

SANTÉ
ENVIRONNEMENT
TRAVAIL

MAI 2022

ÉTUDES ET ENQUÊTES

PERTINENCE ET FAISABILITÉ
D'UNE ÉTUDE SUR LE RÔLE DE LA
POLLUTION DE L'AIR AMBIANT DANS
L'INCIDENCE ET/OU LA SÉVÉRITÉ
DE LA COVID-19 EN FRANCE

Résumé

Pertinence et faisabilité d'une étude sur le rôle de la pollution de l'air ambiant dans l'incidence et/ou la sévérité de la Covid-19 en France

L'objectif de cette synthèse est d'analyser, d'un point de vue de santé publique et de méthodologie, la pertinence et la faisabilité de conduire une étude épidémiologique concernant le lien entre la pollution de l'air ambiant (PA) et l'épidémie de Covid-19 en France. Pour ce faire, 21 revues de littérature et analyses critiques, ainsi que 77 articles originaux ont été identifiés et analysés sur le plan méthodologique entre janvier 2020 et septembre 2021. De plus, la disponibilité en France des indicateurs d'exposition et de santé identifiés dans la littérature a été examinée.

Les études portant sur les mécanismes physiopathologiques et les études épidémiologiques traitant du lien entre PA et Covid-19 sont plutôt en faveur de ce lien. Elles créditent la pertinence d'études complémentaires pour mieux évaluer cette association, notamment en termes d'aggravation de la maladie. Le rôle de l'exposition à long terme dans cette aggravation semble la voie la plus plausible d'action de la PA.

Cependant, si la question de l'influence de la PA sur la Covid-19 apparaît pertinente et se justifie sur le plan physiopathologique, il semble que l'effet réel soit sans doute plus faible que celui des facteurs individuels ou contextuels déjà connus et fortement liés notamment aux cas graves. Ainsi, il sera sûrement difficile de mettre en évidence un lien, même avec une méthodologie et des données de qualité. Aussi, seule une étude multicentrique à effectif large (européenne ou internationale), au niveau individuel de préférence, avec mise en place de méthodes originales et adaptées pour étudier l'association entre l'exposition à la PA et une infection virale pandémique qui se propage par transmission de personne à personne et qui évolue si rapidement dans le temps et l'espace, permettrait de quantifier de façon fiable la part de la PA dans l'aggravation de la Covid-19.

Au-delà, la pertinence d'études investiguant spécifiquement le lien entre PA et Covid-19 doit être évaluée plus globalement au regard de l'analyse des autres cofacteurs contextuels et individuels pouvant influencer plus notablement la dynamique de l'épidémie. À noter que si des études épidémiologiques plus globales étaient réalisées, le paramètre « pollution de l'air ambiant » devrait être analysé au même titre que les autres cofacteurs.

Cela étant dit, il apparaît clair que la PA entraîne des comorbidités rendant les populations plus vulnérables aux infections dont la Covid-19. L'exposition à la PA entraîne également une diminution de l'espérance de vie et dans les cas les plus graves, elle conduit au décès, comme le montrent les dernières estimations de Santé publique France pour la période 2016 à 2019 (près de 40 000 décès attribuables chaque année aux particules fines PM_{2,5}). Ces travaux soulignent une nouvelle fois l'importance de poursuivre les efforts de réduction de la PA, en agissant sur l'ensemble des sources de pollution.

Enfin, la pandémie de Covid-19 souligne l'étroite interconnexion entre les enjeux liés au changement climatique, la pollution de l'air et les maladies infectieuses émergentes, confortant l'importance d'envisager les politiques d'évaluation et d'action selon une approche intégrée de santé publique et santé environnementale.

MOTS CLÉS : POLLUTION DE L'AIR, COVID-19, FRANCE

Citation suggérée : Medina S, Wagner V, Adélaïde L, de Crouy Chanel P, Amélie Durou A, Corso M. *Pertinence et faisabilité d'une étude sur le rôle de la pollution de l'air ambiant dans l'incidence et/ou la sévérité de la Covid-19 en France*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022. 65 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr Et http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00003789

ISSN : 2534-6539 / ISBN-NET 979-10-289-0779-2 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : MAI 2022

Abstract

Relevance and feasibility of a study on the role of ambient air pollution in the incidence and/or severity of Covid-19 in France

The objective of this study is to analyze from a public health and a methodological perspective the pertinence and feasibility of conducting an epidemiological study on the link between ambient air pollution (AP) and the Covid-19 epidemic in France. To this end 21 literature reviews and critical analyses and 77 original articles were identified and analyzed from a methodological point of view between January 2020 and September 2021. To explore the feasibility of such a study in France, we examined the availability of exposure and health indicators identified in the literature.

Studies on pathophysiological mechanisms and epidemiological studies on the association between AP and Covid-19 are somewhat in favor of an association and support the pertinence of further studies to better assess this link, especially in terms of disease aggravation. The role of long-term exposure to AP in this aggravation seems the most plausible pathway.

However, if the question of the influence of AP on Covid-19 appears relevant and is justified from a pathophysiological point of view, it seems that the real impact is undoubtedly weaker than that of individual or contextual factors already known and strongly linked in particular to severe cases, and it will certainly be difficult to demonstrate a link even with a good design and data. Thus, only a large multicenter study (European or international), preferably at the individual level, with the implementation of original and ad-hoc methods to study the association between exposure to AP and a pandemic viral infection that spreads person-to-person and evolves so rapidly in time and space, would allow a reliable quantification of the role of AP on Covid-19 severity.

Moreover, the relevance of studies specifically investigating the link between AP and Covid-19 must be assessed more globally in the light of the analysis of other contextual and individual cofactors that may have a more significant influence on the dynamics of the epidemic. And if more global epidemiological studies were carried out, the "ambient air pollution" parameter should be analyzed as a co-factor.

Nonetheless, it seems clear that AP leads to comorbidities making populations more vulnerable to infections like the Covid-19. Exposure to AP also leads to a decrease in life expectancy and in the most severe cases it leads to death, as shown by the latest estimates of Santé publique France for the period 2016 to 2019 (almost 40,000 deaths attributable each year to PM_{2.5}). This work once again highlights the importance of continuing efforts to reduce AP, acting on all sources.

Finally, the Covid-19 pandemic underlines the close interconnection between climate change, air pollution and emerging infectious diseases, reinforcing the importance of considering evaluation and action policies through an integrated public health and environmental health approach.

KEY WORDS: AIR POLLUTION, COVID-19, FRANCE

Auteurs

Sylvia Medina, direction santé environnement travail, Santé publique France

Vérène Wagner, direction appui, traitement et analyses des données, Santé publique France

Lucie Adélaïde, direction santé environnement travail, Santé publique France

Perrine de Crouy Chanel, direction appui, traitement et analyses des données, Santé publique France

Amélie Durou, direction santé environnement travail, Santé publique France

Magali Corso, direction santé environnement travail, Santé publique France

Relecteurs

Christophe Bonaldi, direction appui, traitement et analyses des données, Santé publique France

Juliette Paireau, direction des maladies infectieuses, Santé publique France/Institut Pasteur :

Lulla Opatowski, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - UVSQ/Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm/Institut Pasteur :

Remerciements

Nous remercions **Mathilde Pascal** (direction santé environnement travail, Santé publique France) et **Sabine Host** (Observatoire régional de santé d'Île-de-France) pour leur contribution à la construction de cette étude, **Lulla Opatowski** (UVSQ/Inserm/Institut Pasteur), **Christophe Bonaldi** (direction appui, traitement et analyses des données, Santé publique France), **Juliette Paireau** (direction des maladies infectieuses, Santé publique France/Institut Pasteur) et **Guillaume Boulanger** (direction santé environnement travail, Santé publique France) pour leur relecture attentive et leurs suggestions.

Abréviations

| | |
|-------------------------|--|
| AASQA | Association agréée de surveillance de la qualité de l'air |
| ACE 2 | Enzyme de conversion de l'angiotensine II |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| AEE | Agence européenne de l'environnement |
| ARS | Agence régionale de santé |
| BPCO | Bronchopneumopathie chronique obstructive |
| Cnav | Caisse nationale d'assurance vieillesse |
| CépiDC | Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès |
| CES | Centres d'examens de santé de la sécurité sociale |
| CIM | Classification internationale des maladies |
| Cnil | Commission nationale de l'informatique et des libertés |
| Covid-19 | <i>Coronavirus disease 2019</i> (maladie à coronavirus 2019) |
| Drees | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques |
| EPCI | Établissement public de coopération intercommunale |
| Geodes | Observatoire cartographique de Santé publique France |
| HAP | Hydrocarbures aromatiques polycycliques |
| IC 95% | Intervalle de confiance à 95 % |
| IDE | Infirmiers diplômés d'État |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| Ineris | Institut national de l'environnement industriel et des risques |
| Insee | Institut national de la statistique et des études économiques |
| Inserm | Institut national de la santé et de la recherche médicale |
| IRA | Infections respiratoires aiguës |
| Iris | Îlots regroupés pour l'information statistique |
| LuLISA | <i>Luciferase-Linked ImmunoSorbent Assay</i> |
| LUR | <i>Land Use Regression</i> |
| MDPH | Maisons départementales du handicap |
| NDVI | <i>Normalized difference vegetation index</i> (indice de végétation) |
| NABM | Nomenclature des actes de biologie médicale |
| NO₂ | Dioxyde d'azote |
| NO_x | Oxydes d'azote |
| O₃ | Ozone |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| Oscour | Organisation de la surveillance coordonnée des urgences |
| PA | Pollution de l'air ambiant |
| PCR | <i>Polymerase Chain Reaction</i> ou réaction de polymérisation en chaîne |
| PM₁₀ | Particules en suspension de diamètre aérodynamique médian inférieur à 10 microns |
| PM_{2.5} | Particules en suspension de diamètre aérodynamique médian inférieur à 2,5 microns |
| PMSI | Programme de médicalisation des systèmes d'information des hôpitaux |
| PSAS | Programme de surveillance Air et santé de Santé publique France |
| RT-PCR | Réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse |
| SAI | Sans aucune indication |
| SARS-CoV-2 | <i>Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2</i> (Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère) |
| Si-Dep | Système d'information du dépistage de la Covid-19 |
| Si-Vic | Système d'information « victimes » (SI mis en place suite aux attentats terroristes en 2015, repris pour le suivi des hospitalisations pour Covid en 2020) |
| SNDS | Système national des données de santé |
| Sniiram | Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie |

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Résumé | 2 |
| Abstract | 3 |
| Auteurs | 4 |
| Relecteurs | 4 |
| Remerciements..... | 4 |
| Abréviations | 5 |
| 1. Introduction | 7 |
| 2. Objectif..... | 7 |
| 3. Méthode | 7 |
| 3.1 Revue de littérature PA-Covid-19..... | 7 |
| 3.2 Faisabilité d'une étude PA-Covid-19 en France | 8 |
| 4. Résultats | 9 |
| 4.1 Revue de littérature PA-Covid-19..... | 9 |
| 4.1.1 Revues de littérature et analyses critiques | 10 |
| 4.1.2 Articles originaux | 17 |
| 4.1.3 Pistes pour améliorer les études sur les liens entre pollution de l'air et Covid-19 | 17 |
| 4.2 Faisabilité d'une étude PA-Covid en France | 20 |
| 4.2.1 Quels indicateurs pour quel usage ?..... | 20 |
| 4.2.2 Indicateurs de santé disponibles..... | 20 |
| 4.2.3 Indicateurs d'exposition disponibles..... | 33 |
| 5. Discussion | 35 |
| 5.1 Pertinence d'investiguer le lien entre pollution de l'air ambiant et Covid 19..... | 35 |
| 5.2 Faisabilité d'une étude investiguant le lien PA et Covid 19..... | 36 |
| 5.2.1 Objectifs | 36 |
| 5.2.2 Designs | 36 |
| 5.2.3 Données disponibles | 37 |
| Conclusion..... | 38 |
| Ressources bibliographiques | 39 |
| Annexes | 53 |
| Annexe 1. Grille de lecture de la qualité des articles..... | 53 |
| Annexe 2. Synthèse des articles originaux..... | 55 |
| Annexe 3. Tableau détaillé interactif des articles originaux | 65 |

1. INTRODUCTION

La pandémie de la Covid-19 représente un enjeu de santé publique majeur, le nombre de décès cumulé dans le monde attribué à la Covid-19 est de 5 200 267 à la date du 29 novembre 2021 (*World Health Organization* 2021). En France, à cette même date, le nombre de décès cumulé est de 119 016 (Santé publique France 2021).

L'identification des facteurs de risque pouvant contribuer à la survenue ou à la gravité de la Covid-19 (incidence, hospitalisations, décès) est nécessaire à la compréhension de la pathogénèse de la maladie et à la prévention. Ainsi dans la littérature, la vulnérabilité des populations aux effets du SARS-CoV-2 est décrite comme étant conditionnée par différentes catégories de facteurs de risque. Tout d'abord il y a des facteurs individuels (Gao *et al.* 2020), notamment l'âge (Brandt and Mersha 2021; Woodby, Arnold, and Valacchi 2021; Coccia 2021b), des polymorphismes génétiques conférant une susceptibilité accrue à la Covid-19 sévère (Anastassopoulou *et al.* 2020), et des comorbidités comme l'obésité, le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, rénales, hépatiques, les immunodéficiences, le cancer et les maladies respiratoires comme les bronchopneumopathies chroniques obstructives – BPCO, et l'asthme non-allergique (Zhu *et al.* 2020; Skevaki *et al.* 2020; Elliott *et al.* 2021; Docherty *et al.* 2020; Aldridge *et al.* 2020; Woodby, Arnold, and Valacchi 2021; Yang *et al.* 2020; Suthar *et al.* 2021; Copat *et al.* 2020). Des facteurs de risque liés aux activités professionnelles et ceux d'ordre socio-économique ont également été décrits comme le PIB, le fait d'appartenir aux catégories sociales plus défavorisées, le niveau des dépenses dans le secteur de la santé (Carethers 2021; Bambra *et al.* 2020; Neelon *et al.* 2020; Ngepah 2021; Coccia 2021a; Niedzwiedz *et al.* 2020). De même, sont cités des facteurs démographiques comme la densité de population et la proportion de population urbaine (Ciminelli and Garcia-Mandicó 2020; Bray, Gibson, and White 2020). Enfin, en plus des facteurs comportementaux (respect des gestes barrières par exemple, voir vaccination plus récemment), des facteurs environnementaux ont été évoqués, notamment météorologiques et la pollution de l'air (Pei *et al.* 2021; Kolluru *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Wu *et al.* 2020b; Woodby, Arnold, and Valacchi 2021; Coccia 2021b; Brandt and Mersha 2021).

2. OBJECTIF

L'objectif de ce travail est d'analyser la pertinence et la faisabilité de conduire une étude portant sur le lien entre la pollution de l'air ambiant (PA) et la Covid-19. Ceci pour savoir si, en France, l'exposition à court et long terme aux PM₁₀, aux PM_{2,5}, au NO₂ et/ou à l'ozone (O₃) augmente le risque de survenue de la maladie et/ou le risque de développer une forme sévère de la Covid-19. Par forme sévère de la Covid-19, on entend des symptômes nécessitant une hospitalisation, et/ou entraînant un décès.

3. MÉTHODE

3.1 Revue de littérature PA et Covid-19

Pour étudier la pertinence d'une étude PA et Covid-19 d'un point de vue de l'intérêt de santé publique et d'un point de vue méthodologique, une revue de la littérature a été réalisée en consultant les bases de données PubMed et Scopus, complétée par la recherche d'articles supplémentaires dans la littérature grise.

Plusieurs équations de recherche ont été testées afin de sélectionner la plus spécifique. L'équation la plus appropriée intégrait les notions clés suivantes :

- *Indicateurs de santé* : (“coronavirus”, “Covid-19”, “SARS-CoV-2”, “coronavirus disease-19”) **AND** (“incidence”, “mortality”, “outcome”, “cases”, “severity”, “lethality”, “morbidity”, “fatality”);
- *Indicateurs d'exposition* : “air pollution”, “air quality”, “air emission”, “air contamination”, “atmospheric pollution”, “ozone”, “PM_{2,5}”, “PM₁₀”, “particulate matters”, “vehicle emission”, “NO₂”.

Nous avons intégré les études épidémiologiques du monde entier explorant un ou des liens entre les indicateurs de santé et les indicateurs d'exposition à la PA mentionnés ci-dessus. Les études ont été analysées uniquement d'un point de vue méthodologique (l'analyse des résultats n'était pas l'objectif de cette étude). La recherche documentaire couvre une période allant du 1^{er} janvier 2020 au 30 juin 2021. Deux importantes synthèses de la littérature publiées après cette date ont été également retenues (Walton *et al.* 2021; Andersen *et al.* 2021).

Les articles ont été sélectionnés séquentiellement : 1) recherche de méta-analyses, 2) puis identification des revues de littérature et analyses critiques, 3) et dans un dernier temps, les études originales.

Nous avons exclu les études portant sur les expositions professionnelles, la pollution de l'air intérieur et la propagation dans l'air du SARS-CoV-2. Les articles originaux étudiant le lien entre PA et Covid-19 à partir de corrélations simples ou d'un modèle univarié uniquement sans contrôle de facteurs de confusion ont été également exclus. Les articles restants ont ensuite été évalués à partir d'une grille de qualité créée spécifiquement pour cette étude. Pour ce faire, nous nous sommes appuyés sur différentes grilles d'analyse de la qualité d'un article ou revue publiées dans la littérature internationale. Parmi elles, the STROBE (*Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) checklist (STROBE 2021), la grille d'analyse de l'OMS (*WHO 2020*), l'outil AMSTAR (*Advanced Multispectral Simulation, Test, Acceptance Resource*) pour évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques (Shea *et al.* 2009), l'outil GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) pour l'élaboration et la présentation de synthèses de l'évidence scientifique initialement développé pour la pratique clinique (Hilton Boon *et al.* 2021), et des grilles internes à Santé publique France adaptées et complétées pour répondre à notre objectif (Annexe 1).

3.2 Faisabilité d'une étude P et -Covid-19 en France

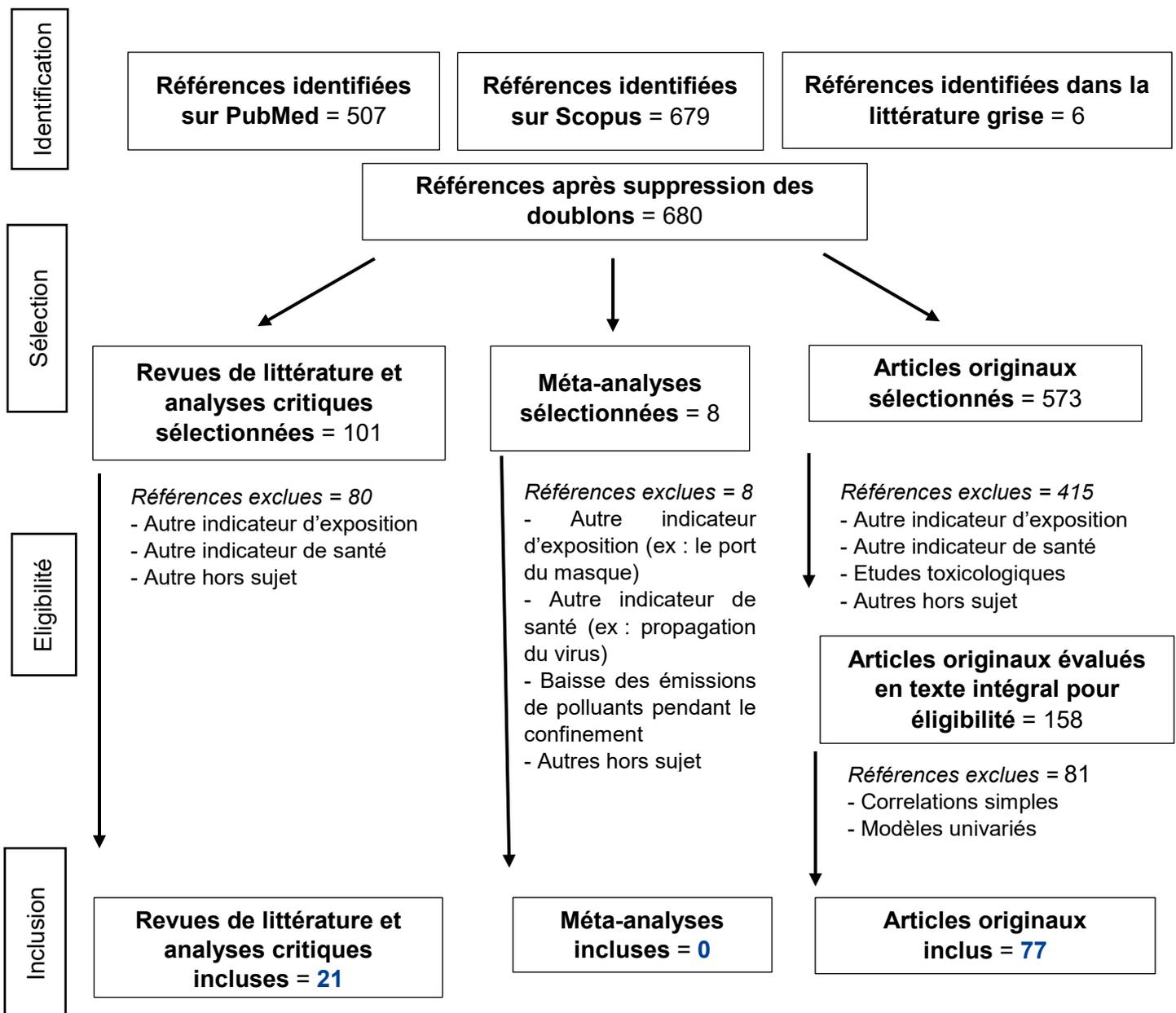
Pour explorer la faisabilité d'une étude PA et Covid-19 en France, la disponibilité des indicateurs d'exposition et des indicateurs de santé identifiés dans la littérature a été examinée parmi les sources de données disponibles sur l'exposition à la PA d'une part (données d'exposition aux PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂ et O₃), et sur les bases de données médico-administratives, les données des cohortes et les systèmes d'information concourant au suivi de l'épidémie de Covid 19 en France d'autre part.

4. RÉSULTATS

4.1 Revue de littérature PA et Covid-19

Le diagramme de flux construit à partir de la version française des lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses (Gedda 2015) est présenté dans la figure 1.

Figure 1. Sélection des articles dans la recherche documentaire sur le rôle de la pollution de l'air ambiant dans l'incidence et/ou la sévérité de la Covid-19



4.1.1 Revues de littérature et analyses critiques

Ci-après les principaux enseignements tirés des 21 revues de littérature et analyses critiques identifiées.

La plupart des auteurs apportent d'abord des arguments pour expliquer la pathogénèse de la Covid-19 et les mécanismes physiopathologiques par lesquels les polluants atmosphériques agissent sur l'organisme, et, de ce fait, comment ils peuvent agir sur la vulnérabilité à l'infection. Ils examinent par ailleurs dans ces revues le possible rôle des facteurs météorologiques dans les infections virales, puis s'intéressent aux aspects méthodologiques des études publiées.

4.1.1.1 Pathogénèse de la Covid-19 et mécanismes physiopathologiques des polluants atmosphériques

La pollution de l'air ambiant (PA) pourrait accroître la probabilité d'être infecté en raison de sa contribution à l'apparition ou à l'aggravation de maladies chroniques et de ses potentiels effets négatifs sur les défenses de l'organisme, rendant la population plus susceptible de souffrir d'une Covid-19 symptomatique ou plus grave.

Pathogénèse de la Covid-19

Les connaissances sur la pathogénèse de l'infection par le SARS-CoV ont été utilisées pour comprendre celle de la Covid-19. De plus, des études récentes ont apporté des éléments sur la biologie du SARS-CoV-2. L'amélioration de la connaissance de la maladie permet maintenant de suggérer que les cellules épithéliales nasales constituent le principal site initial de l'infection par le SARS-CoV-2, en raison de l'expression de niveaux élevés de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2), tandis que l'infection des voies respiratoires inférieures pourrait être due à la propagation du virus dans les poumons par aspiration. Une fois dans les poumons, le SARS-CoV-2 peut infecter les pneumocytes de type II (Hou *et al.* 2021). Une rapide réplication virale conduit alors à l'activation tardive des macrophages alvéolaires provoquant une inflammation locale étendue et une perméabilité vasculaire accrue, entraînant une accumulation de liquide dans les alvéoles (Channappanavar and Perlman 2017; Biswas *et al.* 2020).

Comme pour le SARS-CoV (Li *et al.* 2003), l'inactivation de l'ACE2 par fixation du SARS-CoV-2 empêche la conversion de l'angiotensine II proinflammatoire en angiotensine 1-7 anti-inflammatoire, exacerbant encore plus l'inflammation et les dommages induits par le virus (Lumbers *et al.* 2020). L'accumulation de liquide empêche les poumons de se remplir d'air, ce qui entraîne un essoufflement et une pneumonie, provoquant des lésions pulmonaires et, dans les cas les plus graves, le décès. Les lésions pulmonaires permettent également au virus de pénétrer le système circulatoire, ce qui provoque une virémie et une attaque d'autres organes (Lin *et al.* 2020). Ainsi, l'augmentation des médiateurs inflammatoires circulants active les cascades de coagulation, favorisant la formation de caillots (Domingo *et al.* 2020), en plus de favoriser des lésions rénales aiguës, l'inflammation gastro-intestinale, et des lésions cardio- et cérébrovasculaires (Lin *et al.* 2020; Remy *et al.* 2020; Nishiga *et al.* 2020; Manohar *et al.* 2020; Chan *et al.* 2020; Kwon, Do, *et al.* 2020).

La présence d'ACE2 sur différents types de cellules dans de nombreux organes (poumon, cœur, intestin, etc.) contribue à expliquer le large éventail de symptômes associés à la Covid-19 (Gheblawi *et al.* 2020). Les complications graves observées chez les patients traités pour Covid-19 comprennent principalement l'insuffisance respiratoire, les lésions myocardiques, les arythmies, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance rénale, la coagulopathie, les infections bactériennes secondaires et les maladies gastro-intestinales (Remy *et al.* 2020;

Nishiga *et al.* 2020; Manohar *et al.* 2020; Chan *et al.* 2020; Kwon, Riggs, *et al.* 2020; Kwon, Do, *et al.* 2020).

Mécanismes physiopathologiques des polluants atmosphériques

Des études mécanistiques suggèrent que les polluants tels que le NO₂ (Kelly 2003), l'O₃ (Ciencewicki, Trivedi, and Kleeberger 2008) et les particules (Winterbourn 1995; Penning *et al.* 1999); (Jaspers *et al.* 2005) pourraient agir sur les mécanismes de défense naturelles de l'appareil respiratoire et diminuer la résistance aux infections bactériennes ou virales respiratoires (Ciencewicki and Jaspers 2007; Samet and Utell 1990; Brunekreef 2021; Fujimoto *et al.* 2000). Cela peut se produire par l'endommagement de l'épithélium des voies respiratoires, la réduction de la capacité des macrophages à phagocyter ou inactiver les virus, le stress oxydatif et d'autres mécanismes (Woodby, Arnold, and Valacchi 2020).

Le stress oxydatif peut causer des dommages à l'ADN, la formation d'adduits protéiques, et favoriser l'apoptose en induisant un dysfonctionnement mitochondrial (Pierdominici *et al.* 2014; Chew *et al.* 2020; Yan *et al.* 2015). En outre, le stress oxydatif stimule l'activation des facteurs de transcription pro-inflammatoire (Glencross *et al.* 2020). Ce stress oxydatif induit par l'exposition à la pollution de l'air ambiant entraîne ainsi une inflammation accrue (Qing *et al.* 2019).

En conditions normales, la couche de mucus dans les voies respiratoires maintient l'hydratation et agit comme une barrière protectrice en piégeant les particules et les agents pathogènes, qui peuvent ensuite être expulsés par la clairance mucociliaire. L'exposition aux particules est reconnue depuis longtemps comme un inhibiteur de la fonction de clairance mucociliaire et favorise l'hypersécrétion de mucus (Wolff 1986; Woodby, Arnold, and Valacchi 2020; Yang, Li, and Tang 2020; Xu *et al.* 2020; van der Valk and Veen 2021) et il a été suggéré que l'hypersécrétion de mucus puisse être une cause sous-jacente de l'hypoxie chez les patients atteints du Covid-19 (Khashkhosha and Elhadi 2020).

En outre, les particules fines PM_{2,5} et les particules ultrafines pénètrent profondément dans les poumons, et se déposent sur les surfaces alvéolaires, où les composés toxiques qu'elles contiennent sont déposés sur les tissus sous-jacents et absorbés par ces derniers (Losacco and Perillo 2018). Ces processus peuvent conduire à de multiples maladies, y compris la BPCO, dont les personnes atteintes sont prédisposées aux infections respiratoires.

Ainsi, l'exposition aux polluants altérant la fonction de barrière de l'épithélium respiratoire, un mécanisme par lequel l'exposition aux polluants pourrait favoriser l'infection par le SARS-CoV-2 est l'augmentation de la perméabilité pulmonaire, ce qui favorise la propagation virale. Ceci est rapporté par plusieurs études qui ont démontré que l'exposition à l'O₃, au NO₂ et aux PM est associée à une augmentation de la perméabilité de l'épithélium pulmonaire entraînant l'infiltration de neutrophiles dans les poumons (Bhalla and Crocker 1987; Gordon *et al.* 1998; Morrison, Rahman, and MacNee 2006; Mudway and Kelly 2004; Pino *et al.* 1992; Gordon, Solano, and Kleinerman 1986; Case, Gordon, and Kleinerman 1982; Robison and Kim 1995; Liu *et al.* 2019).

Il n'est pas clair si l'exposition au NO₂ et à l'O₃ affecte les niveaux d'ACE2, le récepteur du SRAS-CoV-2. Cependant, il a été démontré précédemment que l'exposition aux PM affectait les niveaux des récepteurs viraux du rhinovirus, un virus à ARN non enveloppé (Ito *et al.* 2006). Et une augmentation des taux d'ACE2 a été observée dans les poumons de souris deux jours après l'exposition aux PM_{2,5} (Lin *et al.* 2018). Une morbidité accrue et une diminution de la survie ont également été observées chez des souris néonatales infectées par le virus de la grippe A et exposées aux particules issues de la combustion (Lee *et al.* 2014). Ainsi, l'exposition aux PM est susceptible de modifier l'entrée du virus dans le corps en augmentant les niveaux d'ACE2 (van der Valk and Veen 2021).

Par tous ces mécanismes, la pollution de l'air ambiant est susceptible d'accroître la vulnérabilité à l'infection et la gravité de la maladie en facilitant l'entrée du virus et en réduisant les défenses de l'organisme.

4.1.1.2 Pollution de l'air, facteurs météorologiques et infections virales

Les revues de littérature ont également examiné les conséquences pour la santé d'une exposition à la PA et le possible rôle des facteurs météorologiques dans les infections virales.

Effets sur la santé de la pollution atmosphérique

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 4,2 millions de personnes meurent prématurément chaque année dans le monde des suites d'une exposition à la PA (WHO 2018). En France, chaque année 40 000 décès sont attribuables à l'exposition aux PM_{2,5} d'origine anthropique (Adelaide 2021). Il existe de nombreuses études épidémiologiques qui ont montré des associations entre des expositions à court et long terme à la PA et une augmentation de la morbidité et de la mortalité (Burnett *et al.* 2018; GBD 2015 Risk factors collaborators 2016; Lelieveld *et al.* 2015; Landrigan *et al.* 2018; Pope *et al.* 2020; Gauderman *et al.* 2015; Kim *et al.* 2018; Adamkiewicz, Liddie, and Gaffin 2020; Steinle *et al.* 2020; Copat *et al.* 2020; Walton *et al.* 2021; Luyten *et al.* 2018).

Au niveau de l'appareil respiratoire plus particulièrement, principale porte d'entrée du SARS-CoV-2, les effets de la PA sont bien connus, et des études récentes le confirment :

- Liu C. *et al* ont montré qu'il existe une association entre l'exposition aux PM_{2,5} et PM₁₀ et la mortalité due à des pathologies respiratoires dans plus de 600 villes à travers le monde (Liu *et al.* 2019) ;
- Achakulwisut *et al* ont montré que le NO₂ est responsable de 20 % des nouveaux cas d'asthme infantile dans 125 grandes villes (Achakulwisut *et al.* 2019) ;
- Chez 10 % des personnes atteintes d'un cancer du poumon, un lien avec la PA est démontré (Lelieveld *et al.* 2020) ;
- Outre son effet sur la BPCO et l'asthme (Brandt *et al.* 2015; Adamkiewicz, Liddie, and Gaffin 2020), il a également été montré que la PA favorise les infections virales respiratoires (VRS), ce qui a été récemment examiné par Domingo *et al* (Domingo and Rovira 2020) ;
- Et dans une vaste étude cas-croisée, une augmentation à court terme des niveaux de PM_{2,5} a été associée à une probabilité élevée de diagnostic de VRS chez les jeunes enfants ou de grippe chez les enfants de tous âges (Horne *et al.* 2018).

Par contre, concernant le rôle de la PA dans la transmission du virus, par rapport aux articles publiés au début de la pandémie, les articles plus récents ne soutiennent pas une forte influence de la pollution particulière sur cette transmission (Walton *et al.* 2021).

Facteurs météorologiques

Pour ce qui est des facteurs météorologiques, il est connu que les infections virales augmentent pendant les saisons hivernales. L'augmentation du nombre de cas d'infections virales peut être due à des modifications immunitaires, à l'effet de l'environnement sur la transmission du virus, ainsi qu'aux changements de comportement lorsque les températures plus froides limitent les activités extérieures au profit de rassemblements en intérieur (Moriyama, Hugentobler, and Iwasaki 2020; Audi *et al.* 2020). Aussi, l'effet potentiel de la température et de l'humidité sur les voies de transmission aérosolisées et fomiques, d'après des comparaisons avec d'autres infections respiratoires, repose sur des arguments mécanistiques solides (Rodó *et al.* 2021; Collin *et al.* 2021).

Les mois d'hiver sont généralement associés à des températures plus basses et à une moindre humidité relative. Il existe des preuves que le SARS-CoV-2 survit plus longtemps sur les surfaces dans des conditions tempérées plutôt que chaudes. Plusieurs études ont observé des associations significatives entre les conditions météorologiques, notamment l'humidité et la température et les cas de Covid-19 (Liu *et al.* 2020; Sarkodie and Owusu 2020; Ma, Pei, *et al.* 2020; Kulkarni and Mahadevappa 2020) mais d'autres études obtiennent des résultats contradictoires (Pan *et al.* 2021; Srivastava *et al.* 2020). En France, la transmission du virus augmente environ de 41 % pendant la période hivernale par rapport à la période estivale (Collin *et al.* 2021). De plus, l'hémisphère Nord ayant connu une deuxième saison hivernale pendant la pandémie, les preuves de l'association de la transmission avec les tendances saisonnières de la température et de l'humidité semblent plus solides dans les publications récentes (Rodó *et al.* 2021; Liu *et al.* 2021).

En ce qui concerne plus particulièrement l'influence de l'humidité relative, plusieurs études ont signalé des associations négatives avec la transmission du SARS-CoV-2 en intérieur. Bien qu'il n'y ait pas encore de consensus sur le sujet, il semble probable qu'une diminution de l'humidité en milieu intérieur conduise à la déshydratation des macro-gouttelettes en gouttelettes plus petites, capables de rester en suspension dans l'air tandis qu'une augmentation de l'humidité peut conduire à une augmentation de la teneur en eau des gouttelettes virales et donc de leur poids, ce qui leur permet de tomber au sol plus rapidement (Ma, Zhao, *et al.* 2020).

Enfin, il est important de noter que les conditions météorologiques ont également un effet direct sur la pollution de l'air (Pérez *et al.* 2020). Les conditions atmosphériques qui favorisent la formation et la stagnation des particules peuvent également favoriser la persistance du SARS-CoV-2 dans l'air (Fronza *et al.* 2020).

En outre, plusieurs études ont montré que les rayonnements UV ont des effets antibactériens et antiviraux, à la fois par une action directe, et par la formation d'O₃ et d'autres dérivés oxygénés (Yao, Pan, *et al.* 2020a). En réduisant les rayonnements UV, les polluants atmosphériques pourraient favoriser la persistance virale dans l'air et réduire la synthèse de la vitamine D (Bourdrel *et al.* 2021; Welch *et al.* 2018; Mousavi *et al.* 2019). La vitamine D a une activité antioxydante et module la réponse inflammatoire, avec des effets protecteurs vis-à-vis des infections virales respiratoires et du stress oxydatif dû à la PA (Grant *et al.* 2020). Des niveaux réduits de vitamine D pourraient ainsi jouer un rôle dans la sévérité de la Covid-19 (Laird, Rhodes, and Kenny 2020; McCartney and Byrne 2020).

Ces connaissances et hypothèses doivent être prises en compte lorsque l'on tente d'évaluer la contribution respective de la PA et des conditions météorologiques sur la Covid-19. On ne dispose que de peu d'informations sur l'effet combiné de la PA et du froid et autres facteurs météorologiques sur le taux d'incidence et de mortalité par Covid-19, mais il semblerait qu'ils puissent avoir un effet synergique sur les épidémies virales (Analitis *et al.* 2018).

4.1.1.3 Analyse de la méthodologie des études sur le lien entre la PA et la Covid-19

Les auteurs rapportent dans leurs revues de littérature plusieurs sources d'incertitude dans les études épidémiologiques publiées sur l'exposition à la PA et la Covid-19 : 1) celles liées aux méthodes de recueil de données sanitaires ; 2) celles liées aux designs des études et à la prise en compte plus ou moins correcte des potentiels facteurs de confusion dans les designs de ces études.

Recueil des données sanitaires

Le diagnostic de morbidité et de la mortalité liées à la Covid-19 ainsi que le nombre signalé de tests positifs sont influencés par la capacité de tests disponibles (qui a été très variable durant

la première phase de l'épidémie) et par l'accès à ces tests. Pour les auteurs, cela peut entraîner un sous-diagnostic ou une classification erronée de la maladie qui peut différer selon les groupes de populations (Brunekreef 2021) et varier dans l'espace et le temps (Villeneuve and Goldberg 2020; Becchetti *et al.* 2021). C'est pourquoi, les auteurs des revues de littérature (Brunekreef 2021; Villeneuve and Goldberg 2020; Walton *et al.* 2021) suggèrent que les études PA et Covid-19 devraient être menées après la pandémie en raison des difficultés de détection à chaud de l'incidence et dans une moindre mesure, de la mortalité liées à la Covid-19.

Design des études

On distingue deux grands types d'effets de la PA sur la Covid-19, fondés sur la durée de l'exposition et sur les connaissances des effets à court et long terme de la PA sur la santé, notamment au niveau cardiovasculaire et respiratoire.

Les effets à court terme sont des effets qui surviennent dans les quelques jours suivant une exposition à la PA. Ils traduisent le fait que la PA pourrait être responsable d'une augmentation du taux d'incidence de la maladie et/ou de symptômes d'aggravation de la Covid-19. Ces aggravations peuvent conduire à des hospitalisations, voire, dans les cas les plus graves, à des décès.

Les effets à long terme sont des effets qui peuvent survenir après une exposition de plusieurs années à la PA. Ils traduisent le fait que l'exposition chronique à la PA pourrait être responsable d'une augmentation du taux d'incidence de la maladie et/ou de symptômes d'aggravation de la Covid-19. Ces aggravations peuvent également conduire à des hospitalisations, et dans les cas les plus graves, à des décès.

- *Études à court terme dans les revues de littérature*

La plupart des études sur les liens à court terme entre PA et Covid-19 sont de type écologique, c'est-à-dire que les données sur la PA et la Covid-19 ont été moyennées à un certain niveau d'agrégation spatiale (par exemple la ville, le comté, le département, ou la région) afin de régresser les taux d'incidence, de décès et/ou de létalité de cas Covid-19 par rapport aux concentrations moyennes journalières récentes ou actuelles des indicateurs de pollution. Un biais écologique est alors possible et il est difficile d'inférer l'effet observé à l'échelon individuel.

L'approche la plus souvent utilisée pour étudier l'association à court terme entre les niveaux de PA et les valeurs journalières d'un indicateur de santé est l'analyse de séries temporelles. Dans cette approche, les facteurs individuels qui sont constants dans le temps, comme le sexe, ou les facteurs dont la distribution dans la population étudiée ne varie pas d'un jour à l'autre, comme le tabagisme, n'influencent pas la relation étudiée et n'ont pas besoin d'être pris en compte dans l'analyse. En revanche, tous les facteurs pouvant varier au cours du temps avec les niveaux de l'indicateur d'exposition à la PA et l'indicateur de santé peuvent conduire à un biais dans l'estimation de l'association à court terme entre ces deux indicateurs et doivent être pris en compte. Les études de séries temporelles s'étendent généralement sur plusieurs années pour que les tendances saisonnières puissent être prises en compte et pour que les risques puissent être estimés avec un degré de précision raisonnable. Or, les séries temporelles PA et Covid-19 étudiées jusqu'à présent sont nécessairement très courtes (pas plus de quelques mois), limitant ainsi la puissance statistique pour détecter une association et la possibilité de prendre en compte la saisonnalité dans les analyses (Brunekreef 2021; Villeneuve and Goldberg 2020; Walton *et al.* 2021).

En plus des facteurs de confusion habituellement pris en compte dans les analyses de séries temporelles étudiant le lien entre PA et santé (par exemple, la météorologie et la saisonnalité), d'autres facteurs peuvent biaiser les associations entre l'exposition à la PA et la mortalité et la morbidité liées à la Covid-19. Ainsi, les niveaux de PA et l'incidence de la Covid-19 ont par

exemple tous deux été influencés par une grande variété de mesures de freinage de l'épidémie (port du masque et gestes barrières, confinements, généralisation du télétravail, fermetures des établissements scolaires, couvre-feu, etc.) dont les modalités d'application ont varié dans l'espace et dans le temps, qui ont créé des corrélations peut être artificielles entre la baisse de la PA et la Covid-19 au fil du temps. Ces mesures de freinage de l'épidémie doivent donc être prises en compte dans les analyses (Brunekreef 2021; Villeneuve and Goldberg 2020; Walton *et al.* 2021).

Les autres aspects méthodologiques qui doivent également être pris en compte dans les études des associations à court terme de la PA avec la mortalité ou la morbidité liées à la Covid-19 sont :

- l'évolution rapide dans le temps des populations à risque, notamment en termes d'immunisation de la population ;
- la forte autocorrélation dans les données de santé qui est due au mode de transmission de la maladie ;
- la surdispersion dans les données de santé (la variance des données observées est souvent supérieure à la variance théorique issue du modèle utilisé) et les possibles effets non linéaires retardés au cours du temps, notamment de la PA et de la température (l'impact sur la santé du niveau de polluant observé un jour donné s'étend sur plusieurs jours) (Villeneuve and Goldberg 2020).

- *Études à moyen/long terme dans les revues de littérature*

Les études à moyen/long terme ont évalué à la fois l'incidence des cas de Covid-19, les hospitalisations et la mortalité (ou la létalité) par rapport aux concentrations annuelles ou pluriannuelles des polluants.

Presque toutes les études évaluant les effets à long terme de la PA sur la mortalité et la morbidité liées à la Covid-19 répertoriées dans la littérature sont des études écologiques utilisant des données agrégées. Les études écologiques présentent des biais quant à l'estimation des associations individuelles entre risque de maladie et exposition : la relation estimée au niveau de l'unité géographique peut ne pas refléter la relation au niveau individuel (Andersen *et al.* 2021; Walton *et al.* 2021; Brunekreef 2021; Bourdrel *et al.* 2021). En effet, la limite majeure de ces études est l'absence de prise en compte de la variabilité intra-unité géographique de l'exposition et des facteurs de confusion individuels. Dans le contexte de la Covid-19, il s'agit d'une limite sévère, car des facteurs de risque au niveau individuel sont connus pour affecter la mortalité et la morbidité liées à cette pathologie.

Par ailleurs, la propagation de la Covid-19 est très dynamique à la fois dans le temps et dans l'espace car le virus se transmet de personne à personne. Or, les personnes infectées diffèrent considérablement les unes des autres dans la quantité de virus qu'elles excrètent. Des clusters de cas apparaissent régulièrement et la protection à long terme de la population par la vaccination n'est pas encore entièrement assurée. Aucune étude n'a par exemple pu contrôler de manière satisfaisante au niveau agrégé les contacts sociaux et la mobilité de la population, deux prédicteurs importants de l'évolution de l'épidémie (Brunekreef 2021).

Il est également essentiel de prendre en compte dans ces analyses à long terme :

- les mutations du virus qui peuvent faire varier sa virulence et sa contagiosité ;
- le positionnement des unités géographiques sur la courbe épidémique ;
- les mesures sanitaires mises en place pour limiter la diffusion de la Covid-19 ;
- la densité et la taille de population ;
- l'accessibilité aux soins ;
- les facteurs météorologiques ;

- les modes de vie, les variables sociodémographiques et socio-économiques ;
- les comorbidités (Copat *et al.* 2020; Heederik, Smit, and Vermeulen 2020).

Contrairement aux études sur l'exposition passée à la PA et les maladies chroniques où l'on peut raisonnablement supposer que les cas, et décès, sont indépendants, les cas et les décès de Covid-19 surviennent au sein de clusters du fait même du mode de propagation de la maladie. Les approches statistiques utilisées pour caractériser l'association entre la PA et les maladies infectieuses doivent donc tenir compte de ces fortes corrélations dans les données (Brunekreef 2021; Villeneuve and Goldberg 2020; Bourdrel *et al.* 2021).

Concernant la question du rôle de la PA sur l'incidence ou la sévérité des cas de Covid-19, Walton *et al.* (Walton *et al.* 2021) affirment que le mécanisme sous-jacent à l'hypothèse selon laquelle à long terme l'exposition à la PA est associée au nombre de cas de Covid-19 n'est pas clair. Il se peut que l'association entre l'exposition à long terme à la PA et le nombre de cas soit en fait le résultat d'une plus grande sévérité de la réponse, plutôt qu'une augmentation de l'infectivité du virus. Par exemple, si l'exposition à long terme à la PA augmente le nombre de personnes infectées dans les groupes sensibles et que ces groupes sont alors plus symptomatiques, ils seraient plus enclins à passer un test.

Par ailleurs, Villeneuve et Goldberg (Villeneuve and Goldberg 2020) attirent l'attention sur le fait que les études écologiques actuelles sur PA et Covid-19 détournent l'attention des facteurs de risques plus importants connus pour certaines personnes et du fait que la Covid-19 se propage parmi les personnes en contact étroit. Dit d'une autre façon, cela détourne l'attention des co-morbidités, des taux accrus d'infection et des conséquences sanitaires causées par les problèmes de disparités sociales et de revenus, de surpopulation et d'autres problèmes de société (Chen and Hoek 2020).

Ainsi, à ce stade, pour les auteurs, ces études écologiques permettent au mieux d'étayer l'hypothèse selon laquelle à long terme l'exposition à la PA est associée à la gravité des cas de Covid-19, mais aucune estimation quantitative ne peut en être dérivée (Walton *et al.* 2021; Brunekreef 2021). Wu *et al.* (Wu *et al.* 2020a) soutiennent que les conclusions de ces études peuvent néanmoins éclairer les pouvoirs politiques sur la mise en place de mesures préventives qui profiteront à la santé de la population, comme par exemple l'augmentation des lits d'hôpitaux dans les zones avec une PA historiquement plus élevée et que ces études renforcent également l'argument scientifique en faveur de la nécessité d'améliorer la qualité de l'air ambiant.

Les études avec données individuelles permettent, elles, un meilleur contrôle des facteurs de confusion que les études écologiques. Les revues de littérature rapportent cependant que souvent, on observe une perte de puissance statistique en raison du plus petit nombre de cas analysés. Il peut y avoir par ailleurs des erreurs de mesure de plus grande ampleur dans l'évaluation de l'exposition conduisant éventuellement à une sous-estimation des effets (Walton *et al.* 2021). Les études sur les effets à long terme de la PA sur la mortalité et la morbidité liées à la Covid-19 portant sur des données individuelles sont encore trop peu nombreuses pour être concluantes. Un plus grand nombre d'études menées sur des données individuelles est nécessaire, tout en rappelant que les méthodes classiques adaptées à l'étude des associations entre l'exposition à long terme à la PA et le développement de maladies chroniques ne conviennent pas à l'étude d'un phénomène sanitaire qui évolue aussi rapidement (Brunekreef 2021).

4.1.2 Articles originaux

Au total, 77 articles cités par les revues de littérature ou publiés ultérieurement ont été retenus et intégralement lus. L'analyse des méthodes et des données exploitées dans ces articles est présentée en Annexe 2 et un [lien vers un tableau détaillé interactif de ces articles](#) est fourni en Annexe 3.

Parmi ces articles, quatre types d'articles différents peuvent être distingués selon les objectifs de l'étude :

- Les études portant sur des données individuelles (7 articles) ;
- Les études écologiques dont l'objectif principal est d'étudier l'association entre la PA, avec ou sans facteurs météorologiques, et la vulnérabilité à la Covid-19 (54 articles) ;
- Les études écologiques dont l'objectif principal est d'étudier l'association entre une exposition à divers facteurs de l'environnement (dont la PA) et la vulnérabilité à la Covid-19 (10 articles) ;
- Les études écologiques dont l'objectif principal est d'identifier de potentiels facteurs de risque (dont la PA) liés à la Covid-19 (5 articles).

Les articles originaux publiés sur les liens entre PA et Covid-19 sont très nombreux et sont pour la plupart écologiques. Les études sont difficilement comparables et de qualité variable, tout en sachant que les études plus récentes sont plus précises et prennent en compte plus de facteurs d'ajustement. Ces études peuvent au mieux quantifier une association mais en aucun cas mettre en évidence une relation causale.

Les principaux enseignements tirés des articles originaux et des revues et analyses critiques de la littérature sont présentés dans la section suivante.

4.1.3 Pistes pour améliorer les études sur les liens entre pollution de l'air ambiant et Covid-19

4.1.3.1 Objectifs de l'étude

En termes d'objectifs, une étude sur l'exposition à court terme à la PA aurait un intérêt pour tester l'hypothèse de diffusion de l'infection dans la population. La pollution jouerait un rôle de catalyseur, ce qui se mesurerait sur l'augmentation des taux d'incidence de cas. Cependant, il y a plusieurs autres facteurs de variations à court terme du nombre de cas de Covid-19 (capacité de tests, changements dans les mesures de freinage de l'épidémie à différents moments, etc.) (Walton *et al.* 2021). Ainsi, si une étude à court-terme était mise en place, elle serait plus pertinente pour étudier le rôle de la PA dans l'aggravation des cas de Covid-19, moins dans l'augmentation du nombre de cas.

S'agissant de l'exposition à long terme, une étude pourrait examiner le rôle de la pollution dans l'augmentation du nombre de cas de Covid-19. Cependant, même si les autres facteurs qui peuvent jouer un rôle dans la variation du nombre de cas sont en partie les mêmes que ceux décrits pour le court terme, ils pourraient être mieux pris en compte à long terme, par exemple en utilisant des taux cumulatifs de tests de dépistage sur le temps de la pandémie (Walton *et al.* 2021). Ceci dit, le rôle de l'exposition à long terme à la PA dans l'aggravation des cas semble la voie la plus plausible d'action de la pollution en raison de son rôle sur le développement de maladies respiratoires et cardiovasculaires chroniques.

Ainsi, que ce soit pour une étude sur l'exposition à court ou à long terme, il semble plus pertinent d'étudier le rôle de la PA dans les aggravations de cas de Covid-19.

Ces aggravations se mesureraient en termes d'hospitalisations et/ou de décès, indicateurs définis de façon plus stable d'une vague à l'autre de l'épidémie que le nombre de cas.

4.1.3.2 Types d'études

Plusieurs auteurs ont proposé des pistes pour améliorer les designs d'études des liens à court et long terme entre PA et mortalité et/ou morbidité liée à la Covid-19.

Études à court terme

Des analyses de séries temporelles plus longues qui prendraient en compte les facteurs pouvant biaiser les associations entre l'exposition à la PA et la mortalité et la morbidité liées à la Covid-19, comme par exemple les différentes mesures de freinage, les différentes vagues de la pandémie et la capacité de tester, sont nécessaires pour tirer de meilleures conclusions quant aux effets sur la santé d'une exposition à court terme à la PA (Villeneuve and Goldberg 2020; Brunekreef 2021; Walton *et al.* 2021). Ainsi, Il semble pertinent de prendre en compte la totalité de la période de l'épidémie, ou du moins, plusieurs vagues successives avec des mesures de freinage différentes, afin de bénéficier d'une puissance suffisante dans l'étude et de disposer d'un bilan global du lien entre PA et Covid-19 en France.

Par ailleurs, comme les polluants partagent des sources communes, ils sont généralement fortement corrélés, ce qui rend difficile l'identification de leurs effets propres. Des modèles multi-polluants qui prennent en compte la multi-colinéarité des expositions peuvent être utilisés pour identifier les polluants les plus nocifs sur la santé (Walton *et al.* 2021).

De plus, l'application des séries temporelles aux maladies transmissibles est moins bien explorée et soulève de nouvelles questions. Imai *et al.* présentent des solutions potentielles pour cinq difficultés souvent soulevées dans de telles analyses : population non stable dans le temps, fortes autocorrélations dans les données de santé, possibles effets retardés au cours du temps, ajustements de la saisonnalité et grande surdispersion dans les données de santé (Imai *et al.* 2015).

L'application de méthodes telles que l'analyse de séries chronologiques interrompues (Wagner *et al.* 2002), la régression sur discontinuité (Thistlethwaite and Campbell 1960) ou encore l'analyse des différences dans les différences (Lechner 2011) permettrait d'évaluer la potentielle relation causale de la PA sur la santé en tenant compte de l'évolution des expositions et du quotidien en raison de la pandémie (Walton *et al.* 2021). Enfin, comme suggéré par Villeneuve and Goldberg (2020) et Walton *et al.* (2021), des analyses de cas croisés (Maclure et Mittleman 2008) avec des données individuelles seraient utiles pour étudier les effets aigus de la PA sur la mortalité et la morbidité liées à la Covid-19.

Études à long terme

Pour réduire le biais écologique des études écologiques portant sur les effets à long terme de la PA sur la mortalité et morbidité liées à la Covid-19, une solution consisterait à rajouter aux données agrégées des données individuelles. Pour cela un échantillon représentatif d'individus dans chaque unité géographique est nécessaire (Wu *et al.* 2020b). Des méthodes ont été développées pour prendre en compte dans le cadre d'une étude écologique des données individuelles et ainsi réduire le biais écologique (Jackson, Best, and Richardson 2006).

Par ailleurs pour atténuer l'effet de l'erreur de classification de l'exposition à la PA due à la mobilité inter et intra-unité géographique, des méthodes de prise en compte de la

propagation de l'erreur d'exposition dans les modèles de régression écologique pourraient être appliquées (Richmond-Bryant and Long 2020).

De plus, il est nécessaire de mener des études utilisant à la fois des régressions traditionnelles et des méthodes d'inférence causale (Bind 2019; Bourdrel *et al.* 2021) pour évaluer la robustesse des conclusions (Wu *et al.* 2020b; Becchetti *et al.* 2021; Brandt, Beck, and Mersha 2020; Reich *et al.* 2020).

Pour déterminer si la PA augmente le risque de mortalité et de morbidité dues à la Covid-19, plusieurs auteurs (Brunekreef 2021; Villeneuve and Goldberg 2020; Andersen *et al.* 2021) recommandent, une fois la pandémie contrôlée, des études longitudinales avec des données individuelles dans lesquelles les individus diagnostiqués positifs à la Covid-19 seraient suivis dans le temps dans différentes régions présentant différents niveaux de PA. Une cohorte conçue à partir de l'ensemble de la population pourrait également être utilisée pour déterminer comment la PA est associée avec l'incidence de la Covid-19 (Villeneuve and Goldberg 2020).

Cependant, même ce type d'étude peut s'avérer compliqué. Le biais de sélection devra être une préoccupation importante lors de la conception de la cohorte. En effet, par exemple, la gravité de la maladie et les politiques de dépistage peuvent différer selon les centres de soins, et la qualité des soins dispensés par les systèmes de santé peut varier d'une région à l'autre en fonction de l'ampleur de l'épidémie locale. Une série de solutions peuvent être envisagées pour remédier à ces facteurs de confusion. L'utilisation de modèles à test négatif (Vandenbroucke *et al.* 2020) a été proposée, dans lesquels les facteurs de risque sont comparés entre les sujets dont le test est positif ou négatif au SARS-CoV-2 (Bourdrel *et al.* 2021). Ces modèles peuvent éliminer certaines des préoccupations susmentionnées (accès au dépistage, etc.), mais ils présentent d'autres limites, principalement en lien avec des facteurs de risque communs liés au dépistage (par exemple, la présence d'une maladie respiratoire) (Andersen *et al.* 2021).

Par ailleurs les expositions aux polluants atmosphériques devront être estimées de façon aussi proche que possible de l'exposition au niveau individuel. Pour ce faire certains auteurs recommandent par exemple d'utiliser des données satellitaires à une résolution de $0,5 \times 0,5$ km et de tenir compte de la variabilité temporelle (Villeneuve and Goldberg 2020; Brunekreef 2021).

Pour limiter les biais, il serait essentiel de prendre en compte des indicateurs de contacts interpersonnels et d'interactions sociales (Brunekreef 2021) tels que les activités économiques (Bontempi 2020), la mobilité de la population (Li *et al.* 2020) en plus de la densité de la population, l'accès aux soins et les mesures de santé publique pour limiter la diffusion de la Covid-19. Copat *et al.* précisent que les facteurs de confusion qui devraient être pris en compte dans les études sur les possibles liens entre PA et Covid-19 sont les mesures de contrôle de l'épidémie, le taux d'urbanisation, l'accessibilité aux soins, la taille de la population, les facteurs météorologiques, les modes de vie et les variables sociodémographiques et socio-économiques (Copat *et al.* 2020).

En tout état de cause, les auteurs précisent qu'il sera nécessaire de se doter de méthodes sur mesure pour étudier l'association entre l'exposition à la PA et une infection virale pandémique qui se propage par transmission de personne à personne et qui évolue si rapidement dans le temps et l'espace (Brunekreef 2021). Enfin, déterminer s'il existe une relation causale entre l'exposition et l'effet, et obtenir une estimation précise de cet effet nécessitera des années de recherche (Andersen *et al.* 2021).

4.2 Faisabilité d'une étude PA-Covid en France

4.2.1 Quels indicateurs pour quel usage ?

La réalisation d'une étude examinant le lien éventuel entre exposition à la PA et le fait de contracter la Covid-19 ou de développer une forme sévère de la Covid-19 sous-tend de disposer :

- de données permettant de décrire la répartition dans le temps et dans l'espace des cas de Covid-19 (ou des cas sévères de Covid-19) ;
- de décrire parallèlement l'exposition des populations à la PA, en rendant compte de la variabilité spatiale de cette exposition à une échelle suffisamment fine pour être cohérente avec l'échelon géographique auquel les données de santé sont disponibles.

4.2.2 Indicateurs de santé disponibles

Les indicateurs de santé nécessaires pour conduire une telle étude relèvent de quatre grands types de sources :

- les données issues des systèmes d'information spécifiques mis en place pour le suivi de l'épidémie de la Covid-19. Ce seront notamment les données du dépistage, issues du système Si-Dep, construit de toute pièce pour recueillir l'intégralité des données des tests de dépistage de la Covid-19, ou les données du système Si-Vic, dont la finalité a été adaptée afin de répondre aux besoins de suivi de l'activité hospitalière liée à la pandémie (hospitalisations, passage en réanimation, en soins critiques, mortalité, retours à domicile) ;

- les données issues des bases de données médico-administratives classiquement utilisées de façon courante depuis plusieurs années en épidémiologie : le SNDS (Système national des données de santé), permettra de chaîner le Sniiram (données de consommation de médicaments et des actes médicaux de l'Assurance maladie), le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information des hôpitaux, fournissant les données des hospitalisations), le CépiDC (données des certificats de décès, incluant les informations sur les causes de décès), les données relatives au handicap en provenance des MDPH – Maisons départementales du handicap, et un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance maladie complémentaire. L'accès aux données¹ du SNDS est ouvert à toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, depuis avril 2017, sur autorisation de la Cnil, en vue de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public ;

- les données de la surveillance syndromique : depuis 2020, l'ensemble des sources de données de la surveillance syndromique en France contribue à la surveillance de l'épidémie de Covid-19. Le système SurSaUD®² collige en effet les données, transmises en routine quotidiennement, de plus de 93 % des passages aux urgences dans les services d'urgence français et des consultations SOS Médecins, de plus de 80 % des données de mortalité toutes causes (issues de l'Insee), et de près de 30 % des données de la certification électronique des décès (mortalité par cause).

¹ Les demandes sont à déposer auprès de [l'Institut national des données de santé \(INDS\)](https://www.institut-national-donnees-sante.fr/). Ce dernier est le point d'entrée unique des demandes d'accès au SNDS (Système national des données de santé), avec pour mission d'assurer un traitement des demandes conformément au cadre réglementaire, dans les délais définis par la loi, et d'accompagner les utilisateurs du SNDS dans la prise en main des données. Pour plus d'information : <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Processus-d-acces-aux-donnees>

² <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R>

- les données recueillies dans le cadre de cohortes, notamment :

- la cohorte Constances : cohorte épidémiologique généraliste de 200 000 volontaires adultes de 18 à 69 ans consultants des Centres d'examens de santé (CES) de la Sécurité sociale,
- et la cohorte Epicov : cohorte épidémiologique constituée d'un échantillon de 371 000 personnes de 15 ans et plus, sélectionnées aléatoirement par l'Insee et suivie par l'Inserm et la Drees pour évaluer l'épidémie de Covid-19 et ses conséquences sur la vie des personnes.

Dans le cadre de l'utilisation des données des systèmes d'information spécifiques mis en place pour le suivi de l'épidémie de Covid-19, les modalités d'extraction des données sont à préciser auprès des porteurs de projets. Cependant, Santé publique France produit, à partir de ces données, les indicateurs agrégés de suivi de l'épidémie, qui sont mis quotidiennement à disposition du grand public en open-data. La récupération des données sous forme agrégée est donc envisageable.

Pour ce qui est des données issues des bases de données médico-administratives, la récupération des données d'intérêt s'effectue selon les modalités habituelles, en tenant compte des délais de mise à disposition.

4.2.2.1 Données de mortalité pour Covid-19

Nombre de décès à l'hôpital pour Covid-19

Disponibles depuis le début de l'épidémie (premier cas enregistré le 24 janvier 2020), ces données sont issues du système d'information Si-Vic. Ce dernier a été créé en 2015 suite aux attentats terroristes en France, afin de faciliter la gestion hospitalière en cas d'afflux massif de victimes. Il s'agit d'un outil administratif, qui a été utilisé dès le 16 mars 2020 pour la gestion de l'épidémie de Covid-19. Comme tous les systèmes de surveillance, Si-Vic s'améliore en continu pour s'adapter aux connaissances de la prise en charge et des mesures de gestion. Les données Si-Vic sont disponibles à l'échelle départementale. Dans la base Si-Vic, il existe une variable « code postal » qui n'est renseignée que pour environ 70 % des enregistrements. Ces données n'ont pas été exhaustives dès le début, puisque l'obligation de saisie systématique dans Si-Vic date du 31 mars 2020, et le nombre d'établissements déclarant a varié au cours du temps depuis le début de la période de recueil. Si-Vic étant un outil de suivi administratif de la prise en charge, les décès qui y sont notifiés ne comprenaient pas initialement de critère d'imputabilité (cause primaire ou secondaire de décès). La nouvelle fonctionnalité, intégrée dans Si-Vic le 16 novembre 2020, qui permet d'indiquer l'imputabilité des hospitalisations avec la Covid-19 permet d'affiner les données sur les décès, uniquement en indiquant si l'hospitalisation primaire était liée à la Covid-19, mais elle ne peut en aucun cas déterminer les causes du décès qui demeurent la spécificité des certificats de décès.

Des fluctuations sur l'imputabilité des décès peuvent s'observer dans certains cas : un patient Covid-19 hospitalisé peut avoir une PCR positive qui redevient négative avant le décès, mais avec un résultat qui arrive après le décès et dans ce cas, le décès est retiré de Si-Vic puisque ce n'est pas un décès d'un patient atteint de la Covid-19. Ces caractéristiques du système d'information peuvent entraîner des fluctuations des données dans le cadre du recueil au fil de l'eau. Elles sont par contre moins à même d'avoir des conséquences pour une étude a posteriori, le recours aux données se faisant alors sur une période d'étude donnée, dans un délai suffisant pour que la consolidation se soit opérée et que les fluctuations sur certains dossiers soient closes. Ces données sont intégrées à Geodes depuis le 19 mars 2020.

En résumé, l'indicateur de santé utilisable serait le nombre de décès de sujets hospitalisés pour Covid-19 à l'échelle départementale avec manque d'exhaustivité, variabilité temporelle des déclarants et un critère d'imputabilité seulement à partir de novembre 2020.

- *Principales limites*

Le système Si-Vic permet un suivi en temps réel des décès hospitaliers en lien avec la Covid-19 et offre la possibilité de s'affranchir des délais de mise à disposition qu'impose le recours aux données des certificats de décès du CépiDC. Cependant, les données, individuelles, ne sont agrégeables qu'au département, ce qui constitue une échelle probablement insuffisamment précise pour que leur utilisation soit pertinente dans une étude cherchant à mettre en évidence un lien éventuel entre exposition à la PA et forme grave de Covid-19. Par ailleurs, l'évolution des informations disponibles au sein du système d'information Si-Vic pour le suivi des hospitalisations et des décès liés à la Covid-19 complique, comme c'est le cas pour les autres systèmes d'information de suivi de l'épidémie, la comparaison des périodes.

Données du CépiDC

Ces données sont tirées des causes médicales de décès et répertoriées dans les certificats de décès centralisés au CépiDC, les données actuellement disponibles sont celles pour l'année 2017 (les données pour 2020 ne seront disponibles qu'à partir de 2024 – si toutefois il n'y a pas de retard supplémentaire). Le codage CIM (Classification internationale des maladies) pour Covid-19 a été introduit le 31 janvier 2021. Il y aura également un problème de diagnostic en début d'épidémie pour les décès à domicile car seuls les sujets hospitalisés faisaient l'objet de tests de dépistage de la Covid-19. Il y aura donc une sous-estimation du nombre de décès à cause de la Covid-19 à partir de cette source de données.

L'indicateur de santé utilisable serait la cause médicale de décès disponible seulement à partir de 2024 et avec risque de sous-estimation en début d'épidémie.

- *Principales limites*

La principale limite de cet indicateur est son délai de disponibilité. Toutefois, dans la perspective d'une étude menée *a posteriori* de l'épidémie, avec un recul suffisant pour avoir accès à ces données sur la totalité de la période, les données du CépiDC présentent l'intérêt d'être disponibles à l'échelle de la commune, donc à une maille fine pertinente pour l'étude du lien entre forme sévère de la Covid-19 et exposition à la PA.

4.2.2.2 Données d'hospitalisations pour Covid-19

Nombre d'hospitalisations en réanimation pour Covid-19

Disponibles depuis le début de l'épidémie (premier cas enregistré le 24 janvier 2020, par dates d'admission et de déclaration), ces données sont également issues du système d'information Si-Vic. Elles sont disponibles depuis le 16 mars 2020 (dans Geodes, depuis le 19 mars 2020). Elles sont disponibles à l'échelle départementale, un code postal du patient est également renseigné dans la base mais uniquement pour 70 % des enregistrements. Le codage CIM pour Covid-19 a été introduit le 31 janvier 2021. Les limites sont les mêmes que pour les décès à l'hôpital issus de Si-Vic (exhaustivité, variabilité des établissements déclarants). À partir de novembre-décembre 2020, de nouvelles fonctionnalités ont été intégrées à Si-Vic de manière à assurer un suivi amélioré de l'épidémie de Covid-19. Ainsi depuis le 16 novembre 2020, via la fonctionnalité « *hospitalisation en lien avec la Covid-19* », les patients hospitalisés pour Covid-19 sont distingués des patients hospitalisés pour une autre raison mais avec une RT-PCR positive ou un test antigénique positif pour la Covid-19.

Depuis la mise en place de cette fonctionnalité, les chiffres indiquent une répartition de 85 % de patients renseignés dans Si-Vic dont l'hospitalisation est en lien avec la Covid-19, qui atteint 95 % en services de soins critiques. Au début de l'épidémie (de mars à juin 2020), l'ordre de déprogrammation porté au niveau national a entraîné que les hospitalisations des patients renseignés dans Si-Vic étaient quasiment toutes liées à la Covid-19. On estime donc marginale la part des fiches renseignées dans Si-Vic entre mars et juin 2020 pour lesquelles l'hospitalisation n'était pas liée à la Covid-19. Depuis le 2 décembre 2020, l'outil distingue également les hospitalisations en service de réanimation de celles dans les autres services de soins critiques. Depuis la mise en place de cette dernière fonctionnalité, les chiffres indiquent une répartition de 72 % de patients renseignés dans Si-Vic en services de réanimation et 28 % dans les autres services de soins critiques. La mise en place de ces nouvelles fonctionnalités a été accompagnée mi-novembre 2020 de la mise à jour des consignes de saisie, l'application de ces consignes s'entendant sans notion de rétroactivité pour les fiches saisies avant mi-novembre.

L'indicateur de santé utilisable serait le nombre d'hospitalisations en réanimation pour Covid-19 par département (avec code postal pour 70 % des enregistrements) à partir de mars 2020 avec mêmes limites que pour les décès (distinction réanimation et soins critiques à partir de décembre 2020).

- *Principales limites*

Le système Si-Vic permet un suivi en temps réel de la situation hospitalière liée à la Covid-19 et offre la possibilité de s'affranchir des délais de mise à disposition qu'impose le PMSI. Cependant, comme précisé précédemment, les données ne sont agrégeables qu'au département, ce qui constitue une échelle probablement insuffisamment précise pour que leur utilisation soit pertinente dans une étude cherchant à mettre en évidence un lien éventuel entre exposition à la PA et incidence ou forme grave de Covid-19. Par ailleurs, l'évolution des informations disponibles au sein du système d'information Si-Vic pour le suivi des hospitalisations complique, comme c'est le cas pour les autres systèmes d'information de suivi de l'épidémie, la comparaison des périodes.

Données du PMSI accéléré

Les données Covid-19 du PMSI accéléré permettent de tracer les hospitalisations pour Covid-19 dans le système d'information des hôpitaux dans un délai court : les données sont disponibles jusqu'au mois m-3 (m étant le mois en cours), mais elles n'ont pas bénéficié de consolidation et vérification par les ARS. Les hospitalisations en réanimation pour Covid-19 sont conservées de façon distincte dans le PMSI accéléré. En fonction de la période d'étude retenue, et du délai avec lequel on traite les données, le recours au PMSI accéléré pourra être intéressant, ou bien il pourra suffire de recourir au PMSI classique.

L'indicateur de santé utilisable serait le nombre d'hospitalisations pour Covid-19 à l'échelle du code PMSI (zonage proche du code postal du patient) à partir du 27 avril 2020.

Données du PMSI-SNDS

Toutes les données Covid-19 du PMSI sont disponibles pour 2020, et seront accessibles pour 2021 au mois de juillet 2022. L'information disponible est localisée au code PMSI (zonage équivalent au code postal environ : pour les communes les plus peuplées, la commune est conservée, les plus petites communes sont regroupées). Les hospitalisations en réanimation pour Covid-19 sont également répertoriées dans le PMSI.

L'indicateur de santé utilisable serait le nombre d'hospitalisations pour Covid-19, données consolidées pour l'année 2020 à l'échelle du code PMSI (zonage proche du code postal).

- Principales limites

Les données du PMSI sont disponibles dans le SNDS passé un certain délai. Néanmoins, dans une perspective d'étude rétrospective avec un certain recul, l'utilisation des données d'hospitalisation du PMSI peut être envisagée. La disponibilité de ces données à la maille du code PMSI rend possible le croisement avec des données d'exposition à la PA à une échelle qui permet de rendre compte de la variabilité géographique de l'exposition.

4.2.2.3 Données de dépistage

Les données de dépistage permettent d'estimer l'incidence des infections testées à SARS-CoV-2. Ces données sont transmises à Santé publique France depuis le mois de mai 2020 via le système d'information Si-Dep. Ce dernier est issu de l'ancien système 3-Labos, qui transmettait à Santé publique France les résultats du dépistage pour un certain nombre de systèmes de surveillance de maladies infectieuses colligés par les trois principaux réseaux privés de laboratoires nationaux. Le système Si-Dep a ainsi été déployé afin de collecter les résultats des tests de dépistage de la Covid-19 réalisés dans l'ensemble des laboratoires – privés ou publics – en France. Du 10 mars au 26 mai 2020, les données des tests de dépistage de la Covid-19 ont été transmises via le système 3-Labos qui n'était pas exhaustif, puis elles ont été collectées dans Si-Dep pour atteindre rapidement un recueil exhaustif et systématique. Dans un premier temps, seuls les tests RT-PCR³ ont été tracés dans Si-Dep. Les tests antigéniques⁴ y ont été ajoutés au moment du déploiement de leur utilisation, en octobre 2020. Les autotests⁵ ne font pas à ce jour l'objet de remontées dans Si-Dep.

Si-Dep permet de suivre les indicateurs du taux d'incidence (TI), du taux de dépistage (TD), et du taux de positivité (TP) (avec des déclinaisons par classe d'âge) pour la Covid-19, ainsi qu'un certain nombre d'indicateurs concernant, à partir de janvier et jusqu'au mois de juin 2021, les évolutions des variants, puis, à partir de juin 2021, les évolutions des mutations, à partir des résultats de criblage⁶. Un projet d'appariement entre Si-Dep et le système Emergen qui recueille les résultats des séquençages⁷ est à l'étude.

Les principaux indicateurs issus de Si-Dep (TI, TP, TD) sont disponibles à l'échelle de l'Iris (Îlots regroupés pour l'information statistique de la commune), de l'EPCI (Établissement public de coopération intercommunale) et du département. Les autres indicateurs sont produits à l'échelle du département.

Il faut noter que la première vague de l'épidémie n'est pas couverte par la période de remontées des indicateurs dans Si-Dep puisque les premières données datent du mois de mai 2020. Pendant cette première vague, le suivi du dépistage n'a pas été possible, et seuls les

³ **Test RT-PCR** : Test virologique (par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse) permettant la détection de la présence du virus de la Covid-19 et la mesure de la charge virale à partir d'un prélèvement contenant une très faible quantité de virus. Ces tests réalisés à grande échelle depuis le 11 mai 2020, essentiellement à partir de prélèvements naso-pharyngés (ou par voie salivaire dans certaines opérations de dépistage notamment dans les écoles) constituent la technique de référence pour la détection de l'infection à la Covid-19. Le délai d'obtention du résultat oscille entre quelques heures et un à deux jours.

⁴ Les **tests antigéniques** rapides constituent un outil supplémentaire pour réduire les chaînes de transmission virale. Ils permettent de détecter les antigènes produits par le virus du SARS-Cov-2. Comme le test RT-PCR ils sont réalisés par prélèvement naso-pharyngés. Avec un résultat disponible en 15 à 30 minutes, ils permettent l'application sans délai des mesures d'isolement et de *contact-tracing*.

⁵ Un **auto-test Covid** est un test antigénique dont le prélèvement et la lecture s'effectuent seul, d'après les indications fournies par un professionnel et après la lecture d'un guide d'utilisation fourni lors de l'achat du test. Il est réalisé par prélèvement nasal, moins profond que le prélèvement naso-pharyngé pratique pour les tests RT-PCR ou antigéniques classiques. Le résultat est déterminé en 15 à 20 min.

⁶ Le **criblage** des tests RT-PCR positifs consiste en la recherche de zones du génome du virus qui portent les mutations, qui sont alors amplifiées de manière spécifique pour identifier les variants. C'est une technique assez rapide permettant de rechercher les variants déjà identifiés.

⁷ Le **séquençage** est une technique plus longue à utiliser que le criblage puisqu'elle ne cible pas une zone spécifique du génome du virus, cependant elle est la seule capable de détecter de nouvelles mutations et donc l'éventuelle émergence de nouveaux variants. Les techniques du criblage et du séquençage sont donc complémentaires pour le suivi des variants.

patients hospitalisés bénéficiaient de tests. Les patients dont les symptômes, même évocateurs de Covid-19, ne nécessitaient pas d'hospitalisation, n'ont jamais été testés. Les données de Si-Dep présentent donc une variabilité dans le temps (suivi des variants/mutations, évolution de la stratégie de criblage, etc.), et ne couvrent pas la totalité de la période de l'épidémie.

Les indicateurs de santé utilisables seraient : les taux d'incidence, de dépistage et de positivité (avec des déclinaisons par classe d'âge) - TI, TP, TD, à partir du 26 mai 2020 ainsi qu'un certain nombre d'indicateurs concernant, à partir de janvier et jusqu'au mois de juin 2021, les évolutions des variants, puis, à partir de juin 2021, les évolutions des mutations à partir des résultats de criblage. Les TI, TP et TD sont disponibles à l'échelle de l'Iris, de la commune, de l'EPCI et du département. Les autres indicateurs sont produits à l'échelle du département. Les données de Si-Dep présentent une variabilité dans le temps (suivi des variants/mutations, etc.) et ne couvrent pas la première vague de l'épidémie.

- *Principales limites*

Le diagnostic de morbidité pour la Covid-19 ainsi que le nombre signalé de tests positifs est influencé par la capacité de tests disponibles (qui a été très variable dans la première phase de l'épidémie, entre janvier et juin 2020), par les variations de l'accès aux tests et des motifs d'y avoir recours. Parmi ces motifs et variations d'utilisation, on peut relever : les tests pour cause de symptômes à l'issue du premier confinement, les tests dans le cadre du *contact tracing*, les tests de prévention au moment de la deuxième vague, ceux avant d'aller rendre visite à un proche vulnérable, les tests de confort pour se sentir plus libre de moins respecter les gestes barrière, les tests pour obtenir le passe sanitaire à partir du mois d'août 2021, les baisses du recours au dépistage lors du déremboursement des tests dits « de confort » à compter d'octobre 2021, puis après la vaccination, etc. Cela entraîne un sous-diagnostic (lors de la première vague) ou une classification erronée de la maladie qui peut différer selon les groupes de populations (Brunekreef 2021) et varier dans l'espace et le temps (Villeneuve and Goldberg 2020; Becchetti *et al.* 2021). C'est pourquoi, les auteurs des revues de littérature (Brunekreef 2021; Villeneuve and Goldberg 2020; Walton *et al.* 2021) suggèrent que les études PA et Covid-19 soient menées après la pandémie en raison des difficultés de détection de l'incidence et de la mortalité liées à la Covid-19.

4.2.2.4 Données des enquêtes de séroprévalence

Les enquêtes de séroprévalence en population générale permettent d'estimer la prévalence des infections à SARS-CoV-2 à partir d'échantillons aléatoires de sérums anonymisés issus des sérothèques (fonds de tubes) des principaux laboratoires centralisateurs français : Cerba et Eurofins Biomnis. Les estimations ont été extrapolées à la population générale après post-stratification par région de résidence, âge et sexe (données Insee, 1^{er} janvier 2020), permettant ainsi la comparaison entre régions et dans le temps. La part de la population ayant été infectée par le SARS-CoV-2 a été estimée sur la base d'une réponse anticorps spécifique révélée par la positivité d'au moins un des trois tests sérologiques⁸ développés par l'Institut Pasteur : deux tests LuLISA (*Luciferase-Linked ImmunoSorbent Assay*) ciblant les protéines N et S du virus et un test de pseudo-neutralisation qui détecte la présence d'anticorps susceptibles de conférer une protection contre le SARS-CoV-2. Les estimations sont ajustées sur les performances des tests sérologiques, avec un intervalle de crédibilité (IC) à 95 %.

⁸ Le test sérologique consiste en l'étude des sérums, pour la mise en évidence d'indices de présence d'agents pathogènes dans l'organisme, par la détection par exemple d'anticorps spécifiques. Il permet de signifier si l'organisme a été, dans un passé plus ou moins récent, en contact avec un micro-organisme donné contre lequel il a synthétisé ou non des anticorps.

L'indicateur de santé utilisable serait le taux de prévalence des infections à SARS-CoV-2 à partir de janvier 2020, pour 5 vagues d'enquête (semaines 11, 15, 20 et 41 de l'année 2020, semaine 06 de l'année 2021), à l'échelle de la région.

- *Principales limites*

Les données des enquêtes de séroprévalence constituent une source de données non exhaustives, recueillies sur la base d'un échantillonnage, et ensuite extrapolées à la population générale. De plus, elles n'ont pas été collectées de manière continue puisqu'il y a, au 1^{er} septembre 2021, 5 vagues d'enquêtes disponibles, réalisées sur 5 semaines de l'année 2020 et de l'année 2021. Par ailleurs, le département de Mayotte est exclu des analyses en raison d'un nombre insuffisant de prélèvements.

4.2.2.5 Données des remboursements de l'assurance maladie (Sniiram) sur les tests PCR et antigéniques Covid-19

Les actes de dépistage de la Covid-19 réalisés en laboratoire de biologie médicale correspondent aux prestations affinées suivantes inscrites à la NABM (*Nomenclature des actes de biologie médicale*). Ils sont donc présents dans le SNDS.

Tableau 1 : Codification des actes de dépistage de la Covid-19 dans le SNDS

| Code prestation (BIO_PRS_IDE) | | Date de création | Commentaire |
|-------------------------------|--|------------------|---|
| 5271 | Détection du genome du SARS-CoV-2 par les techniques d'amplification génique réalisée lors du diagnostic | 09/03/2020 | Tests RT-PCR |
| 9006 | Forfait du traitement des données administratives du covid-19 ce forfait comprend : -la verification | 10/05/2020 | Forfait d'enregistrement des données administratives dans la base Sidep |
| 4719, 4720, 4721, 4722 | Les tests sérologiques* peuvent être réalisés à partir de j+7 pour les patients symptomatiques graves | 20/05/2020 | Tests sérologiques |
| 4274 | La détection des antigènes du SARS-CoV-2 par les techniques de diagnostic rapide est réalisée | 16/10/2020 | Tests antigéniques (en laboratoire) |
| 9007 | Forfait séquençage | 08/02/2021 | Forfait séquençage |

Les prélèvements nasopharyngés au titre des tests RT-PCR peuvent être réalisés par de nombreux professionnels de santé. Plus de 99 % des prélèvements sont réalisés par des médecins biologistes, des Infirmiers diplômés d'État (IDE) ou des laboratoires.

Jusqu'au 15 octobre 2021 tous les prélèvements étaient remboursés à 100 % par l'Assurance maladie. Il est important d'indiquer cette condition dans la requête afin de pouvoir retracer précisément ces actes.

Tableau 2 : Codification des prélèvements en fonction du praticien ayant réalisé l'acte

| Code B2 | Code prestation PS5 | Coefficient de l'acte | Nature activité du PS | Commentaire |
|---------|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|
| AMI | 3111 | 3,1 | 24 | Prélèvement IDE en cabinet |
| AMI | 3111 | 4,2 | 24 | Prélèvement IDE domicile |
| KB | 3221 | 5 | 30,39,40 | Prélèvement laboratoire |
| KMB | 3225 | 5 | 30,39,40 | Prélèvement laboratoire |
| TB | 3223 | 3,8 | 30,39,40 | Prélèvement laboratoire |
| K | 1312 | 5 | 0 et pse_spe_cod = 38 | Prélèvement médecins biologiste |

(PS : professionnel de santé)

Cependant, l'accès aux résultats de tests n'est pas envisageable avec le SNDS (seuls les actes sont tracés, les résultats ne sont remontés que dans le système Si-Dep). De ce fait, l'utilisation du SNDS pour approcher l'intensité de la circulation du virus et des contaminations n'est pas vraiment envisageable, surtout depuis que l'activité de dépistage s'est largement élargie au-delà du contact tracing et du dépistage pour les personnes avec des symptômes (tests réalisés pour déplacements à l'étranger, pour aller voir sa famille, se rassurer, pour obtenir le passe sanitaire nécessaire à la participation à certains rassemblements et à la fréquentation de certains lieux, etc.). La mise en place du passe sanitaire en juillet 2021 puis le remboursement des tests à partir d'octobre 2021 fait également évoluer les pratiques en matière de recours aux tests.

L'indicateur de santé utilisable serait donc issu des données de remboursement de l'Assurance maladie sur les tests PCR (à partir de 09/03/2020) et antigéniques 16/10/2020), à l'échelle de la commune.

- *Principales limites*

Le SNDS ne permet que de tracer les actes de dépistage et non les résultats des tests. Cependant, il peut constituer une source de données intéressante pour étudier les fluctuations du recours aux tests.

4.2.2.6 Données de cohortes (Constances et Epicov)

Constances

Constances est une cohorte épidémiologique dite « généraliste » destinée à fournir des informations descriptives de la santé de la population française. Constituée à des fins de santé publique et d'épidémiologie, la cohorte a recruté et suit le devenir de plus de 200 000 adultes vivant en France, âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, consultant les CES de la Sécurité sociale. La phase d'inclusion s'est déroulée entre 2012 et 2019, et a concerné un certain nombre de départements français de métropole. Les personnes contactées lors de la phase d'inclusion étaient tirées au sort à partir d'un échantillon aléatoire chaque année. Une pondération prenant en compte le plan de sondage et une correction de la non-participation est opérée pour les 100 000 participants invités entre 2013 et 2017.

Le pilotage en est assuré par l'Inserm et la Cnam. Lancée en 2009 avec une phase pilote portant sur 4 000 personnes, cette cohorte a atteint 100 000 volontaires en 2016, et compte aujourd'hui 200 000 participants. La cohorte Constances est également fortement mobilisée pour contribuer à une meilleure connaissance de l'épidémie de Covid-19.

Appariement aux données SNDS

Les participants de la cohorte Constances sont tous affiliés au régime général de la Sécurité sociale. Cette affiliation permet un accès aux données les concernant dans le SNDS, un échantillon aléatoire de non-répondants est d'ailleurs également suivi, pour les informations qui y sont accessibles, via une extraction de données du SNDS et des données de carrières de la Cnav. Cet appariement permet d'accéder, pour les participants et l'échantillon des non-répondants, aux données de mortalité du CépiDC incluses dans le SNDS, aux données d'hospitalisation du PMSI, et aux données de consommation de tests PCR et antigéniques Covid-19 via le Sniiram, mais sans disposer du résultat du test (cf. 4.2.2.5 Données des remboursements de l'assurance maladie (Sniiram) sur les tests PCR et antigéniques Covid-19).

Enquête Sapis

Parmi les 200 000 participants de la cohorte Constances, tous ceux qui avaient répondu au moins une fois à un questionnaire en ligne ont été invités à participer à l'enquête Sapis « Santé, perception, pratiques, relations et inégalités sociales en population générale pendant la crise Covid-19 ». Au total, plus de 50 000 personnes ont répondu aux questionnaires Sapis parmi les 200 000 participants de Constances. Si on se restreint aux sujets pondérés utilisables pour réaliser des inférences à la population cible de Constances, donc représentatives de cette population cible, on compte près de 24 000 sujets ayant répondu aux questionnaires Sapis.

L'enquête Sapis recueille des informations sur l'état de santé en général, le contexte familial et éventuellement l'isolement des sujets, sur le rythme de vie, l'entourage, la vie professionnelle, le ressenti et les opinions par rapport à l'épidémie, en plus de collecter des informations précises sur la Covid-19 (symptômes, tests, recours aux soins, application des mesures barrières et recommandations d'isolement en cas de test positif ou de contact avec une personne positive, etc.). Des informations individuelles complémentaires sont également recueillies afin de pouvoir disposer d'un ensemble de facteurs de risque individuels qui sont susceptibles de permettre d'ajuster les modèles (tabac, surpoids, présence de comorbidités comme le diabète, etc.).

Parmi les participants de Sapis, un tirage au sort a été réalisé et des kits pour la réalisation de tests sérologiques ont été envoyés aux sujets tirés au sort. Cette étude vise à disposer de données de séroprévalence sur les participants de Sapis.

Les indicateurs de santé utilisables seraient :

- ⇒ Recueil de données individuelles pour les participants de Constances, appariement avec le SNDS pour disposer d'informations concernant la Covid-19 (PMSI, Sniiram pour la consommation de tests, éventuellement CépiDC pour la mortalité, avec les délais de mise à disposition des données propres à chacun de ces systèmes d'informations : un an environ pour le PMSI, trois ans pour le CépiDC) ;
- ⇒ Recueil de données individuelles sur les sujets participant à Sapis, avec un recueil de nombreuses informations concernant l'épidémie de Covid-19. Les informations individuelles recueillies permettent d'envisager l'ajustement des modèles et donc de maîtriser un certain nombre de cofacteurs.

- *Principales limites*

Se pose la question de la représentativité des participants par rapport à la population générale : pour Constances, les pondérations sont disponibles pour la moitié des participants (environ 100 000 individus) et pour Sapis, pour un peu plus de 20 000 sujets, et les inférences ne peuvent être réalisées que par rapport à la population cible de Constances. Par ailleurs, certaines données ne sont disponibles que pour une partie des individus (historique résidentiel par exemple). L'outre-mer n'est pas couvert.

Accès aux données des questionnaires de suivi et des examens de santé

L'exploitation des données de la cohorte Constances par des équipes de Santé publique France est régie par une convention de partenariat. Toute nouvelle utilisation pour un nouveau projet doit être examinée dans le cadre de ce partenariat. L'accès aux données de séroprévalence en particulier doit faire l'objet d'une consultation des équipes de l'Inserm.

Epicov

La cohorte Epicov est constituée d'un échantillon de 371 000 personnes de 15 ans ou plus, sélectionnées aléatoirement par l'Insee à partir des données fiscales (dont l'adresse du foyer), résidant en France métropolitaine, en Martinique, Guadeloupe ou à la Réunion, à l'exclusion des résidents des Ephad ou des prisons (pour que l'échantillon soit représentatif). Ces personnes ont été sollicitées en mai 2020 par l'Inserm et la Drees pour participer à une enquête sur l'épidémie de Covid-19 et ses conséquences sur la vie des individus. Cette enquête s'est déroulée en trois vagues (une première en mai 2020, une seconde en novembre 2020 et une troisième en juin 2021). Les questionnaires recueillaient un certain nombre d'informations individuelles des répondants susceptibles d'apporter des réponses sur :

- la situation socio-économique ;
- l'état de santé perçu et les maladies chroniques ;
- le recours aux soins ;
- la situation professionnelle ;
- la vie quotidienne ;
- la situation particulière des enfants ;
- les sorties et les gestes barrière ;
- la consommation de tabac et d'alcool ;
- la santé mentale ;
- la confiance et les représentations en lien avec la crise sanitaire.

Un des objectifs de l'étude étant d'évaluer la part de la population qui a été en contact avec le coronavirus et de mieux comprendre l'épidémie, les participants ont été invités (pour une partie d'entre eux pour la vague 1 et la totalité des participants pour la vague 2) à réaliser un test sérologique au moyen de kits d'auto-prélèvement envoyés pour chaque participant ainsi que tous les membres de son foyer, âgés de plus de 6 ans.

La première vague de mai 2020 a permis de recueillir 135 000 questionnaires et 12 000 analyses sérologiques, qui ont permis de montrer qu'en mai 2020, 4,5 % de la population vivant en France métropolitaine avait développé des anticorps contre le SARS-CoV-2. En novembre 2020, 108 000 questionnaires et 88 000 tests sérologiques ont été collectés.

L'ensemble des données et des résultats est détenu par l'Inserm et la Drees qui ont analysé les retours aux questionnaires et les résultats des tests. L'étude a permis de fournir une cartographie par région et une séroprévalence précise pour certains départements. Santé publique France ainsi que l'Insee ont été partenaires de cette enquête. Les modalités d'accès aux données sont régies par les réglementations en vigueur sur la protection des données et des personnes et peuvent faire l'objet de demandes d'accès strictement limitées à l'élaboration de statistiques ou à des travaux de recherche scientifique ou historique⁹. Les premiers résultats de cette enquête ont fait l'objet d'une première publication scientifique (Warszawski *et al.* 2021).

- *Principales limites*

Si l'enquête Epicov a l'avantage de réunir des données sur le contact avec le SARS-CoV-2 des participants tout en recueillant des informations riches sur le contexte individuel de chacun, ces informations sont généralement manquantes dans les systèmes d'information qui recueillent quotidiennement les données qui permettent le suivi de l'épidémie comme le SNDS. Son mode d'échantillonnage permettrait une étude censée être représentative de la population

⁹ [Enquête EpiCov \(Epidémiologie et Conditions de vie sous le Covid-19\) | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques \(solidarites-sante.gouv.fr\)](#)

générale, mais elle ne donne qu'un aperçu au moment des vagues de l'enquête sur une partie de la population. Les informations concernant le lieu de vie des participants et les modalités d'accès à ces informations, pour leur utilisation dans une étude sur le lien entre Covid-19 et exposition à la PA, seront déterminantes pour en rendre possible l'exploitation dans une telle étude.

4.2.2.7 Les données de la surveillance syndromique : passages aux urgences et consultations SOS Médecins pour suspicion de Covid-19

Depuis fin février 2020, l'ensemble des sources de données du système SurSaUD® contribue à la surveillance de l'épidémie de Covid-19, en complément d'autres sources de données.

Les données des passages aux urgences sont enregistrées par les structures d'urgence et, pour celles qui participent au Réseau Oscour® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences), sont transmises quotidiennement en routine à Santé publique France (remontée à J+1, consolidation à J+3). À partir de la fin du mois de février 2020, les passages aux urgences pour suspicion de Covid-19 ont été intégrés aux remontées quotidiennes du réseau Oscour®. Ces données sont disponibles au code postal et libellé de l'adresse du patient (le plus souvent nom de la commune de résidence). Le diagnostic médical de suspicion de Covid-19 est posé par les urgentistes et codé selon la codification internationale des maladies (codes CIM10 : U07.1, U07.10, U07.11, U07.12, U07.13, U07.14, U07.15, U04.9, B34.2, B97.2). Dans la base de données SurSAUD® qui permet d'accéder à ces informations, les différents codages CIM-10 de la Covid-19 sont implémentés et il est possible d'effectuer une extraction en filtrant sur ces différents codes parmi l'ensemble des passages aux urgences avec un diagnostic médical renseigné.

Tableau 3 : Codification CIM-10 en lien avec le Coronavirus

| Code CIM-10 | Libellé |
|-------------|---|
| U071 | Maladie à coronavirus 2019 [COVID-19] |
| U0710 | Covid-19, confirmé (cas clinique confirmé par la biologie) |
| U0711 | Covid-19, non confirmé (cas clinique non confirmé par la biologie) |
| U0712 | Porteur de SARS-CoV-2 asymptomatique ou pauci symptomatique (Patient sans IRA) |
| U0713 | Autres examens et mises en observations en lien avec l'épidémie Covid-19 (contacts, co-exposés, etc.) |
| U0714 | Forme non respiratoire Covid-19, cas confirmé en biologie |
| U0715 | Forme non respiratoire Covid-19, cas non confirmé en biologie |
| B342 | Infect. coronavirale, SAI |
| B972 | Coronavirus, Cause de mal. Classées dans d'autres chap. |
| U049 | SRAS, SAI |

SAI : sans aucune indication ; IRA : Infections respiratoires aiguës

Pour disposer d'une information concernant la sévérité de la pathologie, les hospitalisations après passage aux urgences pour suspicion de Covid-19 peuvent également être repérées dans les données Oscour® à partir de l'information « Mode de sortie des urgences » qui identifie les retours à domicile, les hospitalisations en « SI/Rea » (soins intensifs/réanimation), ou les hospitalisations en « SC » (soins continus).

Les données de consultations (consultations à domicile et au cabinet) SOS Médecins sont également remontées quotidiennement (remontée à J+1, consolidation à J+2) dans le système de surveillance syndromique SurSaUD® et extractibles au code postal et libellé de l'adresse de résidence des patients, cette information étant assez bien remplie (sauf pour l'association SOS de Rennes, qui complète systématiquement cette information avec le code postal de l'association elle-même). Là encore, il s'agit de suspicion de Covid-19. Une information sur l'hospitalisation du patient, information potentielle sur la sévérité de la pathologie, à l'issue de

la consultation existe, mais elle n'est pas forcément très bien remplie. Les données diagnostic disponibles dans les informations SOS Médecins ne sont pas codées avec la CIM-10, mais selon un autre thésaurus distinguant deux possibilités de codage : Covid-19 confirmé ou Covid-19 suspicion.

Ces deux sources de données sont intéressantes à envisager ensemble, l'une complétant l'autre : en effet, les consultants SOS Médecins peuvent avoir fait le choix de ne pas se rendre aux urgences par crainte d'y contracter la Covid-19.

Les données de la surveillance syndromique présentent l'atout d'avoir été assez stables dans SurSaUD® quant à la définition des cas, depuis le début de l'épidémie et notamment d'une vague à l'autre. En effet, dans les données Oscour®, les codes CIM-10 ont été implémentés dès la mise en place du codage au 31 janvier 2020, hormis les codes U0714 et U0715 qui ont été ajoutés un peu après le début de l'épidémie. Pour SOS Médecins, le premier code a été disponible dès le début de l'épidémie, et le second (diagnostic confirmé), dès lors que les tests ont été disponibles (autour de mai 2020). Mises à part quelques fluctuations au cours de la première vague, il est possible de considérer que cette source de données présente une certaine stabilité dans le temps. Une lecture approfondie du codage CIM-10 disponible pour les données des passages aux urgences serait sans doute nécessaire pour pouvoir approcher la question de la sévérité de la pathologie.

- *Principales limites*

La principale limite des données de la surveillance syndromique est leur manque d'exhaustivité. Si la couverture est bonne (supérieure à 93 %), elle n'est néanmoins pas complète. Oscour® est présent partout en France, sauf en Martinique. SOS Médecins couvre la Martinique, mais est absente des autres DROM, ce qui implique une moins bonne couverture des territoires ultra-marins.

L'autre limite à ne pas négliger est que ces consultations ou passages aux urgences sont tracés pour suspicion de Covid-19. La confirmation du diagnostic n'est en général faite qu'après (les résultats des tests arrivant quand le patient a été orienté soit vers une hospitalisation soit vers un retour à domicile).

Par ailleurs, lors de la première vague, certains centres hospitaliers ont mis en place des unités d'urgences Covid-19 à côté des services d'urgence. Ces unités Covid-19 n'étaient pas reliées au réseau Oscour® pour la remontée des données. Pour certaines régions, comme par exemple les Pays de Loire, ces unités Covid-19 ont entraîné l'absence totale de remontées de passages aux urgences pour suspicion de Covid-19 pendant la première vague, la répercussion de cette absence de remontées liée aux unités Covid-19 sur les effectifs totaux de passages aux urgences pour suspicion de Covid-19 est difficile à évaluer.

Par ailleurs, si on peut estimer qu'il y a eu une certaine stabilité dans la définition des cas dès le début de l'épidémie au sein des données de la surveillance syndromique, il faut noter néanmoins qu'au début de la première vague, dans certaines régions, l'ensemble des données des personnes contacts étaient également transmises, faisant apparaître des pics artificiels dans les effectifs de passages aux urgences pour suspicion de Covid-19. Un rappel des consignes de codage a permis un retour à la normale au cours de la vague.

Enfin, il est probable que les pratiques de recours aux soins en cas de symptômes Covid-19 ont fluctué au fil du temps : au moment de la première vague, une prise de contact avec le Samu en cas de symptômes était recommandée, et il était déconseillé de se rendre chez son médecin traitant. Ces recommandations ont évolué par la suite. La peur de contracter la Covid-19 en milieu hospitalier, et une meilleure connaissance acquise au fil du temps par les

médecins de ville sur le virus et la pathologie sont aussi susceptibles d'avoir eu une influence sur les pratiques de recours au soins en cas de symptômes.

Les données SOS-Médecins peuvent être affectées également par des suspensions de transmission en cas de grève.

Le réseau des Médecins Sentinelles transmet également les suspicions de Covid-19 dans le cadre de la Surveillance des IRA, qui inclut la grippe (quand la case grippe n'est pas cochée on peut suspecter, depuis 2020, une pathologie à Covid-19). Le manque d'exhaustivité de ces données permet difficilement d'envisager leur utilisation dans le cadre d'une étude sur le lien entre exposition à la PA et Covid-19.

En résumé, pour ce qui est des indicateurs de santé disponibles en France

Suivant nos recommandations, que ce soit pour une étude analysant le rôle de la PA à court ou à long terme sur l'aggravation de la Covid-19, les indicateurs dont la définition a subi le moins de variations au cours de l'épidémie sont les hospitalisations et les décès.

Ceci dit, il faut tenir compte du fait que les variations importantes dans la dynamique de l'épidémie rendent très délicate toute comparaison entre les différentes vagues passées de l'épidémie de Covid-19. L'absence de tests et donc le sous-diagnostic pendant la première vague, la survenue de mutations et l'apparition des variants qui ont une influence sur la contagiosité et la circulation du virus, les mesures de freinage (confinement, couvre-feu) qui n'ont pas été identiques d'une vague à l'autre, ni d'un territoire à l'autre, la mise en place de la vaccination à partir du mois de décembre 2020, l'instauration du passe sanitaire et les fluctuations des motifs de recours aux tests sont autant de facteurs qui rendent difficilement envisageable la comparaison entre les différentes vagues de l'épidémie.

Il n'est par ailleurs pas possible d'identifier une vague plus favorable que les autres pour le déroulement de l'étude sur des critères de disponibilité, d'exhaustivité et de fiabilité des données. En outre, il est à craindre que le travail sur une seule vague poserait problème quant à la puissance de l'étude.

Le R_t (ou $R(t)$), nombre de reproduction instantané, calculé pour suivre l'évolution de l'épidémie, représente le nombre moyen de personnes à un instant t qui sont contaminées par une personne infectée. Dans le cadre des effets à court terme, son utilisation pourrait être envisagée pour étudier si la PA explique les variations de la vitesse des contaminations (en tenant compte d'un effet « lag » car un cas secondaire ne développe des symptômes qu'en moyenne 5 jours après avoir été contaminé, or c'est la présence de symptômes qui est à l'origine d'une grande majorité des actes de dépistage). Cependant cet indicateur n'est pas produit à des échelles très fines ce qui va entraver son utilisation en regard de données d'exposition à la PA qui ne seront réellement discriminantes qu'à des échelles assez précises. Par ailleurs, le R_t ne permet pas, comme les autres données issues du dépistage, de maîtriser parfaitement les variations du recours aux tests, et il est dépendant lui aussi de l'évolution des pratiques de dépistage. Ainsi, si une campagne de dépistage « massive » est lancée, on détectera sans doute davantage de cas de façon opportuniste au début de la campagne (cas asymptomatiques qui, sinon, ne se seraient pas fait tester) ce qui va faire augmenter artificiellement l'estimation du R_t .

Pour ajuster l'analyse sur les variations des pratiques du dépistage, il pourrait être envisagé d'utiliser un indicateur tel que le taux de dépistage en variable dépendante, ou encore introduire ce taux dans le modèle comme expliquant la variation de l'estimation du nombre de reproduction ou du nombre de cas détectés par le dépistage. La variable du taux de dépistage a été produite depuis mai 2020 à l'échelle départementale et supra, et affinée aux échelons infra-départementaux de l'Iris, de la commune, de l'EPCI à partir de novembre 2020.

Si, comme il serait souhaitable, on prenait en compte la totalité de la période de l'épidémie, ou du moins, plusieurs vagues successives, afin de bénéficier d'une puissance statistique suffisante, il faudrait pouvoir introduire certains facteurs d'ajustement dans les modèles. Parmi eux : différentes dates d'ouverture d'accès aux vaccins, apparition des différents variants préoccupants qui ont successivement émergé, décalage temporel de l'arrivée de l'épidémie dans les départements pendant la première vague, etc. Bien entendu, un certain nombre de comorbidités et de facteurs de risque de développer une forme sévère de la Covid-19 devraient également être considérés. Un ajustement sur ces variables serait nécessaire (âge, et un certain nombre de facteurs plus difficiles à obtenir à des échelles agrégées (obésité, diabète, défaveur sociale, etc.)). Si l'influence de certains de ces facteurs n'est pas homogène sur la totalité de la période de l'épidémie, il faudrait selon les cas soit stratifier (si plusieurs facteurs hétérogènes), soit introduire un terme d'interaction dans le modèle (si un seul facteur hétérogène).

4.2.3 Indicateurs d'exposition disponibles

Les études parcourues dans le cadre de la revue de littérature font état de la prise en compte de l'exposition à la PA à court terme, ou à long terme. Selon les auteurs, les indicateurs d'exposition ont été obtenus à partir de données de mesures, de données satellitaires, de modèles de dispersion, ou d'un modèle *Land Use Regression* (LUR).

4.2.3.1 Indicateurs d'exposition pour une étude à court terme

Les études à court terme étudient les concentrations en $PM_{2,5}$ principalement, une partie des études complétant ces analyses avec la prise en compte des concentrations en PM_{10} et en O_3 . Quelques auteurs ont également analysé les concentrations en NO_2 , en SO_2 , plus rarement en CO, ou ont eu recours aux indices de qualité de l'air.

L'étude de l'exposition à court terme en relation avec la Covid-19 pose la question de la prise en compte de l'effet, sur les niveaux de concentration en $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 et, en O_3 , :

- de l'enchaînement des confinements, dé-confinements et couvre-feux dont les contours et les modalités ont varié d'une vague à l'autre et d'une zone géographique à l'autre ;
- des restrictions de circulation ;
- du recours massif au télétravail et de la fermeture des établissements scolaires et des lieux d'accueil pour les enfants en bas-âge, en particulier pendant la première vague.

Il est également utile de prendre en considération la question de la disponibilité de données construites de façon homogène pour l'ensemble du territoire sur les niveaux de concentration des polluants d'intérêt en tenant compte des effets des mesures de freinage de l'épidémie (confinements, couvre-feu, restrictions de circulation, télétravail massif...). Cependant, il est possible de construire des indicateurs d'exposition journaliers $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 et O_3 à partir des stations de mesure des associations agréées de surveillance de qualité de l'air (AASQA) pour chacune des 20 villes du programme de surveillance Air et santé de Santé publique France (Psas).

4.2.3.2 Indicateurs d'exposition pour une étude à long terme

Les études à long terme parcourues dans le cadre de la revue de littérature analysent les concentrations en $PM_{2,5}$ et en O_3 , complétées, pour certaines, par les concentrations en PM_{10} , en SO_2 , et en NO_2 . L'ensemble de ces indicateurs d'exposition est considéré sur une période d'une durée de plusieurs années, qui s'arrête avant le début de l'épidémie.

Pour le territoire français métropolitain, la prise en compte des niveaux d'exposition à long terme pour les polluants les plus fréquemment étudiés est envisageable pour différentes échelles géographiques et temporelles avec les données pondérées par la population (ou la surface) de la cartotheque de l'Ineris, déjà mobilisées dans d'autres études.

5. DISCUSSION

5.1. Pertinence d'investiguer le lien entre pollution de l'air ambiant et Covid-19

Un nombre croissant d'études a été publié sur le lien entre l'exposition à la PA et la Covid-19 mais avec des résultats contrastés et une qualité inégale.

À titre illustratif, parmi les études individuelles les plus robustes, deux études ont analysé l'association entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et le risque d'hospitalisation pour Covid-19 aux États-Unis (Mendy *et al.* 2021; Bowe *et al.* 2021). Les auteurs ont constaté qu'une plus forte exposition de la population à long terme aux $PM_{2,5}$ était associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour Covid-19. Deux autres études ont étudié la mortalité liée à la Covid-19. La première étude n'a pas mis en évidence d'association entre l'exposition à long terme aux oxydes d'azote et aux particules et la mortalité liée à la Covid-19 (Elliott *et al.* 2021). Mais la deuxième a mis en évidence une relation positive entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la probabilité de décès après avoir contracté la Covid-19 (López-Feldman, Heres, et Marquez-Padilla 2021). Une autre étude a consisté à comprendre si une augmentation de l'exposition à court terme aux PM_{10} pouvait augmenter la probabilité de développer une pneumonie chez les patients atteints par la Covid-19, en tant qu'indicateur de la gravité de la maladie. Il a été observé dans cette étude, une tendance à l'augmentation de la probabilité de contracter une pneumonie en fonction des niveaux croissants de PM_{10} (Pegoraro *et al.* 2021). Aussi Travaglio *et al.* 2021 ont étudié les associations entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_x , NO_2 et O_3 et le risque d'infection par Covid-19 et montrent qu'une augmentation de $1\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ est associée à une augmentation de 12 % des cas de Covid-19. Enfin Zhang *et al.* (Zhang, Xue, and Jin 2020) se sont intéressés au rôle des facteurs génétiques et des facteurs d'exposition dans l'infection par Covid-19 et ont observé que les concentrations en NO_2 figuraient parmi les interactions gène - exposition les plus importantes avec l'infection à la Covid-19.

Ainsi, un certain nombre d'études suggère une association entre l'exposition à la PA et la gravité de la pandémie de Covid-19. Cependant, ces résultats appellent à une certaine prudence dans leur interprétation quant au niveau de preuve sur la causalité étant donné l'importance des sources de biais et d'incertitudes décrites précédemment et le manque de recul actuel. En effet, de nombreux facteurs de confusion ont été identifiés et certains auteurs suggèrent qu'il n'y a pas de relation de cause à effet en soi (Heederik, Smit, and Vermeulen 2020) mais plutôt une voie commune découlant des effets sur la santé et sur l'environnement des choix de vie actuels (van der Valk and Veen 2021). En effet, la surpopulation des zones urbaines et la mondialisation avec des voyages internationaux sans restriction conduisent à une propagation rapide du virus dans le monde entier. De plus, le virus touche particulièrement les patients souffrant de comorbidités dont certaines sont liées au mode de vie et résultent d'un comportement sédentaire, d'une dépendance au tabac et d'une alimentation déséquilibrée, mais ces pathologies peuvent également résulter d'une exposition à la PA (Brandt, Beck, and Mersha 2020). De même, les inégalités socio-économiques jouent un rôle aussi bien dans le risque de contamination de la Covid-19 que dans l'exposition à la PA (van der Valk and Veen 2021).

Finalement, les études portant sur une analyse des mécanismes physiopathologiques et les études épidémiologiques sur le lien entre la PA et la Covid-19 sont plutôt en faveur d'une association et créditent la pertinence d'études complémentaires pour mieux qualifier et quantifier cette association, notamment en termes d'aggravation de la maladie. Le rôle de l'exposition à long terme dans cette aggravation semble la voie la plus plausible d'action de la PA en raison de son rôle sur le développement de maladies respiratoires et cardiovasculaires

chroniques. Cependant, si la question de l'influence de la PA sur la Covid-19 apparaît pertinente et se justifie sur le plan physiopathologique, il semble que l'effet réel soit sans doute plus faible que celui des facteurs individuels ou contextuels déjà connus et fortement liés notamment aux cas graves. Il sera donc sûrement difficile de mettre en évidence un lien même avec une méthodologie et des données de qualité. Ainsi, la pertinence d'études investiguant spécifiquement ce lien doit être évaluée plus globalement au regard de l'analyse des autres cofacteurs contextuels et individuels pouvant influencer plus notablement la dynamique de l'épidémie. Et si des études épidémiologiques plus globales étaient réalisées, le paramètre « pollution de l'air ambiant » devrait être analysé au même titre que les autres cofacteurs.

5.2. Faisabilité d'une étude investiguant le lien PA et Covid-19

5.2.1 Objectifs

Concernant la mise en place d'études investiguant particulièrement le lien entre PA et Covid-19, il nous semble qu'il serait plus pertinent d'étudier le rôle de la PA dans l'aggravation des cas de Covid-19 plutôt que dans l'augmentation du nombre de cas. Une étude sur le rôle de l'exposition à long terme dans cette aggravation semble la voie la plus plausible d'action de la PA en raison de son rôle sur le développement de maladies respiratoires et cardiovasculaires chroniques.

5.2.2 Types d'études

Différents designs d'étude sont suggérés ci-après pour étudier les effets à court et à long terme de la PA sur l'aggravation des cas de Covid-19. Cependant, il sera nécessaire de se doter de méthodes sur mesure pour étudier l'association entre l'exposition à la PA et une infection virale pandémique qui se propage par transmission de personne à personne et qui évolue si rapidement dans le temps et l'espace.

5.3.2.1 Études à court terme

À ce jour, il semblerait que les designs les moins biaisés pour étudier les effets à court terme de la PA sur la mortalité ou la morbidité liées à la Covid-19 seraient :

- des analyses en séries temporelles avec prise en compte des solutions proposées par Imai *et al* (2015) et de l'ensemble des facteurs pouvant biaiser les associations entre l'exposition à la PA et la mortalité et la morbidité liées à la Covid-19 ;
- des analyses de cas croisés avec des données individuelles.

L'application de méthodes telles que l'analyse de séries chronologiques interrompues, la régression sur discontinuité ou encore l'analyse des différences dans les différences permettraient d'évaluer une potentielle relation causale entre l'exposition à court terme à la PA et ses effets aigus sur la santé.

5.3.2.2 Études à long terme

Pour étudier les effets à long terme de la PA sur la mortalité et la morbidité liées à la Covid-19, des études longitudinales avec des données individuelles seraient les plus pertinentes. À défaut, une étude écologique avec prise en compte de données individuelles pour limiter le biais écologique serait envisageable. Cependant, si l'objectif est d'établir une relation causale entre l'exposition à la PA et la sévérité des cas de Covid-19, le meilleur choix sera toujours une étude avec des données individuelles. Il faudrait mener ces études en utilisant à la fois des régressions traditionnelles et des méthodes d'inférence causale pour évaluer la robustesse des conclusions.

5.2.3 Données disponibles

S'agissant des données disponibles en France, en lien avec les designs discutés ci-dessus sur le rôle de la PA à court ou à long terme sur l'aggravation de la Covid-19, les indicateurs préférentiels et définis de façon plus stable d'une vague à l'autre de l'épidémie se mesureraient en matière d'hospitalisations et/ou de décès.

Comme évoqué précédemment, il semble pertinent de tenir compte de la totalité de la période de l'épidémie, ou du moins, plusieurs vagues successives avec des mesures de freinage différentes, afin de bénéficier d'une puissance suffisante dans l'étude et de disposer d'un bilan global du lien entre PA et Covid-19 en France. Cependant, les données de santé nécessaires pour la réalisation d'une étude sur la totalité de la période ou sur plusieurs vagues devront être mobilisées en considérant la variabilité de l'épidémie dans le temps et l'effet des mesures de freinage tant sur l'épidémie elle-même que sur l'exposition à la PA. Il conviendra de maîtriser l'ensemble de ces facteurs de variabilité.

Par ailleurs, l'échelle géographique à laquelle ces données sont disponibles sera également un élément décisif pour le choix des indicateurs à retenir. L'absence de données d'hospitalisations et de mortalité hospitalière (Si-Vic) à une échelle infradépartementale pourrait constituer un frein pour un tel travail. La perspective d'éventuels appariements entre les différents systèmes d'information qui concourent au suivi actuel de l'épidémie pourrait être un vrai plus pour la conduite de telles études.

Enfin, concernant les études avec données individuelles, les cohortes offrent des possibilités. À titre illustratif et comme évoqué précédemment, la cohorte Constances, avec appariement aux données SNDS pour disposer d'informations concernant la Covid-19, associée à un recueil de données individuelles sur les sujets participant à Sapis, ainsi que de nombreuses informations individuelles concernant l'épidémie de Covid-19 qui permettraient d'envisager l'ajustement des modèles et donc de maîtriser un certain nombre de cofacteurs.

Aussi, seule une étude multicentrique à effectif large (européenne ou internationale), au niveau individuel de préférence, avec mise en place de méthodes originales et adaptées, permettrait de quantifier de façon fiable la part de la PA dans l'aggravation de la Covid-19 (Heederik, Smit, and Vermeulen 2020).

CONCLUSION

Les études portant sur une analyse des mécanismes physiopathologiques et les études épidémiologiques sur le lien entre la PA et la Covid-19 sont plutôt en faveur d'une association. Elles créditent la pertinence d'études complémentaires pour mieux qualifier et quantifier cette association, notamment en termes d'aggravation de la maladie. Cependant, si la question de l'influence de la PA sur la Covid-19 apparaît pertinente et se justifie sur le plan physiopathologique, il semble que l'effet réel soit sans doute plus faible que celui des facteurs individuels ou contextuels déjà connus et fortement liés notamment aux cas graves. Ainsi, il sera sûrement difficile de mettre en évidence un lien même avec une méthodologie et des données de qualité. Aussi, seule une étude multicentrique à effectif large (européenne ou internationale), au niveau individuel de préférence, avec mise en place de méthodes originales et adaptées pour étudier l'association entre l'exposition à la PA et une infection virale pandémique qui se propage par transmission de personne à personne et qui évolue si rapidement dans le temps et l'espace, permettrait de quantifier de façon fiable la part de la PA dans l'aggravation de la Covid-19.

Au-delà, la pertinence d'études investiguant spécifiquement le lien entre PA et Covid-19 doit être évaluée plus globalement au regard de l'analyse des autres cofacteurs contextuels et individuels pouvant influencer plus notablement la dynamique de l'épidémie. À noter que si des études épidémiologiques plus globales étaient réalisées, le paramètre « pollution de l'air ambiant » devrait être analysé au même titre que les autres cofacteurs.

Cela étant dit, il apparaît clair que la PA entraîne des comorbidités rendant les populations plus vulnérables aux infections dont la Covid-19. L'exposition à la PA, rappelons-le, entraîne également une diminution de l'espérance de vie et dans les cas les plus graves, elle conduit au décès. En 2021, Santé publique France a actualisé l'estimation du poids total de la pollution de l'air ambiant sur la santé de la population française pour la période 2016 à 2019. Elle conclut que la mortalité liée à la pollution de l'air ambiant reste un risque conséquent en France avec près de 40 000 décès attribuables chaque année aux particules fines (PM_{2,5}). Ces travaux soulignent une nouvelle fois l'importance de poursuivre les efforts de réduction de la pollution atmosphérique ambiante, en agissant sur l'ensemble des sources de pollution.

Enfin, la pandémie de Covid-19 souligne l'étroite interconnexion entre les enjeux liés au changement climatique, la pollution de l'air et les maladies infectieuses émergentes, confortant l'importance d'envisager les politiques d'évaluation et d'action selon une approche intégrée de santé publique et santé environnementale.

Ressources bibliographiques

- Achakulwisut, P., M. Brauer, P. Hystad, and S. C. Anenberg. 2019. 'Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO(2) pollution: estimates from global datasets', *Lancet Planet Health*, 3: e166-e78.
- Adamkiewicz, G., J. Liddie, and J. M. Gaffin. 2020. 'The Respiratory Risks of Ambient/Outdoor Air Pollution', *Clin Chest Med*, 41: 809-24.
- Adelaide, L. . 2021. 'Covid-19 Lockdown in Spring 2020 in France Provided Unexpected Opportunity to Assess Health Impacts of Falls in Air Pollution ', *Frontiers*, 0.
- Adhikari, A., and J. Yin. 2020. 'Short-Term Effects of Ambient Ozone, PM(2.5,) and Meteorological Factors on Covid-19 Confirmed Cases and Deaths in Queens, New York', *Int J Environ Res Public Health*, 17.
- Aldridge, R. W., D. Lewer, S. V. Katikireddi, R. Mathur, N. Pathak, R. Burns, E. B. Fragaszy, A. M. Johnson, D. Devakumar, I. Abubakar, and A. Hayward. 2020. 'Black, Asian and Minority Ethnic groups in England are at increased risk of death from COVID-19: indirect standardisation of NHS mortality data', *Wellcome Open Res*, 5: 88.
- Ali, Q., A. Raza, S. Saghir, and M. T. I. Khan. 2021. 'Impact of wind speed and air pollution on Covid-19 transmission in Pakistan', *Int J Environ Sci Technol (Tehran)*: 1-12.
- Analitis, A., F. De' Donato, M. Scortichini, T. Lanki, X. Basagana, F. Ballester, C. Astrom, A. Paldy, M. Pascal, A. Gasparri, P. Michelozzi, and K. Katsouyanni. 2018. 'Synergistic Effects of Ambient Temperature and Air Pollution on Health in Europe: Results from the PHASE Project', *Int J Environ Res Public Health*, 15.
- Anastassopoulou, C., Z. Gkizarioti, G. P. Patrinos, and A. Tsakris. 2020. 'Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and Covid-19 disease severity', *Hum Genomics*, 14: 40.
- Andersen, Z. J., B. Hoffmann, L. Morawska, M. Adams, E. Furman, A. Yorgancioglu, D. Greenbaum, M. Neira, B. Brunekreef, F. Forastiere, M. B. Rice, F. Wakenhut, E. Coleen, H. Boogaard, U. Gehring, E. Melén, B. Ward, and S. De Matteis. 2021. 'Air pollution and COVID-19: clearing the air and charting a post-pandemic course: a joint workshop report of ERS, ISEE, HEI and WHO', *Eur Respir J*, 58.
- Andree, Bo Pieter Johannes. 2020. 'Incidence of Covid-19 and Connections with Air Pollution Exposure: Evidence from the Netherlands', *medRxiv*: 2020.04.27.20081562.
- Audi, A., M. Allbrahim, M. Kaddoura, G. Hijazi, H. M. Yassine, and H. Zaraket. 2020. 'Seasonality of Respiratory Viral Infections: Will Covid-19 Follow Suit?', *Front Public Health*, 8: 567184.
- Bambra, C., R. Riordan, J. Ford, and F. Matthews. 2020. 'The Covid-19 pandemic and health inequalities', *J Epidemiol Community Health*, 74: 964-68.
- Barnett-Itzhaki, Z., and A. Levi. 2021. 'Effects of chronic exposure to ambient air pollutants on Covid-19 morbidity and mortality - A lesson from OECD countries', *Environ Res*, 195: 110723.
- Becchetti, L., G. Beccari, G. Conzo, P. Conzo, D. De Santis, and F. Salustri. 2021. 'Air quality and Covid-19 adverse outcomes: Divergent views and experimental findings', *Environ Res*, 193: 110556.
- Ben Maatoug, A., M. B. Triki, and H. Fazel. 2021. 'How do air pollution and meteorological parameters contribute to the spread of Covid-19 in Saudi Arabia?', *Environ Sci Pollut Res Int*, 28: 44132-39.

- Berg, K., P. Romer Present, and K. Richardson. 2021. 'Long-term air pollution and other risk factors associated with Covid-19 at the census tract level in Colorado', *Environ Pollut*, 287: 117584.
- Bhalla, D. K., and T. T. Crocker. 1987. 'Pulmonary epithelial permeability in rats exposed to O₃', *J Toxicol Environ Health*, 21: 73-87.
- Bianconi, Vanessa, Paola Bronzo, Maciej Banach, Amirhossein Sahebkar, Massimo Mannarino, and Matteo Pirro. 2020. 'Particulate matter pollution and the Covid-19 outbreak: results from Italian regions and provinces', *Archives of Medical Science*.
- Bind, M. A. 2019. 'Causal Modeling in Environmental Health', *Annu Rev Public Health*, 40: 23-43.
- Biswas, A., U. Bhattacharjee, A. K. Chakrabarti, D. N. Tewari, H. Banu, and S. Dutta. 2020. 'Emergence of Novel Coronavirus and COVID-19: whether to stay or die out?', *Crit Rev Microbiol*, 46: 182-93.
- Bontempi, E. 2020. 'First data analysis about possible Covid-19 virus airborne diffusion due to air particulate matter (PM): The case of Lombardy (Italy)', *Environ Res*, 186: 109639.
- Bourdrel, T., I. Annesi-Maesano, B. Alahmad, C. N. Maesano, and M. A. Bind. 2021. 'The impact of outdoor air pollution on covid-19: A review of evidence from in vitro, animal, and human studies', *European Respiratory Review*, 30: 1-18.
- Bowe, B., Y. Xie, A. K. Gibson, M. Cai, A. van Donkelaar, R. V. Martin, R. Burnett, and Z. Al-Aly. 2021. 'Ambient fine particulate matter air pollution and the risk of hospitalization among Covid-19 positive individuals: Cohort study', *Environ Int*, 154: 106564.
- Brandt, E. B., A. F. Beck, and T. B. Mersha. 2020. 'Air pollution, racial disparities, and Covid-19 mortality', *J Allergy Clin Immunol*, 146: 61-63.
- Brandt, E. B., and T. B. Mersha. 2021. 'Environmental Determinants of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)', *Curr Allergy Asthma Rep*, 21: 15.
- Brandt, E. B., J. M. Myers, P. H. Ryan, and G. K. Hershey. 2015. 'Air pollution and allergic diseases', *Curr Opin Pediatr*, 27: 724-35.
- Bray, I., A. Gibson, and J. White. 2020. 'Coronavirus disease 2019 mortality: a multivariate ecological analysis in relation to ethnicity, population density, obesity, deprivation and pollution', *Public Health*, 185: 261-63.
- Brunekreef, B. 2021. "Air pollution and COVID-19." In, 66. ENVI committee.
- Burnett, R., H. Chen, M. Szyszkowicz, N. Fann, B. Hubbell, C. A. Pope, 3rd, J. S. Apte, M. Brauer, A. Cohen, S. Weichenthal, J. Coggins, Q. Di, B. Brunekreef, J. Frostad, S. S. Lim, H. Kan, K. D. Walker, G. D. Thurston, R. B. Hayes, C. C. Lim, M. C. Turner, M. Jerrett, D. Krewski, S. M. Gapstur, W. R. Diver, B. Ostro, D. Goldberg, D. L. Crouse, R. V. Martin, P. Peters, L. Pinault, M. Tjepkema, A. van Donkelaar, P. J. Villeneuve, A. B. Miller, P. Yin, M. Zhou, L. Wang, N. A. H. Janssen, M. Marra, R. W. Atkinson, H. Tsang, T. Quoc Thach, J. B. Cannon, R. T. Allen, J. E. Hart, F. Laden, G. Cesaroni, F. Forastiere, G. Weinmayr, A. Jaensch, G. Nagel, H. Concin, and J. V. Spadaro. 2018. 'Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115: 9592-97.
- Carethers, J. M. 2021. 'Insights into disparities observed with COVID-19', *J Intern Med*, 289: 463-73.
- Carta, M. G., L. Minerba, R. Demontis, G. Orrù, F. Romano, A. Scano, A. Restivo, S. Del Giacco, S. Deidda, D. Firinu, M. Campagna, F. Meloni, G. Cossu, F. Sancassiani, L. Chessa, G. Kalcev, R. Littera, L. Zorcolo, C. I. Aviles-Gonzalez, and P. Usai. 2021. 'The Covid-19 incidence in Italian regions correlates with low temperature, mobility and PM10 pollution but lethality only with low temperature', *J Public Health Res*.

- Cascetta, E., I. Henke, and L. Di Francesco. 2021. 'The Effects of Air Pollution, Sea Exposure and Altitude on Covid-19 Hospitalization Rates in Italy', *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- Case, B. W., R. E. Gordon, and J. Kleinerman. 1982. 'Acute bronchiolar injury following nitrogen dioxide exposure: a freeze fracture study', *Environ Res*, 29: 399-413.
- Chakrabarty, R. K., P. Beeler, P. Liu, S. Goswami, R. D. Harvey, S. Pervez, A. van Donkelaar, and R. V. Martin. 2021. 'Ambient PM(2.5) exposure and rapid spread of Covid-19 in the United States', *Sci Total Environ*, 760: 143391.
- Chakraborty, J. 2021. 'Convergence of Covid-19 and chronic air pollution risks: Racial/ethnic and socioeconomic inequities in the U.S', *Environ Res*, 193: 110586.
- Chan, M. C., J. L. Kwok, S. E. K. Yeo, and Y. L. Chong. 2020. 'Surgical Precautions for Urologists in the Era of COVID-19', *Urology*, 143: 11-15.
- Channappanavar, R., and S. Perlman. 2017. 'Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology', *Semin Immunopathol*, 39: 529-39.
- Chen, J., and G. Hoek. 2020. 'Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis', *Environ Int*, 143: 105974.
- Chew, S., N. Kolosowska, L. Saveleva, T. Malm, and K. M. Kanninen. 2020. 'Impairment of mitochondrial function by particulate matter: Implications for the brain', *Neurochem Int*, 135: 104694.
- Ciencewicki, J., and I. Jaspers. 2007. 'Air pollution and respiratory viral infection', *Inhal Toxicol*, 19: 1135-46.
- Ciencewicki, J., S. Trivedi, and S. R. Kleeberger. 2008. 'Oxidants and the pathogenesis of lung diseases', *J Allergy Clin Immunol*, 122: 456-68; quiz 69-70.
- Ciminelli, G., and S. Garcia-Mandicó. 2020. 'Covid-19 in Italy: An Analysis of Death Registry Data', *J Public Health (Oxf)*, 42: 723-30.
- Coccia, M. 2021a. 'Effects of the spread of Covid-19 on public health of polluted cities: results of the first wave for explaining the déjà vu in the second wave of Covid-19 pandemic and epidemics of future vital agents', *Environ Sci Pollut Res Int*: 1-8.
- Coccia. 2021b. 'High health expenditures and low exposure of population to air pollution as critical factors that can reduce fatality rate in Covid-19 pandemic crisis: a global analysis', *Environ Res*, 199: 111339.
- Coker, E. S., L. Cavalli, E. Fabrizi, G. Guastella, E. Lippo, M. L. Parisi, N. Pontarollo, M. Rizzati, A. Varacca, and S. Vergalli. 2020. 'The Effects of Air Pollution on Covid-19 Related Mortality in Northern Italy', *Environ Resour Econ (Dordr)*: 1-24.
- Collin, A., B. Hejblum, C. Vignals, L. Lehot, R. Thiébaud, P. Moireau, and M. Prague. 2021. 'Using Population Based Kalman Estimator to Model Covid-19 Epidemic in France: Estimating the Effects of Non-Pharmaceutical Interventions on the Dynamics of Epidemic', *medRxiv*.
- Copat, C., A. Cristaldi, M. Fiore, A. Grasso, P. Zuccarello, S. S. Signorelli, G. O. Conti, and M. Ferrante. 2020. 'The role of air pollution (PM and NO(2)) in Covid-19 spread and lethality: A systematic review', *Environ Res*, 191: 110129.
- Correa-Agudelo, E., T. Mersha, A. Hernandez, A. J. Branscum, N. J. MacKinnon, and D. F. Cuadros. 2020. 'Identification of Vulnerable Populations and Areas at Higher Risk of Covid-19 Related Mortality in the U.S', *medRxiv*.
- Dales, R., C. Blanco-Vidal, R. Romero-Meza, S. Schoen, A. Lukina, and S. Cakmak. 2021. 'The association between air pollution and Covid-19 related mortality in Santiago, Chile: A daily time series analysis', *Environ Res*, 198: 111284.

- De Angelis, E., S. Renzetti, M. Volta, F. Donato, S. Calza, D. Placidi, R. G. Lucchini, and M. Rota. 2021. 'Covid-19 incidence and mortality in Lombardy, Italy: An ecological study on the role of air pollution, meteorological factors, demographic and socioeconomic variables', *Environ Res*, 195: 110777.
- Deguen, S., and W. Kihal-Talantikite. 2021. 'Geographical pattern of COVID-19-related outcomes over the pandemic period in France: A nationwide socio-environmental study', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18: 1-16.
- Dettori, M., G. Deiana, G. Balletto, G. Borruso, B. Murgante, A. Arghittu, A. Azara, and P. Castiglia. 2021. 'Air pollutants and risk of death due to Covid-19 in Italy', *Environ Res*, 192: 110459.
- Díaz-Avalos, C., P. Juan, S. Chaudhuri, M. Sáez, and L. Serra. 2020. 'Association between the New Covid-19 Cases and Air Pollution with Meteorological Elements in Nine Counties of New York State', *Int J Environ Res Public Health*, 17.
- Docherty, A. B., E. M. Harrison, C. A. Green, H. E. Hardwick, R. Pius, L. Norman, K. A. Holden, J. M. Read, F. Dondelinger, G. Carson, L. Merson, J. Lee, D. Plotkin, L. Sigfrid, S. Halpin, C. Jackson, C. Gamble, P. W. Horby, J. S. Nguyen-Van-Tam, A. Ho, C. D. Russell, J. Dunning, P. J. Openshaw, J. K. Baillie, and M. G. Semple. 2020. 'Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study', *Bmj*, 369: m1985.
- Domingo, J. L., and J. Rovira. 2020. 'Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections', *Environ Res*, 187: 109650.
- Domingo, P., I. Mur, V. Pomar, H. Corominas, J. Casademont, and N. de Benito. 2020. 'The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)', *EBioMedicine*, 58: 102887.
- Elliott, J., B. Bodinier, M. Whitaker, C. Delpierre, R. Vermeulen, I. Tzoulaki, P. Elliott, and M. Chadeau-Hyam. 2021. 'Covid-19 mortality in the UK Biobank cohort: revisiting and evaluating risk factors', *European Journal of Epidemiology*.
- Fernández, D., I. Giné-Vázquez, I. Liu, R. Yucel, M. Nai Ruscone, M. Morena, V. G. García, J. M. Haro, W. Pan, and S. Tyrovolas. 2021. 'Are environmental pollution and biodiversity levels associated to the spread and mortality of COVID-19? A four-month global analysis', *Environ Pollut*, 271: 116326.
- Fiasca, F., M. Minelli, D. Maio, M. Minelli, I. Vergallo, S. Necozone, and A. Mattei. 2020. 'Associations between Covid-19 Incidence Rates and the Exposure to PM2.5 and NO(2): A Nationwide Observational Study in Italy', *Int J Environ Res Public Health*, 17.
- Filippini, T., K. J. Rothman, S. Cocchio, E. Narne, D. Mantoan, M. Saia, A. Goffi, F. Ferrari, G. Maffei, N. Orsini, V. Baldo, and M. Vinceti. 2021. 'Associations between mortality from Covid-19 in two Italian regions and outdoor air pollution as assessed through tropospheric nitrogen dioxide', *Sci Total Environ*, 760: 143355.
- Filippini, T., K. J. Rothman, A. Goffi, F. Ferrari, G. Maffei, N. Orsini, and M. Vinceti. 2020. 'Satellite-detected tropospheric nitrogen dioxide and spread of SARS-CoV-2 infection in Northern Italy', *Science of the Total Environment*, 739.
- Fronza, R., M. Lusic, M. Schmidt, and B. Lucic. 2020. 'Spatial-temporal variations in atmospheric factors contribute to SARS-CoV-2 outbreak', *Viruses*, 12.
- Fujimoto, I., J. Pan, T. Takizawa, and Y. Nakanishi. 2000. 'Virus clearance through apoptosis-dependent phagocytosis of influenza A virus-infected cells by macrophages', *J Virol*, 74: 3399-403.
- Gao, X., Z. Yuan, D. Yang, H. Li, Y. Zhang, P. Gao, X. Liu, W. Zhao, T. Xiao, and X. Duan. 2020. 'A family cluster of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections', *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 39: 1611-15.

Gauderman, W. J., R. Urman, E. Avol, K. Berhane, R. McConnell, E. Rappaport, R. Chang, F. Lurmann, and F. Gilliland. 2015. 'Association of improved air quality with lung development in children', *N Engl J Med*, 372: 905-13.

GBD 2015 Risk factors collaborators. 2016. 'Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015', *Lancet*, 388: 1659-724.

Gedda, Michel. 2015. 'Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses', *Kinésithérapie, la Revue*, 15: 39-44.

Gheblawi, M., K. Wang, A. Viveiros, Q. Nguyen, J. C. Zhong, A. J. Turner, M. K. Raizada, M. B. Grant, and G. Y. Oudit. 2020. 'Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2', *Circ Res*, 126: 1456-74.

Glencross, D. A., T. R. Ho, N. Camiña, C. M. Hawrylowicz, and P. E. Pfeffer. 2020. 'Air pollution and its effects on the immune system', *Free Radic Biol Med*, 151: 56-68.

Gordon, R. E., E. Park, D. Laskin, and G. B. Schuller-Levis. 1998. 'Taurine protects rat bronchioles from acute ozone exposure: a freeze fracture and electron microscopic study', *Exp Lung Res*, 24: 659-74.

Gordon, R. E., D. Solano, and J. Kleinerman. 1986. 'Tight junction alterations of respiratory epithelium following long-term NO₂ exposure and recovery', *Exp Lung Res*, 11: 179-93.

Grant, W. B., H. Lahore, S. L. McDonnell, C. A. Baggerly, C. B. French, J. L. Aliano, and H. P. Bhattoa. 2020. 'Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and Covid-19 Infections and Deaths', *Nutrients*, 12.

Gujral, H., and A. Sinha. 2021. 'Association between exposure to airborne pollutants and Covid-19 in Los Angeles, United States with ensemble-based dynamic emission model', *Environ Res*, 194: 110704.

Heederik, D. J. J., L. A. M. Smit, and R. C. H. Vermeulen. 2020. 'Go slow to go fast: A plea for sustained scientific rigor in air pollution research during the Covid-19 pandemic', *Eur Respir J*.

Hendryx, M., and J. Luo. 2020. 'Covid-19 prevalence and fatality rates in association with air pollution emission concentrations and emission sources', *Environmental Pollution*, 265.

Hilton Boon, M., H. Thomson, B. Shaw, E. A. Akl, S. K. Lhachimi, J. López-Alcalde, M. Klugar, L. Choi, Z. Saz-Parkinson, R. A. Mustafa, M. W. Langendam, O. Crane, R. L. Morgan, E. Rehfuess, B. C. Johnston, L. Y. Chong, G. H. Guyatt, H. J. Schünemann, and S. V. Katikireddi. 2021. 'Challenges in applying the GRADE approach in public health guidelines and systematic reviews: a concept article from the GRADE Public Health Group', *J Clin Epidemiol*, 135: 42-53.

Ho, C. C., S. C. Hung, and W. C. Ho. 2021. 'Effects of short- and long-term exposure to atmospheric pollution on Covid-19 risk and fatality: analysis of the first epidemic wave in northern Italy', *Environ Res*, 199: 111293.

Hoang, T., T. Q. Nguyen, and T. T. A. Tran. 2020. 'Short-term exposure to ambient air pollution in association with Covid-19 of two clusters in South Korea', *Trop Med Int Health*.

Hoang, T., and T. T. A. Tran. 2021. 'Ambient air pollution, meteorology, and Covid-19 infection in Korea', *J Med Virol*, 93: 878-85.

Horne, B. D., E. A. Joy, M. G. Hofmann, P. H. Gesteland, J. B. Cannon, J. S. Lefler, D. P. Blagev, E. K. Korgenski, N. Torosyan, G. I. Hansen, D. Kartchner, and C. A. Pope, 3rd. 2018. 'Short-Term Elevation of Fine Particulate Matter Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infection', *Am J Respir Crit Care Med*, 198: 759-66.

- Hou, C. K., Y. F. Qin, G. Wang, Q. L. Liu, X. Y. Yang, and H. Wang. 2021. 'Impact of a long-term air pollution exposure on the case fatality rate of Covid-19 patients—A multicity study', *Journal of Medical Virology*.
- Hu, H., Y. Zheng, X. Wen, S. S. Smith, J. Nizomov, J. Fische, W. R. Hogan, E. A. Shenkman, and J. Bian. 2021. 'An external exposome-wide association study of Covid-19 mortality in the United States', *Sci Total Environ*, 768: 144832.
- Huang, G., and P. E. Brown. 2021. 'Population-weighted exposure to air pollution and Covid-19 incidence in Germany', *Spat Stat*, 41: 100480.
- Hutter, H. P., M. Poteser, H. Moshhammer, K. Lemmerer, M. Mayer, L. Weitensfelder, P. Wallner, and M. Kundi. 2020. 'Air Pollution Is Associated with Covid-19 Incidence and Mortality in Vienna, Austria', *Int J Environ Res Public Health*, 17.
- Imai, C., B. Armstrong, Z. Chalabi, P. Mangtani, and M. Hashizume. 2015. 'Time series regression model for infectious disease and weather', *Environ Res*, 142: 319-27.
- Ito, T., H. Okumura, N. Tsukue, T. Kobayashi, K. Honda, and K. Sekizawa. 2006. 'Effect of diesel exhaust particles on mRNA expression of viral and bacterial receptors in rat lung epithelial L2 cells', *Toxicol Lett*, 165: 66-70.
- Jackson, C., N. Best, and S. Richardson. 2006. 'Improving ecological inference using individual-level data', *Stat Med*, 25: 2136-59.
- Jaspers, I., J. M. Ciencewicki, W. Zhang, L. E. Brighton, J. L. Carson, M. A. Beck, and M. C. Madden. 2005. 'Diesel exhaust enhances influenza virus infections in respiratory epithelial cells', *Toxicol Sci*, 85: 990-1002.
- Jiang, Y., X. J. Wu, and Y. J. Guan. 2020. 'Effect of ambient air pollutants and meteorological variables on Covid-19 incidence', *Infect Control Hosp Epidemiol*: 1-5.
- Kelly, F. J. 2003. 'Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects', *Occup Environ Med*, 60: 612-6.
- Khashkhasha, H. K., and M. Elhadi. 2020. 'A hypothesis on the role of the human immune system in covid-19', *Med Hypotheses*, 143: 110066.
- Kim, D., Z. Chen, L. F. Zhou, and S. X. Huang. 2018. 'Air pollutants and early origins of respiratory diseases', *Chronic Dis Transl Med*, 4: 75-94.
- Kim, H., and M. L. Bell. 2021. 'Air Pollution and Covid-19 Mortality in New York City', *Am J Respir Crit Care Med*, 204: 97-99.
- Kolluru, S. S. R., A. K. Patra, Nazneen, and S. M. Shiva Nagendra. 2021. 'Association of air pollution and meteorological variables with Covid-19 incidence: Evidence from five megacities in India', *Environmental Research*, 195.
- Konstantinou, G., T. Padellini, J. Bennett, B. Davies, M. Ezzati, and M. Blangiardo. 2020. 'Long-term exposure to air-pollution and Covid-19 mortality in England: a hierarchical spatial analysis', *medRxiv*.
- Kotsiou, O. S., V. S. Kotsios, I. Lampropoulos, T. Zidros, S. G. Zarogiannis, and K. I. Gourgoulis. 2021. 'PM(2.5) Pollution Strongly Predicted Covid-19 Incidence in Four High-Polluted Urbanized Italian Cities during the Pre-Lockdown and Lockdown Periods', *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- Kulkarni, P., and M. Mahadevappa. 2020. 'Covid-19 pandemic and the reduction in ST-elevation myocardial infarction admissions', *Postgrad Med J*, 96: 436-37.
- Kwon, D. H., Y. Do, M. Y. Eun, J. Lee, H. Park, S. I. Sohn, and J. H. Hong. 2020. 'Characteristics of Acute Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Challenges in Stroke Management during an Epidemic', *J Korean Med Sci*, 35: e324.

- Kwon, S., J. Riggs, G. Crowley, R. Lam, I. R. Young, C. Nayar, M. Sunseri, M. Mikhail, D. Ostrofsky, A. Veerappan, R. Zeig-Owens, T. Schwartz, H. Colbeth, M. Liu, M. L. Pompeii, D. St-Jules, D. J. Prezant, M. A. Sevick, and A. Nolan. 2020. 'Food intake restriction for health outcome support and education (Firehouse) protocol: A randomized clinical trial', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17: 1-15.
- Laird, E., J. Rhodes, and R. A. Kenny. 2020. 'Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19', *Ir Med J*, 113: 81.
- Landrigan, P. J., R. Fuller, N. J. R. Acosta, O. Adeyi, R. Arnold, N. N. Basu, A. B. Baldé, R. Bertollini, S. Bose-O'Reilly, J. I. Boufford, P. N. Breysse, T. Chiles, C. Mahidol, A. M. Coll-Seck, M. L. Cropper, J. Fobil, V. Fuster, M. Greenstone, A. Haines, D. Hanrahan, D. Hunter, M. Khare, A. Krupnick, B. Lanphear, B. Lohani, K. Martin, K. V. Mathiasen, M. A. McTeer, C. J. L. Murray, J. D. Ndahimananjara, F. Perera, J. Potočnik, A. S. Preker, J. Ramesh, J. Rockström, C. Salinas, L. D. Samson, K. Sandilya, P. D. Sly, K. R. Smith, A. Steiner, R. B. Stewart, W. A. Suk, O. C. P. van Schayck, G. N. Yadama, K. Yumkella, and M. Zhong. 2018. 'The Lancet Commission on pollution and health', *Lancet*, 391: 462-512.
- Lechner, M. 2011. 'The estimation of causal effects by difference-in-difference methods', *Foundations and Trends in Econometrics*, 4: 165-224.
- Lee, G. I., J. Saravia, D. You, B. Shrestha, S. Jaligama, V. Y. Hebert, T. R. Dugas, and S. A. Cormier. 2014. 'Exposure to combustion generated environmentally persistent free radicals enhances severity of influenza virus infection', *Part Fibre Toxicol*, 11: 57.
- Lelieveld, J., J. S. Evans, M. Fnais, D. Giannadaki, and A. Pozzer. 2015. 'The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale', *Nature*, 525: 367-71.
- Lelieveld, J., A. Pozzer, U. Pöschl, M. Fnais, A. Haines, and T. Münzel. 2020. 'Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective', *Cardiovasc Res*, 116: 1910-17.
- Li, S., B. Feng, W. Liao, and W. Pan. 2020. 'Internet Use, Risk Awareness, and Demographic Characteristics Associated With Engagement in Preventive Behaviors and Testing: Cross-Sectional Survey on Covid-19 in the United States', *J Med Internet Res*, 22: e19782.
- Li, W., M. J. Moore, N. Vasilieva, J. Sui, S. K. Wong, M. A. Berne, M. Somasundaran, J. L. Sullivan, K. Luzuriaga, T. C. Greenough, H. Choe, and M. Farzan. 2003. 'Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus', *Nature*, 426: 450-4.
- Liang, Donghai, Lihua Shi, Jingxuan Zhao, Pengfei Liu, Joel Schwartz, Song Gao, Jeremy A Sarnat, Yang Liu, Stefanie T Ebel, Noah C Scovronick, and Howard Chang. 2020. 'Urban Air Pollution May Enhance Covid-19 Case-Fatality and Mortality Rates in the United States', *medRxiv*: 2020.05.04.20090746.
- Lin, C. I., C. H. Tsai, Y. L. Sun, W. Y. Hsieh, Y. C. Lin, C. Y. Chen, and C. S. Lin. 2018. 'Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice', *Int J Biol Sci*, 14: 253-65.
- Lin, L., L. Lu, W. Cao, and T. Li. 2020. 'Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia', *Emerg Microbes Infect*, 9: 727-32.
- Lipsitt, J., A. M. Chan-Golston, J. Liu, J. Su, Y. Zhu, and M. Jerrett. 2021. 'Spatial analysis of Covid-19 and traffic-related air pollution in Los Angeles', *Environ Int*, 153: 106531.
- Liu, C., R. Chen, F. Sera, A. M. Vicedo-Cabrera, Y. Guo, S. Tong, Mszs Coelho, P. H. N. Saldiva, E. Lavigne, P. Matus, N. Valdes Ortega, S. Osorio Garcia, M. Pascal, M. Stafoggia, M. Scortichini, M. Hashizume, Y. Honda, M. Hurtado-Díaz, J. Cruz, B. Nunes, J. P. Teixeira, H. Kim, A. Tobias, C. Íñiguez, B. Forsberg, C. Åström, M. S. Ragettli, Y. L. Guo, B. Y. Chen, M. L. Bell, C. Y. Wright, N. Scovronick, R. M. Garland, A. Milojevic, J. Kysely, A. Urban, H. Orru, E. Indermitte, J. J. K. Jaakkola, N. R. I. Rytö, K. Katsouyanni, A. Analitis, A. Zanobetti, J.

- Schwartz, J. Chen, T. Wu, A. Cohen, A. Gasparrini, and H. Kan. 2019. 'Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities', *N Engl J Med*, 381: 705-15.
- Liu, J., J. Zhou, J. Yao, X. Zhang, L. Li, X. Xu, X. He, B. Wang, S. Fu, T. Niu, J. Yan, Y. Shi, X. Ren, J. Niu, W. Zhu, S. Li, B. Luo, and K. Zhang. 2020. 'Impact of meteorological factors on the Covid-19 transmission: A multi-city study in China', *Science of the Total Environment*, 726.
- Liu, Q., S. Xu, and X. Lu. 2021. 'Association between air pollution and Covid-19 infection: evidence from data at national and municipal levels', *Environ Sci Pollut Res Int*.
- Liu, S., and M. Li. 2020. 'Ambient air pollutants and their effect on Covid-19 mortality in the United States of America', *Rev Panam Salud Publica*, 44: e159.
- Liu, X., J. Huang, C. Li, Y. Zhao, D. Wang, Z. Huang, and K. Yang. 2021. 'The role of seasonality in the spread of Covid-19 pandemic', *Environ Res*, 195: 110874.
- López-Feldman, A., D. Heres, and F. Marquez-Padilla. 2021. 'Air pollution exposure and COVID-19: A look at mortality in Mexico City using individual-level data', *Sci Total Environ*, 756: 143929.
- Lorenzo, J. S. L., W. W. S. Tam, and W. J. Seow. 2021. 'Association between air quality, meteorological factors and Covid-19 infection case numbers', *Environ Res*, 197: 111024.
- Losacco, C., and A. Perillo. 2018. 'Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals', *Environ Sci Pollut Res Int*, 25: 33901-10.
- Lu, B., N. Wu, J. Jiang, and X. Li. 2021. 'Associations of acute exposure to airborne pollutants with Covid-19 infection: evidence from China', *Environ Sci Pollut Res Int*, 28: 50554-64.
- Lu, Y., Y. Li, M. Lin, L. Liu, B. Lin, H. Zhou, J. Lin, and H. Xu. 2021. 'Environmental monitoring and infection control of fever clinics in general hospitals during Covid-19 pandemic', *Kexue Tongbao/Chinese Science Bulletin*, 66: 475-85.
- Lumbers, E. R., S. J. Delforce, K. G. Pringle, and G. R. Smith. 2020. 'The Lung, the Heart, the Novel Coronavirus, and the Renin-Angiotensin System; The Need for Clinical Trials', *Front Med (Lausanne)*, 7: 248.
- Luyten, L. J., N. D. Saenen, B. G. Janssen, K. Vrijens, M. Plusquin, H. A. Roels, F. Debaq-Chainiaux, and T. S. Nawrot. 2018. 'Air pollution and the fetal origin of disease: A systematic review of the molecular signatures of air pollution exposure in human placenta', *Environ Res*, 166: 310-23.
- Ma, Y., B. Cheng, J. Shen, H. Wang, F. Feng, Y. Zhang, and H. Jiao. 2021. 'Association between environmental factors and Covid-19 in Shanghai, China', *Environ Sci Pollut Res Int*, 28: 45087-95.
- Ma, Y., S. Pei, J. Shaman, R. Dubrow, and K. Chen. 2020. 'Role of air temperature and humidity in the transmission of SARS-CoV-2 in the United States', *medRxiv*.
- Ma, Y., Y. Zhao, J. Liu, X. He, B. Wang, S. Fu, J. Yan, J. Niu, J. Zhou, and B. Luo. 2020. 'Effects of temperature variation and humidity on the death of Covid-19 in Wuhan, China', *Science of the Total Environment*, 724.
- Maclure, M., and M. A. Mittleman. 2008. 'Case-crossover designs compared with dynamic follow-up designs', *Epidemiology*, 19: 176-8.
- Magazzino, C, M Mele, and N Schneider. 2020. 'The Relationship between Air Pollution and COVID-19-related deaths: An Application to three French Cities', *Preprint - EnerarXiv*.
- Manohar, P., B. Loh, S. Athira, R. Nachimuthu, X. Hua, S. C. Welburn, and S. Leptihn. 2020. 'Secondary Bacterial Infections During Pulmonary Viral Disease: Phage Therapeutics as Alternatives to Antibiotics?', *Front Microbiol*, 11: 1434.

- McCartney, D. M., and D. G. Byrne. 2020. 'Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19', *Ir Med J*, 113: 58.
- Mehmood, K., Y. Bao, M. M. Abrar, G. P. Petropoulos, Saifullah, A. Soban, S. Saud, Z. A. Khan, S. M. Khan, and S. Fahad. 2021. 'Spatiotemporal variability of Covid-19 pandemic in relation to air pollution, climate and socioeconomic factors in Pakistan', *Chemosphere*, 271: 129584.
- Mendy, A., X. Wu, J. L. Keller, C. S. Fassler, S. Apewokin, T. B. Mersha, C. Xie, and S. M. Pinney. 2021. 'Long-term exposure to fine particulate matter and hospitalization in Covid-19 patients', *Respir Med*, 178: 106313.
- Meo, S. A., A. A. Abukhalaf, A. A. Alomar, O. M. Alessa, W. Sami, and D. C. Klonoff. 2021. 'Effect of environmental pollutants PM-2.5, carbon monoxide, and ozone on the incidence and mortality of SARS-COV-2 infection in ten wildfire affected counties in California', *Sci Total Environ*, 757: 143948.
- Meo, S. A., A. Adnan Abukhalaf, W. Sami, and T. D. Hoang. 2021. 'Effect of environmental pollution PM2.5, carbon monoxide, and ozone on the incidence and mortality due to SARS-CoV-2 infection in London, United Kingdom', *J King Saud Univ Sci*, 33: 101373.
- Moriyama, M., W. J. Hugentobler, and A. Iwasaki. 2020. 'Seasonality of Respiratory Viral Infections', *Annu Rev Virol*.
- Morrison, D., I. Rahman, and W. MacNee. 2006. 'Permeability, inflammation and oxidant status in airspace epithelium exposed to ozone', *Respir Med*, 100: 2227-34.
- Moshammer, H., M. Poteser, and H. P. Hutter. 2021. 'Correction to: Covid-19 and air pollution in Vienna—a time series approach', *Wien Klin Wochenschr*, 133: 991.
- Mousavi, S. E., H. Amini, P. Heydarpour, F. Amini Chermahini, and L. Godderis. 2019. 'Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms', *Environ Int*, 122: 67-90.
- Mudway, I. S., and F. J. Kelly. 2004. 'An investigation of inhaled ozone dose and the magnitude of airway inflammation in healthy adults', *Am J Respir Crit Care Med*, 169: 1089-95.
- Neelon, B., F. Mutiso, N. T. Mueller, J. L. Pearce, and S. E. Benjamin-Neelon. 2020. 'Spatial and temporal trends in social vulnerability and Covid-19 incidence and death rates in the United States', *medRxiv*.
- Ngepah, N. 2021. 'Socio-economic determinants of global Covid-19 mortalities: policy lessons for current and future pandemics', *Health Policy Plan*.
- Niedzwiedz, C. L., C. A. O'Donnell, B. D. Jani, E. Demou, F. K. Ho, C. Celis-Morales, B. I. Nicholl, F. S. Mair, P. Welsh, N. Sattar, J. P. Pell, and S. V. Katikireddi. 2020. 'Ethnic and socioeconomic differences in SARS-CoV-2 infection: prospective cohort study using UK Biobank', *BMC Med*, 18: 160.
- Nishiga, M., D. W. Wang, Y. Han, D. B. Lewis, and J. C. Wu. 2020. 'Covid-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives', *Nat Rev Cardiol*, 17: 543-58.
- Pan, J., Y. Yao, Z. Liu, X. Meng, J. S. Ji, Y. Qiu, W. Wang, L. Zhang, W. Wang, and H. Kan. 2021. 'Warmer weather unlikely to reduce the Covid-19 transmission: An ecological study in 202 locations in 8 countries', *Sci Total Environ*, 753: 142272.
- Pana, T. A., S. Bhattacharya, D. T. Gamble, Z. Pasdar, W. A. Szlachetka, J. A. Perdomo-Lampignano, K. D. Ewers, D. J. McLernon, and P. K. Myint. 2021. 'Country-level determinants of the severity of the first global wave of the Covid-19 pandemic: An ecological study', *BMJ Open*, 11.
- Pegoraro, V., F. Heiman, A. Levante, D. Urbinati, and I. Peduto. 2021. 'An Italian individual-level data study investigating on the association between air pollution exposure and Covid-19 severity in primary-care setting', *BMC Public Health*, 21: 902.

- Pei, L., X. Wang, B. Guo, H. Guo, and Y. Yu. 2021. 'Do air pollutants as well as meteorological factors impact Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? Evidence from China based on the geographical perspective', *Environ Sci Pollut Res Int*: 1-13.
- Penning, T. M., M. E. Burczynski, C. F. Hung, K. D. McCoull, N. T. Palackal, and L. S. Tsuruda. 1999. 'Dihydrodiol dehydrogenases and polycyclic aromatic hydrocarbon activation: generation of reactive and redox active o-quinones', *Chem Res Toxicol*, 12: 1-18.
- Pérez, I. A., MÁ García, M. L. Sánchez, N. Pardo, and B. Fernández-Duque. 2020. 'Key Points in Air Pollution Meteorology', *Int J Environ Res Public Health*, 17.
- Perone, G. 2021. 'The determinants of Covid-19 case fatality rate (CFR) in the Italian regions and provinces: An analysis of environmental, demographic, and healthcare factors', *Sci Total Environ*, 755: 142523.
- Petroni, M., D. Hill, L. Younes, L. Barkman, S. Howard, I. B. Howell, J. Mirowsky, and M. B. Collins. 2020. 'Hazardous air pollutant exposure as a contributing factor to Covid-19 mortality in the United States', *Environmental Research Letters*, 15.
- Pierdominici, M., A. Maselli, S. Cecchetti, A. Tinari, A. Mastrofrancesco, M. Alfè, V. Gargiulo, C. Beatrice, G. Di Blasio, G. Carpinelli, E. Ortona, A. Giovannetti, and S. Fiorito. 2014. 'Diesel exhaust particle exposure in vitro impacts T lymphocyte phenotype and function', *Part Fibre Toxicol*, 11: 74.
- Pino, M. V., J. R. Levin, M. Y. Stovall, and D. M. Hyde. 1992. 'Pulmonary inflammation and epithelial injury in response to acute ozone exposure in the rat', *Toxicol Appl Pharmacol*, 112: 64-72.
- Pope, C. A., 3rd, N. Coleman, Z. A. Pond, and R. T. Burnett. 2020. 'Fine particulate air pollution and human mortality: 25+ years of cohort studies', *Environ Res*, 183: 108924.
- Qing, H., X. Wang, N. Zhang, K. Zheng, K. Du, M. Zheng, Y. Li, Y. Chang, L. Zhang, and C. Bachert. 2019. 'The Effect of Fine Particulate Matter on the Inflammatory Responses in Human Upper Airway Mucosa', *Am J Respir Crit Care Med*, 200: 1315-18.
- Reich, Brian J, Shu Yang, Yawen Guan, Andrew B Giffin, Matthew J Miller, and Ana G Rappold. 2020. 'A review of spatial causal inference methods for environmental and epidemiological applications': arXiv:2007.02714.
- Remy, K. E., M. Mazer, D. A. Striker, A. H. Ellebedy, A. H. Walton, J. Unsinger, T. M. Blood, P. A. Mudd, D. J. Yi, D. A. Mannion, D. F. Osborne, R. S. Martin, N. J. Anand, J. P. Bosanquet, J. Blood, A. M. Drewry, C. C. Caldwell, I. R. Turnbull, S. C. Brakenridge, L. L. Moldwauer, and R. S. Hotchkiss. 2020. 'Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes Covid-19 infections', *JCI Insight*, 5.
- Richmond-Bryant, J., and T. C. Long. 2020. 'Influence of exposure measurement errors on results from epidemiologic studies of different designs', *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 30: 420-29.
- Robison, T. W., and K. J. Kim. 1995. 'Dual effect of nitrogen dioxide on barrier properties of guinea pig tracheobronchial epithelial monolayers cultured in an air interface', *J Toxicol Environ Health*, 44: 57-71.
- Rodó, X., A. San-José, K. Kirchgatter, and L. López. 2021. 'Changing climate and the Covid-19 pandemic: more than just heads or tails', *Nat Med*, 27: 576-79.
- Rodriguez-Villamizar, L. A., L. C. Belalcázar-Ceron, J. A. Fernández-Niño, D. M. Marín-Pineda, O. A. Rojas-Sánchez, L. A. Acuña-Merchán, N. Ramírez-García, S. C. Mangones-Matos, J. M. Vargas-González, J. Herrera-Torres, D. M. Agudelo-Castañeda, J. G. Piñeros Jiménez, N. Y. Rojas-Roa, and V. M. Herrera-Galindo. 2021. 'Air pollution, sociodemographic and health conditions effects on Covid-19 mortality in Colombia: An ecological study', *Sci Total Environ*, 756: 144020.
- Sahoo, B. K., and B. K. Saprà. 2020. 'A data driven epidemic model to analyse the lockdown effect and predict the course of Covid-19 progress in India', *Chaos, Solitons and Fractals*, 139.

- Sahoo, M. M. 2021. 'Significance between air pollutants, meteorological factors, and Covid-19 infections: probable evidences in India', *Environ Sci Pollut Res Int*: 1-22.
- Samet, J. M., and M. J. Utell. 1990. 'The risk of nitrogen dioxide: what have we learned from epidemiological and clinical studies?', *Toxicol Ind Health*, 6: 247-62.
- Santé publique France. 2021. 'Chiffres clés et évolution de la Covid-19 en France et dans le Monde'. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
- Sarkodie, S. A., and P. A. Owusu. 2020. 'Impact of meteorological factors on Covid-19 pandemic: Evidence from top 20 countries with confirmed cases', *Environ Res*, 191: 110101.
- Sarmadi, M., V. K. Moghanddam, A. S. Dickerson, and L. Martelletti. 2020. 'Association of Covid-19 distribution with air quality, sociodemographic factors, and comorbidities: an ecological study of US states', *Air Qual Atmos Health*: 1-11.
- Sharma, G. D., S. Bansal, A. Yadav, M. Jain, and I. Garg. 2021. 'Meteorological factors, Covid-19 cases, and deaths in top 10 most affected countries: an econometric investigation', *Environ Sci Pollut Res Int*: 1-16.
- Shea, B. J., C. Hamel, G. A. Wells, L. M. Bouter, E. Kristjansson, J. Grimshaw, D. A. Henry, and M. Boers. 2009. 'AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews', *J Clin Epidemiol*, 62: 1013-20.
- Skevaki, C., A. Karsonova, A. Karaulov, M. Xie, and H. Renz. 2020. 'Asthma-associated risk for Covid-19 development', *J Allergy Clin Immunol*, 146: 1295-301.
- Solimini, A., F. Filippini, D. A. Fegatelli, B. Caputo, C. M. De Marco, A. Spagnoli, and A. R. Vestri. 2021. 'A global association between Covid-19 cases and airborne particulate matter at regional level', *Sci Rep*, 11: 6256.
- Srivastava, S., A. Kumar, K. Baudh, A. S. Gautam, and S. Kumar. 2020. '21-Day Lockdown in India Dramatically Reduced Air Pollution Indices in Lucknow and New Delhi, India', *Bull Environ Contam Toxicol*, 105: 9-17.
- Steinle, S., H. J. Johnston, M. Loh, W. Mueller, S. Vardoulakis, K. Tantrakarnapa, and J. W. Cherrie. 2020. 'In Utero Exposure to Particulate Air Pollution during Pregnancy: Impact on Birth Weight and Health through the Life Course', *Int J Environ Res Public Health*, 17.
- Stieb, D. M., G. J. Evans, T. M. To, J. R. Brook, and R. T. Burnett. 2020. 'An ecological analysis of long-term exposure to PM(2.5) and incidence of Covid-19 in Canadian health regions', *Environ Res*, 191: 110052.
- STROBE. 2021. "STROBE Statment - Checklist of items taht should be included in reports of observational studies " In. STROBE Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology.
- Stufano, A., S. Lisco, N. Bartolomeo, A. Marsico, G. Lucchese, H. Jahantigh, L. Soleo, M. Moretti, P. Trerotoli, G. De Palma, and P. Lovreglio. 2021. 'COVID19 outbreak in Lombardy, Italy: An analysis on the short-term relationship between air pollution, climatic factors and the susceptibility to SARS-CoV-2 infection', *Environ Res*, 198: 111197.
- Suhaimi, N. F., J. Jalaludin, and M. T. Latif. 2020. 'Demystifying a possible relationship between COVID-19, air quality and meteorological factors: Evidence from Kuala Lumpur, Malaysia', *Aerosol and Air Quality Research*, 20: 1520-29.
- Suthar, S., S. Das, A. Nagpure, C. Madhurantakam, S. B. Tiwari, P. Gahlot, and V. K. Tyagi. 2021. 'Epidemiology and diagnosis, environmental resources quality and socio-economic perspectives for Covid-19 pandemic', *Journal of Environmental Management*, 280.
- Thistlethwaite, D., and T. Campbell. 1960. 'Regression-discontinuity analysis: An alternative to the ex post facto experiment', 51: 309-17.

- Tian, T., J. Zhang, L. Hu, Y. Jiang, C. Duan, Z. Li, X. Wang, and H. Zhang. 2021. 'Risk factors associated with mortality of Covid-19 in 3125 counties of the United States', *Infect Dis Poverty*, 10: 3.
- To, T., K. Zhang, B. Maguire, E. Terebessy, I. Fong, S. Parikh, and J. Zhu. 2021. 'Correlation of ambient temperature and Covid-19 incidence in Canada', *Science of the Total Environment*, 750.
- To, T., K. Zhang, B. Maguire, E. Terebessy, I. Fong, S. Parikh, J. Zhu, and Y. Su. 2021. 'UV, ozone, and Covid-19 transmission in Ontario, Canada using generalised linear models', *Environ Res*, 194: 110645.
- Travaglio, M., Y. Yu, R. Popovic, L. Selley, N. S. Leal, and L. M. Martins. 2021. 'Links between air pollution and Covid-19 in England', *Environ Pollut*, 268: 115859.
- Vali, M., J. Hassanzadeh, A. Mirahmadizadeh, M. Hoseini, S. Dehghani, Z. Maleki, F. Méndez-Arriaga, and H. Ghaem. 2021. 'Effect of meteorological factors and Air Quality Index on the Covid-19 epidemiological characteristics: an ecological study among 210 countries', *Environ Sci Pollut Res Int*, 28: 53116-26.
- van der Valk, J., and J. I. Veen. 2021. 'The Interaction Between Air Pollution and Coronavirus Disease (COVID-19): Interaction Air Pollution and COVID-19', *J Occup Environ Med*.
- Vandenbroucke, J. P., E. B. Brickley, Cmje Vandenbroucke-Grauls, and N. Pearce. 2020. 'A Test-Negative Design with Additional Population Controls Can Be Used to Rapidly Study Causes of the SARS-CoV-2 Epidemic', *Epidemiology*, 31: 836-43.
- Vasquez-Apestegui, V., E. Parras-Garrido, V. Tapia, V. M. Paz-Aparicio, J. P. Rojas, O. R. Sánchez-Ccoyllo, and G. F. Gonzales. 2020. 'Association Between Air Pollution in Lima and the High Incidence of COVID-19: Findings from a Post Hoc Analysis', *Res Sq*.
- Villeneuve, P. J., and M. S. Goldberg. 2020. 'Methodological considerations for epidemiological studies of air pollution and the sars and Covid-19 coronavirus outbreaks', *Environmental Health Perspectives*, 128: 095001-1-01-13.
- Wagner, A. K., S. B. Soumerai, F. Zhang, and D. Ross-Degnan. 2002. 'Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research', *J Clin Pharm Ther*, 27: 299-309.
- Walton, H., D. Evangelopoulos, M. Kasdagli, L. Selley, D. Dajnak, and K. Katsouyanni. 2021. "Investigating links between air pollution, Covid-19 and lower respiratory infectious diseases." In. Environmental Research Group: Imperial College London.
- Wang, B., J. Liu, Y. Li, S. Fu, X. Xu, L. Li, J. Zhou, X. Liu, X. He, J. Yan, Y. Shi, J. Niu, Y. Yang, Y. Li, B. Luo, and K. Zhang. 2020. 'Airborne particulate matter, population mobility and COVID-19: a multi-city study in China', *BMC Public Health*, 20: 1585.
- Warszawski, J., N. Bajos, M. Barlet, X. De Lamballerie, D. Rahib, N. Lydié, S. Durrleman, R. Slama, R. Seng, P. Raynaud, A. Leduc, G. Bagein, N. Paliot, S. Legleye, C. Favre-Martinoz, L. Castell, P. Sillard, L. Meyer, and F. Beck. 2021. 'A national mixed-mode seroprevalence random population-based cohort on SARS-CoV-2 epidemic in France: the socio-epidemiological EpiCov study', *medRxiv*.
- Welch, D., M. Buonanno, V. Grilj, I. Shuryak, C. Crickmore, A. W. Bigelow, G. Randers-Pehrson, G. W. Johnson, and D. J. Brenner. 2018. 'Far-UVC light: A new tool to control the spread of airborne-mediated microbial diseases', *Sci Rep*, 8: 2752.
- WHO. 2018. 'Air pollution', World Health Organization. [https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
- WHO. 2020. "Risk of bias assessment instrument for systematic reviews informing WHO global air quality guidelines." In, 16. World Health Organization.

- Winterbourn, C. C. 1995. 'Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction', *Toxicol Lett*, 82-83: 969-74.
- Wolff, R. K. 1986. 'Effects of airborne pollutants on mucociliary clearance', *Environ Health Perspect*, 66: 223-37.
- Woodby, B., M. M. Arnold, and G. Valacchi. 2020. 'SARS-CoV-2 infection, Covid-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection?', *Ann N Y Acad Sci*.
- Woodby. 2021. "SARS-CoV-2 infection, Covid-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection?" In *Annals of the New York Academy of Sciences*, 15-38.
- World Health Organization. 2021. 'WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard'. <https://covid19.who.int/>.
- Wu, X., R. C. Nethery, B. M. Sabath, D. Braun, and F. Dominici. 2020a. 'Exposure to air pollution and Covid-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study', *medRxiv*.
- Wu, X., R. C. Nethery, M. B. Sabath, D. Braun, and F. Dominici. 2020b. 'Air pollution and Covid-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis', *Sci Adv*, 6.
- Xu, X., J. Zhang, X. Yang, Y. Zhang, and Z. Chen. 2020. 'The Role and Potential Pathogenic Mechanism of Particulate Matter in Childhood Asthma: A Review and Perspective', *J Immunol Res*, 2020: 8254909.
- Yan, W., X. Ji, J. Shi, G. Li, and N. Sang. 2015. 'Acute nitrogen dioxide inhalation induces mitochondrial dysfunction in rat brain', *Environ Res*, 138: 416-24.
- Yang, J., Y. Zheng, X. Gou, K. Pu, Z. Chen, Q. Guo, R. Ji, H. Wang, Y. Wang, and Y. Zhou. 2020. 'Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis', *Int J Infect Dis*, 94: 91-95.
- Yang, L., C. Li, and X. Tang. 2020. 'The Impact of PM(2.5) on the Host Defense of Respiratory System', *Front Cell Dev Biol*, 8: 91.
- Yao, Y., J. Pan, Z. Liu, X. Meng, W. Wang, H. Kan, and W. Wang. 2020a. 'No association of Covid-19 transmission with temperature or UV radiation in Chinese cities', *Eur Respir J*, 55.
- . 2020b. 'Temporal association between particulate matter pollution and case fatality rate of Covid-19 in Wuhan', *Environ Res*, 189: 109941.
- Yao, Y., J. Pan, W. Wang, Z. Liu, H. Kan, Y. Qiu, X. Meng, and W. Wang. 2020. 'Association of particulate matter pollution and case fatality rate of Covid-19 in 49 Chinese cities', *Sci Total Environ*, 741: 140396.
- Zaldo-Aubanell, Q., I. López F. Campillo, A. Bach, I. Serra, J. Olivet-Vila, M. Saez, D. Pino, and R. Maneja. 2021. 'Community Risk Factors in the Covid-19 Incidence and Mortality in Catalonia (Spain). A Population-Based Study', *Int J Environ Res Public Health*, 18.
- Zhang, Y., H. Yang, S. Li, W. D. Li, J. Wang, and Y. Wang. 2021. 'Association analysis framework of genetic and exposure risks for Covid-19 in middle-aged and elderly adults', *Mech Ageing Dev*, 194: 111433.
- Zhang, Z., T. Xue, and X. Jin. 2020. 'Effects of meteorological conditions and air pollution on Covid-19 transmission: Evidence from 219 Chinese cities', *Sci Total Environ*, 741: 140244.
- Zheng, P., Z. Chen, Y. Liu, H. Song, C. H. Wu, B. Li, M. U. G. Kraemer, H. Tian, X. Yan, Y. Zheng, N. C. Stenseth, and G. Jia. 2021. 'Association between coronavirus disease 2019 (COVID-19) and long-term exposure to air pollution: Evidence from the first epidemic wave in China', *Environ Pollut*, 276: 116682.

Zhou, J., L. Qin, X. Meng, and N. Liu. 2021. 'The interactive effects of ambient air pollutants-meteorological factors on confirmed cases of Covid-19 in 120 Chinese cities', *Environ Sci Pollut Res Int*: 1-11.

Zhu, J., L. Chen, H. Liao, H. Yang, Y. Yang, and X. Yue. 2021. 'Enhanced PM(2.5) Decreases and O(3) Increases in China During Covid-19 Lockdown by Aerosol-Radiation Feedback', *Geophys Res Lett*, 48: e2020GL090260.

Zhu, Y., J. Xie, F. Huang, and L. Cao. 2020. 'Association between short-term exposure to air pollution and Covid-19 infection: Evidence from China', *Sci Total Environ*, 727: 138704.

ANNEXES

Annexe 1. Grille de lecture de la qualité des articles

Tableau 1. Grille de lecture sur la qualité des articles retenus à partir de la recherche bibliographique

| Critère de qualité |
|---|
| 1. Type d'étude |
| Étude écologique |
| Étude transversal |
| Étude de cohorte |
| 2. Échelle géographique de l'étude |
| Locale/Régionale |
| Nationale |
| Supranationale |
| 3. Échantillon |
| Non représentatif de la population cible (hôpital/population générale) |
| Représentatif de la population cible (hôpital/population générale) |
| 4. Méthodes d'analyse |
| <i>Niveau d'agrégation des indicateurs d'exposition et de santé et facteurs de confusion/modification (uniquement pour les études écologiques)</i> |
| National |
| Supra-local |
| Local |
| <i>Biais de sélection</i> |
| Les participants de tous les niveaux d'exposition n'ont pas eu les mêmes chances de participer à l'étude, au point que les estimations des effets sont gravement biaisées |
| Les participants de tous les niveaux d'exposition n'ont pas eu les mêmes chances de participer à l'étude, mais pas au point que les estimations des effets soient vraiment biaisées (justification requise). |
| Les participants de tous les niveaux d'exposition et de tous les indicateurs de santé ont eu les mêmes chances de participer à l'étude. |
| <i>Prise en compte des facteurs de confusion/modification potentiels</i> |
| Les principaux facteurs de confusion/modification, autres que des facteurs environnementaux, n'ont pas été pris en compte (statut socioéconomique, âge, sexe, comorbidités, offre de soins, etc.) |
| Les principaux facteurs de confusion/modification, autres que des facteurs environnementaux, ont été pris en compte (statut socioéconomique, âge, sexe, comorbidités, offre de soins, etc.) |
| Un nombre important de facteurs de confusion/modification ont été pris en compte, notamment des facteurs liés à la dynamique de l'épidémie (positionnement des unités géographiques dans la courbe épidémique, mesures de restriction, variants, interaction/mobilité, vaccins, etc.) |
| <i>Modèle statistique</i> |
| Absence de prise en compte de la corrélation dans les données sanitaires (effet aléatoire, autocorrélation spatiale, etc.) |
| Prise en compte de la corrélation dans les données sanitaires (effet aléatoire, autocorrélation spatiale, etc.) |
| <i>Prise en compte des données manquantes pour l'indicateur d'exposition</i> |
| Non |
| Oui |

| |
|---|
| <i>Adéquation de l'échelle spatiale de l'indicateur de santé à l'unité géographique analysée</i> |
| Non |
| Oui |
| <i>Adéquation de l'échelle spatiale et/ou temporelle de l'indicateur d'exposition à l'unité géographique analysée</i> |
| Non |
| Oui |
| <i>Considération de la variabilité de l'exposition dans le temps</i> |
| Non |
| Oui |
| <i>Construction de l'indicateur d'exposition</i> |
| Pondéré par la surface |
| Pondéré par la population |
| <i>Collecte des indicateurs</i> |
| Déclaré (questionnaire auto-administré) |
| Mesuré (diagnostic clinique, mesures biologiques, etc.) |
| <i>Méthode de mesure de l'indicateur</i> |
| Non validée ou peu spécifique |
| Validée (CIM-10 ou autres critères cliniques spécifiques) |
| <i>Justification de la période d'étude (vague épidémique, etc.)</i> |
| Non justifiée |
| Justifiée |
| 5. Indicateurs d'exposition |
| <i>Méthode d'évaluation (construction de l'indicateur d'exposition plus ou moins détaillée)</i> |
| Peu détaillée |
| Bien détaillée |
| <i>Type de mesure de l'exposition (pour les études long terme uniquement)</i> |
| Stations de mesure |
| Modèle d'exposition (modèle de dispersion, LUR, données satellitaires, etc.) |
| 6. Adéquation des résultats aux objectifs de l'étude |
| Les résultats de l'étude ne répondent pas complètement aux objectifs (incluant un risque de surinterprétation) |
| Les résultats de l'étude répondent complètement aux objectifs |
| 7. Article revu par les pairs |
| Non |
| Oui |
| 8. Impact factor |
| < 5 |
| ≥ 5 |

Annexe 2. Synthèse des articles originaux

1. Études portant sur des données individuelles

Les 7 études avec des données individuelles sont présentées et discutées (López-Feldman, Heres, and Marquez-Padilla 2021; Elliott *et al.* 2021; Zhang *et al.* 2021; Pegoraro *et al.* 2021; Bowe *et al.* 2021; Mendy *et al.* 2021). Trois études ont été menées en Angleterre (Zhang *et al.* 2021; Elliott *et al.* 2021; Travaglio *et al.* 2021), deux aux États-Unis (Mendy *et al.* 2021; Bowe *et al.* 2021), une en Italie (Pegoraro *et al.* 2021) et une au Mexique (López-Feldman, Heres, and Marquez-Padilla 2021). Parmi ces 7 études, 5 sont des études à long terme (Travaglio *et al.* 2021; Elliott *et al.* 2021; Zhang, Xue, and Jin 2020; Bowe *et al.* 2021; Mendy *et al.* 2021), une à court terme (Pegoraro *et al.* 2021) et une à court et à long terme (López-Feldman, Heres, and Marquez-Padilla 2021).

Divers facteurs d'ajustement ont été pris en compte dans ces études :

- Bowe *et al.* (2020) ont pris en compte de nombreux facteurs d'ajustement à différentes échelles géographiques avec 1) à l'échelle individuelle : l'État de résidence, l'âge, l'appartenance ethnique, le sexe, le statut tabagique et, 2) à l'échelle du comté : l'indice de défaveur social, la densité de population, le pourcentage de personnes ayant un accès limité à des aliments sains, le pourcentage de personnes ayant un accès adéquat à des possibilités d'exercice physique, le pourcentage d'adultes avec une consommation excessive d'alcool et le NDVI (mesure des espaces verts). Ils ont également ajusté sur des facteurs de dynamique de l'épidémie (le mois du test positif de l'individu, le taux de tests COVID, le taux de positivité, le taux d'occupation des lits d'hôpitaux). Les analyses étaient stratifiées par période pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie.
- Les études de Mendy *et al.* (2021), Pegoraro *et al.* (2021), López-Feldman *et al.* (2021), Travaglio *et al.* (2021) et Zhang *et al.* (2021) ont ajusté sur moins de facteurs de confusion. Pour Mendy *et al.*, il s'agissait de l'âge, du sexe, de l'ethnicité/la race, du tabagisme, du revenu médian et sur certaines comorbidités (obésité, diabète, asthme, BPCO, maladie rénale chronique, maladies cardiovasculaires, néoplasme ou antécédents de néoplasme). Pour Pegoraro *et al.*, il s'agissait de l'âge, du sexe, du tabagisme et sur certaines comorbidités (IMC et/ou obésité, diabète, asthme, BPCO, hypertension, maladie de l'artère coronarienne, et maladies cardiovasculaires). López-Feldman *et al.* ont ajusté sur l'âge, le sexe, des comorbidités (obésité, l'hypertension), l'habitude tabagique, le jour du début des symptômes, la population, la densité de population, la densité de lits d'hospitalisation, le pourcentage de population sans accès aux soins, le pourcentage de population avec un niveau d'insécurité alimentaire élevé ou modéré, le pourcentage de population avec des emplois qui peuvent être effectués à domicile. Travaglio *et al.*, ont ajusté sur l'âge, le sexe, l'indice de défaveur social (Townsend) et sur des comorbidités (diabète, nombre de cancer par personne et IMC). Enfin, Zhang *et al.*, ont ajusté sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les qualifications universitaires et professionnelles et sur le statut socio-économique (catégories dérivées de l'indice de privation de Townsend).
- Quant à Elliott *et al.* (2021), ils ont ajusté sur 6 catégories de variables. Plus spécifiquement, les analyses ont été séquentiellement ajustées sur :
 - (i) les variables démographiques, avec l'âge, le sexe et l'origine ethnique ;
 - (ii) les variables sociales, avec le niveau d'éducation, le logement, le revenu moyen du ménage et la profession ;
 - (iii) les facteurs de risque pour la santé, avec la consommation de tabac et d'alcool et l'IMC ;

- (iv) les variables biologiques, avec l'inclusion de 5 marqueurs biochimiques (le cholestérol total, le cholestérol HDL, les triglycérides, la vitamine D, et la cystatine C comme marqueur de la fonction rénale) ;
- (v) six variables de comorbidité (cancer, maladie cardiovasculaire, hypertension, diabète, maladie respiratoire et maladie auto-immune) sur la base d'informations auto déclarées lors du recrutement et par le biais d'un lien avec la base de données contenant des détails sur toutes les admissions, les consultations aux urgences et les rendez-vous externes dans les hôpitaux du NHS (*Hospital Episode Statistics – HES*) en Angleterre et dans les équivalents en Écosse et au Pays de Galles ;
- (vi) les variables environnementales, avec les niveaux de concentration d'oxydes d'azote (NOx) et de particules (PM₁₀, PM_{2,5} (en µg/m³) modélisés à l'adresse résidentielle).

Forces et faiblesses citées par les auteurs

La principale force citée dans l'étude de Bowe *et al.*, est la réalisation d'une étude de cohorte avec plus de 150 000 participants, incluant un grand nombre de données individuelles, et des analyses de sensibilité consistantes au regard des résultats (Bowe *et al.* 2021). Pegoraro affirme que les données sources (réseau informatisé de médecins généraliste comprenant des données anonymes sur les consultations et les traitements des patients) utilisées pour identifier les cas de Covid-19 sont représentatives de la population générale (Pegoraro *et al.* 2021). Les médecins généralistes sont en effet en première ligne dans la gestion de l'épidémie en Italie. Les informations ont donc pu être récupérées sur un échantillon représentatif de patients en terme de gravité. Ceci limite donc le risque d'un biais de sélection qui peut se produire en utilisant les données hospitalières.

Principales limites soulevées par les auteurs de ces études :

- impossibilité de généraliser les résultats à la population générale étant donné que l'échantillon est composé uniquement d'hommes blancs âgés (Bowe *et al.* 2021) ;
- absence de prise en compte des facteurs de confusion de manière exhaustive (Bowe *et al.* 2021) ;
- absence de prise en compte de l'effet à court terme de la PA (et notamment de sa baisse durant le confinement) (Bowe *et al.* 2021) ;
- absence de prise en compte de la variabilité géographique de la concentration en PM_{2,5} (Bowe *et al.* 2021) ;
- estimation peu précise de l'exposition aux PM_{2,5} qui s'est faite au niveau du code postal résidentiel et de 2008 à 2017 (en l'absence de données plus récentes) dans l'étude de Mendy *et al.* (2021) et sur 2006-2010 pour Zhang *et al.* (2021), mais aussi limitée par l'utilisation de données issues de stations de mesure (Travaglio *et al.* 2021) ou par le fait de supposer que la PA est répartie uniformément au sein de chaque municipalité (López-Feldman, Heres, and Marquez-Padilla 2021).
- limite liée à l'utilisation des données de la UK Biobank (Elliott *et al.* 2021; Zhang *et al.* 2021) :
 - le faible nombre de décès liés à la Covid-19 recensé dans l'UK Biobank par rapport aux études nationales sur la mortalité et les cas hospitalisés (Elliott *et al.* 2021) ;
 - la UK Biobank a un taux de réponse de 5,5 %, ce qui donne une population sélectionnée qui n'est pas entièrement représentative de la population britannique (Elliott *et al.* 2021) ;
 - comme la UK Biobank inclut les décès liés à la Covid-19 uniquement jusqu'à la fin septembre 2020, l'étude ne peut pas prendre en compte la 2^e vague de l'épidémie aux Royaume-Uni (Elliott *et al.* 2021) ;
 - absence d'évaluation de l'exposition au SRAS-CoV-2 chez la plupart des participants à la cohorte (Zhang *et al.* 2021).

- absence d'information sur la confirmation du diagnostic Covid-19 par un test (Pegoraro *et al.* 2021) ;
- la date de déclaration d'un cas de Covid-19 ne correspond pas forcément à la date d'infection (Pegoraro *et al.* 2021) ;
- en raison des changements hétérogènes des activités quotidiennes et la mobilité de la population pendant la pandémie, l'indicateur d'exposition à court terme ne reflète pas l'exposition réelle et peut ainsi devenir un mauvais prédicteur de la probabilité de décéder (López-Feldman, Heres, and Marquez-Padilla 2021).

2. Études écologiques dont l'objectif principal portait sur la pollution de l'air ambiant avec ou sans facteurs météorologiques

Nous avons identifié **cinquante-quatre** études écologiques dont l'objectif principal était d'étudier l'association entre la PA, avec ou sans facteurs météorologiques, et la vulnérabilité à la Covid-19. **Treize** études ont été menées aux **États-Unis** (Petroni *et al.* 2020; Sarmadi *et al.* 2020; Liang *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Gujral and Sinha 2021; Hendryx and Luo 2020; Lipsitt *et al.* 2021; Kim and Bell 2021; Chakraborty 2021; Liu and Li 2020; Díaz-Avalos *et al.* 2020; Adhikari and Yin 2020; Wu *et al.* 2020a), **dix en Chine** (Wang *et al.* 2020; Zheng *et al.* 2021; Yao, Pan, *et al.* 2020b; Zhu *et al.* 2020; Zhou *et al.* 2021; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020; Lu, Wu, *et al.* 2021; Jiang, Wu, and Guan 2020; Zhang, Xue, and Jin 2020; Ma *et al.* 2021), **7 en Italie** (Stufano *et al.* 2021; Bianconi *et al.* 2020; Filippini *et al.* 2020; Ho, Hung, and Ho 2021; Coker *et al.* 2020; Dettori *et al.* 2021; Fiasca *et al.* 2020), **cinq au niveau mondial** (Liu, Xu, and Lu 2021; Vali *et al.* 2021; Barnett-Itzhaki and Levi 2021; Solimini *et al.* 2021; Sharma *et al.* 2021), **trois en Angleterre** (Meo, Abukhalaf, *et al.* 2021; Travaglio *et al.* 2021; Konstantinoudis *et al.* 2020), **deux en Inde** (Kolluru *et al.* 2021; Hutter *et al.* 2020), **en Autriche** (Moshammer, Poteser, and Hutter 2021; Hutter *et al.* 2020) et au **Canada** (To, Zhang, Maguire, Terebessy, Fong, Parikh, Zhu, *et al.* 2021; Stieb *et al.* 2020), **une aux Pays-Bas** (Andree 2020), en **Allemagne** (Huang and Brown 2021), en **France** (Magazzino, Mele, and Schneider 2020), au **Pérou** (Vasquez-Apestegui *et al.* 2020), en **Corée** (Hoang, Nguyen, and Tran 2020), en **Colombie** (Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021), au **Chili** (Dales *et al.* 2021), en **Malaisie** (Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020), à **Singapour** (Lorenzo, Tam, and Seow 2021), au **Pakistan** (Ali *et al.* 2021), en **Arabie Saoudite** (Ben Maatoug, Triki, and Fazel 2021) et **une dans les pays membre de l'OCDE** (Barnett-Itzhaki and Levi 2021).

La moitié de ces articles étudiaient principalement l'effet d'une exposition à long terme à la PA (24 articles sur 54 (Zheng *et al.* 2021; Petroni *et al.* 2020; Liang *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Hendryx and Luo 2020; Lipsitt *et al.* 2021; Kim and Bell 2021; Chakraborty 2021; Liu, Xu, and Lu 2021; Hutter *et al.* 2020; Andree 2020; Bianconi *et al.* 2020; Filippini *et al.* 2021; Coker *et al.* 2020; Dettori *et al.* 2021; Fiasca *et al.* 2020; Huang and Brown 2021; Travaglio *et al.* 2021; Konstantinoudis *et al.* 2020; Solimini *et al.* 2021; Vasquez-Apestegui *et al.* 2020; Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021; Barnett-Itzhaki and Levi 2021; Sharma *et al.* 2021), 24 articles portaient sur l'effet d'une exposition à court terme (Wang *et al.* 2020; Zhu *et al.* 2020; Zhou *et al.* 2021; Lu, Wu, *et al.* 2021; Gujral and Sinha 2021; Díaz-Avalos *et al.* 2020; Kolluru *et al.* 2021; Sahoo 2021; Moshammer, Poteser, and Hutter 2021; Stufano *et al.* 2021; Meo, Adnan Abukhalaf, *et al.* 2021; Magazzino, Mele, and Schneider 2020; Liu and Li 2020; Vali *et al.* 2021; Hoang and Tran 2021; Dales *et al.* 2021; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Adhikari and Yin 2020; Jiang, Wu, and Guan 2020; Zhang, Xue, and Jin 2020; Ma *et al.* 2021; To, Zhang, Maguire, Terebessy, Fong, Parikh, Zhu, *et al.* 2021; Lorenzo, Tam, and Seow 2021; Yao, Pan, *et al.* 2020b), 2 articles étudiaient l'impact à court et long terme (Ho, Hung, and Ho 2021; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020) et la durée et la période d'exposition n'étaient pas renseignée pour une étude (Sarmadi *et al.* 2020). Les données étaient agrégées à l'échelle locale, régionale (villes, comtés, États, provinces) ou au pays. Plusieurs études ont été réalisées sur un grand nombre de pays, 210 pays de tous les continents touchés par la Covid-19 (Vali *et al.* 2021) et les 36 pays de l'OCDE (Barnett-Itzhaki and Levi 2021).

Dans 14 articles la période d'étude était justifiée (Kim and Bell 2021; Yao, Pan, *et al.* 2020b; Kolluru *et al.* 2021; Konstantinoudis *et al.* 2020; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Chakraborty 2021; Stufano *et al.* 2021; Fiasca *et al.* 2020; Díaz-Avalos *et al.* 2020; To, Zhang, Maguire, Terebessy, Fong, Parikh, Zhu, *et al.* 2021; Lorenzo, Tam, and Seow 2021; Hutter *et al.* 2020; Moshammer, Poteser, and Hutter 2021; Jiang, Wu, and Guan 2020), et les auteurs considéraient avoir utilisé des données sanitaires complètes et avoir contrôlé de nombreux facteurs de risque (Zheng *et al.* 2021; Dales *et al.* 2021).

Études à court terme

- *Indicateurs de santé*

En termes d'indicateurs de santé, les événements étudiés étaient principalement les cas confirmés journaliers de Covid-19 (Wang *et al.* 2020; Zhu *et al.* 2020; Zhou *et al.* 2021; Lu, Wu, *et al.* 2021; Díaz-Avalos *et al.* 2020; Sahoo and Sapra 2020; Stufano *et al.* 2021; Liu, Xu, and Lu 2021; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Zhang, Xue, and Jin 2020; To, Zhang, Maguire, Terebessy, Fong, Parikh, Zhu, *et al.* 2021; Lorenzo, Tam, and Seow 2021; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020; Moshammer, Poteser, and Hutter 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Ben Maatoug, Triki, and Fazel 2021) et/ou les décès journaliers dus à la Covid-19 (Adhikari and Yin 2020; Vali *et al.* 2021; Meo, Abukhalaf, *et al.* 2021; Kolluru *et al.* 2021; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020; Ho, Hung, and Ho 2021; Dales *et al.* 2021; Magazzino, Mele, and Schneider 2020), l'incidence des cas décédés de la Covid-19 (Gujral and Sinha 2021), l'incidence des cas de Covid-19 (Jiang, Wu, and Guan 2020) et le taux de létalité (Yao, Pan, *et al.* 2020b).

- *Indicateurs d'exposition*

Concernant les indicateurs d'exposition, les auteurs étudiaient les concentrations en PM_{2,5} (Wang *et al.* 2020; Stufano *et al.* 2021; Kolluru *et al.* 2021; Sahoo 2021; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Yao, Pan, *et al.* 2020b; Zhu *et al.* 2020; Gujral and Sinha 2021; Dales *et al.* 2021; Lu, Wu, *et al.* 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Moshammer, Poteser, and Hutter 2021; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Ali *et al.* 2021; Zhang *et al.* 2021; Jiang, Wu, and Guan 2020; To, Zhang, Maguire, Terebessy, Fong, Parikh, Zhu, *et al.* 2021; Lorenzo, Tam, and Seow 2021) et la moitié étudiaient également les concentrations en PM₁₀ (Stufano *et al.* 2021; Kolluru *et al.* 2021; Sahoo 2021; Wang *et al.* 2020; Yao, Pan, *et al.* 2020b; Zhu *et al.* 2020; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020; Moshammer, Poteser, and Hutter 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Lu, Wu, *et al.* 2021; Gujral and Sinha 2021; Liu, Xu, and Lu 2021; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Lorenzo, Tam, and Seow 2021; Magazzino, Mele, and Schneider 2020) et en O₃ (Stufano *et al.* 2021; Kolluru *et al.* 2021; Meo, Adnan Abukhalaf, *et al.* 2021; Zhu *et al.* 2020; Zhou *et al.* 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Dales *et al.* 2021; Gujral and Sinha 2021; Liu, Xu, and Lu 2021; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Lorenzo, Tam, and Seow 2021; Adhikari and Yin 2020; To, Zhang, Maguire, Terebessy, Fong, Parikh, Zhu, *et al.* 2021).

Certains auteurs étudiaient d'autres polluants tels que le NO₂ (Stufano *et al.* 2021; Sahoo 2021; Zhu *et al.* 2020; Zhou *et al.* 2021; Moshammer, Poteser, and Hutter 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Lu, Wu, *et al.* 2021; Liu, Xu, and Lu 2021; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Lorenzo, Tam, and Seow 2021), le SO₂ (Stufano *et al.* 2021; Sahoo 2021; Zhu *et al.* 2020; Zhou *et al.* 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Lu, Wu, *et al.* 2021; Liu and Li 2020; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Lorenzo, Tam, and Seow 2021), le CO (Kolluru *et al.* 2021; Meo, Abukhalaf, *et al.* 2021) (Zhu *et al.* 2021; Zhou *et al.* 2021; Liu, Xu, and Lu 2021; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Lorenzo, Tam, and Seow 2021) ou utilisaient l'indice de qualité de l'air (AQI) (Kolluru *et al.* 2021; Vali *et al.* 2021; Jiang, Wu, and Guan 2020; Zhang, Xue, and Jin 2020; Zhou *et al.* 2021).

- *Facteurs d'ajustement*

Dans les études court terme, les auteurs ont ajusté principalement sur les facteurs météorologiques tels que la température, l'humidité, le vent, les précipitations, le point de rosée, la pression atmosphérique... (Wang *et al.* 2020; Stufano *et al.* 2021; Kolluru *et al.* 2021; Sahoo 2021; Hoang, Nguyen, and Tran 2020; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020; Zhu *et al.* 2020; Gujral and Sinha 2021; Dales *et al.* 2021; Lu, Li, *et al.* 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Moshammer, Poteser, and Hutter 2021; Suhaimi, Jalaludin, and Latif 2020; Zhang *et al.* 2021; Jiang, Wu, and Guan 2020; To, Zhang, Maguire, Terebessy, Fong, Parikh, and Zhu 2021; Lorenzo, Tam, and Seow 2021). Dans trois articles les auteurs ont ajusté sur les facteurs démographiques tels que la densité de population, rural/urbain, l'ethnicité/race, l'âge, le sexe... (Wang *et al.* 2020; Stufano *et al.* 2021; To, Zhang, Maguire, Terebessy, Fong, Parikh, and Zhu 2021). *To et al.* ont également ajusté sur des facteurs socio-économiques (indice de pauvreté), des comorbidités (pourcentage de BPCO, pourcentage d'hypertension, pourcentage de fumeurs quotidiens, pourcentage d'adultes obèses...) et ont pris en compte les différents stades de confinement dans leurs analyses. Wang *et al.* ont également ajusté sur des facteurs de mobilité. Quant à Meo *et al.*, et Ben Maatoug ils ne semblent ajuster que sur les polluants (Meo, Abukhalaf, *et al.* 2021; Ben Maatoug, Triki, and Fazel 2021).

Forces et faiblesses citées par les auteurs

Des auteurs comme To *et al.* (2021) et Dales *et al.* (2021) identifient comme une force le fait que les facteurs individuels sont constants dans le temps. Le facteur sexe, ou ceux dont la distribution dans la population étudiée ne varie pas d'un jour à l'autre, comme le tabagisme, sont implicitement pris en compte dans les designs des séries chronologiques utilisés dans leurs études.

Parmi les limites citées dans les articles, on retrouve celles concernant la conception des études écologiques, notamment le fait que les effets rapportés ne reflètent pas les associations individuelles.

La grande majorité des études ne prennent en compte qu'un faible nombre de facteurs de confusion. Les facteurs liés aux interventions de santé publique en rapport avec l'épidémie peuvent influencer les événements de santé étudiés et l'absence de leur considération dans les modèles peut biaiser les résultats. De plus, une grande partie des études se sont focalisées sur une ville, un comté..., elles ne sont donc pas représentatives au niveau d'un pays et les analyses sont réalisées sur des échantillons faibles.

Études à long terme

- *Indicateurs de santé*

En termes d'indicateurs de santé, les événements les plus étudiés à long terme étaient les cas sévères de Covid-19 (Zheng *et al.* 2021), les décès dus à la Covid-19 (Petroni *et al.* 2020; Zheng *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Hendryx and Luo 2020; Kim and Bell 2021; Hutter *et al.* 2020; Bianconi *et al.* 2020; Coker *et al.* 2020; Travaglio *et al.* 2021; Konstantinoudis *et al.* 2020; Vasquez-Apestegui *et al.* 2020; Barnett-Itzhaki and Levi 2021; Sarmadi *et al.* 2020; Sharma *et al.* 2021; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020) et/ou les cas confirmés de Covid-19 (Zheng *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Hendryx and Luo 2020; Liu and Li 2020; Hutter *et al.* 2020; Andree 2020; Bianconi *et al.* 2020; Huang and Brown 2021; Travaglio *et al.* 2021; Solimini *et al.* 2021; Vasquez-Apestegui *et al.* 2020; Barnett-Itzhaki and Levi 2021; Sharma *et al.* 2021; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020; Ho, Hung, and Ho 2021; Fiasca *et al.* 2020), les hospitalisations pour cause de Covid-19 (Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Andree 2020), le taux de mortalité de Covid-19 (Filippini *et al.* 2021; Dettori *et al.* 2021; Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021; Barnett-Itzhaki and Levi 2021; Lipsitt *et al.* 2021), le taux de létalité de Covid-19 (Lipsitt

et al. 2021; Vasquez-Apestegui *et al.* 2020; Sarmadi *et al.* 2020), le taux des cas incidents de Covid-19 (Lipsitt *et al.* 2021).

- *Indicateurs d'exposition*

Concernant les indicateurs d'exposition, les auteurs ont principalement étudié les concentrations en PM_{2,5} (Zheng *et al.* 2021; Yao, Pan, *et al.* 2020b; Liang *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Hendryx and Luo 2020; Kim and Bell 2021; Chakrabarty *et al.* 2021; Liu and Li 2020; Díaz-Avalos *et al.* 2020; Andree 2020; Bianconi *et al.* 2020; Ho, Hung, and Ho 2021; Coker *et al.* 2020; Dettori *et al.* 2021; Fiasca *et al.* 2020; Huang and Brown 2021; Konstantinoudis *et al.* 2020; Solimini *et al.* 2021; Vasquez-Apestegui *et al.* 2020; Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021; Barnett-Itzhaki and Levi 2021; Sharma *et al.* 2021; Wu *et al.* 2020b), en PM₁₀ (Zheng *et al.* 2021; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020; Hutter *et al.* 2020; Andree 2020; Bianconi *et al.* 2020; Ho, Hung, and Ho 2021) (Dettori *et al.* 2021; Huang and Brown 2021; Solimini *et al.* 2021), en NO₂ (Zheng *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Lipsitt *et al.* 2021; Hutter *et al.* 2020; Filippini *et al.* 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Dettori *et al.* 2021; Fiasca *et al.* 2020; Huang and Brown 2021; Travaglio *et al.* 2021; Konstantinoudis *et al.* 2020), et en O₃ (Zheng *et al.* 2021; Hendryx and Luo 2020; Kim and Bell 2021; Liu *et al.* 2020; Díaz-Avalos *et al.* 2020; Ho, Hung, and Ho 2021; Travaglio *et al.* 2021). Certains auteurs ont étudié d'autres polluants tels que le SO₂ (Zheng *et al.* 2021; Ho, Hung, and Ho 2021; Huang and Brown 2021), le CO (Zheng *et al.* 2021), les HAP pour Petroni *et al.* (2020), les NOx pour Travaglio *et al.* (2020) et l'Arsenic, le Benzène, le Cadmium et le Nickel pour Huang *et al.* (2021). Sarmadi *et al.* 2020 ont utilisé des indices de qualité de l'air (l'AQI-total, l'AQI-O₃, l'AQI-SO₄, l'AQI-CO et l'AQI-NO₂).

- *Facteurs d'ajustement*

Différents facteurs d'ajustement ont été pris en compte :

- des facteurs météorologiques (température, humidité, vent, précipitation, point de rosée, pression atmosphérique...) (Zheng *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Konstantinoudis *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Bianconi *et al.* 2020; Filippini *et al.* 2021; Huang and Brown 2021; Chakrabarty *et al.* 2021; Yao, Pan, Wang, *et al.* 2020; Wu *et al.* 2020b) ;
- des facteurs démographiques (densité de population, rural/urbain, ethnicité/race, âge, sexe...) (Petroni *et al.* 2020; Zheng *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Travaglio *et al.* 2021; Konstantinoudis *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Bianconi *et al.* 2020; Filippini *et al.* 2021; Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021; Sarmadi *et al.* 2020; Andree 2020; Coker *et al.* 2020; Hendryx and Luo 2020; Lipsitt *et al.* 2021; Kim and Bell 2021; Huang and Brown 2021; Chakrabarty *et al.* 2021; Vasquez-Apestegui *et al.* 2020; Barnett-Itzhaki and Levi 2021; Wu *et al.* 2020b) ;
- des facteurs socio-économiques (revenus, pauvreté, diplôme, PIB, indice de développement...) (Petroni *et al.* 2020; Zheng *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Travaglio *et al.* 2021; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Filippini *et al.* 2021; Sarmadi *et al.* 2020; Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021; Coker *et al.* 2020; Hendryx and Luo 2020; Lipsitt *et al.* 2021; Kim and Bell 2021; Chakrabarty *et al.* 2021; Barnett-Itzhaki and Levi 2021; Wu *et al.* 2020b) ;
- des facteurs de mobilité (mobility scale index, flux sortants...) (Zheng *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Filippini *et al.* 2021) ;
- des comorbidités (obésité, diabète, maladies cardio et cérébrovasculaires, respiratoires, rénales, cancers...) (Petroni *et al.* 2020; Konstantinoudis *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Sarmadi *et al.* 2020; Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021; Andree 2020; Lipsitt *et al.* 2021; Kim and Bell 2021; Wu *et al.* 2020b) ;
- des facteurs comportementaux (sédentarité, tabagisme...) (Petroni *et al.* 2020; Konstantinoudis *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Rodriguez-

Villamizar *et al.* 2021; Andree 2020; Lipsitt *et al.* 2021; Kim and Bell 2021; Wu *et al.* 2020b) ;

- la capacité de soins (nombre de lits d'hôpitaux...) (Petroni *et al.* 2020; Zheng *et al.* 2021; Liang *et al.* 2020; Konstantinoudis *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021; Lipsitt *et al.* 2021; Kim and Bell 2021; Chakrabarty *et al.* 2021; Barnett-Itzhaki and Levi 2021).
- huit études ont intégré des facteurs sur la dynamique de l'épidémie dans leur modèle : le nombre de jours depuis le premier cas de Covid-19 rapporté (Petroni *et al.* 2020; Konstantinoudis *et al.* 2020; Berg, Romer Present, and Richardson 2021; Rodriguez-Villamizar *et al.* 2021; Andree 2020; Lipsitt *et al.* 2021; Kim and Bell 2021; Wu *et al.* 2020b) ou encore le nombre de jours depuis le pic d'incidence par région sanitaire (Stieb *et al.* 2020).

Forces et faiblesses citées par les auteurs

Parmi les forces, les auteurs citent par catégorie :

- échelle géographique : dans l'article de Konstantinoudis *et al.* 2020, les analyses ont été réalisés à une échelle géographique fine (en moyenne 0,4 km²) ;
- données sanitaires : Rodriguez disposait de données publiques nationales à une échelle géographique fine, la municipalité ;
- facteurs de confusion : les analyses réalisées dans l'article de Wu *et al.* (2020) ont été ajustées sur un grand nombre de facteurs de confusion. De même, les analyses de Zheng ont été ajusté sur de nombreux facteurs météorologiques et démographiques ainsi que sur la mobilité ;
- modèles statistiques : Konstantinoudis *et al.* (2020) a introduit un effet aléatoire dans les modèles pour prendre en compte l'autocorrélation spatiale. Cet effet aléatoire spatial s'est avéré être un élément crucial du modèle. Ne pas tenir compte de cette autocorrélation spatiale peut donner lieu à des effets faussement positifs ;
- résultats : la robustesse des résultats dans l'article de Wu *et al.* (2020) a été démontrée à travers une large gamme d'analyses de sensibilité.

Comme pour les études à court terme, parmi les limites citées dans les articles sur les effets à long terme, on retrouve les limites concernant la conception des études écologiques dont les effets rapportés ne peuvent pas refléter les associations individuelles. Un certain nombre d'études ne prennent en compte qu'un faible nombre de facteurs de confusion. Wu *et al.* (2020) soulignent par ailleurs la difficulté à formaliser la notion de stade épidémique qui peut être un facteur de confusion important. Par ailleurs, les définitions de cas de Covid-19 ont pu évoluer dans les différents pays selon les différents stades de l'épidémie, ainsi que le nombre de test disponibles, les différents protocoles de déclaration, ce qui peut entraîner une sous-estimation du nombre de cas ou du nombre de décès. La variabilité de l'exposition dans le temps et dans l'espace, les mouvements de population et les déplacements quotidiens sont des facteurs clés qui ont été peu, voire pas, pris en compte.

3. Études écologiques explorant un ensemble de facteurs environnementaux

Parmi les dix études explorant un ensemble de facteurs environnementaux, cinq ont été menées en Italie (Cascetta, Henke, and Di Francesco 2021; Carta *et al.* 2021; Kotsiou *et al.* 2021; Coccia 2021b; De Angelis *et al.* 2021), deux aux États-Unis (Correa-Agudelo *et al.* 2020; Hu *et al.* 2021), une au Pakistan (Mehmood *et al.* 2021), une en Espagne (Zaldo-Aubanell *et al.* 2021) et une regroupant plusieurs pays dans le monde (Fernández *et al.* 2021).

Six d'entre elles, étudiaient l'effet d'une exposition à long terme (Cascetta, Henke, and Di Francesco 2021; Carta *et al.* 2021; Correa-Agudelo *et al.* 2020; Zaldo-Aubanell *et al.* 2021; Hu *et al.* 2021; De Angelis *et al.* 2021) et quatre à court terme (Mehmood *et al.* 2021; Kotsiou *et*

al. 2021; Coccia 2021b; Fernández *et al.* 2021). Le niveau d'agrégation était local, régional ou national.

Études à court terme

En matière d'indicateurs de santé, les événements étudiés étaient principalement le nombre de cas confirmés journaliers de Covid-19 (Kotsiou *et al.* 2021; Coccia 2021b; Mehmood *et al.* 2021; Fernández *et al.* 2021) et les décès journaliers dus à la Covid-19 (Coccia 2021b; Fernández *et al.* 2021).

Concernant les indicateurs d'exposition, les auteurs étudiaient les concentrations en PM_{2,5} (Kotsiou *et al.* 2021; Mehmood *et al.* 2021; Fernández *et al.* 2021), en PM₁₀ (Kotsiou *et al.* 2021; Zaldo-Aubanell *et al.* 2021; Fernández *et al.* 2021), en O₃ (Fernández *et al.* 2021) et en NO₂ (Zaldo-Aubanell *et al.* 2021).

Les facteurs de confusions pris en compte dans les études à court terme étaient des données démographiques (Kotsiou *et al.* 2021; Coccia 2021b; Fernández *et al.* 2021), socio-économiques (Kotsiou *et al.* 2021), environnementaux (météorologie et biodiversité) (Mehmood *et al.* 2021; Kotsiou *et al.* 2021; Coccia 2021b; Fernández *et al.* 2021) et comportementaux (Kotsiou *et al.* 2021).

Études à long terme

En matière d'indicateurs de santé, les événements étudiés étaient le nombre de cas confirmés de Covid-19 (Zaldo-Aubanell *et al.* 2021) et/ou les décès dus à la Covid-19 (Zaldo-Aubanell *et al.* 2021; Hu *et al.* 2021; Correa-Agudelo *et al.* 2020), le nombre de résidents hospitalisés et le nombre de tests positifs pour le Covid-19 (Cascetta, Henke, and Di Francesco 2021), le taux d'incidence (Carta *et al.* 2021; De Angelis *et al.* 2021) et le taux de létalité (Carta *et al.* 2021).

Concernant les indicateurs d'exposition, les auteurs étudiaient les concentrations en PM_{2,5} (Cascetta, Henke, and Di Francesco 2021; De Angelis *et al.* 2021; Correa-Agudelo *et al.* 2020), en PM₁₀ (Cascetta, Henke, and Di Francesco 2021; Carta *et al.* 2021; Coccia 2021b; De Angelis *et al.* 2021), en O₃ (Coccia 2021b) et en NO₂ (De Angelis *et al.* 2021). Hu *et al.* (2021) ont étudié l'exposition aux concentrations en PM_{2,5} et leur composition, en PM₁₀, en O₃, en CO, en SO₂, en NO₂ et l'exposition à des substances toxiques mais aussi un grand nombre d'autres facteurs puisqu'ils visaient à explorer l'association entre l'exposome externe et la mortalité liée à la Covid-19.

Les facteurs de confusions pris en compte dans les études à long terme sont des données démographiques (Correa-Agudelo *et al.* 2020; Zaldo-Aubanell *et al.* 2021; De Angelis *et al.* 2021), socio-économiques (Correa-Agudelo *et al.* 2020; Zaldo-Aubanell *et al.* 2021; Hu *et al.* 2021; De Angelis *et al.* 2021), météorologiques (température et/ou humidité) (Carta *et al.* 2021; Hu *et al.* 2021), comportementaux (Hu *et al.* 2021), de comorbidités (Zaldo-Aubanell *et al.* 2021; Hu *et al.* 2021) et de système de soins (Correa-Agudelo *et al.* 2020).

De plus, Hu *et al.* (2021) prennent en compte des facteurs d'exposition externes liés à l'environnement alimentaire, la marchabilité, le capital social, le crime et la sécurité et la présence de terrain vacant. C'est la seule étude qui intègre des facteurs de dynamique de l'épidémie dans le modèle (nombre de jours depuis le premier cas de Covid-19 rapporté, depuis la mise en place de mesures sanitaires et depuis la réouverture de la zone, et aussi le nombre moyen de lits d'hôpital par hôpitaux depuis le premier cas de Covid-19) (Hu *et al.* 2021). Correa *et al.* intègrent la connectivité des plateformes aériennes et des routes (Correa-Agudelo *et al.* 2020; Carta *et al.* 2021), le nombre de places d'hôtel occupées par habitant (Carta *et al.* 2021). De façon intéressante, De Angelis *et al.* prennent en compte des variables proxy décrivant les services de santé disponibles dans chaque municipalité (nombre de lits

dans les maisons de retraites et la distance de chaque municipalité par rapport à l'hôpital le plus proche) et des variables de substitution des activités sociales pour chaque municipalité (nombre de salariés dans les bars, restaurants et activité de restauration mobile, nombre de salariés dans les activités sportives, de divertissement et récréatives et le nombre d'employés dans les activités de santé et d'assistance sociale) (De Angelis *et al.* 2021).

Forces et faiblesses citées par les auteurs

Peu d'études mentionnent leurs forces mais les études plus récentes ont pris en compte de nombreux facteurs de confusion. Dans l'étude italienne de Kotsiou *et al.*, (2021), l'un des principaux atouts est qu'elle a examiné de manière exhaustive l'impact de plusieurs variables démographiques, météorologiques et socio-économiques sur l'incidence du Covid-19. Et l'étude de Hu *et al.*, (2021) est la première à estimer les associations entre l'exposition à long terme à l'exposome extérieur et la mortalité liée à la Covid-19.

Les limites principales citées dans les articles portent sur :

- le design : plus de la moitié des auteurs mentionnent les limites inhérentes aux études écologiques (Carta *et al.* 2021; Correa-Agudelo *et al.* 2020; Mehmood *et al.* 2021; Hu *et al.* 2021; De Angelis *et al.* 2021; Fernández *et al.* 2021) ;
- la période d'étude : les analyse des études de Correa *et al.* (2021) et Zaldo *et al.* (2021) ne portent que sur la phase initiale de l'épidémie ;
- les données sanitaires : dans l'étude de Correa (2021), les données Covid-19 ainsi que celle sur les comorbidités ne sont pas disponibles à l'unité d'analyse. Fernandez (2021) évoque la possibilité d'une sous-déclaration des cas et des décès Covid-19 dans certains pays ;
- les données d'exposition : dans l'étude de Correa (2021), la PA a été analysée en se basant sur les mesures des PM_{2,5} au niveau des comtés. Des zones géographiques plus petites et d'autres polluants permettraient de produire des inférences plus fines. Mehmood (2021) souligne la difficulté de recueillir des données sur les PM_{2,5} à une échelle fine. L'étude de Kotsiou *et al.*, n'a pas examiné les effets du CO, du NO₂ et du SO₂, qui peuvent augmenter le risque d'infections des voies respiratoires (Kotsiou *et al.* 2021). Enfin l'exposition professionnelle aux PM n'a pas pu être prise en compte dans l'étude De Angelis (2021) ;
- les facteurs de confusion : Cascetta *et al.* (2021) n'a pas pris en compte la manière dont la pandémie s'est propagée dans le pays et Mehmood (2021) n'ont pas pris en compte les interventions communautaires et le système de soins. Dans l'étude de Carta *et al.*, le nombre de lits occupés dans les hôtels est un indicateur qui ne tient pas compte de la mobilité déterminée par d'autres variables, telles que les campings, les chambres d'hôtes et les résidences secondaires (Carta *et al.* 2021). L'indice de connectivité utilisée dans l'étude de Correa (2021) est basé sur un attribut géospatial simplifié. Seuls les aéroports et les routes principales ont été utilisés comme indice de connectivité pour chaque comté. D'autres caractéristiques géospatiales et démographiques potentielles pourraient influencer l'afflux de voyageurs et, par conséquent, la dynamique de transmission de l'épidémie (Correa-Agudelo *et al.* 2020). De Angelis *et al.*, (2021) en dépit du grand nombre de facteurs d'ajustement utilisés, ne disposaient pas de données sur d'autres facteurs influençant la transmission et la sévérité de Covid-19 comme les habitudes individuelles (tabagisme, activité physique, obésité, etc.) et les comorbidités ;
- les analyses statistiques : Hu *et al.* (2021) n'ont pas pris en compte des associations non linéaires et les interactions potentielles ;
- les résultats : Kotsiou *et al.*, (2021) soulignent que les résultats de son étude doivent être mis en contexte avec d'autres facteurs critiques tels que la virulence accrue des agents pathogènes, les politiques de prévention du gouvernement et les grandes différences entre les soins préventifs régionaux.

4. Études écologiques d'identification de facteurs de risque

Les cinq articles explorant un ensemble de facteur de risque étaient menés à une échelle mondiale (1 article) (Pana *et al.* 2021), en Italie (1 article) (Perone 2021), aux États-Unis (2 articles) (Tian *et al.* 2021; Chakrabarty *et al.* 2021) ou en France (1 article) (Deguen and Kihal-Talantikite 2021).

Les événements de santé étudiés étaient le taux de mortalité (Pana *et al.* 2021) ou le taux de létalité Covid-19 (Perone 2021), le nombre de décès COVID (Tian *et al.* 2021), ou le taux d'incidence Covid-19 et le nombre de cas confirmés Covid-19 pour Chakraborty *et al.* (2021). Deguen (2021) ont étudiés le nombre de personne hospitalisé pour Covid-19, le nombre de cas grave Covid en soins intensifs, le nombre de décès à l'hôpital et le nombre de personne hospitalisées guéries.

Deux études avaient un niveau d'agrégation local ou régional (comté, province) (Perone 2021; Deguen and Kihal-Talantikite 2021; Chakrabarty *et al.* 2021) et trois étaient menée à l'échelle nationale (Pana *et al.* 2021; Deguen and Kihal-Talantikite 2021; Chakrabarty *et al.* 2021). Toutes ces études étaient des études à long terme.

Concernant les périodes d'étude, Pana *et al.* étudient la première vague (Pana *et al.* 2021) et Perone *et al.* étudient la période de survenue du pic de cas légers et sévères en considérant qu'il s'agissait d'une période où le système de santé était saturé (Perone 2021). Pour les études de Deguen *et al.* (2021), Tian *et al.* (2021) et Chakraborty *et al.* (2021), la période d'étude n'est pas justifiée.

Pour ces études peu d'informations sont disponibles sur les indicateurs d'exposition à la PA utilisés. Trois étudiaient principalement les concentrations en PM_{2,5} (Pana *et al.* 2021; Perone 2021; Tian *et al.* 2021) et une le NO₂ (Deguen and Kihal-Talantikite 2021). Perone *et al.*, (2021) étudiaient également les concentrations en PM₁₀ et en NO₂, le nombre de jours pendant lesquels les concentrations de PM₁₀ dépassaient la limite légale de 50 µg/m³ et le nombre de jours au cours desquels les concentrations d'O₃ ont dépassé la limite de 120 µg/m³ (Perone 2021). Chakraborty (2021) ont étudié 187 polluants atmosphériques considérés dangereux.

Ces études explorent de nombreux facteurs de risque, quatre études intègrent des données démographiques (Pana *et al.* 2021; Tian *et al.* 2021; Chakrabarty *et al.* 2021; Perone 2021), trois des données socio-économiques (Deguen and Kihal-Talantikite 2021; Pana *et al.* 2021; Tian *et al.* 2021), deux des données météorologiques (Pana *et al.* 2021; Perone 2021), des données de comportement de santé (Tian *et al.* 2021; Chakrabarty *et al.* 2021) et de soins cliniques (Tian *et al.* 2021). Une étude prend en compte des données de comorbidités (Pana *et al.* 2021) et une des données d'environnement physiques comme le pourcentage de travailleurs faisant de long trajet seuls, pourcentage de travailleurs allant travailler seuls (Tian *et al.* 2021).

Forces et faiblesses citées par les auteurs

Dans cette catégorie, les auteurs ne font pas ressortir les forces de leurs études. Les principales limites citées dans les articles portent sur :

- le design : seul Pana *et al.* (2021) mentionnent les limites inhérentes aux études écologiques ;
- les données sanitaires : les données de prévalence dans l'étude de Perone *et al.* (2021) sont probablement sous-estimées en raison du nombre limité d'écouvillonnages effectués au début de l'épidémie et Pana *et al.*, évoquent la possibilité d'une sous-déclaration des décès Covid-19 dans certains pays. Chakraborty *et al.* (2021) ne disposaient ni de données Covid pour les unités géographiques plus petites que le comté, ni de données individuelles.

- les facteurs de risque environnementaux : l'étude de Deguen *et al.* (2021) a utilisé les valeurs moyennes des concentrations sur cinq ans (2014-2018) de stations de surveillance situées dans chaque département français, dont plusieurs stations de fond, de trafic et industrielles pour caractériser l'exposition chronique au NO₂. Or, les valeurs moyennes de chaque station peuvent varier en fonction de leur typologie : station de fond, station trafic et station industrielle, et de la zone : rurale, urbaine et périurbaine. Ceci a pu entraîner une mauvaise classification du niveau d'exposition de plusieurs départements français. Aussi, les variables climatiques dans l'étude de Perone (2021) se réfèrent uniquement aux valeurs historiques moyennes.
- les facteurs de confusion et sur les autres facteurs de risque: Chakraborty *et al.* (2021) n'a pas pris en compte les impacts potentiels des règles complexes de confinement. Pana *et al.* (2021) n'ont pris en compte ni la variabilité temporelle de la virulence du SARS Cov-2, ni les capacités en soins intensifs. L'auteur mentionne par ailleurs une mauvaise adéquation temporelle entre certains facteurs de risque et l'indicateur de santé étudiés. Deguen *et al.* (2021) n'a pas inclus la présence de comorbidités préexistantes dans ces analyses. Enfin Tian (2021) note la difficulté de prendre en compte la dynamique des facteurs de risque qui peut changer selon l'évolution des données.

Annexe 3. [Tableau détaillé interactif des articles originaux](#)