h sera une donnée manquante [143].

3. L'analyse en composantes principales et corrélations

3.a. L'analyse en composantes principales

Une analyse en composantes principales (ACP) a été réalisée pour voir de manière graphique comment les variables se comportent les unes vis-à-vis des autres. L'ACP permet d'évaluer visuellement la proximité des variables en représentant celles-ci sur des cercles de corrélations. Le cercle des corrélations est obtenu par la représentation de la corrélation entre les variables et les axes retenus par l'ACP.

Le principe de la méthode est le suivant [144]. Les variables considérées sont centrées puis réduites. Soient n individus (avec la variable correspondante i de 1 à n), et p variables appelés caractères initiaux (avec la variable correspondante k de 1 à p). Chaque individu i est associé à p coordonnées des caractères initiaux (x_i^1, \dots, x_i^p) . L'ACP permet, à partir de ces p caractères initiaux, d'obtenir p nouveaux caractères synthétiques (c^k avec k de 1 à p). Chacun de ces p nouveaux caractères c^k résulte d'une combinaison linéaire des caractères initiaux (x_i^1, \dots, x_i^p) au moyen de facteurs $u_k = (u_1^k, \dots, u_p^k)$. Ainsi $c^k = u_1^k x^1 + u_2^k x^2 + \dots + u_p^k x^p$. Il s'agit donc d'une méthode factorielle et linéaire. Les nouveaux caractères c^k sont appelés les composantes principales et les coefficients (u_1^k, \dots, u_p^k) forment le k^e facteur.

Les axes de l'ACP se construisent de la façon suivante. Dans un premier temps, pour chaque individu i , un point e_i avec p coordonnées (valeurs des caractères initiaux) est représenté dans un espace à p dimensions. Puis, on recherche un axe Δ_1 qui explique au maximum la variance en rendant maximale la moyenne des distances au carré entre les points une fois ces points projetés sur cet axe. Puis, de même, on recherche un deuxième axe Δ_2 , perpendiculaire à Δ_1 , de telle sorte que les points e_i projetés sur le plan Δ_1 - Δ_2 aient des coordonnées sur Δ_2 dont la moyenne des distances au carré soient maximale. Et ainsi de suite, on trouve $\Delta_3, \dots, \Delta_p$ perpendiculaires entre elles qui forment les axes principaux du nuage. Ces p nouveaux caractères sont non corrélés de variance maximale et d'importance décroissante.

Les variances des composantes principales sont appelées valeurs propres. On définit l'inertie totale par la somme des valeurs propres. L'inertie mesure la dispersion totale du nuage de points. Pour sélectionner le nombre d'axes à retenir, les critères suivants peuvent être appliqués :

- critère numérique : sélectionner les axes tant que la proportion de la variance expliquée est supérieure à la proportion moyenne de la variance expliquée par axe ($1/p$) ;
- critère graphique : représenter le graphique des éblouis (histogramme des valeurs propres de chaque axe) et sélectionner les axes qui se trouvent avant la formation d'un « coude » (garder le point de cassure si sa valeur propre n'est pas petite).

Un vecteur propre par variable est défini par les coefficients de la variable sur les axes. On en déduit, par calcul, un vecteur de corrélation par variable qui donne les coefficients de corrélation de la variable sur les axes. Le coefficient de corrélation est le résultat du produit entre le coefficient de la variable sur l'axe et la racine carré de la valeur propre de l'axe. Ces vecteurs de corrélations fournissent les coordonnées pour représenter les variables sur un plan formé par deux axes de l'ACP. Ce graphique est le cercle des corrélations. Pour juger de la

proximité entre deux variables on s'intéresse aux angles qu'ils forment sur le graphique car le cosinus de l'angle est le coefficient de corrélation linéaire entre les deux variables.

3.b. Les coefficients de corrélation linéaire

Pour soutenir numériquement les interprétations graphiques du cercle des corrélations des variables, les coefficients de corrélation de Spearman ont été calculés entre les variables. Le coefficient de corrélation permet de quantifier la force et la direction de la relation entre deux variables quantitatives. Le coefficient de corrélation de Spearman, r_s , en utilisant le rang des valeurs, est adapté aux variables qui ne suivent pas une distribution normale. Le coefficient de corrélation est une valeur comprise entre -1 (dénotant la plus forte corrélation négative) et +1 (dénotant la plus forte corrélation positive) en passant par 0 (dénotant l'absence de corrélation). La corrélation positive indique que les variables évoluent dans la même direction, la corrélation négative indique que les variables évoluent dans des directions opposées. L'intensité de la corrélation est interprétée en fonction de la valeur absolue du coefficient de corrélation : négligeable pour des valeurs de 0 à 0,20 ; faible de 0,21 à 0,40 ; modérée de 0,41 à 0,60 ; forte de 0,61 à 0,80 ; très forte de 0,81 à 1 [145]. Pour le calcul du coefficient de corrélation de Spearman de deux variables X et Y sur n sujets, on détermine le rang de chaque valeur de X et Y en les triant chacune par ordre croissant. Puis, pour chaque sujet i , on détermine les différences d_i entre les deux rangs qu'on élève au carré et dont on fait la somme. Cette somme ainsi que la valeur de n sont utilisées pour le calcul de r_s .

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n^3 - n}$$

Lorsqu'il y a un nombre important d'ex-æquo, il faut alors utiliser la formule suivante pour calculer r_s :

$$r_s = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i^2 + y_i^2 - d_i^2)}{2 \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2 \sum_{i=1}^n y_i^2}}$$

4. Les schémas d'études et les analyses statistiques mis en place

Trois types d'analyses statistiques ont été développés pour évaluer l'association entre les niveaux de polluants et la survenue d'ACHH : l'étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en régression logistique conditionnelle (RLC), l'étude en séries temporelles par le modèle additif généralisé mixte (MAGM), et le test exact de McNemar (un dérivé du test du khi-deux pour données appariées).

L'étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC est la méthode de référence utilisée dans la littérature pour pouvoir contrôler au mieux les biais. Elle se base sur la comparaison de l'exposition du patient au moment de l'arrêt (temps à risque) à l'exposition du patient à des temps témoins qui doivent être choisis avant et après le temps à risque. Le choix de temps témoins après l'évènement paraît contre-intuitif puisque le patient a déjà subi son arrêt. C'est pourquoi, nous allons également effectuer des études en séries temporelles.

Le MAGM, en bref, ne se base plus sur le patient et son exposition, mais compare le nombre d'ACHH les jours de l'année selon leurs niveaux de pollution. Ces deux premiers modèles se basent sur des hypothèses de log-linéarité ou de linéarité. C'est pourquoi, dans un

troisième temps, nous avons évalué l'association par des tests exacts de McNemar.

Le test du exact de McNemar est un test qui compare le niveau de pollution des jours de l'année selon qu'il y ait eu ACHH ou non. Le niveau de pollution est utilisé en variable qualitative en choisissant un seuil qui définit des jours « à pollution faible » (en-dessous du seuil) et des jours à « pollution forte » (au-dessus du seuil). Le test est donc moins puissant mais permet de s'affranchir des hypothèses de log-linéarité ou de linéarité.

Les deux dernières méthodes (MAGM et test exact de McNemar) nécessitent une définition claire des jours sans ACHH ainsi elles nécessitent que le recueil des ACHH soit exhaustif à 100%. Les paragraphes qui suivent expliquent le fonctionnement des trois modèles statistiques utilisés.

4.a. L'étude de cas-croisé stratifiée sur le temps avec analyse en RLC

4.a.i) L'étude de cas-croisé stratifiée sur le temps

Le schéma d'étude de cas-croisé était proposé en premier lieu par Maclure qui s'applique lorsque une exposition brève entraîne un changement transitoire du risque d'apparition aiguë d'une maladie rare [146]. Ce schéma n'inclut que des cas et peut être rapproché d'une étude de cas-témoins où chaque cas est utilisé comme son propre témoin. L'exposition cas du patient pendant la période de risque (moment de l'arrêt moins un certain délai d'action considéré de l'exposition) est comparée à la distribution de l'exposition témoin du patient pendant une période témoin. L'appariement est ainsi effectué avec une stratification poussée à son extrême puisque chaque strate n'est composée que d'un seul sujet. Cet auto-appariement présente l'avantage d'éliminer le risque de biais de sélection des témoins et de contrôler les facteurs individuels constants. Les facteurs de confusion qui varient avec le temps peuvent être contrôlés par stratification. La sur- ou sous-estimation des délais d'action de l'exposition entraîne des biais de classification non différentiels qui ne font que diluer l'association. La meilleure estimation du délai d'action est celle qui maximise l'estimation de l'OR [147].

Intéressons-nous maintenant à la façon dont on choisit les temps témoins. L'exposition aux temps témoins devant toujours refléter l'exposition du patient, les mesures sont collectées sur la même station polluant que pour le temps cas (celle la plus proche de l'ACHH). La comparaison de l'exposition entre des temps cas et des temps témoins suppose implicitement que la distribution de l'exposition est stable au cours du temps (stationnaire). Or il existe une non-stationnarité des séries temporelles du niveau de pollution au cours du temps du fait d'une tendance à long terme survenant étant donné que les niveaux de pollution changent graduellement d'année en année et du fait de différences saisonnières. La non-stationnarité introduit des biais qui sont particulièrement importants quand il s'agit d'examiner les faibles associations qui apparaissent entre les polluants et les critères de jugement de santé. Afin de limiter les biais, le choix des temps témoins pour chaque temps cas est soumis à plusieurs contraintes [20]. Pour chaque temps cas, les temps témoins sont choisis avant et après le temps cas (schéma de cas-croisé ambidirectionnel) afin de contrôler la tendance linéaire à long terme de l'exposition. Le choix des temps témoins après l'évènement est possible car la les niveaux d'exposition suivant l'évènement ne sont pas affectés par la survenue de l'évènement et car l'évènement est supposé rare [148]. Pour chaque temps cas, les temps témoins sont choisis dans une fenêtre restreinte de temps autour de l'évènement, ici dans le mois, pour contrôler la tendance saisonnière qui y est négligeable [149]. Pour chaque temps cas, les temps témoins sont choisis dans une fenêtre de temps qui exclut au moins 6 jours avant et après l'évènement afin de contrôler l'autocorrélation des niveaux d'exposition (sinon on aboutirait à un surappariement). Pour chaque temps cas, les temps témoins sont choisis à intervalle de 6 jours afin d'assurer l'indépendance entre les observations et plus important

encore en pratique de contrôler les effets des jours de la semaine. Ce schéma impose une fenêtre restreinte pour le choix des temps témoins afin de minimiser le biais. On choisira dans cette fenêtre restreinte, le plus grand nombre de temps témoins pour maximiser la précision. De plus, le choix des temps témoins devrait être tiré au sort (choisi de manière indépendante, avec une probabilité égale) dans cette fenêtre restreinte, autrement il y aurait un risque de biais dans la RLC (de fortes expositions sont plus ou moins susceptibles d'être incluses dans les strates que de faibles expositions). Puisque ici les contraintes de choix des temps témoins ne permettent pas le tirage au sort, une alternative est proposée pour éviter le biais [150]. Le biais n'existe pas si les cas se produisent à n'importe quel instant de la fenêtre de référence. Ainsi, en divisant la période de l'étude, a priori, en strates fixes (par exemple les mois du calendrier) et en effectuant une stratification plus fine sur le jour de la semaine également (si le cas se produit le samedi en décembre, les temps témoins seront tous les autres samedi de décembre), la position des cas n'est pas déterminée mais varie au hasard dans la strate. Ce schéma est appelé étude de cas-croisé stratifiée sur le temps [151], et est particulièrement adapté à l'analyse de la pollution sur l'AC.

4.a.ii) L'analyse en régression logistique conditionnelle

Le schéma d'étude de cas-croisé stratifiée sur le temps est analysé par une RLC. Pour comprendre ce qu'est une RLC, commençons par expliquer ce qu'est une régression logistique [152]. La régression logistique permet d'étudier l'association entre une variable à expliquer qualitative, Y , et des variables explicatives X_i par l'intermédiaire de l'estimation d'OR. L'OR (ou rapport de cotes) donne une indication sur la force et le sens de l'association entre la variable à expliquer et la variable explicative associée. Plus l'OR est proche de 0, plus l'association est négative, plus l'OR est proche de $+\infty$, plus l'association est positive. L'OR vaut 1 pour des variables indépendantes. Pour des événements étudiés rares (prévalence inférieure à 5-10%), l'OR est une bonne estimation du risque relatif. Afin de contrôler des facteurs de confusion ayant des « effets parasites », il est possible d'effectuer des ajustements pour « individualiser l'effet propre » de la variable explicative. De plus, les ajustements permettent, en réduisant le bruit de fond, d'améliorer la précision de l'estimation. En régression logistique, l'identification d'une association ne reflète pas forcément un lien de causalité, il faut donc être prudent dans l'interprétation des résultats. La formule mathématique de la régression logistique met en relation le logit de la probabilité (p) de réalisation de la variable à expliquer (Y) en fonction d'une ordonnée à l'origine β_0 , de variables explicatives X_i rattachées à leur coefficients β_i , et d'un terme de bruit ϵ . L'OR est donné par l'exponentielle du coefficient β_i .

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \text{logit}(p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \epsilon, \text{ avec}$$

$$P(\text{événement} / X_1, \dots, X_k) = \frac{\exp(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \epsilon)}{1 + \exp(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \epsilon)}.$$

Dans les études de cas-croisé stratifiées sur le temps, il nous faut recourir à une RLC [153]. La régression logistique est particulièrement adaptée aux études de cohorte. En effet, elle permet d'estimer la probabilité d'un événement (une variable réponse aléatoire) en connaissant une exposition (variable explicative fixe). Dans une étude de cohorte, l'événement est bien une variable aléatoire, on ne sait pas à l'avance si le sujet va développer ou non l'événement. L'estimation des coefficients β se fait à partir de la portion de vraisemblance :

$$P(y=1 | x) = \frac{\exp(\alpha + \sum \beta_k x_k)}{1 + \exp(\alpha + \sum \beta_k x_k)}.$$

Avec les études cas-témoins, les sujets sont sélectionnés sur l'évènement qu'ils présentent ou non. Ce serait donc l'exposition qu'il faudrait considérer comme variable aléatoire. Cependant, l'odds ratio des probabilités de l'évènement en fonction de l'exposition est identique à l'odds ratio des probabilités d'exposition en fonction de l'évènement, on peut alors utiliser les mêmes calculs. Avec les études de cas-témoins stratifiées, on a un paramètre α de nuisance pour chacune des strates. Le nombre de paramètres de nuisance α peut alors être du même ordre de grandeur que le nombre d'observations voire bien plus grand que le nombre de coefficients β ce qui peut induire, avec l'utilisation de la vraisemblance usuelle, des estimations sérieusement biaisées. On a donc recours à une distribution conditionnelle appropriée qui aboutit à une vraisemblance éliminant les paramètres de nuisance. La vraisemblance conditionnelle est calculée de la façon suivante. Soit n sujets ($n = n_1$ cas + n_0 témoins) et n vecteurs d'exposition x_1, \dots, x_n , mais sans spécification de ceux qui appartiennent aux cas et ceux qui appartiennent aux témoins. La vraisemblance se calcule à partir de la probabilité conditionnelle de voir, avec ces informations, les n_1 premiers x avec les cas, et les n_0 x suivants avec les témoins. La somme au dénominateur s'effectue sur tous les $\binom{n}{n_1}$ façons de répartir les sujets entre les groupes.

$$\frac{\prod_{j=1}^{n_1} \text{pr}(x_j | y=1) \prod_{j=n_1+1}^{n_1+n_0} \text{pr}(x_j | y=0)}{\sum_I \prod_{j=1}^{n_1} \text{pr}(x_{Ij} | y=1) \prod_{j=n_1+1}^{n_1+n_0} \text{pr}(x_{Ij} | y=0)}$$

Cette vraisemblance se réduit à :

$$\frac{\prod_{j=1}^{n_1} \exp(\sum \beta_k x_{jk})}{\sum_I \prod_{j=1}^{n_1} \exp(\sum \beta_k x_{Ijk})}$$

Les paramètres de nuisance α n'apparaissent plus. Cette vraisemblance ne peut s'utiliser que dans le cas d'une stratification très fine, car lorsque n_1 et n_0 sont grands, le nombre des termes de la somme au dénominateur est très grand. À chaque fois que les strates contiennent un nombre important à la fois de cas et de témoins, les calculs sont extrêmement coûteux s'ils ne sont pas impossibles. Avec les études de cas-croisé stratifiées sur le temps (notre cas) où l'on utilise une RLC, chaque cas est individuellement apparié à un ou plusieurs témoins. Le nombre de témoins peut varier d'un ensemble à l'autre. On utilise alors la forme simplifiée de la vraisemblance conditionnelle.

Soit $i=1, \dots, I$, les ensembles d'appariement.

Soit $j=0$ le cas et $j=1, \dots, M_i$ les témoins de l'ensemble apparié i .

Soit K variables d'exposition.

Soit $x_{i0}=(x_{i01}, \dots, x_{i0K})$ les K -vecteurs d'exposition, pour le cas dans l'ensemble i .

Soit $x_{ij}=(x_{ij1}, \dots, x_{ijK})$ le vecteur d'exposition, pour le contrôle j dans l'ensemble i ($j=1, \dots, M_i$).

On peut alors écrire la vraisemblance conditionnelle sous la forme :

$$\prod_{i=1}^I \frac{\exp(\sum_{k=1}^K \beta_k x_{i0k})}{\sum_{j=0}^{M_i} \exp(\sum_{k=1}^K \beta_k x_{ijk})} = \prod_{i=1}^I \frac{1}{1 + \sum_{j=0}^{M_i} \exp(\sum_{k=1}^K \beta_k (x_{ijk} - x_{i0k}))}$$

Cette formule nous rappelle que les variables d'appariement sont exclues de l'analyse puisqu'ils prennent la même valeur pour le cas et le témoin.

4.a.iii) L'analyse en RLC dans notre étude

Une RLC a donc été utilisée pour estimer les OR fournissant une mesure de l'association entre l'exposition à la pollution de l'air et la survenue de l'ACHH. Comme premier modèle, un modèle à polluant unique a été mis en place avec le polluant et un ajustement sur la température en utilisant une spline de lissage de degré 3 avec 4 nœuds choisis de manière optimale [154–158].

Puis, quand un délai présentait une association significative (un OR avec une p-value inférieure à 0,01), un modèle multi-polluants a été mis en place pour vérifier si l'association resterait significative après ajustement sur des facteurs de confusion potentiels. Les polluants ajoutés dans les modèles multi-polluants étaient choisis s'ils présentaient une corrélation modérée (valeur absolue du coefficient de corrélation de Spearman l'heure ou le jour de l'arrêt entre 0,40 et 0,60) ce qui pourrait permettre de limiter les phénomènes de confusion et de surajustement. Ainsi, les modèles multi-polluants étaient des modèles ajustés sur la température, et analysant les PM_{2,5} (ou PM₁₀), NO₂ et O₃ ensemble. Dans chaque analyse, les variables polluants étaient utilisées avec le même délai par rapport à l'arrêt ; la température était celle mesurée le jour de l'arrêt pour l'échelle horaire, et celle mesurée au même délai que les polluants pour l'échelle journalière. Toutes les analyses ont été faites en utilisant le logiciel R (R Core Team, 2015).

4.b. Le modèle additif généralisé mixte

Dans un deuxième temps, nous avons procédé à une analyse des données en séries temporelles avec un MAGM. Les données soumises au modèle se présentent comme suit. Soient des mesures de niveaux de polluants effectuées au cours de 365 jours de l'année sur chacune de n zones géographiques. Considérons la variable réponse ou variable à expliquer suivante : nombre d'ACHH par jour et zone géographique la plus proche (JZG). Considérons les variables explicatives ou variables prédictives suivantes : le niveau de pollution (variable d'intérêt), la température, le jour de l'année, le jour de la semaine (variables d'ajustement). Les paramètres météorologiques, de pollution, présentent une tendance temporelle ainsi les données pour un même jour de l'année sont corrélées entre les zones géographiques. Pour prendre en compte cette corrélation, nous utilisons les MAGM qui associent à la zone géographique des effets aléatoires. Pour comprendre ce modèle, commençons par un rappel des modèles de base [159].

4.b.i) Description des modèles linéaires

Commençons par un rappel du modèle linéaire général. Dans le modèle linéaire général, pour un jour-zone géographique i , nous mettons en relation linéaire l'espérance d'une variable réponse Y_i avec un ensemble de variables X_i appelés prédicteurs. Pour k prédicteurs nous avons la relation suivante :

$$E(Y_i) = \mu_i = \sum_{j=1}^k \beta_j * x_{ij} ,$$

où les β_j sont les coefficients à estimer. L'utilisation de ce type de modèle suppose que les variables Y_i suivent une loi normale, soient indépendantes et de variance constante.

Un modèle plus souple est le modèle linéaire généralisé (MLG). Les MLG présentent l'avantage de permettre un degré de non-linéarité dans la structure du modèle, et assouplissent la condition de distribution normale de la variable dépendante en permettant à celle-ci de suivre n'importe quelle distribution appartenant à la famille exponentielle (loi normale, de Poisson, binomiale, Gamma, etc.).

Avec $\mu_i = E(Y_i)$, les modèles prennent alors la forme suivante :

$$g(\mu_i) = \sum_{j=1}^k \beta_j * x_{ij}$$

On observe trois composantes :

- la variable réponse Y , la composante aléatoire à laquelle est associée une loi de probabilité appartenant à la famille exponentielle ;
- les variables prédictives X_1 à X_k , qui définissent sous forme d'une combinaison linéaire la composante déterministe ;
- la fonction de lien $g(\cdot)$, strictement monotone et différentiable, qui met en relation l'espérance des Y_i et la combinaison linéaire des X_i .

Un modèle encore plus souple est le modèle additif généralisé (MAG). Les MAG ne reposent plus sur une combinaison linéaire de variables prédictives mais sur une somme de fonctions de lissage de k variables prédictives X_1 à X_k . Ce modèle autorise une certaine flexibilité de la dépendance de la variable dépendante aux variables prédictives, mais nécessite de caractériser les fonctions de lissage et de choisir leur degré de lissage.

Avec $\mu_i = E(Y_i)$, les modèles prennent alors la forme suivante :

$$g(\mu_i) = \alpha + \sum_{j=1}^k f_j(x_{ij})$$

Comme pour le MLG,

- la fonction de distribution Y appartient à la famille exponentielle ;
- la fonction de lien $g(\cdot)$ est monotone et différentiable.

La différence entre les MLG et les MAG réside dans l'introduction de fonctions de lissage $f_j(\cdot)$ des variables prédictives.

Enfin, le modèle que nous développons dans notre étude est le modèle additif généralisé mixte (MAGM). Les MAGM prennent en compte la corrélation entre les observations par l'utilisation d'effets aléatoires. Les paramètres météorologiques, de pollution sont associés à des effets fixes, cependant elles présentent une tendance temporelle, les données pour un même jour de l'année étant corrélées entre les zones géographiques. Pour prendre en compte cette corrélation, la zone géographique peut être insérée dans un MAG en étant associée aux effets aléatoires. On obtient donc le modèle suivant :

$$g(\mu_i^b) = \alpha + \sum_{j=1}^k f_j(x_{ij}) + z_i^T b$$

avec :

- la fonction de distribution Y qui appartient à la famille exponentielle ;
- $E(y_i/b) = \mu_i^b$
- $g(\cdot)$ une fonction de lien monotone et différentiable
- $f_j(\cdot)$ les fonctions de lissage
- z_i le vecteur des variables associées aux effets aléatoires (ici les zones géographiques)
- b le vecteur de coefficients des effets aléatoires.

Le modèle mixte permet de prendre en compte la nature différente du facteur pollution et du facteur zone géographique en assignant aux effets pollution des effets fixes et en assignant aux effets de la zone géographique des effets aléatoires. Les effets de la pollution, que l'on cherche à comprendre, sont des caractéristiques fixées dans les zones géographiques. Les effets de la zone géographique, qui ne nous intéressent pas principalement dans cette étude, varient eux de manière aléatoire de zone géographique à zone géographique. De manière simplifiée, pour évaluer la vraisemblance [160], considérons des données avec θ représentant l'effet aléatoire (la différence entre les zones géographiques et la moyenne globale) de variance σ^2 (la variance entre les zones géographiques) et le paramètre de l'effet fixe μ (la différence attendue entre les niveaux de pollution). La vraisemblance globale est :

$$P(\theta/\sigma^2)L(x/\mu,\theta)d\theta,$$

le premier terme donnant la probabilité de se trouver dans une zone géographique θ , le deuxième terme donnant la probabilité de l'observation sachant l'effet de la pollution et la zone géographique donnée. Par intégration, on trouve la vraisemblance moyenne à travers toutes les zones géographiques pondérées par leurs probabilités. L'approximation de la vraisemblance peut être faite par l'adaptation des quadratures de Gauss-Hermite qui sélectionne des subdivisions dans lesquelles évaluer l'intégrande en incorporant des informations d'une modélisation initiale pour augmenter la précision.

4.b.ii) Précisions sur les fonctions de lissage

Les fonctions de lissage présentes dans le modèle peuvent être des fonctions splines qui réalisent des modélisations locales par morceaux, avec des conditions de continuité, de pente et de courbure aux frontières des intervalles, qui nous permettent d'estimer la forme fonctionnelle des données. Parmi les fonctions splines, on trouve les splines de régression ou splines polynomiales. Cette fonction spline découpe l'intervalle $[x_{min}; x_{max}]$ dans lequel se trouve une variable prédictive X , en intervalles séparés par p nœuds : $\zeta_1, \zeta_2, \dots, \zeta_p$. Une fonction de base, la régression polynomiale généralement cubique, est effectuée dans chacun des intervalles (de la forme $a_3x^3 + a_2x^2 + a_1x + a_0$ avec des paramètres différents selon l'intervalle). La fonction doit être continue au niveau des nœuds et les jonctions doivent être harmonieuses (sans angle), avec une pente et une courbure qui varient régulièrement (les dérivées première et seconde doivent être continues au niveau des nœuds). Les splines naturelles sont une variante proche des splines polynomiales. Elles se caractérisent par une linéarité au-delà des nœuds extrêmes (la dérivée seconde et d'ordre trois doivent être nulles). Alors que la prise en compte des deux nœuds supplémentaires aux extrémités réduit la liberté de la fonction elle permet cependant de stabiliser la variance des estimations aux extrémités (dans le cas des splines polynomiales classiques, cette variance étant élevée). Un problème pouvant survenir avec les splines cubiques naturelles est la haute corrélation entre les différents morceaux de la fonction de base étant des versions modifiées de x . La colinéarité résultante peut conduire à une imprécision dans la modélisation de spline. Une solution est la représentation de la spline cubique naturelle en base B-spline qui correspond à une pondération de chaque morceau des fonctions pour obtenir un modèle de spline numériquement plus stable. Concernant l'emplacement des nœuds, il est d'usage courant de placer ces nœuds à intervalles réguliers dans les données afin qu'il y ait assez de données dans chaque région de x , pour la modélisation lissée. Le choix du nombre de degré de liberté peut se faire en choisissant celui qui permet à la fonction de lissage du temps de prédire au mieux les séries temporelles de la pollution (conduisant à une estimation du coefficient β asymptotiquement non biaisée) ; ou encore en utilisant un degré de liberté fixe, peut-être basé sur des connaissances biologiques ou des études précédentes [161]. L'emplacement des nœuds a moins d'importance que le nombre utilisé qui affecte le degré de lissage. Lorsque les facteurs de confusion sont contrôlés au moyen de fonctions splines, le degré de lissage détermine la quantité de variation temporelle résiduelle de l'évènement pour estimer l'effet de l'exposition d'intérêt. Une fonction lissée avec un faible nombre de degrés de liberté sera trop lissée et aura des difficultés à rendre compte des évolutions soudaines (des fluctuations à court terme) et sera donc plus biaisée dans ces zones. Avec un plus grand nombre de degrés de liberté et une plus grande flexibilité, on peut réduire le biais dans ces zones mais la plus grande variabilité peut résulter en un surajustement. Le choix du nombre de degrés de liberté résulte donc d'un compromis entre biais et variance [162].

4.b.iii) Précisions sur les facteurs de confusion à prendre en compte

Les facteurs de confusion communs en épidémiologie (tels que l'âge, le sexe, l'IMC, le statut fumeur, la consommation d'alcool...) ne s'appliquent pas ici puisqu'ils ne changent pas

ou sont peu susceptibles de changer de jour en jour. Ils ne peuvent être associés aux fluctuations des expositions environnementales (telles que les niveaux de pollution). Dans les études de séries temporelles, les unités de l'analyse ne sont pas des individus mais des unités de temps. Par conséquent, les facteurs de confusion potentiels sont des variables qui peuvent changer de jour en jour et être liés aux variations du critère de jugement et de l'exposition d'intérêt [163]. Ainsi, les facteurs qui varient de manière similaire avec la pollution de l'air et l'évènement de santé (changements de statut de santé, de pratiques médicales, de la taille et des caractéristiques de la population, de la saisonnalité, des épidémies de grippe...) sont des facteurs de confusion potentiels dont il faut se préoccuper. Lorsque les données sur ces facteurs sont connues (par exemple les données de température), on peut tenter un ajustement directement dans le modèle. Lorsque les données ne sont pas disponibles, on doit recourir à des facteurs de substitution [161].

La tendance à long terme, la saisonnalité, les jours calendaires spécifiques (jour de la semaine, effet du week-end dû aux habitudes humaines du cycle de la semaine, effets des vacances) qui présentent une variation systématique avec le temps sont des facteurs de confusion potentiels de la relation entre la pollution de l'air et l'évènement de santé. Le jour de la semaine est donc une variable introduite dans le modèle. Pour effectuer un ajustement sur les tendances saisonnières et à long terme, on peut utiliser une fonction lissée du temps [164]. Dans notre étude, en nous référant à des études précédentes utilisant la même technique nous avons choisi, pour la fonction spline cubique naturelle du temps contrôlant la tendance à long terme et la saisonnalité, un degré de liberté de 7. Ce degré de liberté de 7 par an ne permet d'inclure que peu d'informations sur des échelles de temps de plus de 2 mois approximativement lors de l'estimation des coefficients [6, 163, 165, 166]. Nous voyons donc que pour l'étude en cas-croisé, le contrôle des tendances temporelles se fait par la conception de l'étude à travers une sélection de témoins éligibles ; pour l'étude en séries temporelles, elle se fait par l'ajustement statistique en incluant une fonction de lissage du temps.

La température est également introduite dans le modèle par le biais d'une fonction spline afin de modéliser une relation non linéaire entre la température et l'évènement de santé. En effet, à basses températures, plus la température augmente plus la mortalité diminue jusqu'à atteindre un minimum ; puis à hautes températures, la mortalité augmente soudainement [163]. Dans notre étude, en nous référant à des études précédentes utilisant la même technique nous avons choisi, pour la fonction spline cubique naturelle de la température, un degré de liberté de 6 pour la température qui permet de capturer cette courbure non-linéaire autour du minimum relatif autant que possible [165, 166]. D'après une étude, les estimations ne seraient relativement pas sensibles au choix de la modélisation de la température dans la mesure où une certaine représentation minime est incluse [167].

4.b.iv) Précisions sur la forme de distribution de Y

La variable réponse considérée ici est un comptage (nombre d'évènements par jour). La distribution habituelle pour analyser les données de comptage est la distribution de Poisson. Une hypothèse sous-jacente est l'indépendance des observations. Or, dans notre cas, les observations proches sont plus susceptibles d'être similaires (on parle d'autocorrélation) que celles distantes dans le temps. Cependant, cette autocorrélation est plutôt due à une autocorrélation des variables explicatives. Ainsi, après contrôle des tendances temporelles (à long terme et saisonnière) sur l'exposition d'intérêt et les autres variables explicatives, l'autocorrélation résiduelle devrait être considérablement réduite et ne devrait plus présenter un souci majeur [6]. Le modèle utilisé associe donc à la variable réponse nombre d'ACHH par jour-zone géographique qui suit une loi de Poisson, la variable explicative quantitative qu'est le niveau du « polluant d'intérêt », les variables d'ajustement que sont les fonctions splines cubiques naturelles de degré de liberté 7 pour le temps, 6 pour la température, la variable d'ajustement qu'est l'indicateur du jour de la semaine et enfin les variables d'ajustement

quantitatives que sont les « polluants d'ajustement » pour les modèles multi-polluants (choisis de la même manière que pour la RLC). Ce modèle associe à la variable zone géographique des effets aléatoires. Le modèle utilisé est donc de la forme :

$$Y_i \sim \text{Poisson}(\mu_i)$$

$$\log(\mu_i) = \alpha + \beta * [Polluant] + s_1([T^\circ], 6) + s_2([Temps], 7/an) + \eta * [Jour de la semaine]$$

avec la zone géographique associée aux effets aléatoires.

4.c. Le test exact de McNemar

Enfin, en troisième lieu, le test exact de McNemar a permis l'évaluation de l'association entre des catégories (en fonction d'un seuil) des niveaux de polluants et la survenue d'ACHH.

4.c.i) Précisions sur le test exact de McNemar

Quand les données sont appariées et que le critère de jugement d'intérêt est une proportion, le test de McNemar est utilisé. Ce test, développé par Quin McNemar en 1947, était autrefois appelé test du khi-deux de McNemar car la statistique du test suit une distribution du khi-deux [168]. Un tableau de contingence 2*2 est formé avec en ligne les classes de polluants (« exposé » si au-dessus d'un seuil ; « non exposé » si au-dessous d'un seuil) chez les cas et en colonne les classes de polluants chez les témoins. Les données transcrites dans le tableau ne sont pas des jours individuels mais des paires (cas-témoin).

		TÉMOINS	
		Exposé	Non exposé
CAS	Exposé	a	b
	Non exposé	c	d

Les cellules « b » et « c » sont les cellules discordantes parce qu'elles représentent les paires avec une différence de l'exposition entre le cas et le témoin apparié. Les cellules « a » et « d » sont les cellules concordantes mais n'apportent aucune information sur la différence entre paires. Ainsi, pour l'étude de la liaison entre les variables, on doit se fonder sur la répartition des paires discordantes. L'hypothèse nulle testée est l'absence d'association entre les variables étudiées, autrement dit, que la proportion de paires « cas exposé »/ « témoin non exposé » est égale à la proportion de paires « cas non exposé »/ « témoin exposé ». L'hypothèse alternative testée est que ces proportions sont différentes. La statistique du test de McNemar est calculée en utilisant les données dans les cellules « b » et « c » du tableau :

$$Q = \frac{(b-c)^2}{b+c}$$

Sous l'hypothèse nulle, la distribution de la statistique de McNemar pour de grands échantillons suit une distribution du khi-deux à 1 degré de liberté.

Cependant la distribution du khi-deux est approximative. Dans le test exact de McNemar, en se focalisant sur les paires discordantes b+c, on peut traiter le problème avec une distribution binomiale de B (la variable aléatoire associée à b) de paramètre b+c pour la taille de l'échantillon et θ pour la proportion. On en déduit l'odds ratio qui vaut $\theta/(1-\theta)$. Sous l'hypothèse nulle, $\theta=0,5$.

4.c.ii) Le test exact de McNemar dans notre étude

Les données soumises au modèle se présentent comme suit. Nous disposons pour

chaque jour de l'année dans chaque zone géographique (jour-zone géographique JZG), de mesures de polluants et de température, et du nombre d'ACHH survenus. La variable quantitative donnant la mesure du polluant d'intérêt a été transformée en variable binaire en fonction d'un certain seuil (« seuil du polluant d'intérêt »). Les variables d'ajustement quantitatives, à savoir la température et les « polluants d'ajustement », ont été transformées en variables qualitatives, chacune en huit classes définies à partir des seuils fournis par les quantiles des multiples du huitième. Avec ces données, chaque jour-zone géographique avec survenue d'ACHH (jour-zone géographique cas) a été apparié à un jour-zone géographique sans survenue d'ACHH (jour-zone géographique témoin). Le jour-zone géographique témoin a été choisi de telle sorte que sa zone géographique, son jour de la semaine, sa classe de la variable qualitative température et « polluants d'ajustement » (pour le modèle multi-polluants) soient les mêmes que pour le jour-zone géographique cas apparié. Les jours-zone géographiques ainsi appariés, le test exact de McNemar permet d'évaluer l'association entre les jours avec ACHH et le niveau du polluant d'intérêt. Plusieurs tests ont été menés en fixant alternativement le « seuil du polluant d'intérêt » au premier, deuxième et troisième quartile, pour définir les classes du niveau du polluant d'intérêt.

5. Présentation des résultats et degré de signification

Pour les méthodes en RLC et MAGM, les variables polluants et température ont été divisées par leur IQR avant de les utiliser dans les modèles. Ainsi les OR et leurs IC95% calculés sont obtenus pour une augmentation d'un IQR du polluant concerné, ce qui permet d'obtenir des OR comparables entre les polluants.

Pour les analyses, un seuil de signification à 0,01 a été choisi. Ce seuil plus restrictif que le seuil habituel à 0,05 (le premier apportant une preuve forte le deuxième une preuve modérée contre l'hypothèse nulle d'absence d'association) permet de réduire le nombre de résultats significatifs qui pourraient être dus au hasard, phénomène d'autant plus important que le nombre de tests est élevé [169].

6. Les sous-groupes

Alors qu'en étude de cas-croisé stratifiée sur le temps, le cas est utilisé comme son propre témoin, pour les analyses par MAGM et McNemar l'exhaustivité du recueil des ACHH est indispensable puisque l'on compare des jours avec ACHH par rapport à des jours sans ACHH. Ainsi pour les deux dernières méthodes, nous avons utilisé les données ACHH des stations RéAC Roubaix et Valenciennes qui atteignent un pourcentage d'exhaustivité approximatif de 100%. Pour chacune de ces deux stations RéAC, nous avons utilisé la zone géographique « polluant » englobant le maximum de jours avec ACHH.

Dans un premier temps, les analyses ont porté sur les ACHH survenant tout au long de l'année. Un cas était exclu si une des mesures de l'exposition cas ou témoin est manquante.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les ACHH se produisant pendant les périodes scolaires. En effet, un effet vacances, défini comme une différence dans les concentrations des polluants de l'air entre la période scolaire et les vacances, a été mis en évidence avec des niveaux plus élevés de PM10 pendant les périodes scolaires [170]. Pour l'année 2015 dans le NPdC, la première période de vacances s'étend du jeudi 1^{er} au dimanche 4 janvier (V1), la deuxième période de vacances du samedi 21 février au dimanche 8 mars (V2), du samedi 25 avril au dimanche 10 mai pour V3, du samedi 4 juillet au dimanche 30 août pour V4, du samedi 17 octobre au dimanche 1^{er} novembre pour V5, et du samedi 19 au

jeudi 31 décembre pour V6. On en déduit les périodes scolaires S1 à S5 entre les périodes de vacances en 2015. Dans le cas de la RLC, un cas était exclu si la mesure de l'exposition cas était manquante ou si moins de deux expositions témoins étaient disponibles. Avec ce schéma, les analyses étaient conduites pour évaluer la susceptibilité des sous-groupes de sexe, d'âge, de cause de l'AC (cardiaque, respiratoire), de terrain (cardiovasculaire, respiratoire, diabétique). Le groupe d'âges 50 à 75 ans et le groupe d'âges de plus de 75 ans étaient analysés pour faire une distinction entre les seniors et les personnes âgées comme nous l'indique les recommandations du Centre d'analyse stratégique établies en juin 2010.

Afin d'explorer, dans notre étude, l'effet des vacances scolaires sur la concentrations des polluants, des analyses ont été menées séparément dans chaque zone géographique, pour chaque polluant. Nous avons déterminé les moyennes des concentrations en polluant au cours du temps segmenté par période scolaire ou de vacances : six moyennes en période de vacances (V1 à V6, 123 jours au total) et cinq en période scolaire (S1 à S5, 242 jours au total). Le nombre de jours pour chaque période est décrit dans le tableau 9. Dans un premier temps, des graphes représentant ces moyennes en fonction du temps segmenté ont été réalisés, pour avoir une visualisation de la position des concentrations moyennes des polluants dans les périodes de vacances par rapport à celles dans les périodes scolaires. Puis nous avons mené, au moyen du test de Student, des comparaisons de moyennes entre les deux périodes.

Tableau 9 Nombre de jours dans les périodes de temps

Période	V1	S1	V2	S2	V3	S3	V4	S4	V5	S5	V6
Nombre de jours	4	47	16	47	16	54	58	47	16	47	13

7. Les délais étudiés

Dans le cas de la RLC, dans le but de prendre en compte une association potentiellement retardée entre l'exposition et l'apparition de l'ACHH, chaque analyse a inclus alternativement une concentration de polluant de l'air mesurée à un des délais décrits ci-après. Les mesures des expositions cas étaient collectées à l'heure où survenait l'arrêt (H-0) ; des moyennes horaires cumulées ont aussi été calculées : CAH4 (la moyenne de l'heure de l'arrêt et des trois heures précédant l'arrêt) et CAH12 (la moyenne du délai H-0 au délai H-11). Les délais journaliers ont également été analysés : J-0 (la mesure de l'exposition le jour de l'arrêt) jusqu'à J-5 (la mesure de l'exposition 5 jours avant l'arrêt). Enfin, nous nous sommes intéressés aux moyennes journalières cumulées : de CAJ2 (moyenne de J-0 et J-1) à CAJ5 (moyenne de J-0 à J-4). Pour les moyennes cumulées, les données étaient considérées comme manquantes s'il y avait moins de 75% des données nécessaires au calcul de la moyenne qui étaient disponibles.

Dans le cas du MAGM et du test de McNemar, seuls les délais journaliers (J-0 à J-5) ont été analysés.

8. Éthique

Cette étude a été menée avec des données patients anonymisées et par conséquent l'approbation du comité d'éthique n'a pas été nécessaire.

CHAPITRE 5 – LES RÉSULTATS

CHAPITRE 5 – LES RÉSULTATS

1. Analyse descriptive de la pollution

1.a. Analyse descriptive des polluants par station de mesure

Les données de la pollution de l'air d'ATMO Hauts-de-France dans le Nord-Pas-de-Calais ont été collectées à partir de 41 stations de différents types :

- 16 stations urbaines : Armentières, Béthune Stade, Calais Berthelot, Calais Parmentier, Cambrai, Denain, Douai Theuriet, Lens Stade, Lille Fives, Malo-les-Bains, Marcq-en-Barœul, Maubeuge, Saint-Omer, Saint-Pol-sur-Mer, Tourcoing, Valenciennes Acacias ;
- 11 stations périurbaines : Cappelle-la-Grande, Evin-Malmaison, Halluin, Harnes, Noeux-les-Mines, Outreau, Saint-Laurent-Blangy, Saint-Amand-les-Eaux, Salomé, Sangatte, Wattignies ;
- 3 stations de proximité automobile : Boulogne-sur-Mer, Roubaix Serres, Valenciennes Wallon ;
- 9 stations de proximité industrielle : Calais Erea, Dunkerque Port, Escautpont, Gravelines PC/Drire, Grande-Synthe, Hornaing, Loon-Plage, Mardyck, Wingles ;
- 2 stations rurales : Campagne-les-Boulonnais, Cartignies.

Les stations urbaines, souvent dans les zones à forte densité de population, sont représentatives de la qualité de l'air ambiant « urbain », les stations périurbaines sont implantées dans les communes à la périphérie des grandes villes, les stations de proximité (automobile ou industrielle) sont proches d'une source d'émission identifiée (automobile ou industrielle) dans une zone occupée par une population vulnérable (écoles, hôpitaux, foyers de personnes âgées...), les stations rurales, dans les communes rurales, sont représentatives d'une pollution de l'air dite « de fond ». Pour les différents polluants, le nombre de stations de mesure est le suivant : PM_{2,5} (11), PM₁₀ (32), NO₂ (26), O₃ (21), SO₂ (14). Si la station mesure le polluant, les moyennes et écart-types journaliers au cours de l'année 2015 de chaque polluant par station sont donnés dans le tableau 10 et 11, et le nombre journalier de données manquantes dans le tableau 12 et 13.

Les données de température dans le Nord-Pas-de-Calais sont accessibles à partir de 16 stations de surveillance de Météo France : Arras, Bainghen-SAPC, Boulogne-Sem, Calais-Marck, Cambrai-Epinoy, Dunkerque, Humières_SAPC, Le-Touquet, Lille-Lesquin, Lilliers, Nielles-les-blequin-SAPC, Radinghem, Saulty, St-Hilaire-sur-Helpe, Steenvoorde, Valenciennes. Les résultats de l'analyse descriptive des données de température par station (moyenne, écart-type (°C) et données manquantes) sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 10 Moyennes et écart-types ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) des polluants par station

	PM2,5	PM10	NO ₂	O ₃	SO ₂
Armentières		17,36 (9,40)	19,70 (9,77)	44,74 (18,81)	
Béthune Stade	14,14 (10,79)	19,13 (10,36)	15,55 (9,52)	46,17 (16,79)	
Boulogne-sur-Mer		27,91 (11,47)	20,34 (10,92)		
Calais Berthelot	10,85 (9,24)	18,27 (10,58)			1,60 (1,51)
Calais Erea			17,56 (8,47)		3,47 (4,37)
Calais Parmentier		21,85 (11,07)	16,38 (9,13)	52,26 (17,30)	1,84 (2,18)
Cambrai	12,33 (10,34)	20,27 (12,07)			
Campagne-les-Bouloonnais	10,69 (9,60)	18,57 (10,24)		56,29 (14,31)	
Cappelle-la-Grande	13,00 (9,14)		14,59 (8,67)	52,52 (17,51)	
Cartignies		17,13 (10,23)		50,54 (17,67)	
Denain		18,95 (10,07)		46,67 (18,58)	1,41 (1,00)
Douai Theuriet	16,12 (12,06)	22,05 (12,76)	18,93 (9,88)	38,78 (16,21)	
Dunkerque Port					3,20 (5,89)
Evin-Malmaison		20,14 (10,73)			
Escautpont		19,06 (10,26)	12,78 (7,44)		1,86 (1,26)
Gravelines PC/Drire		18,97 (10,06)			
Grande-Synthe		24,36 (11,99)	19,99 (9,23)		8,74 (9,68)
Halluin			21,06 (9,38)	39,19 (16,70)	
Harnes				41,81 (16,65)	1,69 (1,18)
Hornaing		22,27 (11,71)			
Lens Stade		18,67 (11,53)	19,12 (10,16)		
Lille Fives	15,48 (10,05)	21,66 (11,10)	22,93 (9,77)		2,51 (2,77)
Loon-Plage					2,14 (2,85)
Malo-les-Bains	11,89 (9,60)	19,10 (10,46)			1,56 (1,50)
Marcq-en-Barœul		20,30 (11,73)	24,09 (11,71)	43,45 (19,41)	
Mardyck		22,44 (12,96)	15,34 (10,58)		3,12 (6,38)
Maubeuge		19,25 (10,68)	18,21 (8,34)	45,03 (19,00)	
Noeux-les-Mines		18,80 (10,15)	9,80 (7,11)	46,73 (17,68)	
Outreau		16,60 (9,58)	9,02 (6,20)	59,31 (16,06)	
Roubaix Serres	16,40 (10,42)	25,56 (13,05)	31,23 (11,28)		
Saint-Laurent-Blangy		18,88 (10,55)	17,99 (9,33)	49,09 (17,64)	

Tableau 11 Suite du tableau 10

	PM2,5	PM10	NO ₂	O ₃	SO ₂
Saint-Omer		19,61 (10,26)	15,41 (6,28)	42,03 (16,99)	
Saint-Amand-les-Eaux			11,87 (7,32)	46,86 (18,37)	
Saint-Pol-sur-Mer		23,68 (11,19)	19,60 (12,36)	47,15 (18,64)	6,29 (9,66)
Salomé		20,68 (11,05)	19,91 (10,54)	45,31 (18,95)	
Sangatte			9,52 (7,01)	56,78 (16,97)	
Tourcoing		23,77 (12,40)			1,73 (1,32)
Valenciennes Acacias	14,29 (10,41)	20,21 (11,23)	20,78 (9,68)		
Valenciennes Wallon	14,67 (10,45)	24,83 (12,44)	30,59 (11,69)		
Wattignies				49,87 (22,24)	
Wingles		18,49 (10,53)			

Tableau 12 Nombre de données manquantes des polluants par station (%)

	PM2,5	PM10	NO ₂	O ₃	SO ₂
Armentières		13 (4%)	5 (1%)	4 (1%)	
Béthune Stade	33 (9%)	25 (7%)	15 (4%)	6 (2%)	
Boulogne-sur-Mer		45 (12%)	38 (10%)		
Calais Berthelot	10 (3%)	26 (7%)			34 (9%)
Calais Erea			5 (1%)		36 (10%)
Calais Parmentier		13 (4%)	30 (8%)	0 (0%)	107 (29%)
Cambrai	23 (6%)	25 (7%)			
Campagne-les-Bouloonnais	49 (13%)	33 (9%)		37 (10%)	
Cappelle-la-Grande	20 (5%)		0 (0%)	0 (0%)	
Cartignies		36 (10%)		15 (4%)	
Denain		13 (4%)		5 (1%)	19 (5%)
Douai Theuriet	151 (41%)	122 (33%)	93 (25%)	102 (28%)	
Dunkerque Port					78 (21%)
Evin-Malmaison		11 (3%)			
Escautpont		27 (7%)	20 (5%)		33 (9%)
Gravelines PC/Drire		34 (9%)			
Grande-Synthe		22 (6%)	1 (0%)		10 (3%)
Halluin			31 (8%)	22 (6%)	

Tableau 13 Suite du tableau 12

	PM2,5	PM10	NO ₂	O ₃	SO ₂
Harnes				0 (0%)	52 (14%)
Hornaing		14 (4%)			
Lens Stade		30 (8%)	12 (3%)		
Lille Fives	10 (3%)	10 (3%)	25 (7%)		28 (8%)
Loon-Plage					48 (13%)
Malo-les-Bains	13 (4%)	11 (3%)			78 (21%)
Marcq-en-Barœul		51 (14%)	13 (4%)	3 (1%)	
Mardyck		27 (7%)	9 (2%)		91 (25%)
Maubeuge		13 (4%)	15 (4%)	25 (7%)	
Noeux-les-Mines		20 (5%)	8 (2%)	16 (4%)	
Outreau		11 (3%)	1 (0%)	0 (0%)	
Roubaix Serres	18 (5%)	10 (3%)	16 (4%)		
Saint-Laurent-Blangy		22 (6%)	0 (0%)	1 (0%)	
Saint-Omer		44 (12%)	0 (0%)	10 (3%)	
Saint-Amand-les-Eaux			1 (0%)	1 (0%)	
Saint-Pol-sur-Mer		9 (2%)	14 (4%)	13 (4%)	18 (5%)
Salomé		46 (13%)	16 (4%)	9 (2%)	
Sangatte			19 (5%)	7 (2%)	
Tourcoing		12 (3%)			66 (18%)
Valenciennes Acacias	10 (3%)	15 (4%)	29 (8%)		
Valenciennes Wallon	20 (5%)	20 (5%)	2 (1%)		
Wattignies				163 (45%)	
Wingles		17 (5%)			

Tableau 14 Moyennes (écart-types) de T° (°C) et données manquantes par station

	T°	Nombre de données manquantes (%)
Arras	10,95 (5,55)	9 (2%)
Bainghen-SAPC	11,00 (4,92)	0 (0%)
Boulogne-Sem	11,37 (4,54)	0 (0%)
Calais-Marck	11,54 (4,67)	0 (0%)
Cambrai-Epinoy	10,77 (5,46)	2 (1%)
Dunkerque	11,97 (4,71)	0 (0%)
Humières_SAPC	11,40 (4,68)	34 (9%)
Le-Touquet	11,47 (4,72)	0 (0%)
Lille-Lesquin	11,39 (5,64)	0 (0%)
Lilliers	11,16 (5,12)	0 (0%)
Nielles-les-blequin-SAPC	10,56 (4,91)	0 (0%)
Radinghem	10,60 (4,99)	0 (0%)
Saulty	10,46 (5,39)	0 (0%)
St-Hilaire-sur-Helpe	10,09 (5,90)	0 (0%)
Steenvoorde	10,30 (5,16)	56 (15%)
Valenciennes	11,12 (5,74)	0 (0%)

1.b. Analyse des polluants pour la méthode de RLC

Pour les tests par RLC, l'exposition de chaque ACHH était mesurée par la station la plus proche du lieu d'intervention pour chacun des 1039 temps cas et pour chacun des 3542 temps témoins associés. Une strate étant composée d'un temps cas et des temps témoins associés, on a donc des données de mesures sur 1039 strates qui correspondent à 4581 données (1039+3542). Sur ces 1039 strates, le tableau 15 nous indique, par variable, le nombre de strates sans donnée manquante (pour le temps cas au jour de l'arrêt et ses temps témoins) ainsi que le nombre de strates pour lesquelles le temps cas au jour de l'arrêt se trouve en période scolaire. On y trouve également une analyse descriptive des polluants ($\mu\text{g.m}^{-3}$) et de la température (°C). Le tableau 16 reprend les mêmes informations mais à l'échelle horaire pour le temps cas pris à l'heure de l'arrêt.

Tableau 15 Description des strates pour le temps cas au jour de l'arrêt en RLC

	Nombre de strates sans données manquantes (%)		Moyenne (écart-type)	Quantiles			
	Au cours de l'année	En période scolaire		25%	50%	75%	IQR
PM2,5	814 (78%)	529 (51%)	14,70 (10,52)	7,80	11,50	17,80	10,00
PM10	848 (82%)	555 (53%)	21,84 (11,96)	14,10	18,80	26,52	12,42
NO ₂	912 (88%)	584 (56%)	20,98 (11,80)	11,70	19,40	28,50	16,80
O ₃	850 (82%)	538 (52%)	64,51 (23,21)	50,02	64,85	77,96	27,94
SO ₂	610 (59%)	485 (47%)	2,15 (3,12)	0,80	1,50	2,60	1,80
T°	1026 (99%)	609 (59%)	11,08 (5,39)	7,00	11,30	14,50	7,50

Tableau 16 Description des strates pour le temps cas à l'heure de l'arrêt en RLC

	Nombre de strates sans données manquantes (%)		Moyenne (écart-type)	Quantiles			
	Au cours de l'année	En période scolaire		25%	50%	75%	IQR
PM2,5	560 (54%)	377 (36%)	15,03 (13,57)	6,80	11,10	18,80	12,00
PM10	580 (56%)	388 (37%)	22,24 (15,41)	12,40	18,60	27,90	15,50
NO ₂	614 (59%)	413 (40%)	21,95 (16,12)	9,70	18,10	30,52	20,82
O ₃	616 (59%)	401 (39%)	46,65 (25,19)	27,60	47,10	65,25	37,65
SO ₂	326 (31%)	307 (30%)	2,59 (6,85)	0,70	1,50	2,70	2,00

1.c. Analyse des polluants pour les méthodes MAGM et McNemar

Pour les tests par RLC, l'exposition de chaque ACHH était mesurée par la station la plus proche du lieu d'intervention. Pour les tests par MAGM et pour les tests exacts de McNemar, les données des polluants et de survenue d'ACHH sont fournies par jour et zone géographique. Pour définir les zones géographiques, nous avons utilisé les stations urbaines mesurant les PM10 (qui comptent le plus grand nombre de stations urbaines mesurant un polluant, n=15) comme point centraux de ces zones (zone 1 : Armentières, zone 2 : Béthune Stade, zone 3 : Calais Berthelot, zone 4 : Calais Parmentier, zone 5 : Cambrai, zone 6 : Denain, zone 7 : Lens Stade, zone 8 : Lille Fives, zone 9 : Malo-les-Bains, zone 10 : Marcq-en-Barœul, zone 11 : Maubeuge, zone 12 : Saint-Pol-sur-Mer, zone 13 : Saint-Omer, zone 14 : Tourcoing, zone 15 : Valenciennes Acacias). Pour les mesures des autres polluants (PM2,5, NO₂, O₃, SO₂) dans chacune de ces zones, nous avons utilisé la station urbaine (pour avoir des niveaux de polluants comparables) du polluant la plus proche de la station urbaine des PM10 de la zone en question. De même pour les stations de température. Le tableau 12 nous montre que les données manquantes pour la station urbaine Douai Theuriet (151 (41%) pour les PM2,5, 122 (33%) pour les PM10, 93 (25%) pour le NO₂, 102 (28%) pour l'O₃) et pour le SO₂, les stations urbaines Calais Parmentier (107 (29%)), Malo-les-Bains (78 (21%)) et Tourcoing (66 (18%)) ont un pourcentage de données manquantes supérieur à 15% ce qui peut avoir des répercussions sévères sur l'interprétation [171]. Ces stations pour les polluants

considérés ont donc été exclus pour la mesure des polluants dans les zones géographiques. Les 15 zones géographiques avec les stations urbaines de mesure des polluants et la station de mesure de la température sont décrites dans le tableau 17.

Tableau 17 Les zones géographiques et leurs stations de mesure

	PM2,5	PM10	NO ₂	O ₃	SO ₂	T°
Zone 1	Lille Fives	Armentières	Armentières	Armentières	Lille Fives	Lille-Lesquin
Zone 2	Béthune Stade	Béthune Stade	Béthune Stade	Béthune Stade	Lille Fives	Lilliers
Zone 3	Calais Berthelot	Calais Berthelot	Calais Parmentier	Calais Parmentier	Calais Berthelot	Calais-Marck
Zone 4	Calais Berthelot	Calais Parmentier	Calais Parmentier	Calais Parmentier	Calais Berthelot	Calais-Marck
Zone 5	Cambrai	Cambrai	Valenciennes Acacias	Denain	Denain	Cambrai-Epinoy
Zone 6	Valenciennes Acacias	Denain	Valenciennes Acacias	Denain	Denain	Valenciennes
Zone 7	Béthune Stade	Lens Stade	Lens Stade	Béthune Stade	Lille Fives	Arras
Zone 8	Lille Fives	Lille Fives	Lille Fives	Marcq-en-Barœul	Lille Fives	Lille-Lesquin
Zone 9	Malo-les-Bains	Malo-les-Bains	Saint-Pol-sur-Mer	Saint-Pol-sur-Mer	Saint-Pol-sur-Mer	Dunkerque
Zone 10	Lille Fives	Marcq-en-Barœul	Marcq-en-Barœul	Marcq-en-Barœul	Lille Fives	Lille-Lesquin
Zone 11	Valenciennes Acacias	Maubeuge	Maubeuge	Maubeuge	Denain	St-Hilaire-sur-Helpe
Zone 12	Malo-les-Bains	Saint-Pol-sur-Mer	Saint-Pol-sur-Mer	Saint-Pol-sur-Mer	Saint-Pol-sur-Mer	Dunkerque
Zone 13	Malo-les-Bains	Saint-Omer	Saint-Omer	Saint-Omer	Saint-Pol-sur-Mer	Nielles-les-blequin-SAPC
Zone 14	Lille Fives	Tourcoing	Marcq-en-Barœul	Marcq-en-Barœul	Lille Fives	Lille-Lesquin
Zone 15	Valenciennes Acacias	Valenciennes Acacias	Valenciennes Acacias	Denain	Denain	Valenciennes

Les figures 1 à 6 décrivent sous forme de boîtes à moustaches la distribution de la concentration des polluants, température en fonction des zones géographiques.

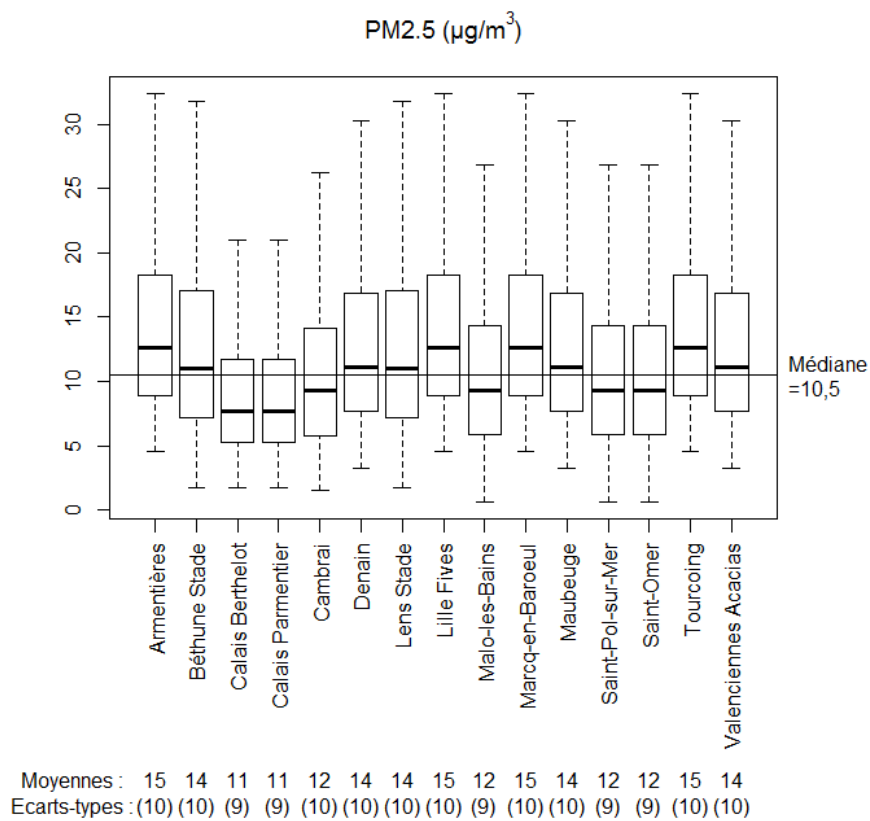


Figure 1 Distribution des PM2,5 en fonction des zones géographiques

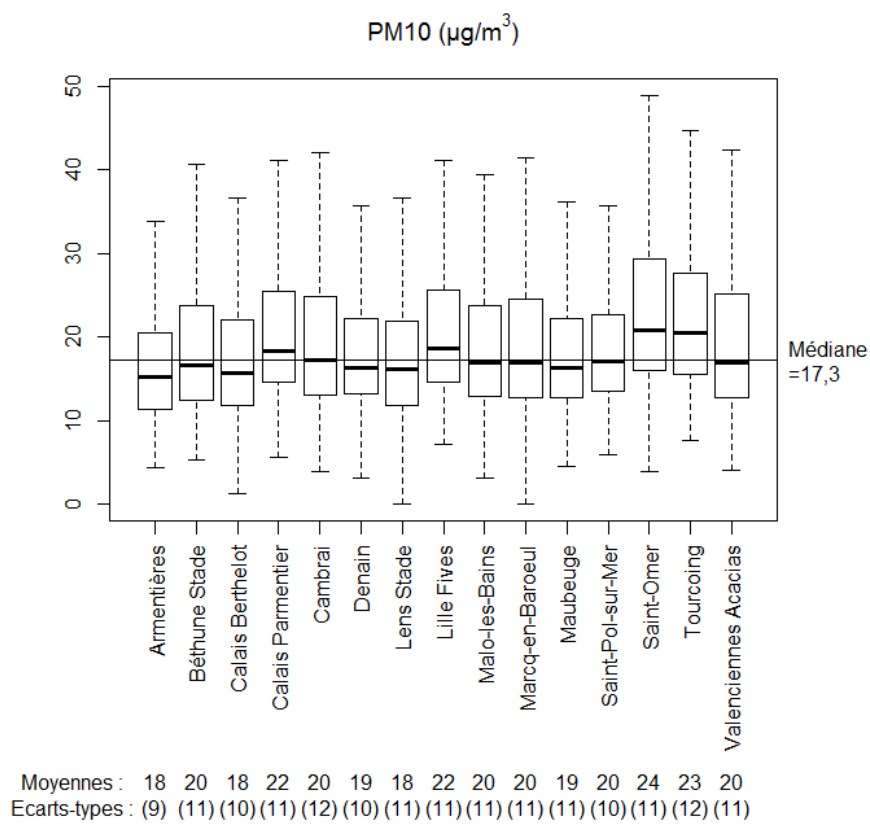


Figure 2 Distribution des PM10 en fonction des zones géographiques

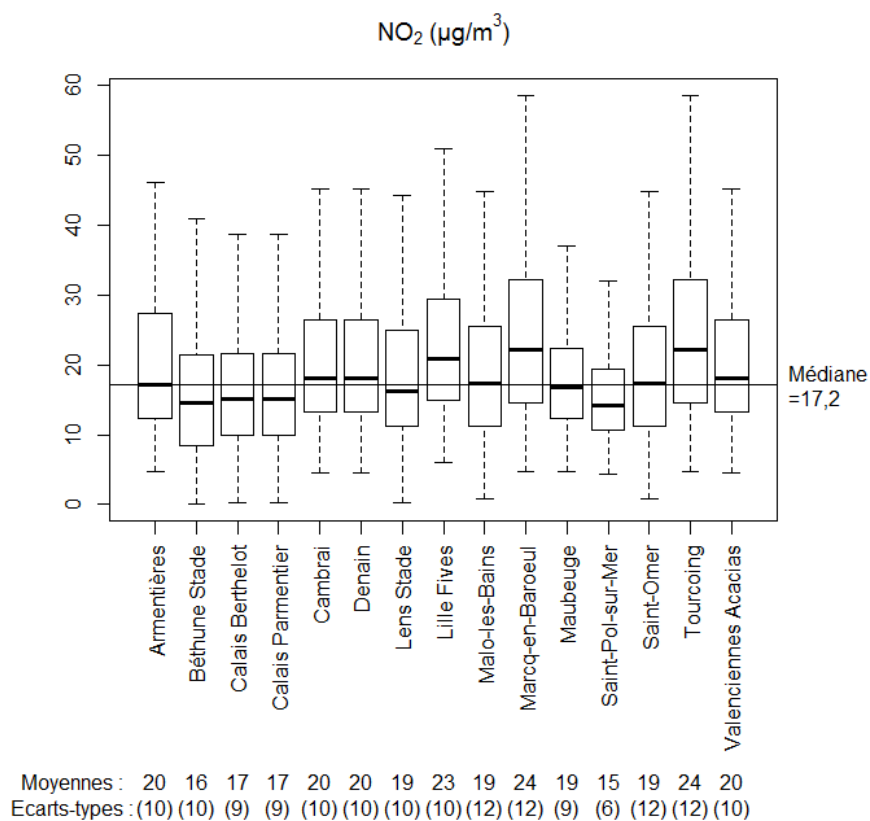


Figure 3 Distribution du NO_2 en fonction des zones géographiques

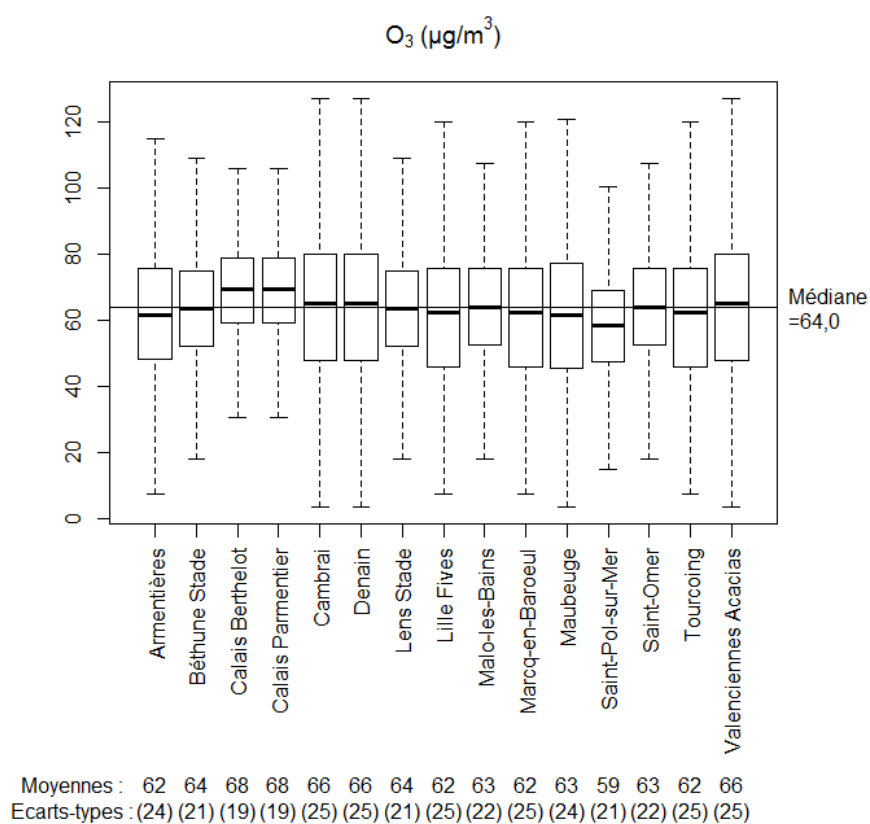


Figure 4 Distribution de l' O_3 en fonction des zones géographiques

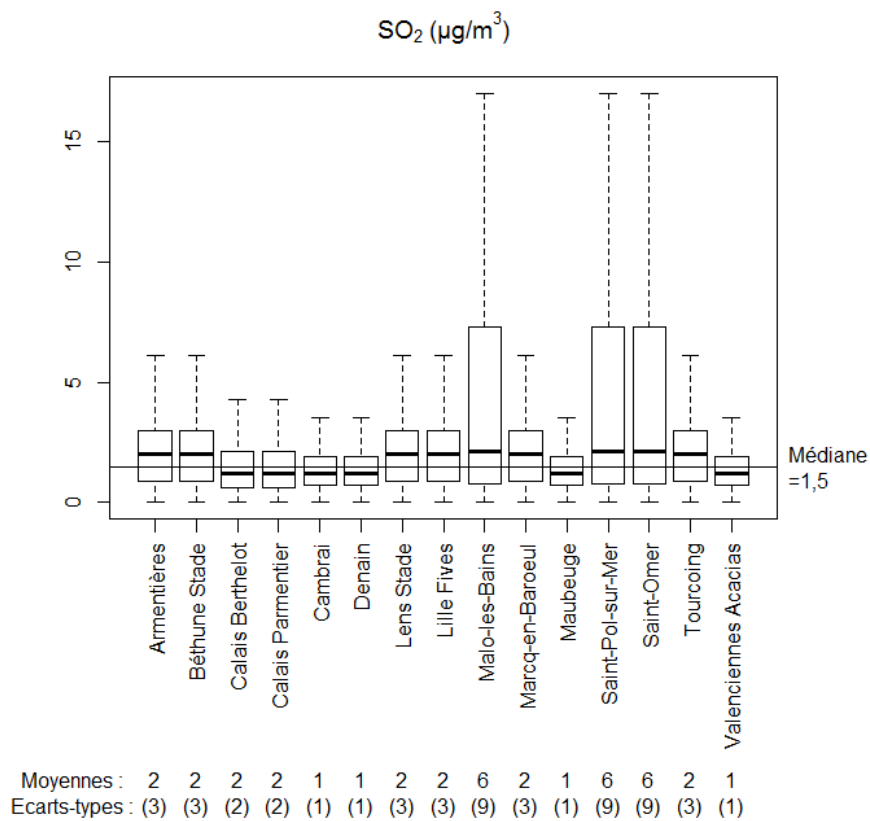


Figure 5 Distribution du SO₂ en fonction des zones géographiques

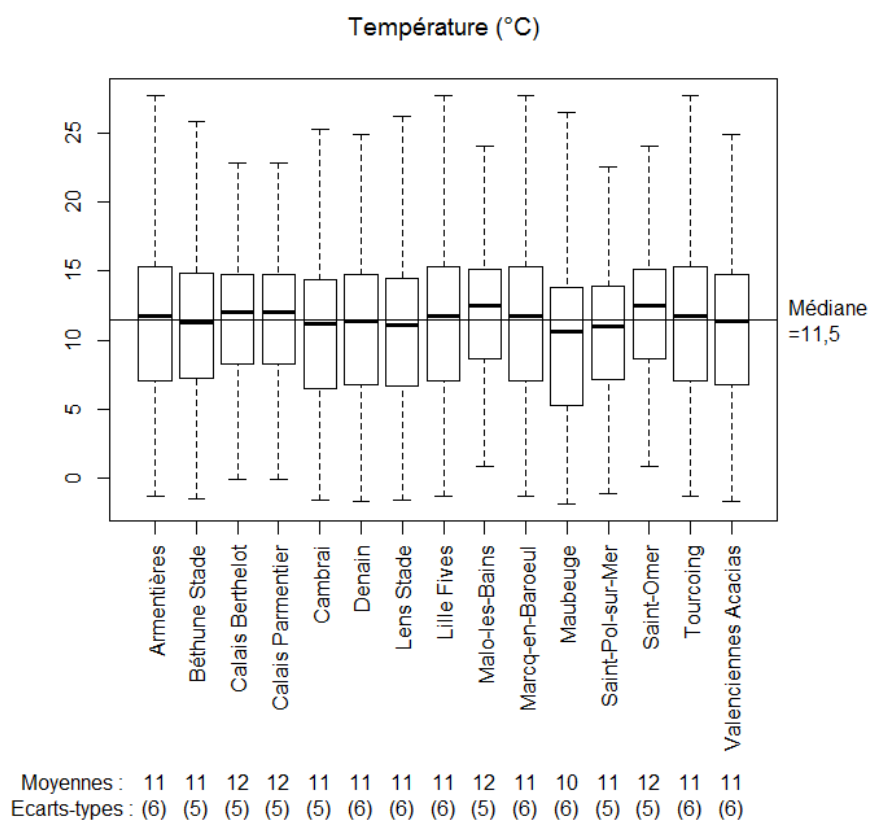


Figure 6 Distribution de la température en fonction des zones géographiques

Sur l'ensemble des zones, le tableau 18 nous informe sur les quantiles des polluants ($\mu\text{g.m}^{-3}$) et de la température ($^{\circ}\text{C}$).

Tableau 18 Description des variables

	Quantiles					IQR
	Minimum	25%	50%	75%	Maximum	
PM2,5	0,60	7,20	10,50	16,10	91,70	8,90
PM10	0,00	13,20	17,30	24,30	111,10	11,10
NO ₂	0,00	11,90	17,20	25,50	86,90	13,60
O ₃	3,57	50,03	64,05	76,75	165,90	26,72
SO ₂	0,00	0,80	1,50	2,80	68,20	2,00
T°	-5,50	7,10	11,50	14,70	28,20	7,60

1.c.i) Analyse en ACP

Une ACP est réalisée sur les six variables : PM2,5, PM10, NO₂, O₃, SO₂, T°. Il en résulte six axes principaux (PC1 à PC6 pour *principal component* de 1 à 6). La variance expliquée de ces six variables par axe est reportée dans le tableau 19. Sur ce tableau, la proportion de la variance expliquée par axe par rapport à la variance totale à expliquer ainsi que la proportion cumulée au fil des axes sont également reportées. Enfin on retrouve les coordonnées de chaque variable sur chaque axe.

Tableau 19 Caractéristiques des axes de l'ACP

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
Variance	2,88	1,11	0,96	0,51	0,38	0,16
Proportion de variance	0,48	0,19	0,16	0,08	0,06	0,03
Proportion cumulée	0,48	0,66	0,82	0,91	0,97	1,00
Coordonnées						
PM2,5	-0,49	0,42	0,08	0,05	-0,21	0,73
PM10	-0,44	0,49	0,29	0,18	-0,11	-0,66
NO ₂	-0,49	-0,14	-0,01	-0,23	0,83	0,01
O ₃	0,43	0,31	0,30	0,61	0,48	0,17
SO ₂	-0,10	-0,50	0,85	-0,01	-0,14	0,08
T°	0,36	0,47	0,32	-0,73	0,10	0,03

Le graphique des éblouis (figure 7) permet de visualiser la quantité de variance des variables expliquée par chaque axe. On observe un coude dès le deuxième axe. De plus les proportions de variance expliquée par les deux premiers axes (0,48 pour PC1 et 0,19 pour PC2) sont supérieures à la proportion moyenne expliquée par axe ($1/6=0,17$). On représentera donc les variables sur le cercle de corrélations composé des axes principaux 1 et 2. Le tableau 20 indique les coefficients de corrélations entre les variables et les axes, la figure 8 présente le cercle des corrélations des variables sur PC1 et PC2.

Graphique des éblouis

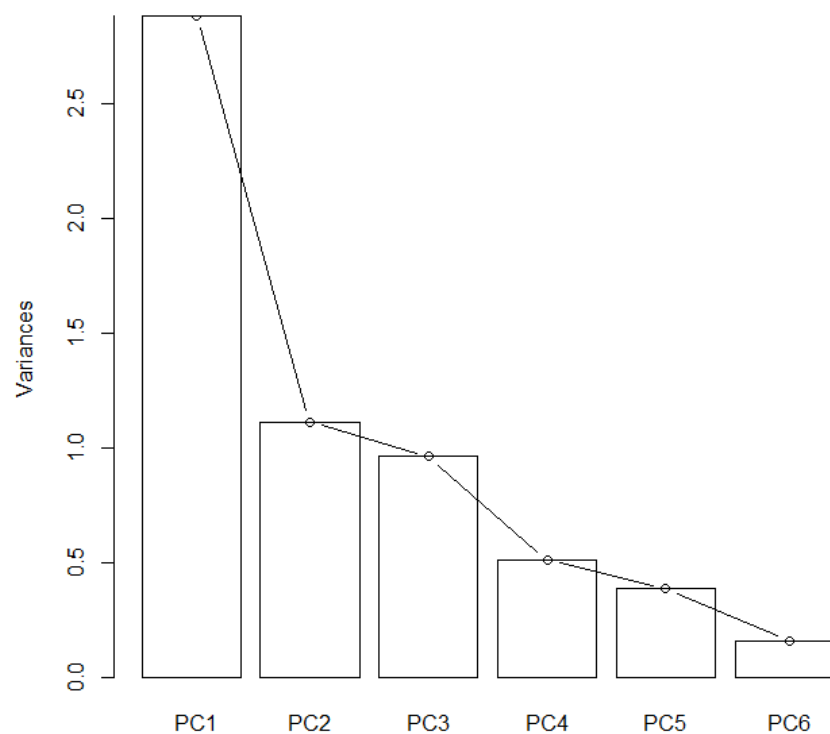


Figure 7 Graphique des éblouis

Tableau 20 Coefficients de corrélation de l'ACP

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
PM2,5	-0,84	0,44	0,08	0,04	-0,13	0,29
PM10	-0,75	0,52	0,28	0,13	-0,07	-0,26
NO ₂	-0,83	-0,15	-0,01	-0,16	0,51	0,00
O ₃	0,72	0,33	0,30	0,44	0,30	0,07
SO ₂	-0,17	-0,53	0,83	-0,01	-0,08	0,03
T°	0,62	0,49	0,31	-0,52	0,06	0,01

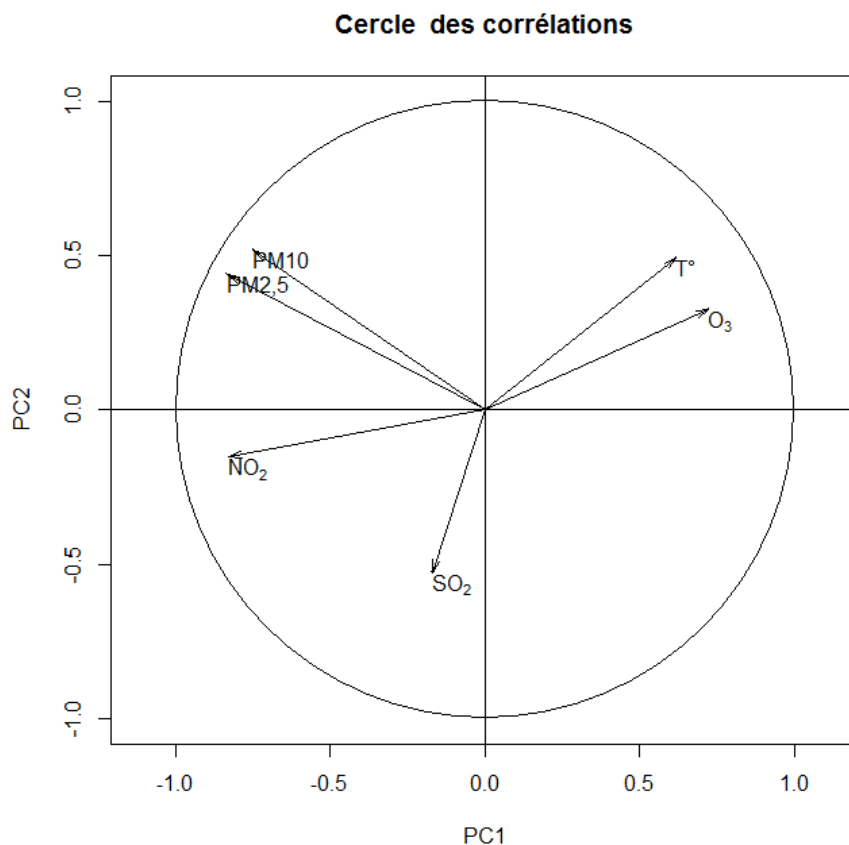


Figure 8 Cercle des corrélations des axes 1 et 2

Les longueurs des flèches représentant les variables sont grandes. On peut dire qu'il y a une bonne représentation des variables par les axes. Le cosinus de l'angle formé par deux flèches représente le coefficient de corrélation linéaire entre les deux variables en question. Ainsi, l'O₃ et la température d'une part, et les PM_{2,5} et PM₁₀ voire le NO₂ d'autre part, pointent vers la même direction, il existe donc une corrélation positive respectivement entre ces variables. De plus, ces deux groupes de variables ont des flèches qui pointent dans des directions opposées, il y aurait donc une corrélation négative entre ces deux groupes de variables. La flèche représentant le SO₂ forme approximativement un angle droit avec les autres variables, elle ne leur sont donc pas corrélée. On sera prudent sur ces interprétations graphiques puisque ici, seul un plan est représenté (les deux premiers axes de l'ACP). Cette visualisation graphique faite, on peut calculer les coefficients de corrélations entre les polluants.

1.c.ii) Analyse des corrélations de Spearman

Les coefficients de corrélation linéaire de Spearman entre les variables étudiées deux à deux (le jour de l'ACHH) sont indiqués numériquement dans le tableau 21 et par classe dans le tableau 22. Toutes les p-values de comparaison par rapport à la valeur nulle sont inférieures à 0,001.

Les PM_{2,5} et PM₁₀ sont fortement corrélés (coefficient de corrélation de Spearman $r_s=0,71$). On n'emploiera pas un modèle qui utilise simultanément ces deux variables au risque d'un effet de surajustement. Une corrélation modérée est observée entre les PM_{2,5}, NO₂ et O₃ (r_s positif de 0,60, et négatif de -0,44 respectivement), entre les PM₁₀ et le NO₂ (r_s positif de 0,49) et entre le NO₂ et l'O₃ (r_s négatif de -0,59). Les modèles multi-polluants seront donc composés des PM_{2,5}, NO₂ et O₃ ou des PM₁₀, NO₂ et O₃.

Tableau 21 Corrélation entre les variables

	PM2,5	PM10	NO ₂	O ₃	SO ₂	T°
PM2,5	1,00	0,71	0,60	-0,44	0,19	-0,29
PM10	0,71	1,00	0,49	-0,24	0,18	-0,19
NO ₂	0,60	0,49	1,00	-0,59	0,27	-0,48
O ₃	-0,44	-0,24	-0,59	1,00	-0,11	0,45
SO ₂	0,19	0,18	0,27	-0,11	1,00	-0,14
T°	-0,29	-0,19	-0,48	0,45	-0,14	1,00

Tableau 22 Corrélation par classes entre les variables

	[-1;-0,6[[-0,6;-0,4]]-0,4;0]]0;+0,4[[+0,4;+0,6]] +0,6;+1]
PM2,5	-	O ₃	T°	SO ₂	NO ₂	PM10
PM10	-	-	O ₃ T°	SO ₂	NO ₂	PM2,5
NO ₂	-	O ₃ T°	-	SO ₂	PM2,5 PM10	
O ₃	-	PM2,5 NO ₂	PM10 SO ₂	-	T°	-
SO ₂	-	-	O ₃ T°	PM2,5 PM10 NO ₂	-	-
T°	-	NO ₂	PM2,5 PM10 SO ₂	-	O ₃	-

1.d. Analyse des polluants en fonction des périodes vacances et scolaires

Les figures 9 à 13 représentant les moyennes des concentrations en polluant en fonction des périodes de vacances et scolaires concernent seulement la zone géographique Tourcoing dans laquelle on trouve le plus grand nombre d'ACHH mais le même comportement des polluants est retrouvé pour les autres zones géographiques. Pour rappel, les périodes V1 à V6 correspondent aux vacances et S1 à S5 aux périodes scolaires. La p-value reportée à côté de la moyenne vacances pour le polluant est celle obtenue avec le test de Student de la comparaison de la moyenne du polluant entre la période scolaire et vacances en général. Globalement, la concentration moyenne des polluants est significativement plus élevée en période scolaire qu'en période de vacances, excepté pour l'O₃ pour lequel on observe une concentration moyenne plus élevée en période de vacances.

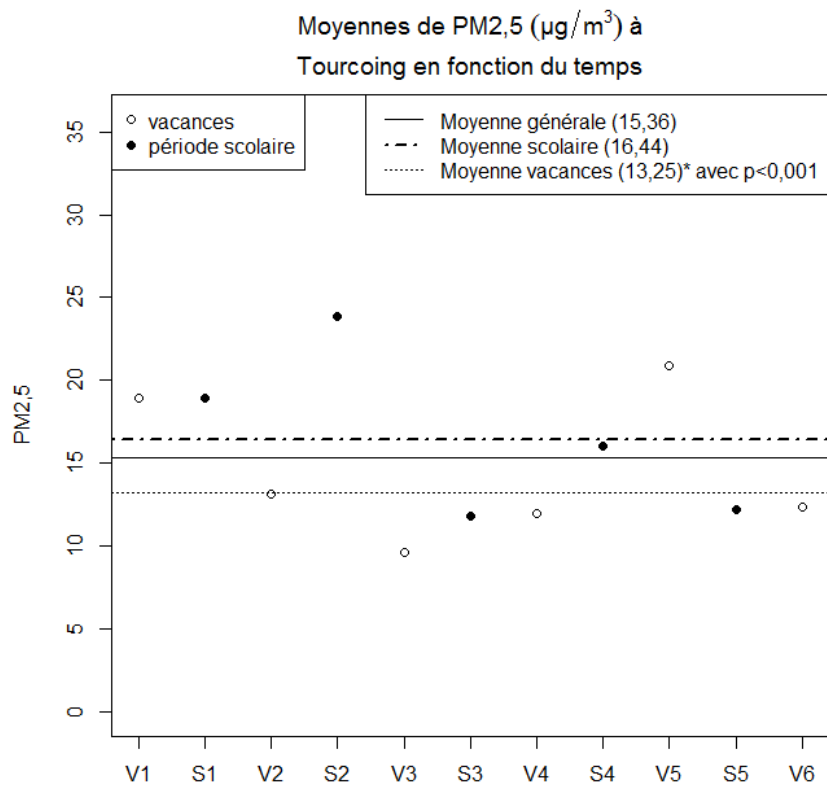


Figure 9 Moyennes des PM2,5 en fonction du temps

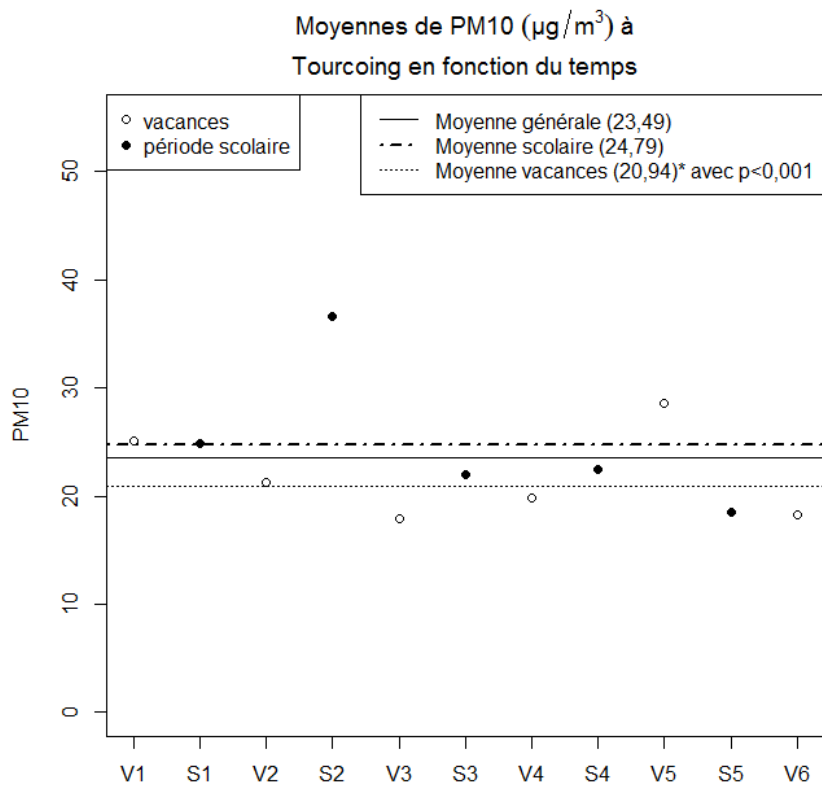


Figure 10 Moyennes des PM10 en fonction du temps

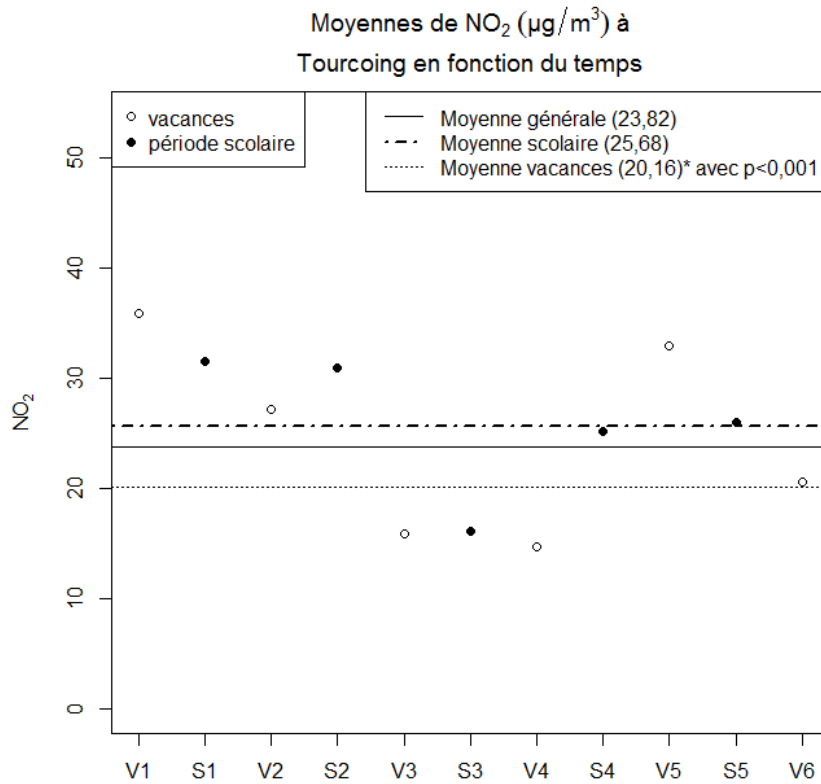


Figure 11 Moyennes du NO₂ en fonction du temps

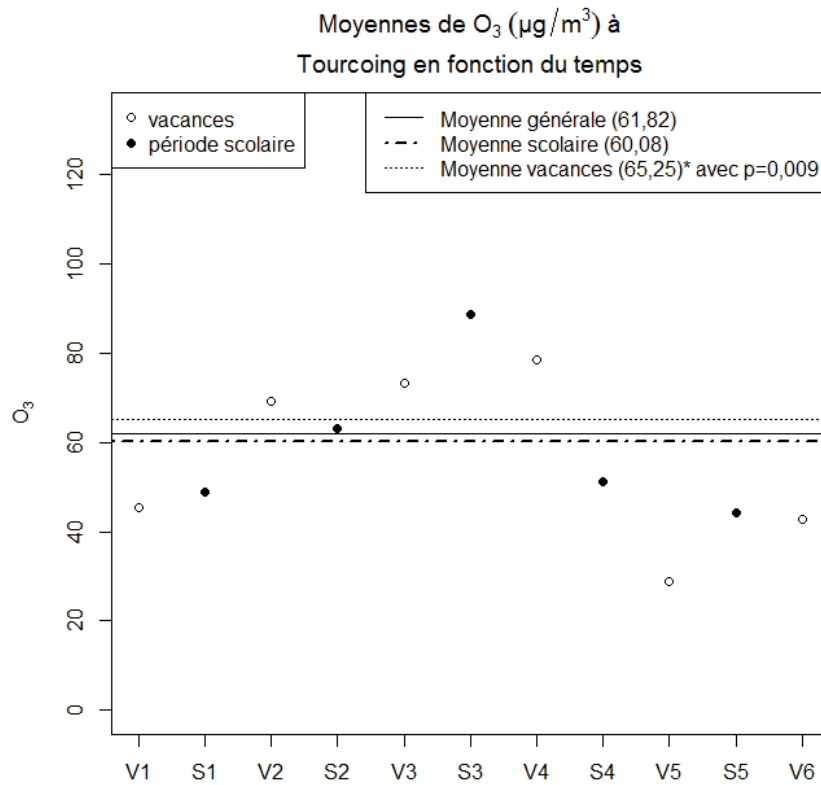


Figure 12 Moyennes de l'O₃ en fonction du temps

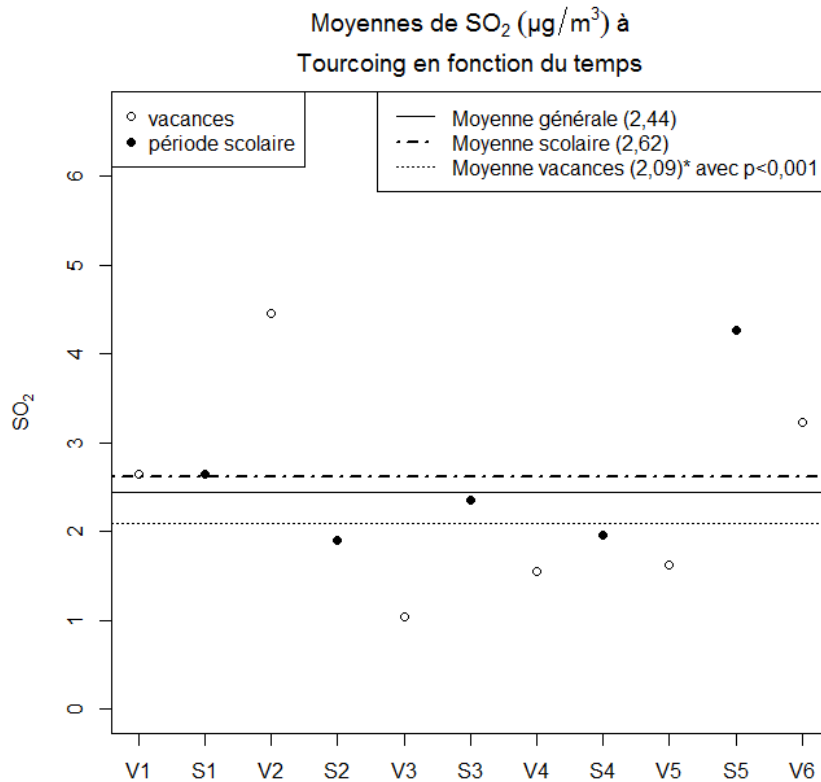


Figure 13 Moyennes du SO₂ en fonction du temps

2. Analyse descriptive des ACHH

Sur les 1408 ACHH collectés ont été exclus 369 cas (dont 143 de cause traumatique, 56 d'aspiration pulmonaire, 31 d'intoxication, 5 de noyade et 134 cas pour lesquels le lieu de l'ACHH était différent de la ville de résidence du patient).

Les 1039 ACHH inclus pour l'analyse en RLC étaient pour 624 d'entre eux (60%) des hommes, l'âge moyen était de 69 ans avec un écart-type de 17 ans. Le tableau 23 décrit les ACHH en sous-groupes de sexe (SexM et SexF), âge, de cause cardiaque (Ccard), respiratoire (Cresp) et terrain cardiovasculaire (Tcv), respiratoire (Tresp) et diabétique (Tdiab). Les tableaux 24 et 25 donnent les effectifs en sous-groupes croisés deux à deux.

Tableau 23 Effectifs des ACHH en sous-groupes

Total	1039 (100%)
Hommes (SexM)	624 (60%)
Femmes (SexF)	415 (40%)
Âge [50-75]	482 (46%)
Âge >75	423 (41%)
Cause cardiaque (Ccard)	544 (52%)
Cause respiratoire (Cresp)	240 (23%)
Terrain cardiovasculaire (Tcv)	503 (48%)
Terrain respiratoire (Tresp)	210 (20%)
Terrain diabétique (Tdiab)	170 (16%)

Tableau 24 Effectifs (proportions) en sous-groupes croisés 2 à 2 de sexe et âge

		Sexe		Âge		
		SexM	SexF	<50	[50-75]	>75
Âge	<50	89 (0,09)	45 (0,04)			
	[50-75]	320 (0,31)	162 (0,16)			
	>75	215 (0,21)	208 (0,20)			
Ccard	Oui	328 (0,32)	216 (0,21)	53 (0,05)	247 (0,24)	244 (0,23)
	Non	296 (0,28)	199 (0,19)	81 (0,08)	235 (0,23)	179 (0,17)
Cresp	Oui	140 (0,13)	100 (0,10)	31 (0,03)	110 (0,11)	99 (0,10)
	Non	484 (0,47)	315 (0,30)	103 (0,10)	372 (0,36)	324 (0,31)
Tcv	Oui	292 (0,28)	211 (0,20)	28 (0,03)	229 (0,22)	246 (0,24)
	Non	332 (0,32)	204 (0,20)	106 (0,10)	253 (0,24)	177 (0,17)
Tresp	Oui	139 (0,13)	71 (0,07)	18 (0,02)	101 (0,10)	91 (0,09)
	Non	485 (0,47)	344 (0,33)	116 (0,11)	381 (0,37)	332 (0,32)
Tdiab	Oui	93 (0,09)	77 (0,07)	7 (0,01)	89 (0,09)	74 (0,07)
	Non	531 (0,51)	338 (0,33)	127 (0,12)	393 (0,38)	349 (0,34)

Tableau 25 Effectifs (proportions) en sous-groupes croisés 2 à 2

		Ccard		Cresp		Tcv		Tresp		Tdiab	
		Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Sexe	SexM	328 (0,32)	296 (0,28)	140 (0,13)	484 (0,47)	292 (0,28)	332 (0,32)	139 (0,13)	485 (0,47)	93 (0,09)	531 (0,51)
	SexF	216 (0,21)	199 (0,19)	100 (0,10)	315 (0,30)	211 (0,20)	204 (0,20)	71 (0,07)	344 (0,33)	77 (0,07)	338 (0,33)
Âge	<50	53 (0,05)	81 (0,08)	31 (0,03)	103 (0,10)	28 (0,03)	106 (0,10)	18 (0,02)	116 (0,11)	7 (0,01)	127 (0,12)
	[50-75]	247 (0,24)	235 (0,23)	110 (0,11)	372 (0,36)	229 (0,22)	253 (0,24)	101 (0,10)	381 (0,37)	89 (0,09)	393 (0,38)
	>75	244 (0,23)	179 (0,17)	99 (0,10)	324 (0,31)	246 (0,24)	177 (0,17)	91 (0,09)	332 (0,32)	74 (0,07)	349 (0,34)
Ccard	Oui			48 (0,05)	496 (0,48)	315 (0,30)	229 (0,22)	89 (0,09)	455 (0,44)	96 (0,09)	448 (0,43)
	Non			192 (0,18)	303 (0,29)	188 (0,18)	307 (0,30)	121 (0,12)	374 (0,36)	74 (0,07)	421 (0,41)
Cresp	Oui					102 (0,10)	138 (0,13)	99 (0,10)	141 (0,14)	36 (0,03)	204 (0,20)
	Non					401 (0,39)	398 (0,38)	111 (0,11)	688 (0,66)	134 (0,13)	665 (0,64)
Tcv	Oui							146 (0,14)	357 (0,34)	129 (0,12)	374 (0,36)
	Non							64 (0,06)	472 (0,45)	41 (0,04)	495 (0,48)
Tresp	Oui									46 (0,04)	164 (0,16)
	Non									124 (0,12)	705 (0,68)

Des tests du khi-deux pour tester l'association entre les variables deux à deux donnent les p-values rapportées dans le tableau 26. Les sous-groupes utilisés pour l'âge sont les tranches « [50-75] » et « >75 » ans. On voit une association significative au seuil de 5% entre le sexe et l'âge ; l'âge et le terrain cardiovasculaire ; la cause cardiaque de l'arrêt et la cause respiratoire, le terrain cardiovasculaire, le terrain respiratoire ; le terrain cardiovasculaire et le terrain respiratoire, le terrain diabétique ; le terrain respiratoire et le terrain diabétique.

Tableau 26 P-values des tests du khi-deux des sous-groupes

	Âge	Ccard	Cresp	Tcv	Tresp	Tdiab
Sexe	p<0,001	p=0,921	p=0,584	p=0,224	p=0,051	p=0,141
Âge		p=0,061	p=0,898	p=0,002	p=0,902	p=0,770
Ccard			p<0,001	p<0,001	p=0,002	p=0,276
Cresp				p=0,044	p<0,001	p=0,582
Tcv					p<0,001	p<0,001
Tresp						p=0,020

Pour les méthodes MAGM et McNemar, les nombres de JZG avec ACHH collectés sur les stations RéAC de recueil exhaustif Roubaix et Valenciennes se répartissent dans les zones géographiques « polluant » de la façon décrite dans le tableau 27.

Tableau 27 Répartition des JZG avec ACHH selon les zones géographiques

	JZG Station RéAC Roubaix	JZG Station RéAC Valenciennes
Armentières	0	0
Béthune Stade	0	0
Calais Berthelot	0	0
Calais Parmentier	0	0
Cambrai	0	3
Denain	0	59
Lens Stade	0	0
Lille Fives	6	1
Malo-les-Bains	0	0
Marcq-en-Baroeul	7	0
Maubeuge	0	2
Saint-Pol-sur-Mer	0	0
Saint-Omer	0	0
Tourcoing	102	0
Valenciennes Acacias	0	93

La zone géographique qui concentre la majorité des JZG avec ACHH est Tourcoing pour la station RéAC Roubaix (102 JZG) et Valenciennes Acacias pour la station RéAC Valenciennes (93 JZG) correspondant à un total de 195 JZG avec ACHH (247 ACHH) sur lesquels ont été effectuées les analyses par MAGM et McNemar. Ces données se répartissent dans les sous-groupes de la façon décrite dans le tableau 28. Les JZG avec ACHH en période scolaire sont distribués dans les différents sous-groupes comme indiqué dans la figure 14.

Tableau 28 Distribution des ACHH et JZG avec ACHH parmi les sous-groupes

	Nombre d'ACHH	Nombre de JZG
Total	247	195
SexM	130	111
SexF	49	48
Âge [50-75]	109	100
Âge >75	110	98
Ccard	138	117
Cresp	109	103
Tcv	115	105
Tresp	45	42
Tdiab	43	37

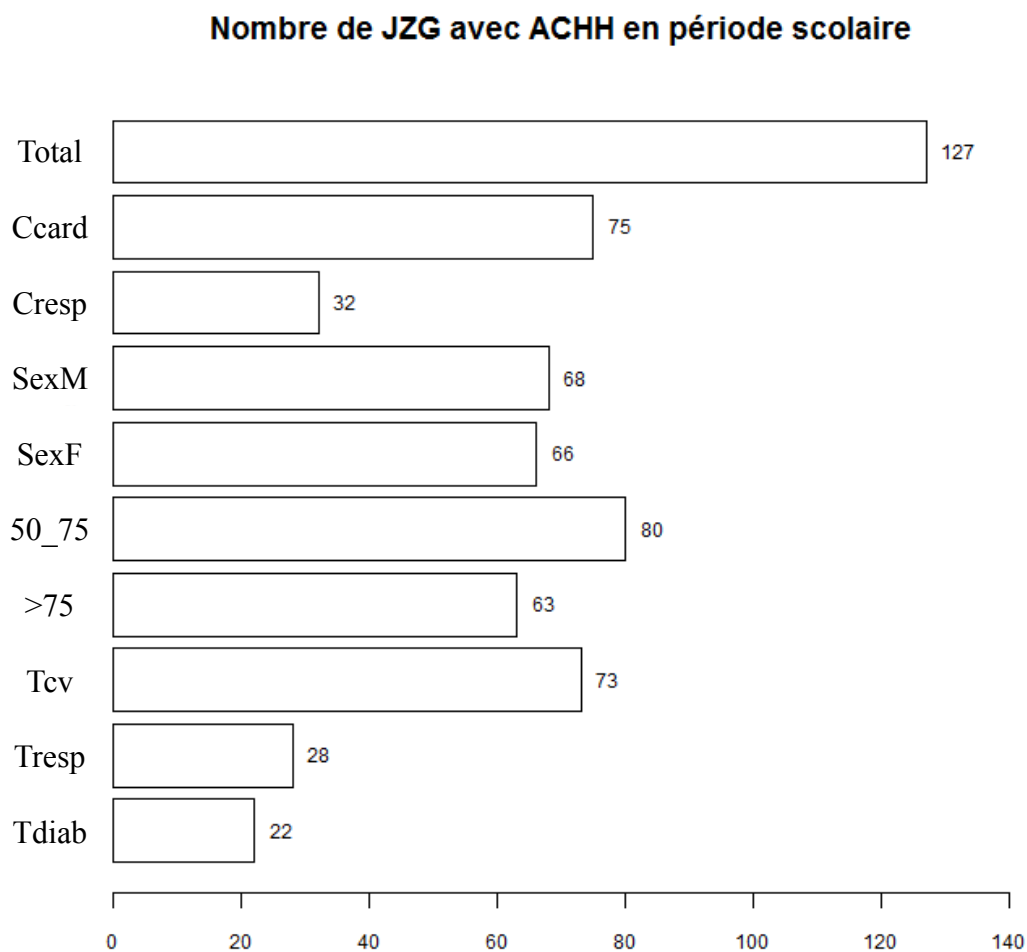


Figure 14 Distribution des JZG avec ACHH parmi les sous-groupes

3. Analyse de la relation entre les niveaux de polluants et la survenue d'ACHH

Les graphes qui vont suivre présentent les résultats significatifs avec sur l'axe vertical le délai concerné, et sur l'axe horizontal le sous-groupe concerné tout au long de l'année (noté « an » et représenté par un point plein) ou en période scolaire (noté « scol », et représenté par un astérisque). Les méthodes précisées au dessus du symbole sont la méthode en RLC (notée 1), la méthode en MAGM (notée 2) et la méthode par le test exact de McNemar (notée 3). Le numéro de la méthode est suivi entre parenthèses par un « + » si l'association est positive (avec le quartile concerné pour la méthode 3), est un « - » si elle est négative. Enfin, la p-value reportée est celle trouvée en RLC et sera suivie d'une étoile si l'association reste significative en analyse multi-polluants. Les commentaires suivent la représentation de l'ensemble des graphiques.

PM2,5 et arrêts cardiaques en RLC

Délais horaires significatifs en fonction des sous-groupes

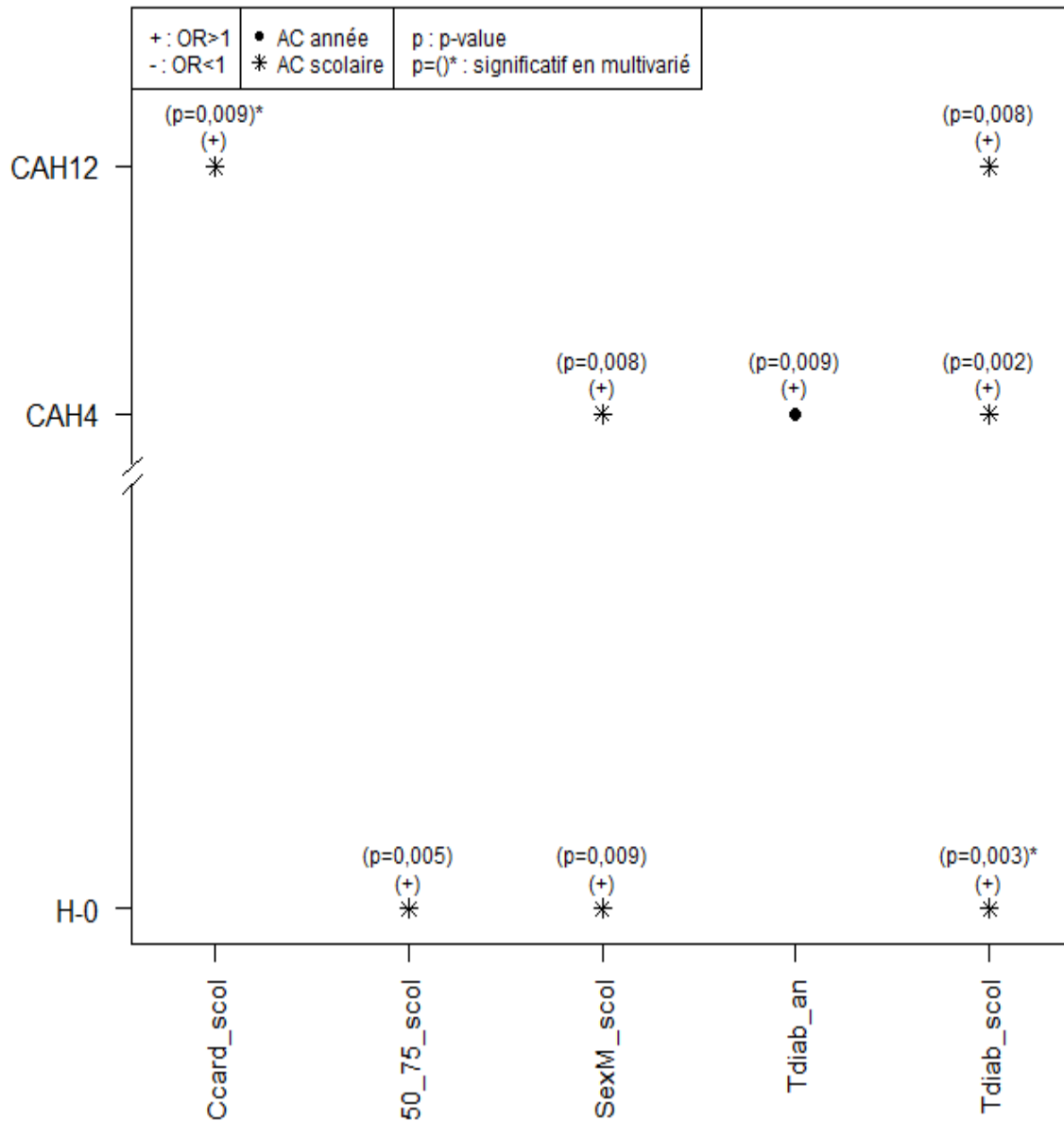


Figure 15 PM2,5 et ACHH : délais horaires

PM2,5 et arrêts cardiaques

Délais significatifs en fonction des sous-groupes

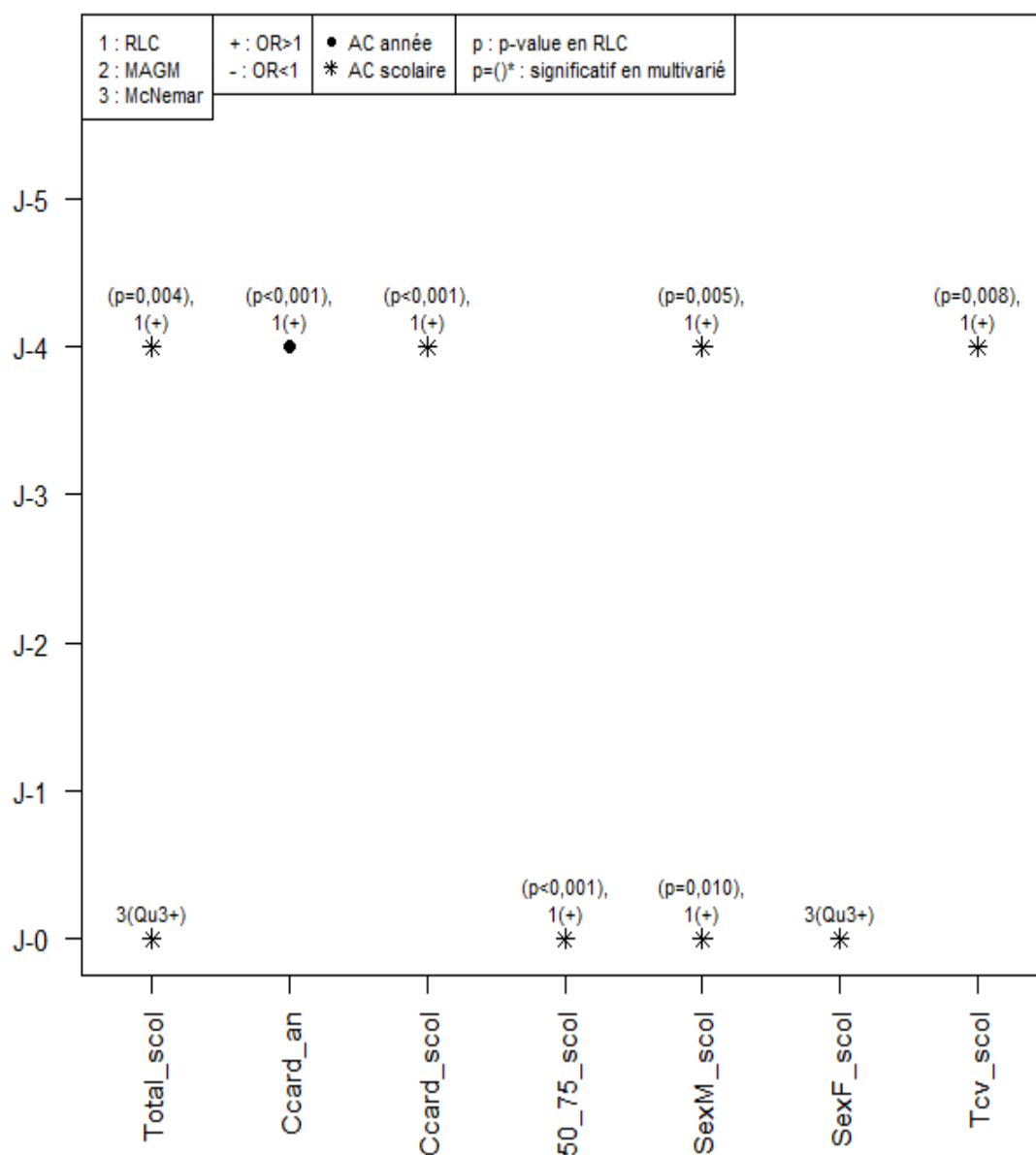


Figure 16 PM2,5 et ACHH : délais journaliers non cumulés

PM10 et arrêts cardiaques en RLC

Délais horaires significatifs en fonction des sous-groupes

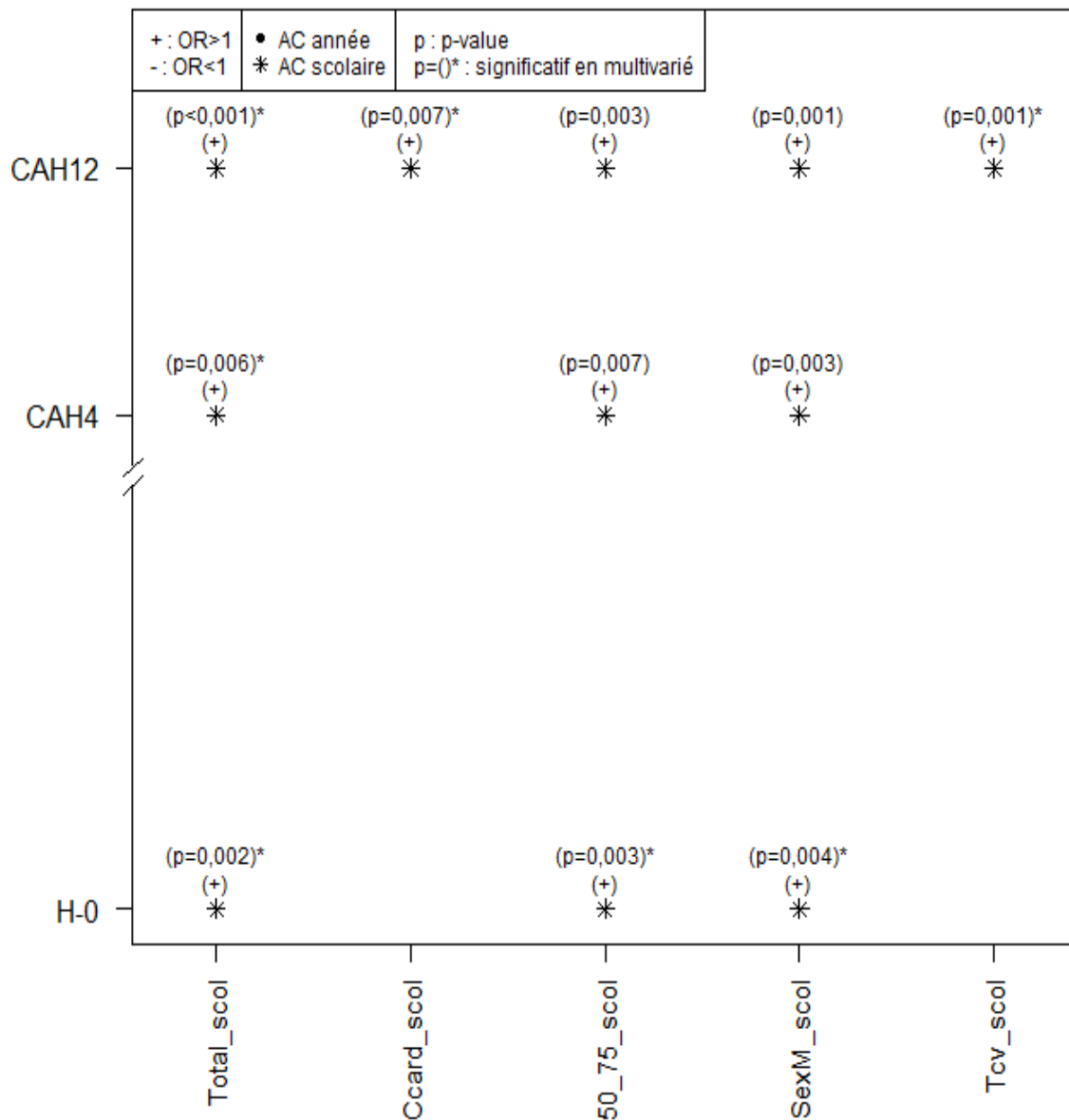


Figure 17 PM10 et ACHH : délais horaires

PM10 et arrêts cardiaques

Délais significatifs en fonction des sous-groupes

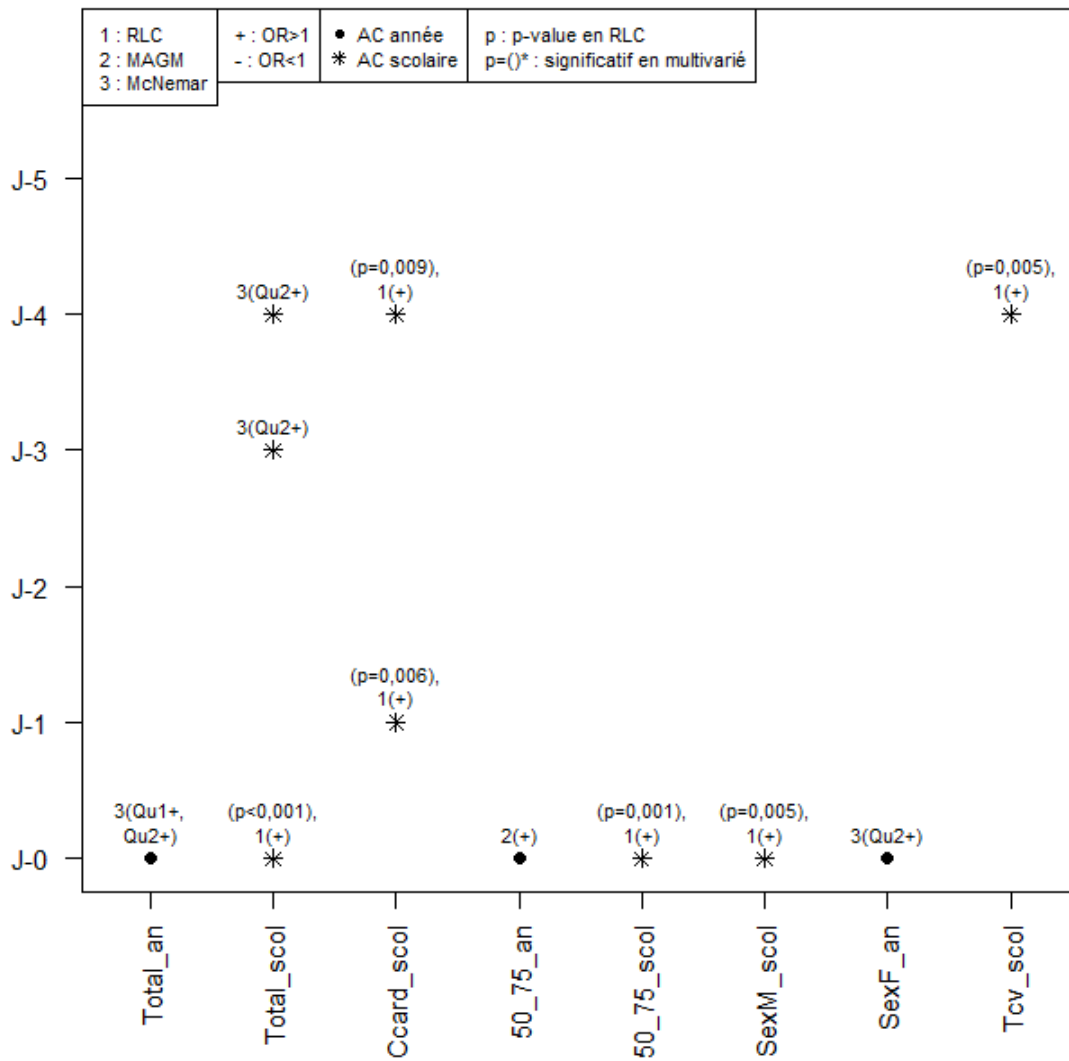


Figure 18 PM10 et ACHH : délais journaliers non cumulés

NO₂ et arrêts cardiaques en RLC

Délais horaires significatifs en fonction des sous-groupes

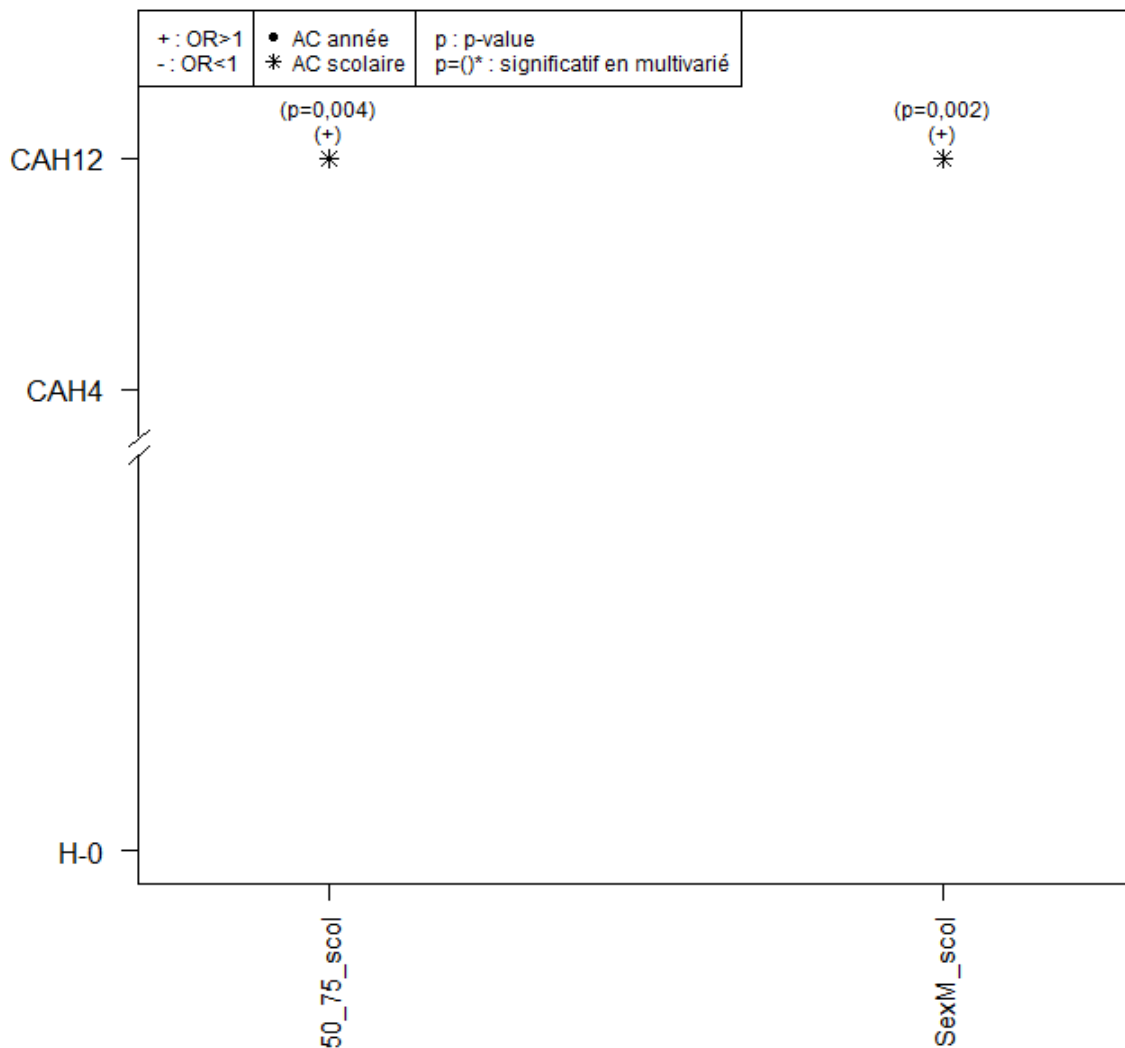


Figure 19 NO₂ et ACHH : délais horaires

NO₂ et arrêts cardiaques

Délais significatifs en fonction des sous-groupes

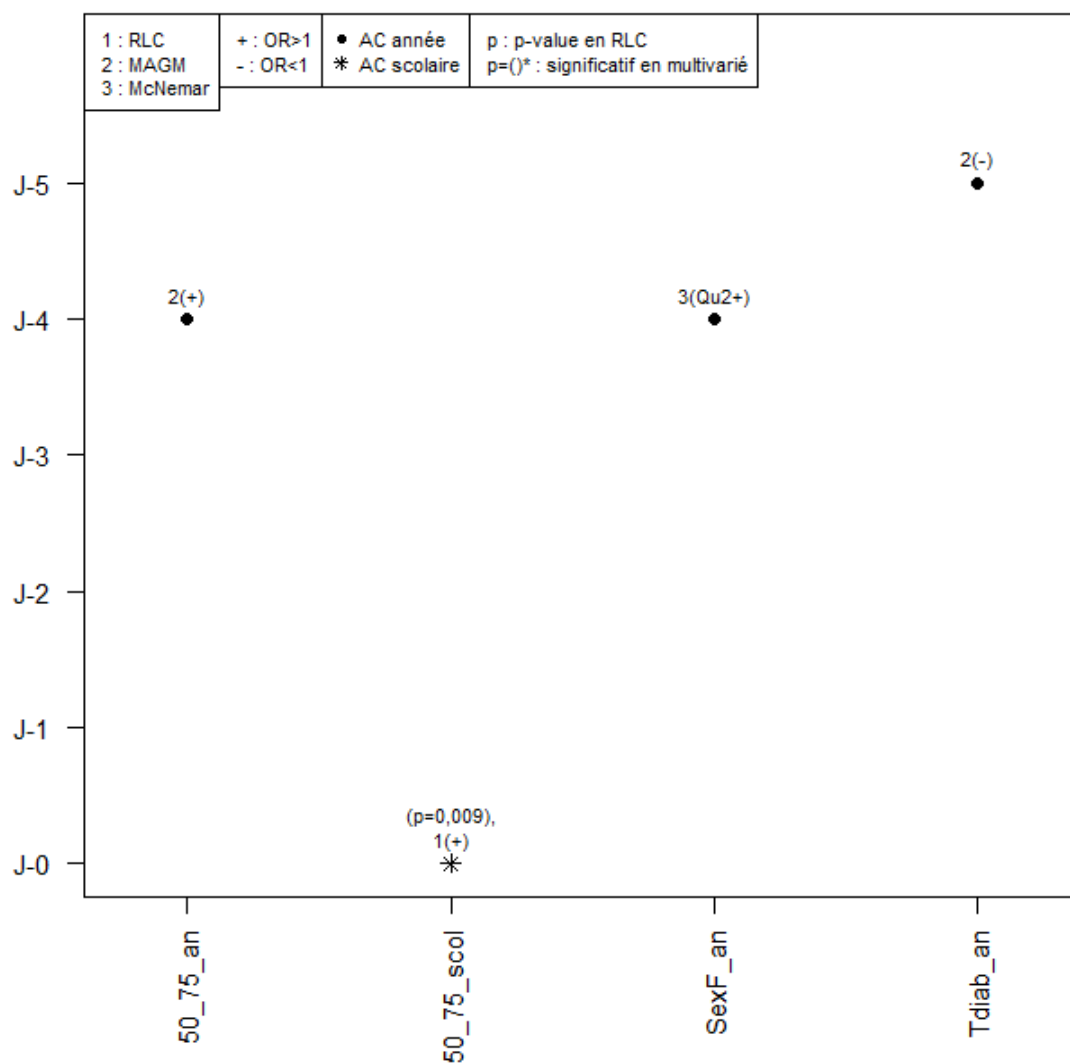


Figure 20 NO₂ et ACHH : délais journaliers non cumulés

NO₂ et arrêts cardiaques en RLC

Délais journaliers cumulés significatifs en fonction des sous-groupes

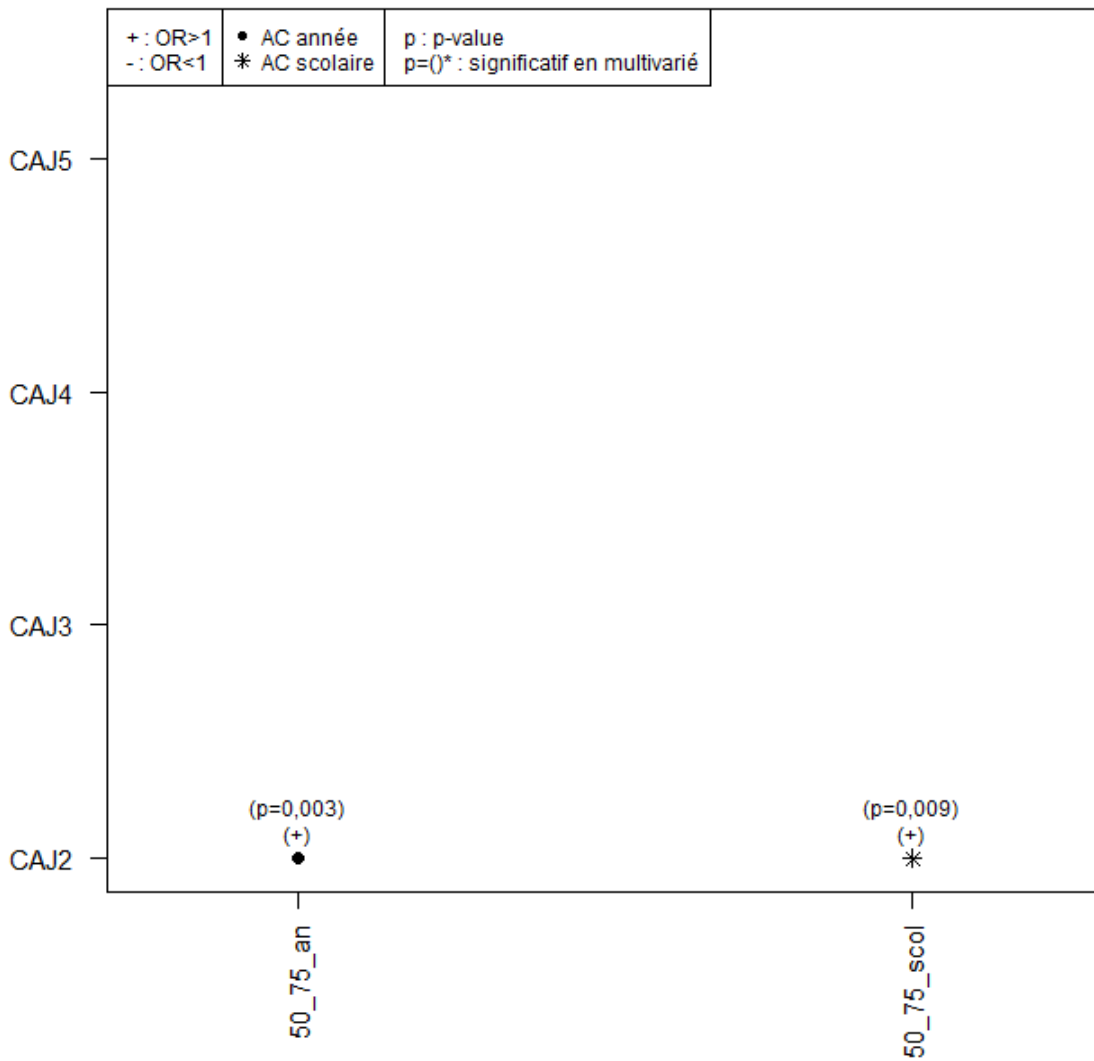


Figure 21 NO₂ et ACHH : délais journaliers cumulés

O₃ et arrêts cardiaques

Délais significatifs en fonction des sous-groupes

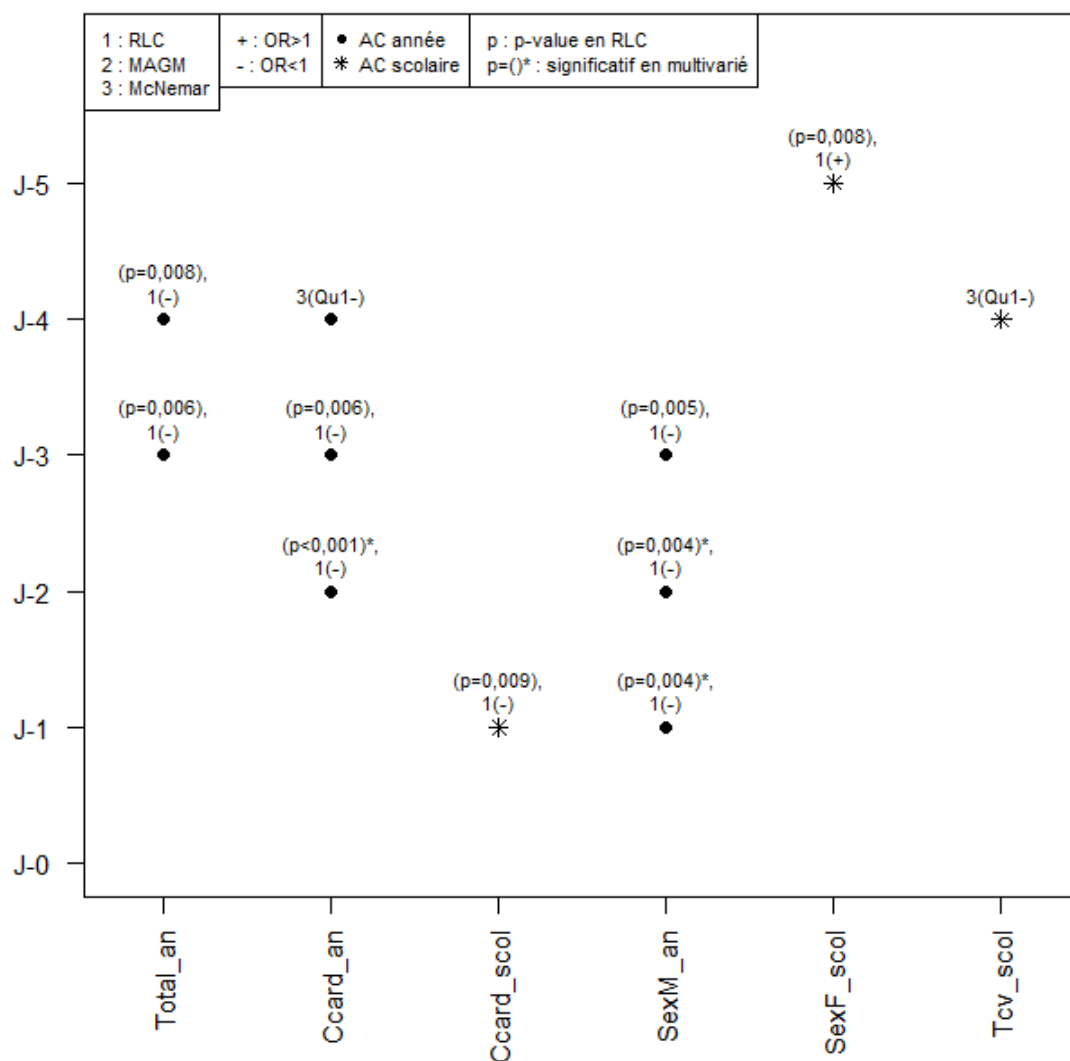


Figure 22 O₃ et ACHH : délais journaliers non cumulés

O₃ et arrêts cardiaques en RLC

Délais journaliers cumulés significatifs en fonction des sous-groupes

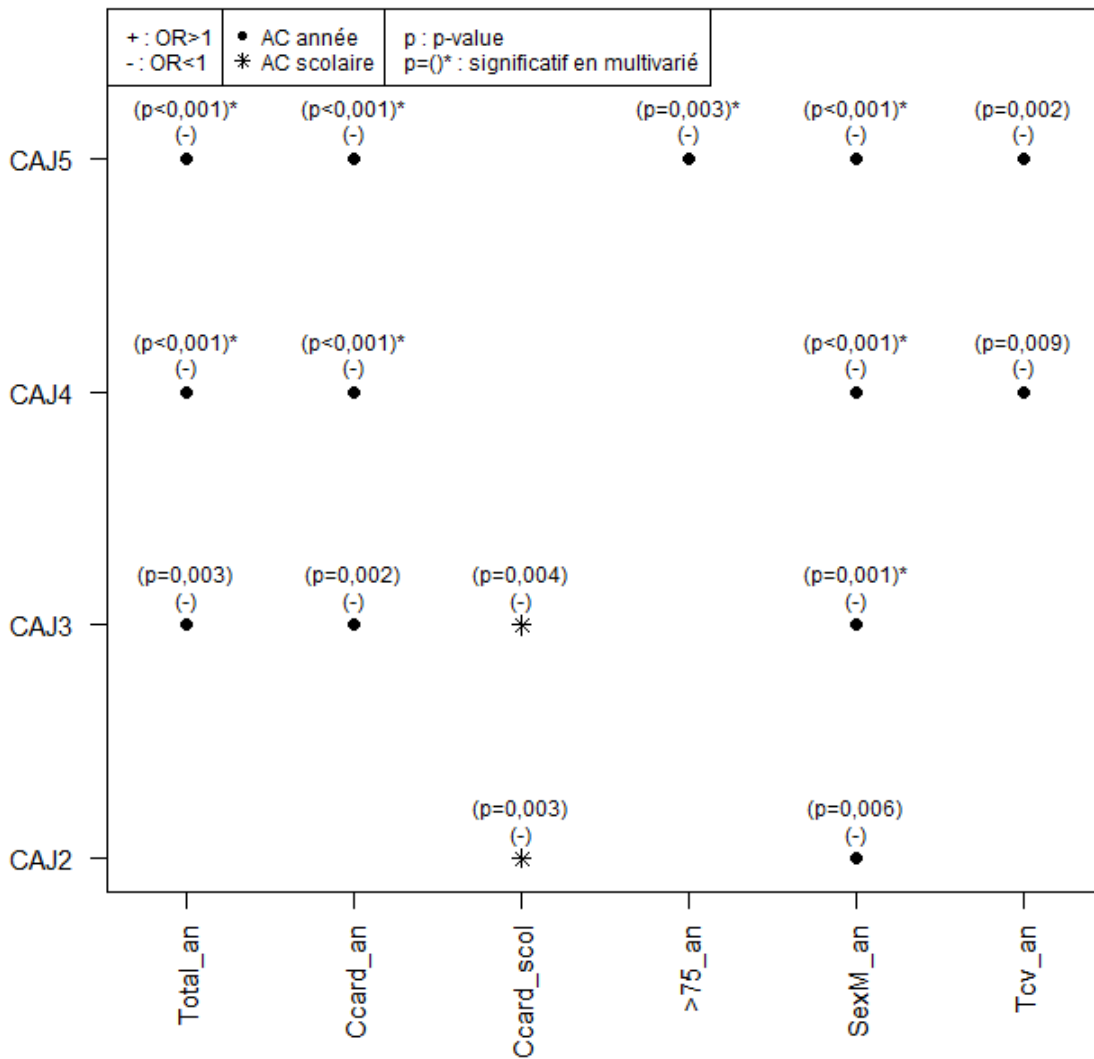


Figure 23 O₃ et ACHH : délais journaliers cumulés

SO₂ et arrêts cardiaques

Délais significatifs en fonction des sous-groupes

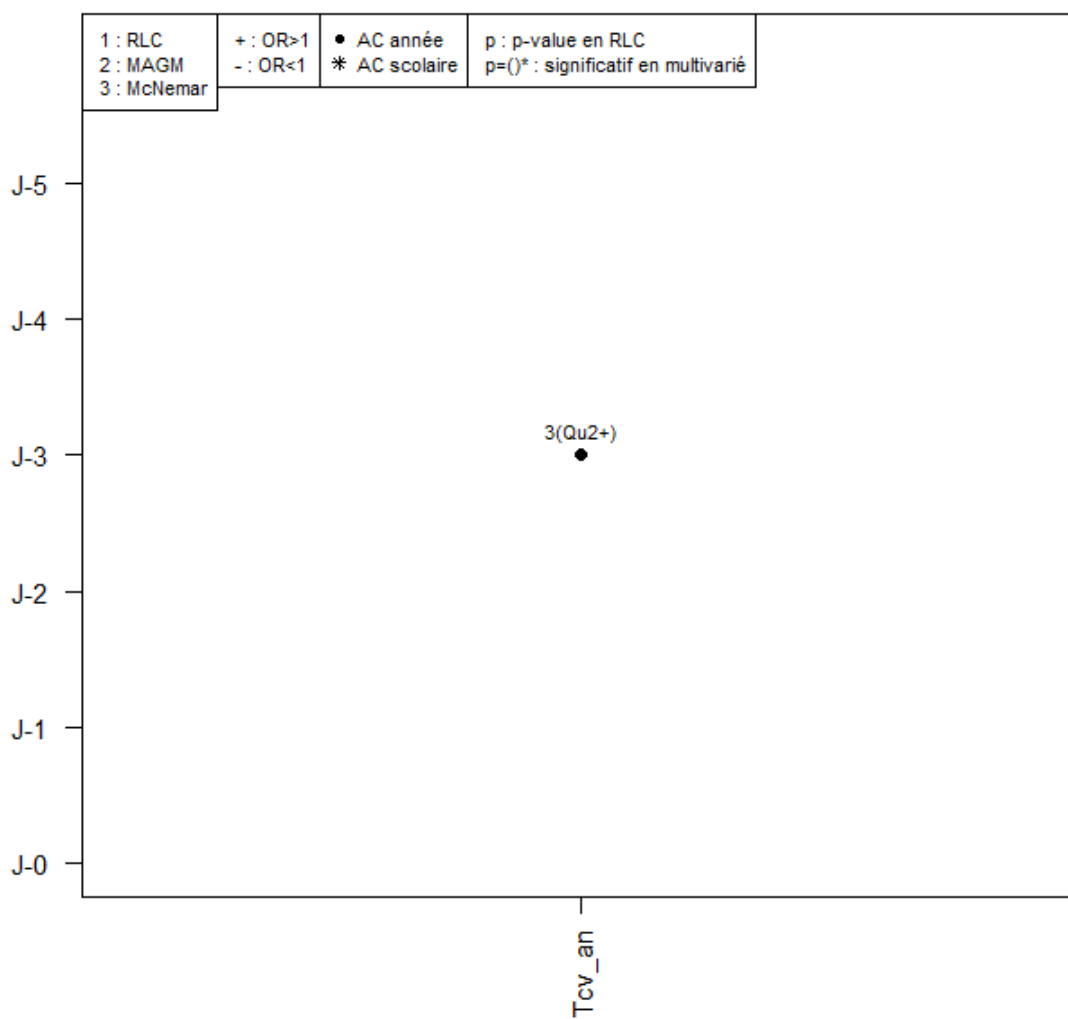


Figure 24 SO₂ et ACHH : délais journaliers non cumulés

SO₂ et arrêts cardiaques en RLC

Délais journaliers cumulés significatifs en fonction des sous-groupes

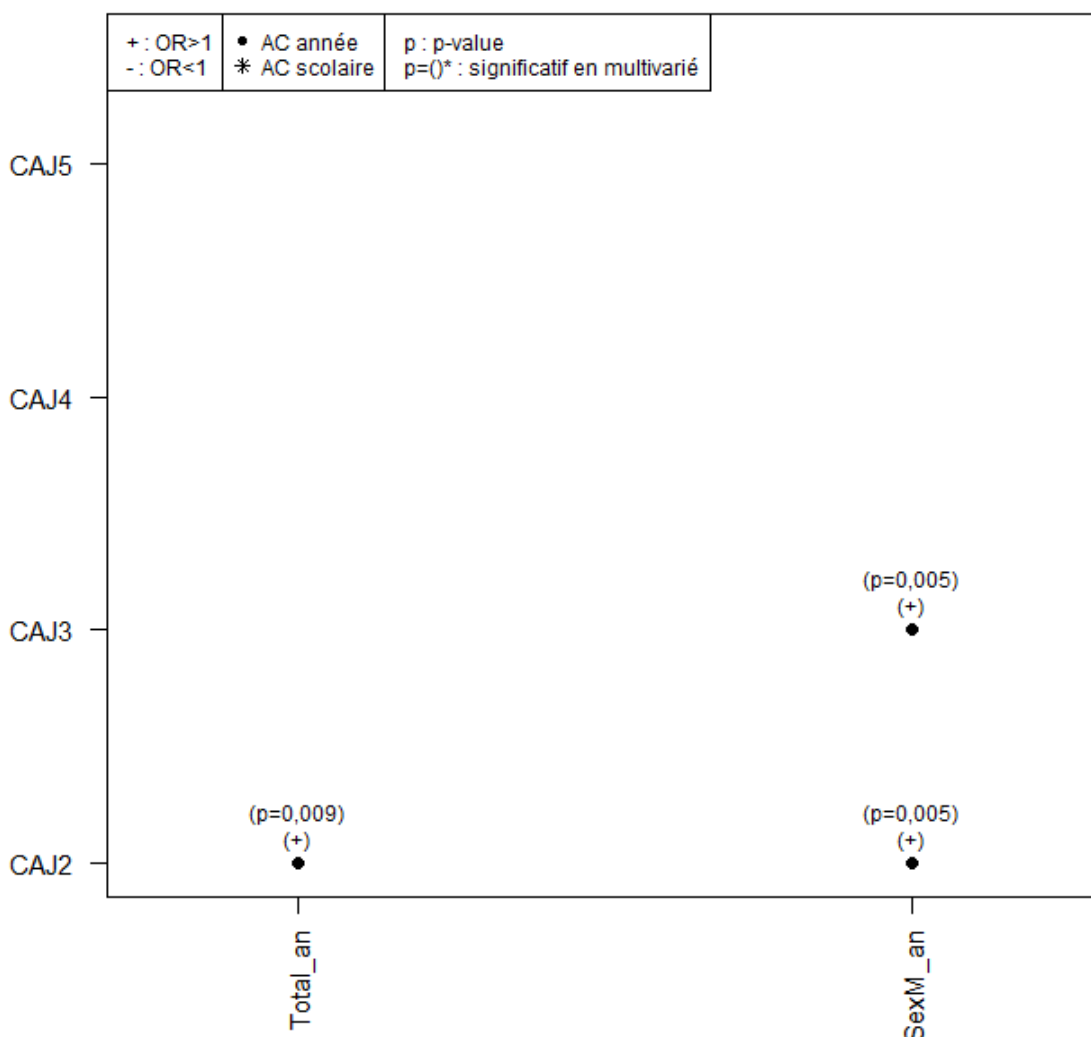


Figure 25 SO₂ et ACHH : délais journaliers cumulés

3.a. PM_{2,5} et ACHH

Les figures 15 et 16 correspondent à ce paragraphe.

Pour l'analyse en RLC les PM_{2,5} apparaissent en association significative, pour les ACHH en période scolaire :

- au délai J-4 (OR=1,15 [1,05;1,27] (p=0,004))
- chez les hommes, à :
 - H-0 (OR=1,21 [1,05;1,39] (p=0,009))
 - CAH4 (OR=1,21 [1,05;1,40] (p=0,008))
 - J-0 (OR=1,18 [1,04;1,33] (p=0,010))
 - J-4 (OR=1,20 [1,06;1,36] (p=0,005))
- chez les 50-75 ans, à :
 - H-0 (OR=1,25 [1,07;1,47] (p=0,005))
 - J-0 (OR=1,27 [1,10;1,47] (p<0.001))
- pour les ACHH de cause cardiaque, à :

- CAH12 (OR=1,28 [1,06;1,54] (p=0,009)), également significative en multi-polluants (OR=1,44 [1,11;1,86] (p=0,006))
- J-4 (OR=1,26 [1,11;1,44] (p<0.001))
- pour les ACHH avec terrain cardiovasculaire, à :
 - J-4 (OR=1,19 [1,05;1,36] (p=0,008))
- pour les ACHH avec terrain diabétique :
 - à H-0 (OR=1,46 [1,14;1,89] (p=0,003)), également significative en multi-polluants (OR=1,50 [1,12;2,01] (p=0,007))
 - CAH4 (OR=1,55 [1,18;2,04] (p=0,002))
 - CAH12 (OR=1,49 [1,11;2,00] (p=0,008)).

Et pour les ACHH au cours de l'année :

- pour les ACHH de cause cardiaque, à :
 - J-4 (OR=1,24 [1,10;1,39] (p<0.001))
- pour les ACHH avec terrain diabétique :
 - à CAH4 (OR=1,31 [1,07;1,61] (p=0,009)).

Pour l'analyse par le test exact de McNemar, les PM_{2,5} apparaissent en association significative, pour les ACHH en période scolaire :

- pour l'ensemble des ACHH, à :
 - J-0 :
 - en utilisant comme seuil le 3^e quartile (OR=2,50 [1,31;5,03] (p=0,004))
- chez les femmes, à :
 - J-0 :
 - en utilisant comme seuil le 3^e quartile (OR=3,33 [1,29;10,14] (p=0,009)).

3.b. PM₁₀ et ACHH

Les graphiques 17 et 18 correspondent à ce paragraphe.

Pour l'analyse en RLC les PM₁₀ apparaissent en association significative, pour les ACHH en période scolaire :

- pour l'ensemble des ACHH au délai :
 - H-0 (OR=1,21 [1,07;1,37] (p=0,002)) et en multi-polluants (OR=1,25 [1,08;1,44] (p=0,003))
 - CAH4 (OR=1,20 [1,05;1,37] (p=0,006)) et en multi-polluants (OR=1,24 [1,07;1,45] (p=0,006))
 - CAH12 (OR=1,33 [1,15;1,55] (p<0.001)) et en multi-polluants (OR=1,38 [1,15;1,66] (p<0.001))
 - J-0 (OR=1,22 [1,09;1,36] (p<0.001))
- chez les hommes, à :
 - H-0 (OR=1,25 [1,08;1,46] (p=0,004)) et en multi-polluants (OR=1,27 [1,07;1,51] (p=0,007))
 - CAH4 (OR=1,27 [1,08;1,49] (p=0,003))
 - CAH12 (OR=1,34 [1,12;1,61] (p=0,001))
 - J-0 (OR=1,23 [1,06;1,42] (p=0,005))
- chez les 50-75 ans, à :
 - H-0 (OR=1,32 [1,10;1,58] (p=0,003)) et en multi-polluants (OR=1,33 [1,09;1,63] (p=0,006))

- CAH4 (OR=1,30 [1,07;1,57] (p=0,007))
- CAH12 (OR=1,40 [1,12;1,75] (p=0,003))
- J-0 (OR=1,33 [1,12;1,59] (p=0,001))
- pour les ACHH de cause cardiaque, à :
 - CAH12 (OR=1,36 [1,08;1,69] (p=0,007)), et en multi-polluants (OR=1,46 [1,09;1,94] (p=0,010))
 - J-1 (OR=1,26 [1,07;1,49] (p=0,006))
 - J-4 (OR=1,25 [1,06;1,47] (p=0,009))
- pour les ACHH avec terrain cardiovasculaire, à :
 - CAH12 (OR=1,39 [1,14;1,70] (p=0,001)), et en multi-polluants (OR=1,48 [1,15;1,90] (p=0,003))
 - J-4 (OR=1,25 [1,07;1,45] (p=0,005)).

Pour l'analyse en MAGM, les PM10 apparaissent en association significative, pour les ACHH au cours de l'année :

- chez les 50-75 ans, à :
 - J-0 (1,25 [1,08;1,45] (p=0,003)).

Pour l'analyse par le test exact de McNemar, les PM10 apparaissent en association significative, pour les ACHH en période scolaire :

- pour l'ensemble des ACHH, à :
 - J-3 :
 - en utilisant comme seuil le 2^e quartile (OR=2,60 [1,40;5,08] (p=0,001))
 - J-4 :
 - en utilisant comme seuil le 2^e quartile (2,71 [1,44;5,42] (p=0,001)).

Et pour les ACHH au cours de l'année :

- pour l'ensemble des ACHH, à :
 - J-0 :
 - en utilisant comme seuil le 1^{er} quartile (OR=2,27 [1,20;4,48] (p=0,009))
 - en utilisant comme seuil le 2^e quartile (OR=2,00 [1,25;3,27] (p=0,003))
- chez les femmes, à :
 - J-0 :
 - en utilisant comme seuil le 2^e quartile (OR=2,92 [1,48;6,17] (p=0,001))

3.c. NO₂ et ACHH

Les graphiques 19, 20 et 21 correspondent à ce paragraphe.

Pour l'analyse en RLC le NO₂ apparait en association significative, pour les ACHH en période scolaire :

- chez les hommes, à :
 - CAH12 (OR=1,68 [1,20;2,35] (p=0,002))
- chez les 50-75 ans, à :
 - CAH12 (OR=1,79 [1,20;2,67] (p=0,004))
 - J-0 (OR=1,53 [1,11;2,11] (p=0,009))
 - CAJ2 (OR=1,66 [1,13;2,42] (p=0,009)).

Et pour les ACHH au cours de l'année :

- chez les 50-75 ans, à :

- CAJ2 (OR=1,66 [1,19;2,31] (p=0,003)).

Pour l'analyse en MAGM, le NO₂ apparaît en association significative, pour les ACHH au cours de l'année :

- chez les 50-75 ans, à :
 - J-4 (1,45 [1,10;1,91] (p=0,009))
- pour les ACHH avec terrain diabétique, à
 - J-5 (OR=0,44 [0,25;0,78] (p=0,005)) (association négative).

Pour l'analyse par le test exact de McNemar, le NO₂ apparaît en association significative, pour les ACHH au cours de l'année :

- chez les femmes, à :
 - J-4 :
 - en utilisant comme seuil le 2^e quartile (OR=3,83 [1,52;11,51] (p=0,002)).

3.d. O₃ et ACHH

Les graphiques 22 et 23 correspondent à ce paragraphe.

Pour l'analyse en RLC le O₃ apparaît en association significative, pour les ACHH en période scolaire :

- chez les femmes, à :
 - J-5 (OR=1,53 [1,12;2,11] (p=0,008))
- pour les ACHH de cause cardiaque, à :
 - J-1 (OR=0,69 [0,53;0,91] (p=0,009))
 - CAJ2 (OR=0,60 [0,43;0,84] (p=0,003))
 - CAJ3 (OR=0,57 [0,39;0,84] (p=0,004)).

Et pour les ACHH au cours de l'année :

- pour l'ensemble des ACHH, à :
 - J-3 (OR=0,81 [0,69;0,94] (p=0,006))
 - J-4 (OR=0,81 [0,69;0,95] (p=0,008))
 - CAJ3 (OR=0,72 [0,57;0,90] (p=0,003))
 - CAJ4 (OR=0,65 [0,51;0,83] (p<0.001)) et en multi-polluants (OR=0,61 [0,44;0,85] (p=0,003))
 - CAJ5 (OR=0,59 [0,46;0,77] (p<0.001)) et en multi-polluants (OR=0,53 [0,37;0,76] (p<0.001))
- chez les hommes, à :
 - J-1 (OR=0,74 [0,60;0,91] (p=0,004)) et en multi-polluants (OR=0,71 [0,55;0,91] (p=0,008))
 - J-2 (OR=0,74 [0,61;0,91] (p=0,004)) et en multi-polluants (OR=0,67 [0,52;0,87] (p=0,002))
 - J-3 (OR=0,75 [0,61;0,92] (p=0,005))
 - CAJ2 (OR=0,70 [0,54;0,90] (p=0,006))
 - CAJ3 (OR=0,61 [0,46;0,82] (p=0,001)) et en multi-polluants (OR=0,58 [0,39;0,86] (p=0,006))
 - CAJ4 (OR=0,55 [0,40;0,76] (p<0.001)) et en multi-polluants (OR=0,53 [0,34;0,81] (p=0,003))
 - CAJ5 (OR=0,51 [0,36;0,73] (p<0.001)) et en multi-polluants (OR=0,47 [0,29;0,75] (p=0,001))

- chez les plus de 75 ans, à :
 - CAJ5 (OR=0,56 [0,38;0,82] (p=0,003)) et en multi-polluants (OR=0,44 [0,25;0,76] (p=0,003))
- pour les ACHH de cause cardiaque , à :
 - J-2 (OR=0,68 [0,56;0,84] (p<0.001)) et en multi-polluants (OR=0,68 [0,53;0,89] (p=0,004))
 - J-3 (OR=0,74 [0,60;0,92] (p=0,006))
 - CAJ3 (OR=0,62 [0,45;0,83] (p=0,002))
 - CAJ4 (OR=0,55 [0,39;0,77] (p<0.001)) et en multi-polluants (OR=0,56 [0,36;0,86] (p=0,008))
 - CAJ5 (OR=0,49 [0,34;0,70] (p<0.001)) et en multi-polluants (OR=0,52 [0,32;0,84] (p=0,008))
- pour les ACHH avec terrain cardiovasculaire, à :
 - CAJ4 (OR=0,62 [0,44;0,89] (p=0,009))
 - CAJ5 (OR=0,55 [0,38;0,80] (p=0,002)).

Pour l'analyse par le test exact de McNemar, l'O₃ apparaît en association significative, pour les ACHH en période scolaire :

- pour les ACHH avec terrain cardiovasculaire, à :
 - J-4 :
 - en utilisant comme seuil le 1^{er} quartile (OR=0,30 [0,11;0,73] (p=0,005)).

Et pour les ACHH au cours de l'année :

- pour les ACHH de cause cardiaque, à :
 - J-4 :
 - en utilisant comme seuil le 1^{er} quartile (OR=0,31 [0,14;0,65] (p<0.001)).

3.e. SO₂ et ACHH

Les graphiques 24 et 25 correspondent à ce paragraphe.

Pour l'analyse en RLC le SO₂ apparaît en association significative, pour les ACHH au cours de l'année :

- au délai CAJ2 (OR=1,09 [1,02;1,17] (p=0,009))
- chez les hommes, à :
 - CAJ2 (OR=1,14 [1,04;1,24] (p=0,005))
 - CAJ3 (OR=1,15 [1,04;1,28] (p=0,005)).

Pour l'analyse par le test exact de McNemar, le SO₂ apparaît en association significative, pour les ACHH au cours de l'année :

- pour les ACHH avec terrain cardiovasculaire, à :
 - J-3 :
 - en utilisant comme seuil le 2^e quartile (OR=3,00 [1,43;6,88] (p=0,002)).

CHAPITRE 6 - DISCUSSION

CHAPITRE 6 - DISCUSSION

1. Commentaires des résultats de notre étude

Pour la méthode en RLC, d'après les tableaux 15 et 16, les OR mentionnés ci-après sont donnés pour une augmentation d'IQR en $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivement à l'échelle journalière et horaire, de 10,00 et 12,00 (PM_{2,5}), de 12,42 et 15,50 (PM₁₀), de 16,80 et 20,82 (NO₂), de 27,94 et 37,65 (O₃), de 1,80 et 2,00 (SO₂).

Pour la méthode en MAGM, d'après le tableau 18, les OR mentionnés ci-après sont donnés pour une augmentation d'IQR en $\mu\text{g}/\text{m}^3$, à l'échelle journalière, de 8,90 (PM_{2,5}), 11,10 (PM₁₀), 13,60 (NO₂), 26,72 (O₃), 2,00 (SO₂).

1.a. PM_{2,5} et ACHH

En RLC, l'ensemble des associations significatives entre la survenue d'ACHH et les niveaux de PM_{2,5} sont positives et majoritairement observées en période scolaire.

En prenant en compte l'ensemble des ACHH survenant en période scolaire, une association positive est révélée avec le niveau de PM_{2,5} mesuré à J-4 (OR=1,15 [1,05;1,27] (p=0,004)). Ce délai est retrouvé dans les analyses en sous-groupes en période scolaire chez les hommes, pour les ACHH de cause cardiaque (pour ce délai, OR le plus grand avec la plus petite p-value : OR=1,26 [1,11;1,44] (p<0.001)) et avec terrain cardiovasculaire. Ce délai reste significatif pour les ACHH de cause cardiaque tout au long de l'année (OR=1,24 [1,10;1,39] (p<0.001)).

De plus, pour les ACHH en période scolaire de cause cardiaque, le délai CAH12 (OR=1,28 [1,06;1,54] (p=0,009)) apparaît significatif (de même en analyse multi-polluants). On peut alors penser que les PM_{2,5} agissent relativement à long terme (délai de 4 jours) ou de manière cumulée (sur 12 heures précédant l'arrêt) en occasionnant des troubles cardiaques qui conduiront à un ACHH.

En période scolaire, des délais plus courts, J-0 et H-0, sont significatifs pour le sous-groupe des patients âgés de 50 à 75 ans. Pour le sous-groupe des hommes, ces mêmes délais sont significatifs mais avec des p-values plus élevées, ainsi que le délai CAH4.

Enfin en période scolaire, les ACHH avec terrain diabétique sont liés au niveau de PM_{2,5} à tous les délais horaires (H-0 également en analyse multi-polluants, CAH4 et CAH12) avec les plus petites p-values pour ces délais. Le délai CAH4 présente le plus grand OR avec la plus petite p-value (OR=1,55 [1,18;2,04] (p=0,002)) et apparaît également significatif pour les ACHH avec terrain diabétique tout au long de l'année (OR=1,31 [1,07;1,61] (p=0,009)). Chez les diabétiques, l'effet des PM_{2,5} serait alors potentialisé avec des délais d'action relativement courts.

Avec le test exact de McNemar, en période scolaire, l'association entre les niveaux de PM_{2,5} à J-0 et la survenue d'ACHH est significative pour l'ensemble des ACHH ainsi que chez les femmes en prenant comme seuil le troisième quartile. Ainsi, dans ces groupes, l'association n'est révélée que si l'on compare de fortes concentrations en PM_{2,5} à des plus faibles.

1.b. PM₁₀ et ACHH

En RLC, les associations significatives entre le niveau de PM₁₀ et les ACHH sont

positives et observées uniquement en période scolaire.

Pour l'exposition mesurée à J-4, on retrouve une association significative pour les ACHH avec terrain cardiovasculaire et ceux de cause cardiaque mais avec une p-value plus élevée par rapport à celle trouvée avec les niveaux de PM_{2,5}. De plus, à ce délai, les associations pour l'ensemble des ACHH et les ACHH chez les hommes qui étaient trouvées avec les PM_{2,5} ne sont plus observées avec les PM₁₀. On peut alors penser que les associations avec les expositions de PM₁₀ mesurées au délai J-4 sont le reflet de l'association avec les niveaux de PM_{2,5} du fait de la forte corrélation ($r_s=0,71$, cf tableau 21) entre les niveaux de PM_{2,5} et PM₁₀.

Pour les ACHH de cause cardiaque et ceux avec terrain cardiovasculaire, on observe également des associations significatives au délai CAH12 : OR=1,36 [1,08;1,69] (p=0,007) et OR=1,39 [1,14;1,70] (p=0,001) respectivement, qui persistent en analyse multi-polluants. De plus, pour les ACHH de cause cardiaque, au délai J-1, une association significative est mise en évidence.

Les délais précoces H-0, CAH4, CAH12 et J-0 sont significatifs à la fois pour les ACHH en général (également en analyse multi-polluants) et chez les hommes et chez les 50-75 ans (H-0 également en analyse multi-polluants pour ces deux derniers groupes).

Ces résultats nous laissent penser que, alors que les PM_{2,5} agiraient à des délais plus tardifs (J-4) plus fortement pour les ACHH de cause cardiaque, les PM₁₀ eux agiraient de manière plus précoces (H-0, CAH4, CAH12, J-0), notamment chez les hommes et les 50-75 ans.

Avec le MAGM, le délai J-0 apparaît significatif dans l'association du niveau de PM₁₀ et des ACHH au cours de l'année chez les 50-75 ans mais cette association n'est pas retrouvée en période scolaire.

Concernant le test de McNemar avec les niveaux de PM₁₀ et les ACHH en général en période scolaire, une relation significative est présente aux délais J-3 et J-4 en considérant comme seuil la médiane. Ce peut être le reflet de l'effet des PM_{2,5} aux délais J-4 ; ou encore on peut supposer que les PM₁₀ agissent par effet seuil pour des délais tardifs (J-3, J-4, qui ne sont pas retrouvés en RLC).

Concernant les ACHH au cours de l'année, le délai J-0 apparaît significatif en prenant le seuil du premier quartile (p-value de 0,009) et de la médiane (p-value plus faible de 0,003) pour les ACHH en général, et la médiane pour les ACHH chez les femmes (p-value de 0,001). Le test de McNemar permet de mettre en évidence des associations au cours de l'année en évitant peut-être les comparaisons d'expositions trop similaires se produisant dans le même mois dans la RLC ; ou encore les résultats au cours de l'année avec des effets seuils peuvent être le reflet de l'effet de confusion avec l'évolution des AC au cours de l'année.

1.c. NO₂ et ACHH

En RLC, pour le NO₂, en période scolaire, chez les hommes, une association positive est révélée au délai CAH12 (OR=1,68 [1,20;2,35] (p=0,002)). Pour les 50-75 ans, en période scolaire, les délais CAH12 également (OR=1,79 [1,20;2,67] (p=0,004)), mais aussi J-0 et CAJ2 apparaissent significatifs ; dans ce groupe, au cours de l'année, le délai CAJ2 est toujours significatif.

Avec le MAGM, les ACHH au cours de l'année sont liés positivement au niveau de NO₂ au délai J-4 chez les 50-75 ans et négativement au délai J-5 chez les diabétiques.

Avec le test exact de McNemar, une relation positive devient significative pour le délai

J-4 chez les femmes en considérant le seuil de la médiane et les ACHH au cours de l'année.

1.d. O₃ et ACHH

En RLC, contrairement aux autres polluants, les associations entre les niveaux d'O₃ et les ACHH sont négatives (hormis une) et majoritairement observées pour les ACHH au cours de l'année (20 associations négatives au cours de l'année ; 3 associations négatives en période scolaire).

Au cours de l'année, les associations significatives sont principalement observées pour les délais journaliers cumulés : CAJ5 et CAJ4, également en analyse multi-polluants, pour les ACHH en général, chez les hommes et les ACHH de cause cardiaque (avec des p-values inférieures à 0,001 en uni-polluant), CAJ5 également en analyse multi-polluants pour les plus de 75 ans, et CAJ5 et CAJ4 pour les ACHH avec terrain cardiovasculaire ; CAJ3 pour les ACHH en général, les hommes également en analyse multi-polluants, les ACHH de cause cardiaque ; et CAJ2 chez les hommes. Pour les délais journaliers, les associations significatives vont du délai J-1 à J-4 (J-1 et J-2, également en analyse multi-polluants, et J-3, chez les hommes ; J-2 également en analyse multi-polluants, avec la plus faible p-value pour les délais journaliers, OR=0,68 [0,56;0,84] (p<0.001), et J-3, pour les ACHH de cause cardiaque ; J-3 et J-4 pour les ACHH en général).

En période scolaire, les seules associations négatives significatives sont mises en évidence pour les ACHH de cause cardiaque à trois délais : J-1 (avec une p-value égale à 0,009 à la limite de la significativité), CAJ2 et CAJ3, qui ne persistent pas en analyse multi-polluants. La seule association significative positive est observée en période scolaire, chez les femmes, au délai J-5 (OR=1,53 [1,12;2,11] (p=0,008)).

Les associations négatives significatives en considérant les ACHH au cours de l'année (et en grande partie pour les délais journaliers cumulés), disparaissent en grande majorité quand on se situe en période scolaire. On peut alors penser que les associations observées sont dues à un effet de confusion des vacances où le taux d'ozone est plus élevé (cf figure 12) en période chaude et où il y a moins de trafic, plus de départs en vacances et une corrélation inverse avec les particules en suspension ($r_s=-0,44$ et $-0,24$ pour les PM_{2,5} et PM₁₀ respectivement, cf tableau 21). En effet, les associations négatives persistantes pour les ACHH en période scolaire, sont les ACHH de cause cardiaque pour lesquels on avait trouvé des associations positives avec les PM_{2,5} en période scolaire et au cours de l'année avec des p-values inférieures à 0,001.

Pour les ACHH au cours de l'année, le niveau d'O₃ est lié négativement à la survenue d'ACHH de cause cardiaque, et avec antécédents cardiovasculaires au délai J-4 avec le test de McNemar en prenant comme seuil le premier quartile. En effet des faibles niveaux d'O₃ sont liés à de forts niveaux de particules en suspension qui eux sont en relation avec la survenue d'ACHH au délai J-4.

1.e. SO₂ et ACHH

Enfin, en RLC, le SO₂ est en association positive avec la survenue d'ACHH au cours de l'année en général et chez les hommes au délai CAJ2 et chez les hommes au délai CAJ3 avec l'OR le plus élevé et la plus petite p-value (OR=1,15 [1,04;1,28] (p=0,005)).

Le test exact de McNemar met en avant une relation significative positive au délai journalier de J-3 entre le niveau de SO₂ et la survenue d'ACHH au cours de l'année avec antécédents cardiovasculaires en prenant comme seuil la médiane.

2. Commentaires de nos résultats parmi les résultats de la littérature

Pour la suite, les résultats concernant notre étude correspondent par défaut à ceux obtenus par la méthode de RLC en période scolaire, sauf indication contraire. Les notations suivantes sont utilisées pour faire référence à la bibliographie : étude de Levy [17], Sullivan [16], Rosenthal [139], Wichmann [15], Raza [140], Silverman [14], Dennekamp [13], Straney [141], Ensor [18], Kang [142].

Pour convertir, dans notre étude, l'unité « $\mu\text{g}/\text{m}^3$ » en « ppb », nous avons utilisé les correspondances suivantes : 1 ppb de polluant correspond à $1,9125 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 , à $1,9957 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d' O_3 , à $2,6609 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de SO_2 [172]. Ce qui revient à des niveaux moyens journaliers dans notre étude de 10,97 ppb de NO_2 , 32,32 ppb d' O_3 , 0,81 ppb de SO_2 . Ainsi et d'après les tableaux 3 à 8 et 15, en ordonnant les études de la littérature et notre étude par ordre croissant du niveau moyen (ou niveau médian si la moyenne est manquante) de polluant, on obtient en désignant les études de la littérature par le premier auteur :

- pour les $\text{PM}_{2,5}$: Dennekamp < Straney < Raza < Wichmann < Ensor < Silverman < Rosenthal < notre étude < Kang
- pour les PM_{10} : Straney < Raza < Wichmann < Dennekamp < notre étude < Sullivan < Levy < Kang
- pour le NO_2 : Straney < Ensor < notre étude < Wichmann < Dennekamp < Raza < Silverman < Kang
- pour l' O_3 : Dennekamp < Straney < Ensor < Wichmann < Silverman < Kang < notre étude < Raza
- pour le SO_2 : Straney < Dennekamp < notre étude < Kang < Silverman < Sullivan.

2.a. Les $\text{PM}_{2,5}$

2.a.i) Les $\text{PM}_{2,5}$ et les délais horaires

Sur les trois articles qui transcrivent des analyses avec des délais horaires (Rosenthal, Straney, Ensor), seule l'étude de Rosenthal met en évidence une relation significative au délai H-0 pour les ACHH en présence de témoins, notamment chez les 60-75 ans mais sans effet sexe. C'est également le cas pour notre étude pour les ACHH en période scolaire chez les hommes, les 50-75 ans et ceux avec terrain diabétique.

Ces résultats nous amènent à réfléchir sur la relation dose-effet. Il pourrait y avoir un effet seuil à court terme, car les études qui mettent en évidence une relation sont celles ayant les plus forts niveaux de $\text{PM}_{2,5}$ (médiane des $\text{PM}_{2,5}$ en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'étude de Rosenthal : 13,9 ; dans la nôtre : 11,5).

Pour l'étude de Rosenthal, les effets sont trouvés chez les ACHH en présence de témoins, ce sous-groupe permet d'avoir une meilleure précision quant à l'heure exacte de l'arrêt (qui peut être communiquée par le témoin) et donc permet d'avoir une meilleure estimation de l'exposition réelle du patient au délai H-0 et ainsi permet de diminuer le biais de classement non différentiel qui constitue un obstacle pour la mise en évidence de relations significatives.

À ce délai, l'étude de Rosenthal met en avant un effet âge (60-75 ans) mais pas d'effet sexe. Notre étude met en avant un effet âge (50-75 ans) et sexe (hommes). L'effet sexe de notre étude peut être le reflet de l'effet âge. En effet, le test du khi-deux dans notre étude conclut à une association entre le sexe et l'âge en donnant une p-value inférieure à 0,001 (cf tableau 26) avec une proportion d'hommes plus importante pour les moins de 75 ans contrairement aux femmes (cf tableau 24). L'effet âge au délai H-0 peut être expliqué par le

fait que les moins de 50 voire 60 à 75 ans ont des activités extérieures plus importantes par rapport au groupe des plus de 75 ans, et sont susceptibles d'être impactés plus fortement par des pics de pollution avec des effets se manifestant à court terme.

Ainsi pour de futures études, afin de pouvoir révéler des associations significatives avec plus d'efficacité pour des délais à court terme (horaires), il serait intéressant d'analyser plus particulièrement les ACHH en présence de témoins et également les ACHH chez les 50 voire 60 à 75 ans.

2.a.ii) Les PM_{2,5} et les délais horaires cumulés

Cinq études évaluent les délais horaires cumulés (Wichmann aux délais CAH4 et CAH8, Raza au délai CAH2, Straney aux délais CAH5, CAH9, CAH13, Ensor pour la moyenne sur 2 et 3 heures, Rosenthal aux délais CAH4 et CAH8) avec des associations significatives rapportées uniquement par l'étude de Straney pour les délais CAH9 et CAH13.

Alors que l'étude d'Ensor rassemble le plus grand nombre d'ACHH (11677) et a un niveau moyen de PM_{2,5} en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (11,42) plus élevé que celle de Straney (6,80), les relations ne sont pas significatives. Une explication que l'on peut avancer repose sur les délais horaires cumulés pris en compte par l'étude d'Ensor (moyenne sur 2 et 3 heures) qui n'engloberaient pas assez d'heures pour mettre en évidence un effet cumulatif.

Dans l'étude de Straney, par l'analyse d'un nombre important d'ACHH (8551), des effets cumulatifs à l'échelle horaire sont mis en évidence en dépit du plus faible niveau de PM_{2,5}.

Dans notre étude, avec un nombre plus faible d'ACHH mais une forte moyenne de la concentration en PM_{2,5} (14,70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), des effets cumulatifs horaires sont détectés dès le délai CAH4 et pour le délai CAH12 dans le groupe des ACHH en période scolaire, chez les diabétiques, chez les hommes pour le premier délai, pour les ACHH de cause cardiaque pour le second délai. L'effet sexe peut être le reflet de l'effet âge, avec des personnes plus jeunes plus exposées à la pollution extérieure.

2.a.iii) Les PM_{2,5} et délais journaliers précoces de J-0 à J-2

Trois études analysent l'effet des PM_{2,5} à J-0 (Raza, Silverman, Straney) et six études de J-0 à J-2 (Sullivan, Rosenthal, Wichmann, Dennekamp, Ensor, Kang).

Les deux études avec les plus faibles moyennes de PM_{2,5} (6,35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour Dennekamp et 6,80 pour Straney) mettent en avant des associations significatives à J-0, et J-1 pour Dennekamp. Ces résultats peuvent suggérer qu'à de faibles niveaux de PM_{2,5}, une augmentation de la concentration en PM_{2,5} est associée à une augmentation plus importante du risque d'ACHH. Pour de futures études, il serait intéressant d'étudier le risque de survenue d'ACHH pour des périodes où les niveaux de PM_{2,5} sont plus faibles.

Pour les études à forts niveaux de PM_{2,5}, le délai J-2 (Kang) et les délais J-0, J-1 et J-2 mais chez des sujets fumeurs ou non avec troubles cardiaques (Sullivan) sont impliqués dans des associations avec la survenue d'ACHH.

Dans notre étude, qui a un niveau relativement élevé de PM_{2,5}, nous trouvons un lien au délai J-0 pour les hommes et les 50-75 ans. L'effet sexe et l'effet âge peuvent être liés à l'effet du tabagisme, une étude mettant en avant un tabagisme plus prononcé pour les jeunes hommes [173]. Ainsi, à ce délai, la pollution aurait un impact plus négatif pour les sujets consommant du tabac. Par la méthode de McNemar, un lien est mis en évidence pour l'ensemble des ACHH (en période scolaire) et également pour le sous-groupe des femmes en utilisant comme seuil le troisième quartile. On est alors amené à penser que les PM_{2,5} ont différents modes d'action pour les hommes et les femmes. Pour ces dernières, les PM_{2,5} pourraient agir par effet seuil et on pourra penser à des analyses qui utilisent la concentration en PM_{2,5} en variable qualitative (avec un seuil de concentration défini) pour étudier les effets des PM_{2,5}.

2.a.iv) PM_{2,5} et délais journaliers plus tardifs de J-3 à J-5

Pour des délais journaliers plus tardifs, sont concernées les études de Rosenthal, de Dennekamp (J-3) et les études de Wichmann, Ensor, Kang (J-3 à J-5).

Une association significativement positive n'apparaît que pour l'étude de Wichmann aux délais J-3 et J-4. Dans notre étude, le délai J-4 est également retrouvé pour les associations les plus significatives pour l'ensemble des ACHH (en période scolaire) et les sous-groupes hommes, ACHH de cause cardiaque et ceux avec terrain cardiovasculaire. La majorité des ACHH étant de cause cardiaque (52%, cf tableau 23), les relations significatives des autres groupes peuvent être le reflet de l'association pour les ACHH de cause cardiaque. L'étude de Wichmann est la seule étude qui ajuste le modèle sur le facteur « vacances scolaires ». Ainsi, les mécanismes qui associent les PM_{2,5} aux ACHH à des délais journaliers plus tardifs (J-4 voire J-3) souffriraient de l'effet de confusion qu'exercent les vacances scolaires. À ces délais, il pourrait être recommandé de prendre en compte le facteur « vacances scolaires » et de s'attarder sur les ACHH de cause cardiaque.

2.a.v) PM_{2,5} et délais journaliers cumulés

Sur six articles (Wichmann, Silverman, Dennekamp, Straney, Ensor, Kang) s'attardant sur les effets de la moyenne de la concentration en PM_{2,5} sur 2 jours (CAJ2), l'étude de Wichmann seule ne trouve pas d'association, tout comme notre étude. Les effets cumulés sur deux jours peuvent être liés aux facteurs de confusion des vacances scolaires.

2.b. Les PM₁₀

Alors que les trois études avec délais horaires ou horaires cumulés (Wichmann, Raza, Straney) ne concluent pas à des résultats significatifs, notre étude associe la concentration en PM₁₀ à la survenue d'ACHH aux délais H-0, CAH4, CAH12. Une explication serait la concentration moyenne ou médiane plus importante en PM₁₀ dans notre étude (21,84 µg/m³) par rapport aux trois autres (15,34, 15,3 et 14,60 respectivement) qui permettrait des délais d'action précoces des PM₁₀. Notre étude est également la seule à trouver une association à J-0 (et J-1 pour les ACHH de cause cardiaque).

Aux délais J-3 et J-4, les associations significatives retrouvées dans l'étude de Wichmann et la nôtre (avec des p-values plus élevées que pour les PM_{2,5}) pourraient être le reflet des effets décrits à ces délais pour les PM_{2,5} du fait de la corrélation entre les concentrations en PM_{2,5} et PM₁₀.

Enfin, pour le délai CAJ2, la relation décrite par l'étude de Dennekamp (contrairement aux études de Wichmann, Straney, Kang) peut être le reflet de l'effet de confusion du facteur « vacances scolaires » d'autant plus mis en avant dans cette étude qu'elle possède le plus faible niveau d'O₃ (qui ne peut alors agir éventuellement en facteur de risque qu'à faible niveau).

2.c. Le NO₂

Les résultats des effets du NO₂ sont rapportés dans sept études (Wichmann, Raza, Silverman, Dennekamp, Straney, Ensor, Kang). Seule l'étude de Kang avec le plus fort niveau moyen de NO₂ (37,9 ppb) met en relation positive le NO₂ avec la survenue d'ACHH, pour le délai J-1. Des associations négatives sont notées par l'étude de Raza aux délais CAH2 et CAH24. Elles sont atténuées après ajustement sur l'O₃, en effet cette étude possède le plus fort niveau d'O₃ avec des associations positives concernant ce polluant, et l'on sait que les niveaux de NO₂ et O₃ sont corrélés négativement ($r_s = -0,59$, cf tableau 21).

Dans notre étude, l'analyse des ACHH en période scolaire, malgré un faible niveau de NO₂ (environ 11 ppb en moyenne journalière), les analyses en sous-groupes permettent de

mettre en évidence des associations positives tant sur le délai horaire cumulée CAH12 en période scolaire chez les hommes et les 50-75 ans, qu'au délai journalier J-0 en période scolaire chez les 50-75 ans, qu'au délai journalier cumulé CAJ2 au cours de l'année chez les 50-75 ans. Le NO₂ interviendrait à ces différents délais par différents mécanismes.

Dans notre étude, des délais plus tardifs sont mis en évidence pour les ACHH au cours de l'année, à J-4 chez les femmes par le test de McNemar, chez les 50-75 ans par le MAGM, et une association négative à J-5 pour les ACHH de terrain diabétique. Ces associations à ces délais ne persistent pas en période scolaire et peuvent être le reflet d'un effet de confusion.

Ainsi, les relations avec le NO₂ se révéleraient pour des concentrations élevées en NO₂ ou en focalisant l'étude sur la période scolaire avec le sous-groupe des 50-75 ans qui serait plus exposé.

2.d. L'O₃

Sur sept études (Wichmann, Raza, Silverman, Dennekamp, Straney, Ensor, Kang), le niveau moyen le plus élevé d'O₃ est présent dans l'étude de Raza (62,2 ppb) qui conclut à des associations positives pour tous les délais explorés (CAH2, CAH24, CAH72). L'étude d'Ensor, qui n'avait pas non plus conclu à des relations significatives pour les PM_{2,5} aux délais horaires, horaires cumulés et journaliers, et avec le plus grand nombre d'ACHH analysé pour l'étude de cas-croisé stratifiée sur le temps, dévoile des associations positives pour la moyenne de l'O₃ sur 3 heures et à J-0 (notamment chez les hommes et les plus de 65 ans).

Notre étude met majoritairement en avant des associations négatives en prenant en compte l'ensemble des ACHH au cours de l'année. Ces relations disparaissent majoritairement en se focalisant sur les ACHH en période scolaire d'où l'idée d'un effet de confusion des vacances scolaires d'autant plus que les niveaux de PM_{2,5} sont élevés et que des associations positives sont mises en évidence avec ce polluant. En période scolaire, une association positive est mise en évidence chez les femmes à J-5, l'O₃ pourrait agir de manière précoce chez l'homme (J-0) et plus tardive chez la femme (J-5). La mise en évidence des effets concernant les PM_{2,5} et l'O₃ semblent entrer en concurrence, et pour l'analyse il pourrait être judicieux d'analyser les PM_{2,5} lorsque les niveaux d'O₃ sont relativement stables (par exemple en période scolaire) et de manière corollaire analyser l'O₃ lorsque les niveaux de PM_{2,5} sont relativement stables. Cependant, en effectuant ces analyses on risquerait de ne pas pouvoir mettre en évidence les effets réels des polluants puisqu'on exclut des périodes où le polluant pourrait agir de manière différente.

2.e. Le SO₂

Enfin concernant le SO₂, sur cinq études (Sullivan, Silverman, Dennekamp, Straney, Kang), l'étude de Kang qui effectue les modèles sur le plus grand nombre d'ACHH trouve une relation significative pour les délais J-1, J-2 et J-3. Dans notre étude, pour les ACHH au cours de l'année, des effets sont trouvés aux délais CAJ2 (pour l'ensemble des ACHH et les hommes) et CAJ3 (pour les hommes) et par le test de McNemar à J-3 (pour ceux avec terrain cardiovasculaire en utilisant la médiane).

Ainsi, des associations sont mises en évidence avec un nombre élevé d'ACHH ou si l'on effectue les analyses en analysant des délais journaliers cumulés avec une susceptibilité des sujets hommes et ceux avec terrain cardiovasculaire (avec un effet seuil).

3. Arguments dans la littérature confortant l'association polluants et effets de santé

3.a. Les PM

Depuis les années 1990, on observe une envolée d'articles examinés par un comité de lecture sur des séries temporelles étudiant l'association entre les niveaux journaliers de polluants de l'air ambiant et les taux journaliers de mortalité et d'admissions hospitalières pour maladies respiratoires.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence des associations significatives entre les niveaux de PM10 et PM2,5 et la mortalité journalière. Des associations entre les PM10 et la mortalité cardiovasculaire (pouvant être expliquées au moins en partie par des altérations du contrôle nerveux autonome cardiaque mesurées par la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC)), la mortalité respiratoire et le syndrome de mort subite du nourrisson ont également été montrées. L'exploration de l'effet chronique des particules sur la santé indique que les PM sont liées à une mortalité cardiopulmonaire, les PM2,5 sont liées à la mortalité globale (avec une réduction de l'espérance de vie de 1,5 à 2 ans) et à la mortalité cardiopulmonaire. En général les associations avec la mortalité annuelle sont plus importantes pour les PM2,5 par rapport aux particules grossières.

Un excès des admissions journalières d'urgence à l'hôpital pour maladies cardiaques et/ou respiratoires est observé avec le niveau des PM10. Cependant, l'influence estivale de l'O₃ est généralement plus marquée pour les maladies respiratoires.

Des études d'inhalation de particules atmosphériques concentrées chez l'humain, montrent :

- au niveau du système respiratoire, une augmentation des neutrophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), une diminution des cellules épithéliales colonnaires, une diminution du volume gazeux thoracique (pour les PM2,5) ;
- au niveau du système sanguin, une modification de l'inflammation et de la coagulation, un influx de neutrophiles et une augmentation du fibrinogène (pour les composants hydrosolubles des PM) ;
- au niveau du système cardiaque : une diminution de la VFC et une augmentation de la fréquence cardiaque (pour les particules grossières).

Des études d'inhalation de particules atmosphériques concentrées chez les animaux montrent :

- une augmentation de l'inflammation pulmonaire ;
- au niveau systémique : une augmentation des neutrophiles, des plaquettes dans la circulation sanguine périphérique, du stress oxydatif dans le poumon, le cœur (mais pas dans le foie) mais également une augmentation de l'activité des enzymes antioxydants superoxyde dismutase et catalase (suggérant pour les particules, un effet potentiel de dommages oxydatifs mais aussi un déclenchement de réponses adaptatives) ;
- au niveau du système cardiaque : une diminution de la tension artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque chez les chiens, une diminution chez les rats, une augmentation de la fréquence des arythmies supraventriculaires, une augmentation de l'élévation du pic du segment ST à l'électrocardiogramme et une exacerbation de l'ischémie.

Définir des seuils limites de concentrations de PM est plutôt difficile puisqu'il s'agit d'une classe de polluants de taille et de composition chimique variables [131].

3.b. Le NO₂

Jusqu'à 90% du NO₂ inhalé peut être expiré. Les facteurs qui influencent la captation du NO₂ par le tractus respiratoire sont la respiratoire nasale, l'augmentation de la ventilation comme celle engendrée par l'activité physique. Le principal déterminant de l'absorption du NO₂ est sa réactivité avec la surface du tractus respiratoire (son interaction directe avec le mucus respiratoire et/ou les composants cellulaires).

Au niveau des études épidémiologiques, les niveaux ambiants de NO₂ ont été associés aux symptômes respiratoires communs (toux, gorge irritée...) chez les enfants, et à la durée de ces symptômes, au sifflement chez les enfants de sexe féminin, à des symptômes divers tels que la toux, le sifflement, l'essoufflement et à la diminution de la fonction pulmonaire chez les enfants asthmatiques. On note également une association avec la mortalité journalière, une association avec l'admission à l'hôpital pour toutes causes respiratoires, ainsi que spécifiquement pour l'asthme (les associations sont plus fortes chez l'enfant), pour la pneumonie, la bronchite aiguë chez les enfants, et une association avec les admissions pour maladies cardiovasculaires. De plus, les concentrations de NO₂ seraient liées positivement aux visites aux urgences pour cause respiratoire, et spécifiquement pour l'asthme (association la plus forte non atténuée dans le modèle multi-polluants incluant les PM et le monoxyde de carbone), aux visites aux urgences pour cause cardiovasculaire (association qui demeure même après ajustement sur les PM), aux visites aux urgences pour accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires. Enfin, l'exploration d'une exposition chronique au NO₂ le lie à la mortalité globale et la mortalité cardiopulmonaire.

Des études toxicologiques du NO₂ ont été menées sur des animaux. Les résultats sont à interpréter avec prudence du fait de la divergence de résultats entre les études et du fait des hautes concentrations en NO₂ utilisées.

Des effets sur le système de défense du tractus respiratoire ont été notés avec des altérations du transport ciliaire trachéo-bronchique (qui pourraient être liées aux effets NO₂⁻-induits sur le transport ionique de l'épithélium des voies respiratoires ou sur l'activité de battement ciliaire) ; des effets sur les macrophages alvéolaires (jouant un rôle central dans le système de défense des poumons et dont l'altération en nombre et en propriétés fonctionnelles serait susceptible de causer des dommages et maladies) dépendant de la concentration, de l'exposition du NO₂⁻ : augmentation du nombre de macrophages, altération des propriétés fonctionnelles des macrophages (dépression de la mobilité, réactivité réduite au facteur inhibiteur de la migration, dépression de l'activité phagocytaire, amplification de la production des eicosanoïdes qui sont des médiateurs biologiques ayant un effet sur la physiologie des voies respiratoires et sur le système immunitaire) ; des altérations dans la résistance aux agents infectieux (augmentation de la mortalité au *Streptococcus sp.* et au *K. pneumoniae* dose-dépendante) ; des altérations de la réponse allergique avec une augmentation des niveaux d'anticorps sériques IgE et du tractus respiratoire IgA, IgG et IgE chez les rats exposés aux acariens. Une augmentation de la réactivité immunitaire et de la sévérité de l'inflammation pulmonaire a également été observée suggérant un rôle possible dans l'exacerbation des maladies respiratoires impliquant le système immunitaire. L'effet du NO₂ est dépendant du schéma d'exposition. À la fois la concentration, la durée des pics et la durée entre les pics sont d'importance. Ainsi des expositions brèves à un niveau élevé de NO₂ sont en général plus dangereuses que des expositions plus longues à des concentrations plus faibles.

En ce qui concerne les effets sur la structure du tractus respiratoire, l'exposition au NO₂ peut produire des altérations du tractus respiratoire avec une région particulièrement plus sensible englobant les bronchioles terminales et respiratoires ainsi que les canaux alvéolaires et les cellules alvéolaires. Avec une exposition aiguë ou chronique, on observe une hypertrophie et hyperplasie des pneumocytes de type I (dits petites cellules alvéolaires assurant les échanges gazeux) suivies par une mort cellulaire, une desquamation et un

remplacement par des pneumocytes de type II (dits grandes cellules alvéolaires ou pneumocytes granuleux sécrétant le surfactant). On peut alors être en présence d'une barrière air-sang épaissie. Une exposition chronique et à hautes concentrations au NO₂ peut conduire à des altérations de l'architecture du poumon mimant les maladies de type emphysème (élargissement des espaces aériens, augmentation de l'espace entre les cloisons inter-alvéolaires et réduction de l'aire de la surface interne de la région alvéolaire). Les modifications morphologiques semblent dépendre de l'âge au moment de l'exposition, avec une relative résistance des nouveau-nés au NO₂ puis une sensibilité croissante jusqu'à l'âge adulte. Ce pourrait être le reflet du régime et d'une sensibilité variable des différentes cellules cibles à différentes périodes de croissance. Les infections du poumon pourraient augmenter la sensibilité à la toxicité du NO₂ (des singes-écureuils exposés au NO₂ développaient des modifications de type emphysémateuses s'ils étaient infectés au virus de la grippe).

Si l'on relève les effets du NO₂ sur la biochimie du tractus respiratoire, on note des altérations de composants spécifiques de la membrane, avec une peroxydation lipidique, une oxydation des protéines ou des composants de protéines, comme l'élastine ou le collagène, un épaississement des fibrilles de collagène, une augmentation de la synthèse pulmonaire de collagène (un marqueur possible du développement d'une fibrose), une augmentation de l'activité de l'élastase du neutrophile avec pour conséquence une diminution du contenu de l'élastine, des modifications de l'activité de plusieurs enzymes pulmonaires avec par exemple des modifications dans le métabolisme du glutathion. La réponse biochimique au NO₂ pourrait être modulée par des facteurs diététiques. Avec une déplétion en vitamine C, on constate une augmentation du contenu lipidique et protéique des lavages (le dernier étant un indicateur d'une transsudation sérique et d'une possible détérioration de la membrane). Avec un déficit en vitamine E, les changements du contenu des protéines et des activités enzymatiques sont plus sévères.

Les études analysant les effets sur la mécanique respiratoire donnent des résultats mitigés (augmentation de la réactivité des voies respiratoires, mesurée par une épreuve de provocation bronchique à l'histamine, pour une exposition de 6 semaines ; augmentation de la résistance pour une exposition de 12 semaines).

Bien que le NO₂ n'est probablement pas carcinogène en lui-même, des préoccupations se posent basées sur le fait qu'il pourrait se transformer en nitrites dans le sang qui produiraient alors des substances carcinogènes telles que les nitrosamines. Ainsi, les ruptures de brins d'ADN augmentent *in vitro* (ce résultat n'est pas retrouvé *in vivo* où des mécanismes de réparation pourraient se mettre en œuvre). Le NO₂, en conjonction avec un carcinogène spécifique, serait impliqué dans la pathogenèse des carcinomes à petites cellules (il modulerait le nombre de cellules neuroendocrines précurseurs de la maladie).

Des études chez les humains montrent une réactivité accrue des voies respiratoires, avec des concentrations de NO₂ moins élevées chez les asthmatiques. Les mécanismes restent inconnus mais impliqueraient des altérations dans le métabolisme de bronchoconstricteurs endogènes ou l'activation de cellules spécifiques des voies respiratoires. Les personnes asthmatiques ou allergiques auraient une réponse altérée aux antigènes avec une constriction plus élevée des voies respiratoires ou une préparation des éosinophiles pour l'activation par l'allergène. Cette modulation de la réponse aux antigènes s'effectuerait via le recrutement des éosinophiles. Les personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) constitueraient également un sous-groupe de susceptibilité avec une augmentation de la résistance des voies aériennes et une diminution de certaines fonctions respiratoires après exposition. L'exposition au NO₂ exercerait un contrôle positif sur l'expression d'interleukines (IL-5, IL-10, IL-13) suggérant un effet pro-allergique sur l'épithélium respiratoire, et de l'ICAM-1 suggérant un mécanisme pour l'influx de neutrophiles dans l'épithélium lors de la réponse inflammatoire [133].

3.c. L'O₃

La dose absorbée d'O₃ n'est pas seulement fonction de l'exposition, mais aussi du volume d'air inhalé et des molécules qui peuvent capter l'O₃ le long du tractus respiratoire. La fraction d'absorption peut varier de 0,56 à 0,98. Les tissus des acini pulmonaires sont ceux qui reçoivent la plus forte dose de l'O₃ inhalé. Ainsi les personnes exerçant régulièrement une activité physique en plein air constitue un groupe à contrôler du fait d'une sensibilité potentiellement plus importante. Des attentions particulières sont également portées sur les personnes asthmatiques.

L'exposition à l'O₃ a des conséquences sur les symptômes cliniques, les fonctions respiratoires évaluées par spirométrie, la structure des voies respiratoires pulmonaires, les admissions et visites hospitalières. Les effets de l'O₃ diminuent avec l'âge.

Sur le plan des symptômes cliniques, on note des symptômes respiratoires et non respiratoires incluant la gorge sèche, des irritations, oppression thoracique, douleur sous-sternale, toux, sifflement, douleur lors d'inspiration profonde, essoufflement, dyspnée, lassitude, malaise, maux de tête et nausée, des exacerbations de la BPCO, des modifications de la réactivité bronchique qui peuvent prédisposer les individus à des bronchospasmes d'autres agents environnementaux tels que les aérosols acides et les aéroallergènes naturels.

Les diminutions des fonctions pulmonaires et les modifications de ventilation induites après exposition à l'O₃ se font par l'intermédiaire du système nerveux : à la suite des dommages tissulaires induits par l'O₃, la libération des produits de la cyclo-oxygénase, les prostaglandines E₂ et F_{2a}, stimulent les récepteurs des nerfs afférents dans les poumons ce qui conduit à l'inhibition involontaire de la respiratoire complète, à la réduction de la capacité vitale forcée et du débit maximal expiratoire. Ces diminutions des fonctions pulmonaires induites par l'O₃ pourraient être inhibées par l'indométacine, un inhibiteur de la prostaglandine synthétase. De même, une protection partielle par la vitamine E et les antioxydants sur les effets de diminution de fonctions durant l'exercice est décrite.

Les effets de l'O₃ sur l'appareil respiratoire sont décrits ci-après. On observe une augmentation de la réactivité à la métacholine et à l'histamine. De plus, la perméabilité de l'épithélium respiratoire est également augmentée (mesurée par la clairance pulmonaire d'une molécule organique marquée par un radioisotope, le [^{99m}Tc]DTPA, ou par augmentation par un facteur 2 des protéines, de l'albumine et des IgG) 18 à 20 heures après exposition, dans les régions périphériques et à l'apex du poumon. L'exposition à l'O₃ induit une fuite précoce de la protéine pulmonaire CC-16 des cellules de Clara dans le sérum pour des niveaux aussi bas que 60-84 ppb d'O₃. Il n'y aurait alors pas de marge de sécurité pour l'effet de l'O₃ sur la perméabilité des voies aériennes. L'analyse de la protéine CC-16 sérique représente un test sensible non invasif pour la détection des effets précoces de l'O₃ ambiant sur la barrière épithéliale pulmonaire. Une perméabilité augmentée pourrait faciliter l'absorption d'autres toxiques inhalés et/ou la libération de cellules inflammatoires telles que les neutrophiles sur la surface des voies respiratoires. Par ailleurs, on assiste à une stimulation des processus fibrinogéniques incluant des augmentations de la fibronectine, des facteurs tissulaires, du facteur VII, de l'activateur du plasminogène de type urokinase. Des expositions répétitives à l'O₃ sont associées à des processus inflammatoires prolongés. Les réactions inflammatoires surviennent dans les voies nasales aussi bien que dans les poumons. Ainsi, on retrouve dans le LBA une augmentation des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (FSC-GM), de l'IL-6 et IL-8, des lymphocytes, mastocytes, éosinophiles. Enfin, des effets sur les réponses induites par les allergènes et une accélération marquée de la clairance des particules sont reportés.

Parmi les autres effets de l'exposition à l'O₃, on peut citer une détérioration de la mémoire à long terme et diminution de l'activité motrice (en association possible avec le stress oxydatif) chez l'animal, et une augmentation du travail myocardique à un degré qui

pourrait être cliniquement important pour des personnes avec des déficiences cardiovasculaires préexistantes significatives (modification de la fréquence cardiaque et du produit fréquence*pression).

Les études observationnelles permettent de récupérer des informations sur la mortalité et les admissions et visites hospitalières. L'interprétation de ces études sur l'influence de l'O₃ est difficile puisque la population est également exposée à d'autres polluants de l'air qui pourraient également affecter les réponses observées.

Une association positive a été mise en évidence entre l'O₃ et la mortalité (avec un délai allant du jour même jusqu'à deux jours avant), l'association étant plus forte les jours les plus chauds. L'association est retrouvée si l'on considère la mortalité de cause respiratoire et cardiovasculaire. Les études sont sensibles à la façon dont les paramètres météorologiques sont inclus dans le modèle. Les études en séries temporelles modélisant la relation entre la température et la mortalité de manière linéaire sous-estiment les effets de l'O₃ sur la mortalité. À long terme, la concentration moyenne d'O₃ ne semble pas avoir d'influence significative sur le taux de mortalité annuelle.

Les admissions hospitalières pour cause respiratoire sont liées positivement aux niveaux d'O₃ notamment durant les mois de juillet et août avec un délai de 4 jours, ou sur la période d'avril à décembre (l'association n'étant plus significative en hiver). Une association avec les admissions hospitalières pour pneumonie des personnes âgées est également retrouvée.

Enfin, on rapporte une relation positive avec les visites aux urgences, les visites aux urgences pour asthme de mai à août, les cas d'asthmes notamment chez les enfants pratiquant trois ou plus de trois sports, les cas d'absence à l'école pour cause de maladie respiratoire.

Des études chez les animaux montrent qu'il existe une susceptibilité accrue à l'infection bactérienne avec altérations des défenses pulmonaires. Il y a une altération de la capacité à inactiver les bactéries, une altération de l'activité phagocytaire des macrophages, de la mobilité, des altérations et une fragilité de la membrane et une réduction de l'activité enzymatique lysosomale [135].

3.d. Le SO₂

En tant que vapeur acide soluble dans l'eau, le SO₂ est absorbé efficacement dans le tractus respiratoire supérieur lors de l'inhalation et en pratique il n'atteint pas les poumons lors de la respiration habituelle, calme. Cependant, lors d'une activité physique énergique, le temps de résidence dans les voies respiratoires supérieures est réduit et il y a une respiration partielle par la voie orale moins efficace que la voie nasale pour la capture du SO₂. Ainsi, lors d'activités physiques, une partie du SO₂ inhalé peut parvenir jusqu'aux plus petites voies aériennes pulmonaires et peut-être même aller au-delà.

Les effets du SO₂ se font à des délais très courts, une exposition d'une durée aussi courte que 2 minutes à 1 ppm produit des réponses significatives.

Pour les asthmatiques et les autres sujets avec des voies aériennes hyperréactives, l'exposition au SO₂ lors d'activités physiques provoque une bronchoconstriction rapide mise en évidence par une augmentation de la résistance des voies aériennes, une diminution du débit expiratoire et la survenue de symptômes tels que le sifflement et l'essoufflement. On observe des résultats similaires chez les sujets en bonne santé mais à des niveaux de SO₂ bien supérieurs aux niveaux ambiants. Ces effets de bronchoconstriction sont d'autant plus grands que la ventilation et la respiration par voie orale sont importantes. Une ventilation orale augmentée conduit d'une part à une pénétration plus directe du SO₂ et d'autre part à la sécheresse et à la modification des liquides de surface affectant l'absorption du SO₂. La réponse au SO₂ peut être exacerbée par l'effet combiné du SO₂ et de l'air sec et froid, ou par une exposition préalable à l'O₃. Les effets de bronchoconstriction du SO₂ sont réduits par

temps chauds et humides.

Les niveaux de SO₂ ont été mis en relation avec une augmentation de la mortalité non accidentelle, et de manière plus importante pour la mortalité de cause cardiovasculaire et respiratoire. Les pics de SO₂ plutôt que des concentrations moyennes journalières seraient liés à la mortalité. En effet, les risques estimés étaient fortement réduits après ajustement sur les PM en prenant la concentration journalière ce qui n'était pas le cas en prenant la concentration maximale sur 1h.

Les admissions hospitalières pour asthme chez les enfants, pour BPCO en saison chaude, et pour cause cardiaque seraient des conséquences de l'exposition au SO₂. Des cancers du poumon auraient été associés au SO₂.

Les effets de bronchoconstriction et cardiovasculaires du SO₂ pourraient se manifester par l'intermédiaire du système nerveux autonome [174].

4. Polluants et ACHH : les mécanismes plausibles

Les mécanismes engendrant les AC impliqueraient des perturbations électriques et/ou des processus inflammatoires. En effet, l'activation sympathique peut déclencher des arythmies malignes alors que l'activité vagale pourrait exercer un effet protecteur. Des interventions visant à réduire le tonus sympathique et par conséquent augmentant le tonus parasympathique ont réduit le risque de MSC et les arythmies ventriculaires [175]. Le déclenchement d'une arythmie à court terme peut également se faire par des réponses inflammatoires aiguës, des altérations de l'adhésivité des plaquettes, ou par une dysfonction endothéliale vasculaire. L'inflammation peut elle-même résulter du stress oxydatif par activation des facteurs de transcription spécifiques dont le NF-κB et la protéine activatrice 1 qui régulent de manière positive l'expression des gènes des cytokines, des chimiokines et autres médiateurs pro-inflammatoires [176]. L'inflammation est susceptible d'interférer directement avec les voies de la coagulation entraînant un état d'hypercoagulabilité, une accentuation de la vulnérabilité de la plaque d'athérosclérose augmentant la probabilité de rupture de la plaque conduisant à des événements coronariens aigus [177]. Des marqueurs de l'inflammation tels que l'IL-6 et la protéine réactive C ont été associés à la survenue de MSC [178].

La pollution de l'air est associée à des processus inflammatoires et à des perturbations du système nerveux autonome. En effet, une étude montre qu'avec une exposition à la pollution liée au trafic, on observe une inflammation pulmonaire et systémique mise en évidence par l'augmentation dans l'air exhalé de NO (un indicateur de l'inflammation bronchique et du stress oxydatif), de malondialdéhyde (un marqueur de la peroxydation lipidique) et une augmentation de la protéine C réactive. On observe également une dysfonction du système autonome avec une diminution des paramètres de la VFC (SDNN et RMSSD décrits par la suite) [179]. L'exposition aux PM10 (en moyenne sur 24 heures) est également liée à une augmentation de l'IL-6 [177].

Les polluants peuvent agir par différentes voies qui conditionnent les délais d'action. Des effets directs (sous quelques heures) pourraient se manifester pour les polluants tels que les gaz traversant facilement l'épithélium pulmonaire ou agissant sur des récepteurs pulmonaires activant des réflexes neuronaux avec altération du tonus autonome. Des effets indirects moins aigus (de quelques heures à quelques jours) pourraient quant à eux être dus à une inflammation locale pulmonaire avec production de cytokines à partir de neutrophiles, macrophages, cellules T dans un premier temps. Dans un deuxième temps, la diffusion de ces cytokines dans la circulation systémique induirait la cascade inflammatoire avec une réaction généralisée [176, 177].

5. Sous-groupes de susceptibilité de sexe et d'âge

Les sous-groupes des hommes et des 50-75 ans apparaissent comme des groupes de susceptibilité à l'effet des polluants (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, et SO₂ pour les hommes).

Le terrain vulnérable chez les hommes pourrait être expliqué par opposition aux femmes. En effet, chez les drosophiles, les femelles montrent des capacités adaptatives à l'exposition au H₂O₂, avec une augmentation de l'expression et de l'activité des protéasomes et une augmentation de la résistance au stress oxydatif, qui se perdent néanmoins avec l'âge. Chez les mâles, aucune adaptation n'est observée quel que soit l'âge [180].

Le terrain vulnérable chez les 50-75 ans par rapport aux sujets de plus de 75 ans peut trouver son origine dans des niveaux moins élevés de NrF2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), un facteur de transcription majeur des gènes de réponse au stress [181].

Les capacités adaptatives chez les femelles drosophiles [180], pourraient expliquer la mise en évidence des effets significatifs positifs des polluants chez les femmes majoritairement par la méthode de McNemar qui utilise des seuils (PM_{2,5}, NO₂). Ces capacités adaptatives pourraient en effet être dépassées à partir d'un certain seuil.

6. Particularités de l'action des PM_{2,5} chez les diabétiques

Les diabétiques semblent plus vulnérables aux effets des PM_{2,5} sur la survenue des ACHH d'après notre étude. Dans la littérature, les PM_{2,5} sont associées à des effets sur l'organisme plus importants pour les sujets manifestant des caractéristiques cliniques en lien avec la résistance à l'insuline :

- une réactivité à la nitroglycérine des vaisseaux diminuée pouvant favoriser le risque d'occlusion coronaire [182] ;
- des modifications du contrôle du système nerveux autonome sur le cœur reflétées par des modifications des paramètres de la VFC (NN, l'intervalle entre deux battements normaux, pNN50, pourcentage des NN adjacents qui diffèrent de 50 millisecondes pour une période de 2 minutes, RMSSD, la racine carré de la moyenne des différences entre les NN adjacents élevées au carré, SDNN, la moyenne sur 24 heures des écarts-types des NN pour une période de 5 minutes) soit diminués pour les indices NN, RMSSD et SDNN [183], soit augmentés pour les indices RMSSD et pNN50 [184] ;
- des modifications de la repolarisation ventriculaire ;
- une augmentation des marqueurs de l'inflammation systémique, de l'hémostase, de la thrombose (une augmentation de la cytokine pro-inflammatoire IL-6, des diminutions de l'albumine, des globules rouges, du volume globulaire moyen, de l'hémoglobine, du cholestérol total, des LDL, des HDL (lipoprotéines de haute densité) qui sont habituellement observées lors de la phase aiguë, une augmentation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 qui est un marqueur de la voie fibrinolytique) ;
- les diminutions des globules rouges, du volume globulaire moyen, de l'hémoglobine peuvent aussi être dues à une vasoconstriction des petits vaisseaux, à des altérations des propriétés d'adhésion des globules rouges (augmentant le temps de résidence dans les systèmes capillaires par rapport aux vaisseaux plus larges) ou encore au stress oxydatif (qui diminue la durée de vie et altère les cellules avec fuite d'hémoglobine et diminution de volume) ;
- les diminutions de cholestérol peuvent aussi être dues au stress oxydatif qui

modifie les lipides plus susceptibles d'adhérer aux parois des vaisseaux les retirant de la circulation [184].

7. Particularité du devenir du NO₂ dans l'organisme

Des associations négatives ont été mises en évidence dans une étude de la littérature aux délais CAH2 et CAH24 [140], et dans une association de notre étude par la méthode MAGM au délai J-5 chez les diabétiques pour les ACHH au cours de l'année. Les forts niveaux d'O₃ et la confusion par les vacances scolaires ont été avancés pour expliquer ce lien négatif. Cependant, dans la littérature, nous pouvons trouver des arguments en faveur d'un effet protecteur du NO₂ sur le cœur notamment chez les personnes présentant un diabète.

7.a. Du NO₂ aux nitrites

L'absorption du NO₂ au niveau des poumons est associée à la production d'ions nitrites (NO₂⁻) et également, en présence d'érythrocytes, d'ions nitrates (NO₃⁻). La réaction entrainerait la formation d'un proton et d'un radical organique qui seraient à l'origine de l'initiation des dommages cellulaires [185]. Les ions NO₂⁻ ont une place particulière parmi les oxydes d'azote entre la forme oxydée (le radical NO₂) et la forme réduite (le radical NO) lui conférant une relative stabilité dans le sang et les tissus. Les ions nitrites peuvent être vus comme une forme permettant de stabiliser le NO dont la durée de vie et les gradients de diffusion sont limités par les réactions de dégradation (impliquant l'hémoglobine, la myoglobine et d'autres radicaux) [186].

De faibles concentrations en NO₂⁻ auraient un effet cytoprotecteur sur les lésions liées au processus d'ischémie-reperfusion du cœur. Les NO₂⁻ peuvent nitroser le complexe I pendant l'ischémie et la reperfusion, diminuant la formation des dérivés mitochondriaux des ERO pendant la reperfusion, limitant les lésions cellulaires, la nécrose et l'apoptose. Cette cytoprotection durant la reperfusion peut être obtenue immédiatement après administration de NO₂⁻, mais également de manière retardée, 24 heures après l'administration [187].

7.b. Des nitrites au NO

Une fois que les ions nitrites sont formés, ils peuvent participer, dans des conditions particulières, à la formation de NO. En effet, dans des conditions physiologiques de normoxie, la formation de NO se fait à partir de la L-arginine en utilisant une NO-synthase (NOS) dépendante de l'oxygène. Cependant, dans des conditions particulières d'hypoxie, d'acidose, lorsque l'activité de la NO-synthase dépendante de l'oxygène est compromise, une voie de production de NO à partir des NO₂⁻, indépendante de l'oxygène, est utilisée de manière plus importante [188, 189].

La formation de NO à partir de NO₂⁻ peut être effectuée par plusieurs voies. Ainsi, l'hémoglobine utilise le NO₂⁻ comme substrat et génère du NO. Cette réaction nécessite que l'hémoglobine soit désoxygénée et requiert un proton, elle se comporte donc en nitrate réductase régulée de manière allostérique, sensible au pH et à l'hypoxie. La désoxymyoglobine, que l'on peut trouver dans la couche sous-endocardique ou dans le muscle squelettique en exercice, réduit le NO₂⁻ en NO trente fois plus vite que l'hémoglobine. Le NO ainsi formé peut se lier au cytochrome C oxydase de la chaîne mitochondriale de transport d'électrons, réduisant le flux d'électrons et l'utilisation d'oxygène. Cela suggère que les NO₂⁻ et la myoglobine joueraient un rôle important dans la régulation de l'utilisation cardiaque de l'énergie et de l'oxygène dans des conditions d'hypoxie physiologique. Plusieurs enzymes dont

la xanthine oxydoréductase, les complexes de la chaîne mitochondriale de transport d'électrons, le cytochrome P450 et même l'enzyme NOS, peuvent utiliser les NO_2^- comme accepteurs d'électrons en alternative à l'oxygène moléculaire, formant du NO. La réaction de formation du NO à partir des NO_2^- par ces enzymes est en compétition avec la formation de superoxydes à partir de l'oxygène moléculaire par ces mêmes enzymes. Ainsi, les NO_2^- pourraient de manière compétitive réduire la formation de superoxydes et donc réduire la dégradation du NO, augmentant sa biodisponibilité [186].

Dans le cas des patients diabétiques, il existe une altération de la disponibilité du NO. La formation de NO à partir de NO_2^- pourrait alors être favorisée, puisque l'on observe une plus grande incidence d'hypoxie chronique touchant le cœur des diabétiques en conséquence d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil et de maladies cardiovasculaires plus importants [190].

7.c. Fonction du NO

Le NO, une fois formé, agit comme un puissant vasodilatateur qui joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie vasculaire. À l'état basal, la libération de NO permet de diminuer les résistances vasculaires et d'augmenter le diamètre des vaisseaux notamment lors de l'augmentation de la demande d'oxygène par le myocarde où le NO contribue significativement à la vasodilatation coronarienne. En effet, la perfusion intracoronarienne d'un inhibiteur de la NO synthase, la L-NMMA (N^G -monométhyl-L-arginine) est accompagnée d'une augmentation de la résistance vasculaire coronarienne et d'une réduction du diamètre de l'artère coronaire épigardique.

Chez les sujets présentant des facteurs de risque d'athérosclérose tels qu'une cholestérolémie supérieure à 240mg/dL, une hypertension, un diabète, la synthèse du NO est altérée. En effet, l'effet de la L-NMMA précité n'est pas observé. Chez ces sujets, la nette réduction de la vasodilatation coronarienne contribuerait au développement de l'ischémie myocardique [191]. Le déficit de fonction du NO qui est un puissant vasodilatateur est à l'origine d'une altération du système capillaire par l'hypertension locale résultant du rétrécissement du diamètre de ses vaisseaux. Cette dysfonction du système capillaire place certains organes en situation d'hypoxie favorisant la production de NO à partir des nitrites.

8. Particularités des effets liés à l' O_3

Les relations négatives trouvées entre les niveaux d' O_3 et la survenue d'ACHH en grande majorité au cours de l'année dans notre étude peuvent être attribuées à l'effet de confusion des vacances scolaires, à des effets en concurrence avec les PM, à des effets de glissement avec l' O_3 qui déclenche des maladies respiratoires entraînant des admissions à l'hôpital se saisissant ainsi d'une partie de la population à risque d'ACHH.

Cependant, dans la littérature l' O_3 est également associé à des effets protecteurs sur le cœur. On note une augmentation de la vasodilatation sous acétycholine et nitroprussiate de sodium suggérant peut-être une meilleure disponibilité du NO dans le système vasculaire. L'étude a néanmoins été effectuée en chambre d'exposition sous O_3 et ne rend pas compte de l'effet de l' O_3 en présence d'autres polluants [192]. Dans une autre étude, un mélange d'oxygène et d' O_3 insufflé dans le péritoine de rats avant une procédure d'ischémie/reperfusion du myocarde était lié à une protection du cœur avec diminution de la taille de l'infarctus en lien possible avec une diminution de marqueurs de stress oxydatif (nitrotyrosine), de l'inflammation (CD68) et des processus apoptotiques (caspase 3) [193]. Par ailleurs, une augmentation des marqueurs CD117 (des cellules progénitrices endothéliales ou CPE) et

CD34 (un marqueur de la capacité d'angiogenèse des CPE) dans les tissus à la périphérie de l'infarctus près de la paroi des vaisseaux cardiaques et des niveaux d'eNOS plus élevés ont été rapportés. Un inhibiteur sélectif de l'eNOS conduisait à une abolition de la protection cardiaque et de l'augmentation des CD117 et CD34. Ainsi l'O₃ pourrait être à l'origine d'un recrutement, dépendant de l'eNOS, de CPE conduisant à une diminution de la taille de l'infarctus. En effet, après un infarctus du myocarde on trouve des niveaux diminués de CPE dans le myocarde, or ces cellules favorisent la néovascularisation du tissu ischémique et pourraient améliorer le flux sanguin dans le myocarde et diminuer les dommages [194].

Dans notre étude, la seule relation positive est trouvée dans le sous-groupe des ACHH en période scolaire chez les femmes à J-5. Dans la littérature, un MAG ajusté sur le jour de la semaine avec splines pénalisées pour l'ajustement sur la température et l'humidité conclut à une mortalité globale plus importante chez les femmes et les 65 ans ou plus en lien avec l'O₃. La relation est essentiellement linéaire pour des concentrations en O₃ inférieures à 75 µg/m³ puis la courbe tend à devenir non linéaire et plate pour de plus hautes concentrations [195], pouvant expliquer la mise en évidence de la relation en période scolaire où les niveaux d'O₃ sont moins élevés. Une autre étude s'intéressant aux groupes de susceptibilité à l'O₃ sur les décès non accidentels définit les groupes suivants : les personnes de plus de 65 ans, les femmes de plus de 60 ans (une différence hormonale pouvant en être la raison), les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (avec une implication possible d'une altération de la fonction autonome du cœur). Ces groupes étaient d'autant plus susceptibles aux effets de l'O₃ que les concentrations moyennes étaient faibles [196].

9. Limites des résultats de notre étude

Dans nos analyses sur les PM, la significativité des résultats est atteinte en grande majorité lorsque l'on effectue les analyses sur les ACHH en période scolaire. On est alors amené à penser que le facteur « vacances » confond de manière importante la relation entre les niveaux de polluants et la survenue d'ACHH. En effet, on observe habituellement des niveaux de PM10 plus élevés lors des périodes scolaires [170]. Afin d'avoir une meilleure estimation de l'impact de la pollution sur les ACHH, les analyses dans le sous-groupe des ACHH en période scolaire pourrait constituer un bon point de départ. Les interprétations sont cependant à considérer avec prudence puisque les jours en période de vacances, où la pollution peut agir différemment, sont exclus.

Pour les PM_{2,5} et PM₁₀, les mêmes délais (H-0, CAH4, CAH12, J-0, J-4) sont impliqués dans des relations significatives, ce qui peut résulter de la corrélation entre ces deux polluants. Cependant pour les délais les plus précoces, le nombre et la significativité des relations sont plus importants pour les PM₁₀. On doit être prudent lors de l'examen de ces résultats. Le nombre de stations de surveillance des PM₁₀ (32) est nettement supérieur à celui des PM_{2,5} (11), la station des PM₁₀ a donc plus de probabilité de se trouver plus proche du lieu de l'ACHH et peut donc fournir une mesure plus proche de l'exposition individuelle du sujet limitant les biais de classement non différentiels et parvenant plus efficacement à la significativité. Globalement, si l'on ne considère que le nombre de stations de surveillance pour chaque polluant, la probabilité de mettre en évidence une association significative si elle existe est décroissante pour les polluants de la façon suivante : PM₁₀ (32 stations), NO₂ (26), O₃ (21), SO₂ (14), PM_{2,5} (11).

De plus, les analyses en MAGM et de McNemar n'utilisent que les stations urbaines pour refléter les concentrations en polluants des zones géographiques et de plus n'utilisent que les données RéAC des centres Roubaix et Valenciennes du fait de la nécessité de données exhaustives. Le nombre de stations de surveillance des polluants et le nombre d'ACHH disponibles sont donc moins importants. Ainsi, la puissance des tests effectués par ces

méthodes est diminuée. On peut rappeler que la mise en évidence des résultats par les méthodes en RLC et en MAGM est limitée par des hypothèses de log-linéarité ou de linéarité tandis que la puissance de la méthode de McNemar est limitée du fait qu'elle analyse des effets en fonction de seuils.

Les effets avec des délais d'action au court terme et au long terme ne sont pas mutuellement exclusifs. Les PM par exemple peuvent augmenter le risque d'ACHH à trois échelles de temps : à l'échelle annuelle par la progression de l'athérosclérose, à l'échelle journalière par l'initiation ou le développement de processus inflammatoires pulmonaires et systémiques, et à l'échelle horaire en déclenchant des dysrythmies ventriculaires [15].

Les modèles multi-polluants qui permettent d'ajuster sur les facteurs de confusion potentiels intègrent les polluants PM_{2,5} ou PM₁₀, NO₂ et O₃, mais, du fait d'éventuels phénomènes d'interaction ou de surajustement entre les polluants, les modèles qui en découlent peuvent être incorrects. Des phénomènes d'interaction entre l'O₃ et le NO₂ ont été rapportés avec, respectivement sur le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique, des augmentations de 1% et 2% pour l'O₃, des diminutions de 5% et 7% pour le NO₂, et des diminutions de 14% et 12% avec l'O₃ et le NO₂ [197]. Par ailleurs, l'O₃ réagirait avec la surface des particules les rendant biologiquement plus réactifs [198]. Des phénomènes d'interaction ont également été décrits pour les PM₁₀ et la température avec des effets liés aux PM₁₀ plus forts à des températures élevées (moyenne de 33,1°C), moins forts à des températures basses (moyenne de 2,2°C) et plus faibles à des températures moyennes (moyenne de 18°C) [199].

Les erreurs de classement consécutives à l'utilisation des appareils de surveillance des polluants de l'air pour approcher les expositions individuelles des ACHH (qui peuvent se produire à l'intérieur) sont à considérer comme non différentielles par rapport au risque d'ACHH (les OR calculés seraient sous-estimés). De plus, une étude a montré de fortes corrélations entre les niveaux de PM_{2,5} pour l'exposition extérieure, intérieure et individuelle [200]. L'agrégation croissante des appareils de surveillance de la pollution améliore la représentativité des estimations de l'exposition et limite les biais de classification [201], d'autant plus si l'on utilise la station la plus proche de l'endroit de survenue de l'arrêt [141]. Ces biais restent néanmoins plus importants pour le SO₂ qui présente une plus grande variabilité spatiale [14].

Globalement, la puissance de l'étude est limitée par le faible nombre d'ACHH, les faibles niveaux de pollution, une hypothèse de départ reposant sur un effet à court terme (le lien est plus difficile à mettre en évidence), la variabilité des mesures de l'exposition (une moyenne journalière est moins pertinente lorsque l'arrêt survient en début de journée). On oubliera pas les limites liées au grand nombre d'analyses effectuées qui augmente la probabilité d'obtenir de fausses associations significatives.

L'interprétation de nos résultats dans un contexte plus large est limitée. Les résultats dépendent de la période étudiée, de la surface de la zone couverte, du nombre d'appareils de surveillance utilisés (une densité faible entraîne un risque plus élevé d'erreurs de classification de l'exposition), des méthodes de mesure des polluants, de la concentration ambiante du polluant, de la composition chimique des polluants (pour les PM), des conditions d'exposition par exemple en matière de traditions de construction sur les infiltrations d'air à l'intérieur des maisons ou sur les comportements pour les activités en plein air, de la taille de l'échantillon des cas, de la définition de l'évènement constituant le critère de jugement, des comorbidités étudiées [139].

CONCLUSION

CONCLUSION

Dans le cadre des analyses de la mise en relation des niveaux de polluants et de la survenue des ACHH, et d'après les résultats de notre étude et l'étude des résultats de la littérature, nous pouvons suggérer les recommandations suivantes afin de mettre en évidence les associations avec plus d'efficacité :

- Des analyses en période scolaire seraient à mettre en œuvre pour juguler l'effet de confusion des vacances qui modifient à la fois le nombre d'ACHH (avec un nombre de sujets présents plus ou moins élevé en fonction de la zone géographique) et les niveaux de polluants (avec un trafic routier plus ou moins élevé). Cette recommandation est d'autant plus importante lorsque l'on considère des délais journaliers cumulés qui reflètent des tendances saisonnières.
- Les sous-groupes des sujets avec ACHH à un plus jeune âge (par exemple les hommes, les sujets de 50-75 ans) mais également les personnes exerçant une activité physique permettraient de mettre en avant les effets par une exposition plus importante de sujets plus autonomes.
- Il serait préférable, pour des délais précoces horaires, de mener les tests des effets des polluants au sein des ACHH en présence de témoins en prenant la mesure de l'exposition à partir de la station de surveillance la plus proche et éventuellement sur les périodes où les concentrations du polluant analysé sont importantes. D'une part, l'heure exacte réelle de l'ACHH est difficile à obtenir et résulte le plus souvent d'une approximation. En présence de témoins qui peuvent la communiquer, elle serait approchée avec plus d'exactitude, ce qui par conséquent permettrait d'avoir des concentrations de polluants aux délais horaires plus proches de celles auxquelles le sujet a été effectivement exposé (d'autant plus si l'on utilise la station de surveillance la plus proche) et ainsi de limiter les biais de classement non différentiels qui engendrent une sous-estimation des effets des polluants. D'autre part, les délais horaires ont été associés à des relations significatives dans les études où la concentration du polluant analysé était élevée.
- Le tabac pourrait jouer un rôle sur les effets des PM et une attention particulière devrait être portée sur les sujets fumeurs.
- Pour étudier de manière plus précise l'effet des PM dans le sous-groupe particulier des femmes, des analyses qui prennent en compte la variable de la concentration en polluant en la discrétisant seraient à privilégier. En effet, dans ce sous-groupe, seule la méthode de McNemar, qui évalue l'effet d'un polluant en fonction de son niveau comparé à un seuil, aboutit à des associations significatives. Il existerait un effet seuil des PM chez les femmes.
- Concernant l'exploration des effets des PM_{2,5} à des délais précoces horaires ou horaires cumulés, un groupe de susceptibilité à considérer touche les sujets avec terrain diabétique. En effet sur les dix articles de la littérature seule l'étude de Kang s'intéresse aux sujets avec diabète mais sans prendre en compte des délais horaires alors que notre étude montre les plus forts OR avec les plus faibles p-values dans ce

sous-groupe lorsqu'on modélise les effets des PM_{2,5}.

- Concernant l'exploration des effets des PM_{2,5} à des délais journaliers précoces, des effets significatifs seraient éventuellement plus visibles si l'on sélectionne des périodes où les niveaux de PM_{2,5} sont plus bas ou au contraire plus élevés. En effet, les études de la littérature qui concluent à des effets significatifs de J-0 à J-2 sont celles ayant les niveaux les plus bas de PM_{2,5} (deux études) ou les niveaux les plus élevés (deux études). À ces concentrations extrêmes, une augmentation de la concentration en PM_{2,5} pourrait être associée à une augmentation plus forte du risque d'ACHH.
- Concernant l'exploration des effets des PM_{2,5} à des délais journaliers plus tardifs (J-4 voire J-3), il faudrait se focaliser sur les ACHH de cause cardiaque puisque les PM_{2,5} sembleraient avoir spécifiquement un effet à ce délai dans ce groupe (mais aussi au délai CAH12). Les relations significatives trouvées à ces délais pour les PM₁₀ seraient le reflet des effets des PM_{2,5} du fait que ces polluants sont corrélés.
- Pour l'étude des PM₁₀, la significativité se manifeste pour de fortes concentrations en considérant des délais précoces horaires, horaires cumulés, journalier (H-0, CAH4, CAH12, J-0).
- Les résultats des associations pour le polluant NO₂ ou O₃ sont à considérer avec précaution en fonction du niveau de PM_{2,5}, NO₂ ou O₃, les effets peuvent entrer en concurrence, avec des associations positives comme négatives trouvées à différents délais. L'importance de se situer sur la période scolaire se révèle ici. Pour l'O₃ on pourra se concentrer sur les hommes à J-0 et sur les femmes en période scolaire à J-5.
- Enfin pour le SO₂, si la zone géographique concernée ne présente pas des niveaux de SO₂ importants, une manière de mettre en avant ses effets serait de considérer des délais journaliers cumulés ou de discrétiser la concentration en polluant et s'intéresser au groupe de susceptibilité des sujets avec terrain cardiovasculaire. Des délais de l'ordre de la minute ont été rapportés mais semblent difficilement applicables pour des études épidémiologiques.

Les résultats de cette étude pourraient encourager, pour les études à venir, l'exploration de sous-groupes de vulnérabilité, d'autant plus importante dans les études épidémiologiques des polluants du fait des risques peu élevés à l'échelle de la population habituellement observés. Les études dans des zones métropolitaines plus larges avec des niveaux de pollution de l'air similaires pourraient fournir des informations plus complètes sur les risques et les facteurs associés. L'ensemble de ces informations pourraient encourager les autorités publiques à émettre des politiques de recommandations spécifiques ciblées pour les sous-groupes de susceptibilité (en fonction du sexe, de l'âge, du statut diabétique notamment) avec des systèmes publics de qualité de l'air ou avec la promotion d'actions individuelles pour réduire l'exposition (en limitant l'activité physique, en restant à l'intérieur les jours de niveaux de pollution élevés, par l'emploi de système de purification de l'air en intérieur...). Des recherches plus approfondies sont requises pour évaluer la robustesse des études de cas-croisé stratifiées sur le temps se focalisant sur les ACHH en période scolaire. Enfin, l'identification de facteurs de confusion potentiels de la relation polluants de l'air – ACHH et les moyens de les prendre en compte pour fournir des modèles moins biaisés devraient être étudiés de manière plus approfondie.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Hubert H, Tazarourte K, Wiel E, et al. Rationale, methodology, implementation, and first results of the French out-of-hospital cardiac arrest registry. *Prehosp Emerg Care* 2014;18:511–9.
- 2 Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:213–28.
- 3 Gueugniaud P-Y, Bertrand C, Savary D, et al. [Cardiac arrest in France: Why a national register?]. *Presse Med* 2011;40:634–8.
- 4 Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, et al. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. *Am Heart J* 2004;147:837–40.
- 5 GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:2287–323.
- 6 Bhaskaran K, Gasparrini A, Hajat S, et al. Time series regression studies in environmental epidemiology. *Int J Epidemiol* 2013;42:1187–95.
- 7 Ruidavets JB, Ferrières J. La pollution atmosphérique : un facteur de risque de maladie cardiovasculaire. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2007;19:487–91.
- 8 Bell ML, McDermott A, Zeger SL, et al. Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987-2000. *JAMA* 2004;292:2372–8.
- 9 Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, et al. A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1549–55.
- 10 Peters A, Dockery DW, Muller JE, et al. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2810–5.
- 11 Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 2006;56:709–42.
- 12 Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331–78.
- 13 Dennekamp M, Akram M, Abramson MJ, et al. Outdoor air pollution as a trigger for out-of-hospital cardiac arrests. *Epidemiology* 2010;21:494–500.
- 14 Silverman RA, Ito K, Freese J, et al. Association of ambient fine particles with out-of-hospital cardiac arrests in New York City. *Am J Epidemiol* 2010;172:917–23.
- 15 Wichmann J, Folke F, Torp-Pedersen C, et al. Out-of-hospital cardiac arrests and outdoor air pollution exposure in Copenhagen, Denmark. *PLoS ONE* 2013;8:e53684.
- 16 Sullivan J, Ishikawa N, Sheppard L, et al. Exposure to ambient fine particulate matter and primary cardiac arrest among persons with and without clinically recognized heart disease. *Am J Epidemiol* 2003;157:501–9.
- 17 Levy D, Sheppard L, Checkoway H, et al. A case-crossover analysis of particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology* 2001;12:193–9.
- 18 Ensor KB, Raun LH, Persse D. A case-crossover analysis of out-of-hospital cardiac arrest and air pollution. *Circulation* 2013;127:1192–9.
- 19 Rosenthal FS, Kuusma M, Lanki T, et al. Association of ozone and particulate air pollution with out-of-hospital cardiac arrest in Helsinki, Finland: evidence for two different

- etiologies. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2013;23:281–8.
- 20 Levy D, Lumley T, Sheppard L, et al. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology* 2001;12:186–92.
 - 21 Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84:960–75.
 - 22 Müller D, Agrawal R, Arntz H-R. How sudden is sudden cardiac death? *Circulation* 2006;114:1146–50.
 - 23 Thomas AC, Knapman PA, Krikler DM, et al. Community study of the causes of ‘natural’ sudden death. *BMJ* 1988;297:1453–6.
 - 24 Cone DC, Jaslow DS, Brabson TA. Now that we have the Utstein style, are we using it? *Acad Emerg Med* 1999;6:923–8.
 - 25 Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231–48.
 - 26 Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269–76.
 - 27 Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:213–28.
 - 28 Lang F. Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. Springer Science & Business Media; 2009.
 - 29 Ferrières J, Arveiler D, Amouyel P, et al. [Epidemiology of sudden coronary death in France (1985-1982)]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90:483–7.
 - 30 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28–292.
 - 31 Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81:1479–87.
 - 32 Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, et al. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75–80.
 - 33 Nicolas G, Lecomte D. La mort subite d’origine cardiaque. *Épidémiologie. Bull Acad Natl Med* 1999;183:1573–80.
 - 34 Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Curr Probl Cardiol* 2015;40:133–200.
 - 35 Sanders AB, Kern KB. Surviving cardiac arrest: location, location, location. *JAMA* 2008;300:1462–3.
 - 36 Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1713–20.
 - 37 Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:709–23.
 - 38 Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012;125:620–37.
 - 39 Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158–63.
 - 40 Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:141B-149B.
 - 41 Vreede-Swagemakers JJ de, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital car-

- diac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500–5.
- 42 Albert CM, Chae CU, Grodstein F, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107:2096–101.
 - 43 Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, et al. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205–12.
 - 44 Albert CM, McGovern BA, Newell JB, et al. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* 1996;93:1170–6.
 - 45 Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: The Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2006–11.
 - 46 Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374–450.
 - 47 Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151–9.
 - 48 Katz E, Prina L, Niquille M, et al. Arrêt cardiaque extra-hospitalier : une réalité «choquante» ! *Rev Med Suisse* 2003;
 - 49 Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Sudden death risk in overt coronary heart disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:799–804.
 - 50 Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:522–7.
 - 51 Roes SD, Borleffs CJW, Geest RJ van der, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:183–90.
 - 52 Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart J* 2014;66 Suppl 1:S10-17.
 - 53 Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659–70.
 - 54 Antzelevitch C, Yan G-X. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7:549–58.
 - 55 Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299–309.
 - 56 Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003;115:171–7.
 - 57 Mehta M, Jain AC, Mehta A. Early repolarization. *Clin Cardiol* 1999;22:59–65.
 - 58 Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016–23.
 - 59 Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1231–8.
 - 60 Tereshchenko LG, McCabe A, Han L, et al. Intracardiac J-point elevation before the onset of polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2012;9:1594–602.
 - 61 Balkau B, Jouven X, Ducimetière P, et al. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;354:1968–9.
 - 62 Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2142–7.
 - 63 Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, et al. Diabetes and the risk of sudden

- cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;47 Suppl 1:161–8.
- 64 Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:159–64.
- 65 Deo R, Lin F, Vittinghoff E, et al. Kidney dysfunction and sudden cardiac death among women with coronary heart disease. *Hypertension* 2008;51:1578–82.
- 66 Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 1992;85:111–18.
- 67 Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999;99:1978–83.
- 68 Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995;91:1749–56.
- 69 Deo R, Vittinghoff E, Lin F, et al. Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1703–9.
- 70 Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010;7:1396–403.
- 71 Vlietstra RE, Kronmal RA, Oberman A, et al. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from the CASS registry. *JAMA* 1986;255:1023–7.
- 72 Leaf A, Kang JX, Xiao Y-F, et al. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646–52.
- 73 Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23–8.
- 74 Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;111:157–64.
- 75 Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;107:1372–7.
- 76 Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995;274:1363–7.
- 77 Albert CM, Oh K, Whang W, et al. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 2005;112:3232–8.
- 78 Siscovick DS, Weiss NS, Fox N. Moderate alcohol consumption and primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 1986;123:499–503.
- 79 Albert CM, Manson JE, Cook NR, et al. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999;100:944–50.
- 80 Chiuve SE, Rimm EB, Mukamal KJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of sudden cardiac death in women. *Heart Rhythm* 2010;7:1374–80.
- 81 Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–96.
- 82 Sebbag L, Forrat R, Canet E, et al. Effects of dietary supplementation with alpha-tocopherol on myocardial infarct size and ventricular arrhythmias in a dog model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1580–5.
- 83 Empana J-P, Jouven X, Canouï-Poitaine F, et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2047–52.
- 84 Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*

- 2002;105:2595–9.
- 85 Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2174–9.
 - 86 Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Associations of plasma renin with 10-year cardiovascular mortality, sudden cardiac death, and death due to heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:2642–9.
 - 87 Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010;31:2253–61.
 - 88 Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392–7.
 - 89 Tapanainen JM, Lindgren KS, Mäkikallio TH, et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:757–63.
 - 90 Korngold EC, Januzzi JL, Gantzer ML, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. *Circulation* 2009;119:2868–76.
 - 91 Patton KK, Sotoodehnia N, DeFilippi C, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm* 2011;8:228–33.
 - 92 Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131–8.
 - 93 Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512–6.
 - 94 Peckova M, Fahrenbruch CE, Cobb LA, et al. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrests: initial and repeat episodes. *Circulation* 1998;98:31–9.
 - 95 Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, et al. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992;70:65–8.
 - 96 Peters RW. Propranolol and the morning increase in sudden cardiac death: (the beta-blocker heart attack trial experience). *Am J Cardiol* 1990;66:57G–59G.
 - 97 Peckova M, Fahrenbruch CE, Cobb LA, et al. Weekly and seasonal variation in the incidence of cardiac arrests. *Am Heart J* 1999;137:512–5.
 - 98 Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, et al. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000;21:315–20.
 - 99 Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, et al. Seasonality and daily weather conditions in relation to myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, 1979 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:287–92.
 - 100 Lemaitre RN, Siscovick DS, Raghunathan TE, et al. Leisure-time physical activity and the risk of primary cardiac arrest. *Arch Intern Med* 1999;159:686–90.
 - 101 Group MRFITR. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982;248:1465–77.
 - 102 Whang W, Manson JE, Hu FB, et al. Physical exertion, exercise, and sudden cardiac death in women. *JAMA* 2006;295:1399–403.
 - 103 Reinier K, Stecker EC, Vickers C, et al. Incidence of sudden cardiac arrest is higher in areas of low socioeconomic status: a prospective two year study in a large United States community. *Resuscitation* 2006;70:186–92.
 - 104 Rahe RH, Romo M, Bennett L, et al. Recent life changes, myocardial infarction, and abrupt coronary death. Studies in Helsinki. *Arch Intern Med* 1974;133:221–8.

- 105 Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 1994;89:1992–7.
- 106 Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005;111:480–7.
- 107 Empana JP, Jouven X, Lemaitre RN, et al. Clinical depression and risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2006;166:195–200.
- 108 Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:950–8.
- 109 Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996;334:413–9.
- 110 Meisel SR, Kutz I, Dayan KI, et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991;338:660–1.
- 111 Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, et al. [Diagnosis and classification of diabetes mellitus: the new criteria]. *Diabetes Metab* 1999;25:72–83.
- 112 Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
- 113 Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003;348:2294–303.
- 114 Siscovick DS, Sotoodehnia N, Rea TD, et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:53–9.
- 115 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570–81.
- 116 Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543–67.
- 117 Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1327–34.
- 118 Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567–74.
- 119 Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510–6.
- 120 Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metab Clin Exp* 2000;49:147–50.
- 121 Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49:1939–45.
- 122 Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994;16:383–91.
- 123 Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991;87:432–8.
- 124 Fonseca VA. The effects of insulin on the endothelium. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36 Suppl 2:20–6.
- 125 Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–72.
- 126 Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 1996;39:60–9.
- 127 Uemura S, Matsushita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res* 2001;88:1291–8.
- 128 OMS | Qualité de l'air ambiant et santé. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/fact->

- sheets/fs313/fr/ (26 January 2018)
- 129 Le dispositif de surveillance de la qualité de l'air en France [L'essentiel sur..., Environnement, Pollution de l'air extérieur] : Observation et statistiques. <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/227/1101/dispositif-surveillance-qualite-lair-france.html> (29 January 2018)
 - 130 Poussières en suspension - CITEPA. <http://www.citepa.org/fr/air-et-climat/polluants/poussieres-en-suspension> (29 January 2018)
 - 131 Lippmann M. Ambient Air Particulate Matter. *Environmental Toxicants* Wiley-Blackwell; 2008. p. 317–65.
 - 132 Commission fédérale de l'hygiène de l'air (CFHA). Les poussières fines en Suisse. Rapport de la Commission fédérale de l'hygiène de l'air (CFHA). Berne : 2007. 142 p.
 - 133 Schlesinger RB. Nitrogen Oxides. *Environmental Toxicants* Wiley-Blackwell; 2008. p. 823–68.
 - 134 La pollution de l'air par les oxydes d'azote (NO_x) [L'essentiel sur..., Environnement, Pollution de l'air extérieur] : Observation et statistiques. <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/227/0/pollution-lair-oxydes-dazote.html> (30 January 2018)
 - 135 Lippmann M. Ozone. *Environmental Toxicants* Wiley-Blackwell; 2008. p. 869–936.
 - 136 La pollution de l'air par l'ozone (O₃) [L'essentiel sur..., Environnement, Pollution de l'air extérieur] : Observation et statistiques. <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/227/226/pollution-lair-lozone-france.html> (30 January 2018)
 - 137 La pollution de l'air par le dioxyde de soufre (SO₂) [L'essentiel sur..., Environnement, Pollution de l'air extérieur] : Observation et statistiques. <http://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/lessentiel/ar/227/0/pollution-lair-dioxyde-soufre.html> (30 January 2018)
 - 138 Atmo Hauts-de-France - Indice de la qualité de l'air. <http://www.atmo-hdf.fr/tout-savoir-sur-l-air/indice-de-la-qualite-de-l-air.html> (30 June 2018)
 - 139 Rosenthal FS, Carney JP, Olinger ML. Out-of-hospital cardiac arrest and airborne fine particulate matter: a case-crossover analysis of emergency medical services data in Indianapolis, Indiana. *Environ Health Perspect* 2008;116:631–6.
 - 140 Raza A, Bellander T, Bero-Bedada G, et al. Short-term effects of air pollution on out-of-hospital cardiac arrest in Stockholm. *Eur Heart J* 2014;35:861–8.
 - 141 Straney L, Finn J, Dennekamp M, et al. Evaluating the impact of air pollution on the incidence of out-of-hospital cardiac arrest in the Perth Metropolitan Region: 2000-2010. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:6–12.
 - 142 Kang S-H, Heo J, Oh I-Y, et al. Ambient air pollution and out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2016;203:1086–92.
 - 143 Guide méthodologique Calcul des statistiques relatives à la qualité de l'air (juin 2016). LCSQA; 2016.
 - 144 Bouroche J-M, Saporta G. L'analyse des données. Paris: Presses Universitaires de France; 2006.
 - 145 Prion S, Haerling KA. Making Sense of Methods and Measurement: Spearman-Rho Ranked-Order Correlation Coefficient. *Clinical Simulation in Nursing* 2014;10:535–6.
 - 146 Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144–53.
 - 147 Rothman KJ. Induction and latent periods. *Am J Epidemiol* 1981;114:253–9.
 - 148 Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics* 1998;54:596–605.
 - 149 Bateson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology* 1999;10:539–44.
 - 150 Robins J, Pike M. The validity of case-control studies with nonrandom selection of

- controls. *Epidemiology* 1990;1:273–84.
- 151 Lumley T, Levy D. Bias in the case – crossover design: implications for studies of air pollution. *Environmetrics* 2000;11:689–704.
- 152 El Sanharawi M, Naudet F. [Understanding logistic regression]. *J Fr Ophthalmol* 2013;36:710–5.
- 153 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-control studies. *IARC Sci Publ* 1980;5–338.
- 154 Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002;24:190–202.
- 155 Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology* 2001;12:662–7.
- 156 Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, et al. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol* 2002;155:80–7.
- 157 Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D, et al. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology* 2006;17:315–23.
- 158 Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Statistical Science* 1996;11:89–121.
- 159 Eilstein D, Zeghnoun A, Le Tertre A, et al. Séries temporelles et modèles de régression. Application à l’analyse des associations à court terme entre la pollution atmosphérique et la santé. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2005.
- 160 Bolker BM, Brooks ME, Clark CJ, et al. Generalized linear mixed models: a practical guide for ecology and evolution. *Trends in Ecology & Evolution* 2009;24:127–35.
- 161 Peng RD, Dominici F. Statistical Methods for Environmental Epidemiology with R: A Case Study in Air Pollution and Health. Springer Science & Business Media; 2008.
- 162 Keele LJ. Semiparametric Regression for the Social Sciences. John Wiley & Sons; 2008.
- 163 Dominici F, Samet JM, Zeger SL. Combining evidence on air pollution and daily mortality from the 20 largest US cities: a hierarchical modelling strategy. *Journal of the Royal Statistical Society Series A* 2000;163:263–302.
- 164 Schwartz J, Spix C, Touloumi G, et al. Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *J Epidemiol Community Health* 1996;50 Suppl 1:S3-11.
- 165 Samet JM, Dominici F, Curriero FC, et al. Fine Particulate Air Pollution and Mortality in 20 U.S. Cities, 1987–1994. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1742–9.
- 166 Dominici F, McDermott A, Zeger SL, et al. On the use of generalized additive models in time-series studies of air pollution and health. *Am J Epidemiol* 2002;156:193–203.
- 167 Welty LJ, Zeger SL. Are the acute effects of particulate matter on mortality in the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study the result of inadequate control for weather and season? A sensitivity analysis using flexible distributed lag models. *Am J Epidemiol* 2005;162:80–8.
- 168 McNEMAR Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 1947;12:153–7.
- 169 Arsham H. Kuiper’s P-value as a measuring tool and decision procedure for the goodness-of-fit test. *Journal of Applied Statistics* 1988;15:131–5.
- 170 Tan P-H, Chou C, Liang J-Y, et al. Air pollution “holiday effect” resulting from the Chinese New Year. *Atmospheric Environment* 2009;43:2114–24.
- 171 Acuña E, Rodriguez C. The Treatment of Missing Values and its Effect on Classifier Accuracy. *Classification, Clustering, and Data Mining Applications* 2004;639–47.
- 172 Conversion Factors Between ppb and $\mu\text{g m}^3$ and ppm and mgm^{-3} . https://uk-air.defra.gov.uk/assets/documents/reports/cat06/0502160851_Conversion_Factors_Between_ppb_and.pdf (29 January 2018).
- 173 Aubin H-J, Peiffer G, Stoebner-Delbarre A, et al. The French Observational Cohort of

- Usual Smokers (FOCUS) cohort: French smokers perceptions and attitudes towards smoking cessation. *BMC Public Health* 2010;10:100.
- 174 Lippmann M. Sulfur Oxides—SO₂, H₂SO₄, NH₄HSO₄, and (NH₄)₂SO₄. *Environmental Toxicants* Wiley-Blackwell; 2008. p. 957–1000.
- 175 Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:404–19.
- 176 Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109:2655–71.
- 177 Tsai D-H, Amyai N, Marques-Vidal P, et al. Effects of particulate matter on inflammatory markers in the general adult population. *Part Fibre Toxicol* 2012;9:24.
- 178 Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, et al. Inflammation and sudden cardiac death in a community-based population of older adults: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm* 2013;10:1425–32.
- 179 Sarnat JA, Golan R, Greenwald R, et al. Exposure to traffic pollution, acute inflammation and autonomic response in a panel of car commuters. *Environ Res* 2014;133:66–76.
- 180 Pomatto LCD, Wong S, Carney C, et al. The age- and sex-specific decline of the 20s proteasome and the Nrf2/CncC signal transduction pathway in adaption and resistance to oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Aging (Albany NY)* 2017;9:1153–85.
- 181 Pomatto LCD, Cline M, Woodward N, et al. Aging attenuates redox adaptive homeostasis and proteostasis in female mice exposed to traffic-derived nanoparticles ('vehicular smog'). *Free Radic Biol Med* 2018;121:86–97.
- 182 O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, et al. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation* 2005;111:2913–20.
- 183 Whitsel EA, Quibrera PM, Christ SL, et al. Heart rate variability, ambient particulate matter air pollution, and glucose homeostasis: the environmental epidemiology of arrhythmogenesis in the women's health initiative. *Am J Epidemiol* 2009;169:693–703.
- 184 Schneider A, Neas LM, Graff DW, et al. Association of cardiac and vascular changes with ambient PM_{2.5} in diabetic individuals. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:14.
- 185 Postlethwait EM, Mustafa MG. Effect of altered dose rate on NO₂ uptake and transformation in isolated lungs. *J Toxicol Environ Health* 1989;26:497–507.
- 186 Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:156–67.
- 187 Shiva S, Sack MN, Greer JJ, et al. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer. *J Exp Med* 2007;204:2089–102.
- 188 Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003;9:1498–505.
- 189 Modin A, Björne H, Herulf M, et al. Nitrite-derived nitric oxide: a possible mediator of 'acidic-metabolic' vasodilation. *Acta Physiol Scand* 2001;171:9–16.
- 190 Mansor LS, Mehta K, Aksentijevic D, et al. Increased oxidative metabolism following hypoxia in the type 2 diabetic heart, despite normal hypoxia signalling and metabolic adaptation. *J Physiol (Lond)* 2016;594:307–20.
- 191 Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation* 1995;92:320–6.
- 192 Barath S, Langrish JP, Lundbäck M, et al. Short-term exposure to ozone does not impair vascular function or affect heart rate variability in healthy young men. *Toxicol Sci* 2013;135:292–9.
- 193 Di Filippo C, Marfella R, Capodanno P, et al. Acute oxygen-ozone administration to rats protects the heart from ischemia reperfusion infarct. *Inflamm Res* 2008;57:445–9.

- 194 Di Filippo C, Luongo M, Marfella R, et al. Oxygen/ozone protects the heart from acute myocardial infarction through local increase of eNOS activity and endothelial progenitor cells recruitment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;382:287–91.
- 195 Zhang Y, Huang W, London SJ, et al. Ozone and daily mortality in Shanghai, China. *Environ Health Perspect* 2006;114:1227–32.
- 196 Medina-Ramón M, Schwartz J. Who is more vulnerable to die from ozone air pollution? *Epidemiology* 2008;19:672–9.
- 197 Mauderly JL, Samet JM. Is there evidence for synergy among air pollutants in causing health effects? *Environ Health Perspect* 2009;117:1–6.
- 198 Bosson J, Pourazar J, Forsberg B, et al. Ozone enhances the airway inflammation initiated by diesel exhaust. *Respir Med* 2007;101:1140–6.
- 199 Qian Z, He Q, Lin H-M, et al. High temperatures enhanced acute mortality effects of ambient particle pollution in the ‘oven’ city of Wuhan, China. *Environ Health Perspect* 2008;116:1172–8.
- 200 Janssen NA, Lanki T, Hoek G, et al. Associations between ambient, personal, and indoor exposure to fine particulate matter constituents in Dutch and Finnish panels of cardiovascular patients. *Occup Environ Med* 2005;62:868–77.
- 201 Teng T-HK, Williams TA, Bremner A, et al. A systematic review of air pollution and incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *J Epidemiol Community Health* 2014;68:37–43.

Titre

POLLUTION DE L'AIR ET ARRÊTS CARDIAQUES HORS HÔPITAL EN NORD-PAS-DE-CALAIS, FRANCE : APPROCHE PRINCIPALE EN ÉTUDE DE CAS-CROISÉ STRATIFIÉE SUR LE TEMPS

Résumé

Les arrêts cardiaques hors hôpital (ACHH) concernent plus de 85% des arrêts cardiaques avec de faibles taux de survie de 2 à 20% à travers le monde. En 2013, la pollution de l'air était le quatrième facteur de risque de mortalité globale avec 5,5 millions de décès par an. Une étude de cas-croisé stratifiée sur le temps couplée à une régression logistique conditionnelle a été principalement utilisée pour évaluer l'association entre les ACHH dans la région Nord-Pas-de-Calais, France, en 2015, et les polluants de l'air (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, SO₂) mesurés dans l'heure de l'arrêt jusqu'à 5 jours avant l'arrêt. Des analyses sur les ACHH survenant en période scolaire et dans des sous-groupes de susceptibilité ont été menées. Sur 1039 cas inclus, la plupart des associations positives significatives impliquaient les PM_{2,5} et PM₁₀ avec les ACHH en période scolaire. Pour la plus petite p-value, le plus grand OR était : pour l'ensemble des ACHH et dans le sous-groupe des hommes, pour la moyenne cumulée sur 12 heures avant l'arrêt des PM₁₀ (OR=1,33, p<0,001 et OR=1,34, p=0,001 respectivement) ; dans le sous-groupe des âges de 50 à 75 ans, pour la moyenne le jour de l'arrêt des PM_{2,5} (OR=1,27, p<0,001) ; dans le sous-groupe des arrêts de cause cardiaque, pour la moyenne quatre jours avant l'arrêt des PM_{2,5} (OR=1,26, p<0,001) ; dans le sous-groupe des cas avec diabète, pour la moyenne cumulée sur quatre heures avant l'arrêt des PM_{2,5} (OR=1,55, p=0,002). Les résultats montrent des associations significatives entre les particules en suspension et les ACHH en période scolaire, avec des sous-groupes de susceptibilité (hommes, âge de 50 à 75 ans, ACHH de cause cardiaque, les diabétiques).

Mots-clés : arrêts cardiaques hors hôpital, pollution de l'air, particules en suspension, études de cas-croisé, santé environnementale

Title

AIR POLLUTION AND OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARRESTS IN NORD-PAS-DE-CALAIS, FRANCE : MAIN APPROACH BY A TIME-STRATIFIED CASE-CROSSOVER STUDY

Abstract

More than 85% of cardiac arrests are out-of-hospital cardiac arrests (OHCA) with low survival rates across the world (range: 2–20%). In 2013, air pollution ranked as the fourth risk factor for global mortality with 5,5 million deaths per year. A time-stratified case-crossover study design coupled with a conditional logistic regression was primarily used to evaluate the association between OHCA in the Nord-Pas-de-Calais region, France, in 2015, and air pollutants (PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, O₃, SO₂) measured within the hour of the arrest up to 5 days before. OHCA that occurred during non-holiday periods with susceptible subgroups were further investigated. In all, 1039 cases were included. Most of the significant positive associations were found for PM_{2,5} and PM₁₀ exposures and for OHCA during non-holiday periods. For the smallest p-value, the largest OR was : for all OHCA and within the subgroup of men, for the cumulative average twelve hours before the arrest of PM₁₀ (OR=1,33, p<0,001 and OR=1,34, p=0,001 respectively) ; within the subgroup of age 50 to 75 years old, for the average on the day of the arrest of PM_{2,5} (OR=1,27, p<0,001) ; within the subgroup of arrests of cardiac cause, for the average four days before the arrest of PM_{2,5} (OR=1,26, p<0,001) ; within the subgroup of cases with diabetes, for the cumulative average four hours before the arrest of PM_{2,5} (OR=1,55, p=0,002). The findings show significant links between short-term exposure to particulate matter and OHCA during non-holiday periods, with susceptible subgroups (men, age 50 to 75 years old, OHCA of cardiac cause, diabetics).

Keywords : out-of-hospital cardiac arrests, air pollution, particulate matter, case-crossover studies, environmental health

ÉQUIPE D'ACCUEIL

EA2694 intitulée « Santé Publique : épidémiologie et qualité des soins »
CERIM - Faculté de Médecine, pôle Recherche
1, place de Verdun
59045 LILLE cedex

LABORATOIRE D'ACCUEIL

Laboratoire de Biomathématiques
Faculté de Pharmacie
3, rue du Professeur Laguesse
BP83 - 59006 - Lille Cedex