



**HAL**  
open science

# L'exposition aiguë et chronique aux polluants atmosphériques est-elle responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité dans le SDRA lié au COVID-19

Laetitia Gutman

## ► To cite this version:

Laetitia Gutman. L'exposition aiguë et chronique aux polluants atmosphériques est-elle responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité dans le SDRA lié au COVID-19. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04132823

**HAL Id: dumas-04132823**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04132823v1>

Submitted on 19 Jun 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**L'exposition aigue et chronique aux polluants atmosphériques est-elle  
responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité dans le SDRA lié au  
COVID-19**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 9 Juin 2023**

**Par Madame Laetitia GUTMAN**

**Née le 28 novembre 1994 à Lyon 03eme (69)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MEDECINE INTENSIVE - REANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GAINNIER Marc**

**Président**

**Monsieur le Professeur BOYER Laurent**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur SERPIN Laurent**

**Assesseur**

**Madame le Docteur GRAGUEB CHATTI Ines**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**L'exposition aigue et chronique aux polluants atmosphériques est-elle  
responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité dans le SDRA lié au  
COVID-19**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 9 Juin 2023**

**Par Madame Laetitia GUTMAN**

**Née le 28 novembre 1994 à Lyon 03eme (69)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MEDECINE INTENSIVE - REANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GAINNIER Marc**

**Président**

**Monsieur le Professeur BOYER Laurent**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur SERPIN Laurent**

**Assesseur**

**Madame le Docteur GRAGUEB CHATTI Ines**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PANUEL Michel  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

## EMERITAT

### 2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

### 2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

### 2020

### 2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

<b>1990</b>		<b>DOCTEURS HONORIS CAUSA</b>
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUVE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIELLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
COLSON Sébastien  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	



## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## **CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION**

### **FORMATION ERGOTHERAPIE**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **FORMATION PODOLOGIE**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **FORMATION ORTHOPTIE**

MONTICOLO Chloé

### **FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE**

AUTHIER Guillaume  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MULLER Philippe  
ROSTAGNO Stéphan

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

CHAYS-AMANIA Audrey

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS**

GILSINN Amanda

## **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## **CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)  
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (MCU PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
BOUFI Mourad (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)  
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GONZALEZ Jean-Michel ( PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
*GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022*  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
*LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité*  
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

*MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022*

### IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 JARROT Pierre-André (MCU PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 DEVILLIER Raynier (PU PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 LOOSVELD Marie (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)  
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

### MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
*MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité*

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RHUMATOLOGIE 5001****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH) *Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 BOISSIER Romain (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

**SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume  
 BLANC Catheline  
 CAORS Béatrice  
 CHAULLET Karine  
 ERCOLANO Bruno  
 GRIFFON Patricia  
 GIRAUDIER Anaïs  
 GRIFFON Patricia  
 HENRY Joannie  
 HOUDANT Benjamin  
 MIRAPEIX Sébastien  
 MONTICOLO Chloé  
 MULLER Philippe  
 PAVE Julien  
 PETITJEAN Aurélie  
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**MAÏEUTIQUE 90**

CLADY Emilie  
 FREMONDIERE Pierre  
 MATTEO Caroline  
 MONLEAU Sophie  
 MUSSARD-HASSLER Pascale  
 REPELLIN David  
 RIQUET Sébastien  
 ZAKARIAN Carole

**SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 VILLA Milène (MAST)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

**CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

**PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)  
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
 LABORDE Gilles (MCU-PH)  
 LAURENT Michel (MCU-PH)  
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)  
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)  
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)



## REMERCIEMENTS

### **Aux membres du jury :**

Au Professeur Gainier, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour votre patience et votre aide aussi bien au lit des patients que dans notre cursus.

Au Professeur Papazian, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour votre encadrement tout au long de ces longues années et de m'avoir introduit à ce sujet passionnant.

Au Professeur Boyer, merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci pour vos précieux conseils de systématisme et de rigueur pendant mon master 2.

Au Docteur Serpin pour ta bienveillance et ton humour toujours réconfortants. Merci de m'avoir appris à prendre de la distance et une forme de légèreté indispensable à notre pratique. Merci de me rappeler que notre travail doit être avant tout un loisir.

Au Docteur Gragueb Chatti pour les joies d'avoir été ton externe puis ton interne. J'ai beaucoup aimé travailler à tes côtés, tant pour ta rigueur que pour la rigolade. Merci de me faire l'honneur de grandir à tes côtés.

### **A mes collègues qui m'ont accompagnée et aidée à grandir :**

Au service de la réanimation « DRIS », merci pour votre encadrement et votre sérieux. Si ce premier semestre fut intense, il m'a appris dès le début de mon internat une rigueur qui me suit et m'accompagne chaque jour. Merci pour votre soutien lors des mois difficiles et pour ce fameux « count-down » qui a égayé mon mois de juin. Merci aussi aux équipes paramédicales qui m'ont sans nul doute murmuré quelques conseils lors de ces premiers mois et m'aurons beaucoup appris.

Au service d'Anesthésie de Sainte Musse qui m'a enseigné les bases de l'anesthésie. Merci pour votre patience et votre sympathie, merci aux IADE qui m'ont beaucoup appris.

Au service de la Réanimation d'Ajaccio qui m'a réconcilié avec la médecine. Quel incroyable bonheur d'avoir joint vos équipes et de comprendre qu'avec de la volonté et de l'organisation, on peut faire de grandes choses. Merci pour votre vision si positive de notre métier et cette ambiance toujours au rendez-vous.

Au service du SAMU d'Ajaccio qui m'a poussé dans mes retranchements, loin du confort habituel de l'hôpital ; merci pour vos enseignements pratiques et théoriques.

A mes enseignants et encadrants de Master 2 pour m'avoir initiée aux statistiques. Tout particulièrement au Docteur Pauly, Vanessa, sans qui ce travail n'aurait pas été possible ; ton aide aura été précieuse, tes enseignements innombrables. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi et je te remercie de m'avoir laissé partager ces années et ce long travail ensemble.

A l'équipe d'ATMOSUD qui m'a aidée dans la réalisation de ce travail et du précédant.

Au service de Cardiologie d'Aix en Provence qui a vu naître un dragon. Désolé pour les problématiques initiées par ma présence, j'en ai retiré un plaisir fou. Merci de votre encadrement, de m'avoir autonomisée et de m'avoir initié au management « tout en couleur ». Merci tout particulièrement au Docteur Khachab, Hadi : je n'ai toujours pas appliqué les fameux accords, mais j'y réfléchis c'est promis. Merci aussi à Jérémie pour tes conseils de permaculture que j'espère un jour appliquer et à Jérémy pour tes conseils d'antiarythmiques que j'espère un jour comprendre. Aux autres chefs qui m'ont énormément appris. Je souhaite aussi remercier avec ferveur l'équipe paramédicale qui accomplit un travail incroyable en plus de faire preuve d'un sens de l'humour à toute épreuve.

A l'équipe de Réanimation de Nouméa qui brille par son ingéniosité, sa volonté de bien faire par tous les moyens, sa diversité de profil. Passer un semestre avec vous a été un vrai plaisir, vous accomplissez à merveille l'équilibre entre responsabilisation et encadrement en plus de faire du service un endroit où il fait bon vivre.

Au service de la Réanimation des urgences, avec qui j'ai beaucoup appris de par la diversité des patients pris en charge et cette volonté perpétuelle de travail jusqu'au bout de la nuit. Votre rigueur dans une cadence effrénée est un exemple.

A mes co-internes de chacun de ces nombreux semestres pour leur présence, leur soutien, leur joie de vivre qui change tellement la face des choses à l'hôpital.

A ma ma famille et mes ami.e.s qui m'ont eux aussi accompagnée et aidée à grandir

## SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE – Implication de l'exposition aux polluants atmosphériques dans l'incidence et la morbi-mortalité du syndrome de détresse respiratoire aiguë : une revue clinique</b> .....	<b>4</b>
□ Introduction.....	4
□ Pollution atmosphérique et SDRA : deux problématiques majeurs potentiellement liées ?.....	5
□ Effets de l'exposition aux polluants atmosphériques sur l'incidence du SDRA chez l'humain .....	8
□ Exposition aux polluants atmosphériques et mortalité due au SDRA .....	11
□ Priorités suggérées pour la recherche future .....	12
□ Conclusion.....	13
<b>ETUDE DE COHORTE - L'exposition aiguë et chronique aux polluants atmosphériques est-elle responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité dans le SDRA lié au COVID-19 ?</b> .....	<b>15</b>
□ Introduction.....	15
□ Méthodes.....	16
□ Résultats de l'étude .....	20
□ Discussion .....	21
□ Conclusion.....	23
<b>TABLES ET FIGURES</b> .....	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>38</b>
<b>ANNEXE 1 – Article en anglais – revue de la littérature</b> .....	<b>44</b>
□ Introduction.....	45
<i>Acute exposure</i> .....	49
□ Future research priorities .....	51
□ Conclusion.....	52
<b>ANNEXE 2 - Article en anglais – Étude de cohorte</b> .....	<b>53</b>

□ Introduction.....	54
□ Methods.....	55
□ Results .....	58
□ Discussion .....	59
<b><i>ANNEXE 3 – Etude de cohort – Suppléments .....</i></b>	<b>61</b>
<b><i>ABBREVIATIONS.....</i></b>	<b>65</b>

## INTRODUCTION

La première vaste médiatisation concernant les polluants atmosphériques et la mortalité humaine a eu lieu en 1952, lors du smog de Londres (1–3). Un ensemble de conditions météorologiques et de comportements humains a, au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, abouti au décès à court et moyen terme d'environ 12 000 personnes dans la ville anglaise. Lors du grand smog, seul l'exposition aiguë au dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et aux particules totales en suspension était monitorée atteignant en moyenne 19 fois les standards maximums britanniques pour les concentrations journalières en SO<sub>2</sub>. Si les données contemporaines de l'épisode sont minces, le nombre d'hospitalisations pour pneumonie et la mortalité ont explosé lors de l'évènement (4) sans connaître la cause physiopathologique exacte de l'explosion de cette morbi-mortalité locale.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été décrit pour la première fois 15 ans plus tard. Dans l'étude princeps de Ashbaugh et al (5), une description clinique, paraclinique, radiologique et anatomopathologique était proposée. Le SDRA comporte plusieurs modes d'entrée ou étiologies tels que le sepsis, la pneumopathie infectieuse, la pancréatite ou le traumatisme sévère décrit dès 1967. Depuis, de nombreuses actualisations de cette entité ont eu lieu, dont la dernière en 2012 par l'ARDS task force (6). Le SDRA y est décrit comme un œdème pulmonaire non cardiogénique survenant dans les 7 jours d'une agression. Des critères d'hypoxémie et radiologiques complètent sa définition.

En 2016, une vaste étude épidémiologique soulignait l'importance du SDRA en réanimation (7). Dans cette étude multicentrique et internationale, permettant un diagnostic de SDRA par algorithme, 10.4% des patients de réanimation étaient atteints de SDRA contre 23.4% des patients requérant une ventilation mécanique invasive, en faisant un sujet central en réanimation mais aussi un sujet de santé publique.

En 2019, un nouveau coronavirus émergent de Chine, le SARS-Cov-2, a été responsable d'une pandémie liée à la maladie associée : le COVID-19 (8–10). Le principal mode de dégradation conduisant les patients en soins intensifs voire en réanimation est rapidement apparu comme étant le SDRA (9,11).

Pour toutes ces raisons, et dans un contexte international où la qualité de l'air devient une problématique centrale (12), étudier le lien entre SDRA et pollution de l'air est un sujet d'intérêt. Dans ce travail, nous réaliserons dans un premier temps une revue de la littérature rappelant les connaissances actuelles sur le lien entre SDRA et la pollution atmosphérique. Cette première partie a été l'objet d'une soumission pour publication scientifique et la version en anglais de l'étude est disponible en annexe 1.

Dans un second temps, une étude scientifique de cohorte rétrospective sera présentée. Celle-ci s'interroge sur le potentiel lien entre exposition aiguë aux polluants dans la région marseillaise et la morbi-mortalité du SDRA. Cette étude fera aussi l'objet d'une publication scientifique prochaine, la version en anglais de l'étude est disponible en annexe 2.

### RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE – Implication de l'exposition aux polluants atmosphériques dans l'incidence et la morbi-mortalité du syndrome de détresse respiratoire aiguë : une revue clinique

- Introduction

Au cours du 20<sup>e</sup> siècle, l'industrialisation et le trafic routier ont entraîné une augmentation significative de la concentration et de l'exposition aux polluants atmosphériques (3). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) (12) publie à intervalle régulier des recommandations concernant la qualité de l'air et la lutte contre les polluants atmosphériques. Dans le rapport de 2021, l'OMS estimait que plus de 10 % des habitants de la planète vivaient dans un endroit où les recommandations maximales en matière de qualité de l'air n'étaient pas respectées. Il a été prouvé que l'exposition aux polluants atmosphériques augmente l'incidence du cancer en favorisant l'inflammation chronique (13–15). L'exposition aux polluants atmosphériques affecte également l'espérance de vie et la mortalité liée au diabète, aux maladies cardiovasculaires, aux maladies respiratoires chroniques (16–18). Il existe moins de données concernant la capacité des polluants atmosphériques à favoriser les maladies aiguës graves. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est un syndrome clinique caractérisé par une hypoxémie sévère et une détresse respiratoire liée à un

œdème pulmonaire non cardiogénique nécessitant une admission en unité de réanimation et une ventilation mécanique invasive (19). Le SDRA est un syndrome, de fait conséquence de pathologies diverses telles que le sepsis, la pneumopathie infectieuse, le traumatisme sévère. La voie physiopathologique commune amenant au SDRA est une inflammation pulmonaire majeure. Il a été démontré que les polluants atmosphériques sont capables d'induire une inflammation pulmonaire et sont donc utilisés dans des modèles animaux imitant le SDRA (20). Certaines données suggèrent également que l'exposition chronique ou aiguë aux polluants atmosphériques pourrait augmenter la susceptibilité de développer un SDRA chez les patients à risque et pourrait affecter la morbi-mortalité secondaire au SDRA. Dans cette revue, nous examinerons notamment les études animales et cliniques relatives au rôle des polluants atmosphériques dans l'incidence et la sévérité du SDRA. Nous aborderons également les futurs domaines de recherche possibles sur ce sujet.

- Pollution atmosphérique et SDRA : deux problématiques majeures potentiellement liées ?

L'air que nous respirons est composé à 78 % d'azote (N) et à environ 21 % d'oxygène (O<sub>2</sub>) (21). Parmi les 1 % restants, une partie est composée de polluants atmosphériques. Ceux-ci peuvent être classés comme gaz, tels que le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), l'ozone (O<sub>3</sub>), le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), le monoxyde de carbone (CO) et le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), ou bien comme particules liquides ou solides, en suspension dans l'atmosphère : les particules fines (PF). Ces polluants atmosphériques sont issus de sources différentes, telles que les industries, les transports, les activités domestiques et l'agriculture. Le NO<sub>2</sub> est libéré lors de la combustion, la principale source d'émission étant les transports. L'O<sub>3</sub> est le résultat d'une interaction complexe entre les polluants primaires tels que le NO<sub>2</sub> et le rayonnement solaire. Par conséquent, les niveaux d'O<sub>3</sub> dépendent principalement de l'activité solaire et ne sont pas directement liés à l'activité industrielle ou de transport. Les particules fines (PF) sont classées en fonction de leur diamètre et séparées en trois catégories : moins de 0,1 µm (PF<sub>0.1</sub>), moins de 2,5 µm (PF<sub>2.5</sub>, qui comprend les PF<sub>0.1</sub>), moins de 10 µm (PF<sub>10</sub>, qui comprend les PF<sub>2.5</sub>) (22). Les PF constituent une catégorie hétérogène de



polluants atmosphériques, car elles regroupent des particules chimiquement différentes, telles que le carbone noir, le sable ou les poussières produites par les tempêtes. Les PF peuvent être des polluants primaires (c'est-à-dire des polluants produits directement) ou secondaires (résultant de l'interaction d'autres polluants atmosphériques). Il est difficile d'évaluer la cause principale de la production de particules fines. Cependant, la combustion de combustibles fossiles représentée par l'industrie mais aussi par les activités domestiques telles que le chauffage au bois sont des sources d'émission de PF dans nos pays. Pour les PF<sub>10</sub>, l'agriculture est également une cause d'émission. Les sources d'émission sont détaillées dans le tableau 1, compilant les résultats d'un récent rapport national français sur les sources de polluants atmosphériques primaires en 2019 (23).

Les polluants atmosphériques sont associés à la morbidité et/ou à la mortalité dans diverses pathologies. Dans une étude d'observation rétrospective réalisée aux États-Unis, Pope et al. (16) ont estimé qu'une diminution de 10 µg/m<sup>3</sup> des PF<sub>2.5</sub> pouvait être responsable d'une augmentation de l'espérance de vie de 0,61 an. Dans le cadre du vaste projet européen ELAPSE (17), les PF<sub>2.5</sub>, le NO<sub>2</sub> et le carbone noir ont été responsables d'une augmentation des taux de mortalité globale, mais aussi cardio-vasculaire, respiratoire et liée au diabète. Toutefois, cette dernière étude et d'autres (18) n'ont pas été en mesure d'identifier un seuil en dessous duquel l'exposition aux polluants atmosphériques pourrait être inoffensif.

Parmi les maladies respiratoires, le SDRA (6) représente un défi spécifique de prise en charge et de recherche. Bien que le SDRA puisse avoir différentes causes, citons par exemple le sepsis, la pneumopathie infectieuse ou le traumatisme sévère, la voie commune entre toutes les causes du SDRA étant la dysrégulation inflammatoire. Après une agression de l'hôte, une réponse inflammatoire inappropriée induit une accumulation de leucocytes pulmonaires et une dysrégulation de la coagulation conduisant à une augmentation de la perméabilité endothéliale et épithéliale (24). En 2014, dans l'enquête internationale LUNG SAFE (Large observational study to UNDERstand the Global impact of Severe Acute respiratory Failure) (7) le SDRA représentait 10,4 % de toutes les admissions en réanimation et 23,4 % des patients soumis à une

ventilation mécanique invasive. Le taux de mortalité en réanimation des patients présentant un SDRA varie de 34,9 à 46,1 % (7). Une récente étude nationale française a fait état d'une incidence brute de 24,6 pour 100 000 personnes-années et d'un taux de mortalité hospitalière de 51,2 % (25).

Des modèles animaux ont montré que l'exposition aux polluants atmosphériques peut induire des lésions alvéolaires et une inflammation vasculaire pulmonaire en déclenchant un stress oxydatif dans les cellules alvéolaires. Ceci favorise ainsi le recrutement de cellules inflammatoires et la production de cytokines (26,27).

Donc, dans des modèles animaux, l'exposition aiguë à de fortes concentrations de polluants atmosphériques est capable d'induire des lésions pulmonaires aiguës imitant le SDRA dans ses caractéristiques cliniques, radiologiques et histopathologiques. Dans un modèle murin, l'inhalation de déchets de forage, connus sous le nom de fumée blanche et principalement composés de chlorure de zinc, d'hexachlorétane, d'oxydes et de poussière de carbone, était capable d'induire un modèle typique de SDRA avec une relation dose-effet : la mortalité augmentant avec la dose d'exposition (28). Il a également été démontré qu'une exposition à 3 ppm d'O<sub>3</sub> chez le rat induisait un œdème alvéolaire, une hypoxémie et une diminution de la compliance pulmonaire (29). Dans cette dernière étude, la durée de l'exposition à l'O<sub>3</sub> était corrélée à la sévérité des lésions histopathologiques, jusqu'à l'apparition d'un SDRA complet. Leiphrakpam et al. (27,30) ont montré qu'il est possible d'induire un SDRA chez des rats exposés à une fumée composée de CO et de CO<sub>2</sub> mais aussi chez des porcs exposés à une fumée de bois de chêne, un modèle proche de l'utilisation et des habitudes humaines à l'intérieur et autour de leur habitat. Il est important de souligner que dans ces études, les modèles d'exposition aiguë au SDRA ont été obtenus en utilisant des doses élevées de polluants atmosphériques. Cependant, l'exposition chronique ou l'exposition à des doses plus faibles n'ont pas été étudiées dans ce contexte.

Outre les facteurs de risque déclencheurs du SDRA, il a été démontré que divers facteurs augmentent la susceptibilité de développer un SDRA chez les patients à risque (31), tels que l'exposition chronique à l'alcool (32), les caractéristiques du groupe sanguin (33) ou les facteurs génétiques (34,35). Une question essentielle réside donc dans le lien entre exposition aux polluants

atmosphériques et d'une part l'incidence et d'autre part la morbi-mortalité du SDRA.

- Effets de l'exposition aux polluants atmosphériques sur l'incidence du SDRA chez l'humain

Il n'existe pas de définition consensuelle de l'exposition chronique ou aiguë aux polluants atmosphériques. Dans la littérature, selon les études, une exposition est considérée comme chronique si elle a duré de 6 mois (36) à 5 ans (37,38). L'exposition aiguë est considérée comme allant de 1 jour à 6 semaines dans la littérature (38,39).

- Exposition chronique

Plusieurs études ont suggéré que l'exposition chronique aux polluants atmosphériques augmente l'incidence du SDRA chez les patients admis en réanimation (tableau 2). La plupart d'entre elles ont été menées aux États-Unis. Ware et al. (37) ont étudié 1558 patients présentant des facteurs de risque de SDRA et admis en soins intensifs dans plusieurs États du centre des États-Unis. Les mesures quotidiennes de  $PF_{2.5}$ ,  $PF_{10}$ ,  $NO_2$ ,  $O_3$  et  $SO_2$ , ont été obtenues auprès de l'Environmental Protection Agency's Aerometric Information Retrieval System. Les adresses des patients ont été géocodées et les distances par rapport à tous les moniteurs ont été calculées. Les expositions quotidiennes aux polluants ont été estimées par la moyenne pondérée de l'inverse du carré de la distance des niveaux quotidiens des moniteurs situés dans un rayon de 50 km. L'exposition à long terme sur trois ans a été estimée en utilisant les niveaux moyens de polluants pour la période de trois ans précédant l'admission en soins intensifs. L'incidence du SDRA augmentait avec l'exposition à l' $O_3$ , passant de 28 % dans le quartile d'exposition le plus faible à 32, 40 et 42 % dans les deuxième, troisième et quatrième quartiles. La corrélation entre l'exposition à l' $O_3$  et l'incidence du SDRA était la plus forte chez les patients traumatisés sévères, qui représentaient 30 % de cette cohorte. Les auteurs ont également constaté que l'exposition au  $NO_2$  était corrélée à l'incidence du SDRA dans le modèle mono-polluant avec  $NO_2$ , mais pas dans le modèle bi-polluant avec inclusion de l' $O_3$ . Chimiquement, les niveaux de  $NO_2$  et d' $O_3$  sont inversement corrélés, en effet le  $NO_2$  interagit avec d'autres polluants atmosphériques et les radiations

solaires, propageant l'O<sub>3</sub>, expliquant cette non-significativité dans le modèle bi-polluant. L'étude de l'O<sub>3</sub> est donc difficile et l'interprétation doit être faite avec prudence.

Reilly et al. (38) ont étudié 996 patients ayant présenté un traumatisme sévère, dont 24 % ont développé un SDRA et ont été admis dans une unité de soins intensifs en Pennsylvanie entre 2005 et 2015. La région de l'étude est plus urbanisée que celle explorée dans l'étude de Ware et al.(37), ce qui peut, au moins en partie, expliquer des niveaux de NO<sub>2</sub> plus élevés et des niveaux d'O<sub>3</sub> plus faibles. Les résultats ont notamment été ajustés sur le mois d'enrôlement, les habitudes toxiques (consommation d'alcool et antécédents de tabagisme), le type de traumatisme, la quantité de produits sanguins labiles totale transfusée en soins intensifs, la contusion pulmonaire comme cause de SDRA, et les caractéristiques socio-économiques. Dans cette étude, les expositions à long terme (3 ans) à l'O<sub>3</sub>, au NO<sub>2</sub>, au SO<sub>2</sub>, au CO et aux PF<sub>2,5</sub> ont été significativement associées à la survenue d'un SDRA. Ces résultats sont restés cohérents après plusieurs analyses de sensibilité.

Rhee et al. (36) ont évalué l'incidence du SDRA parmi les bénéficiaires américains de Medicare âgés de 65 ans ou plus, de 2000 à 2012 aux États-Unis. Les niveaux moyens d'exposition de ces patients aux PF<sub>2,5</sub> et à l'O<sub>3</sub> pendant l'été de la même année ont été déterminés à partir de leur adresse. Les auteurs ont distingué trois étiologies du SDRA, à savoir les traumatismes sévères, la pneumopathie infectieuse et le sepsis. Dans les modèles mono-polluant, ajustés sur les facteurs socio-économiques et démographiques et un estimateur du tabagisme, une exposition accrue à l'O<sub>3</sub> au cours de l'année était bien corrélée à une incidence accrue de SDRA dans le sous-groupe des patients ayant subi un traumatisme sévère. Toutefois, l'association entre les PF<sub>2,5</sub> et le SDRA chez les patients ayant subi un traumatisme grave n'était pas significative. Il est intéressant de noter que l'augmentation des PF<sub>2,5</sub> était largement corrélée à l'augmentation de l'incidence du SDRA en cas de sepsis, un peu moins en cas de pneumopathie infectieuse et n'était plus corrélée au SDRA dans le sous-groupe des patients ayant subi un traumatisme sévère.

Dans une récente étude de cohorte rétrospective, Gutman et al. (40) ont étudié l'exposition chronique aux PF<sub>2,5</sub>, PF<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> et l'incidence du SDRA dans la

région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, représentant 5 millions d'habitants en 2020 et étant la troisième région pour la densité de population en France métropolitaine. Cette région européenne est caractérisée par des niveaux de PF et de NO<sub>2</sub> inférieurs à ceux des études américaines (37,38), de part une industrialisation moindre. Par conséquent, les niveaux d'O<sub>3</sub> étaient plus élevés. Dans cette étude, une augmentation des PF<sub>2.5</sub> et des PF<sub>10</sub> d'un écart-type (soit 0,7 et 2,9 µg/m<sup>3</sup>) sur une année était responsable d'une augmentation du taux d'incidence du SDRA de respectivement 1,207 (1,145;1,390) et 1,168 (1,083;1,259), toutes étiologies du SDRA confondues. Les résultats étaient cohérents pour une exposition moyenne de 3 ans et de 2 ans. Pour le NO<sub>2</sub>, les résultats n'étaient pas cohérents avec seulement des expositions chroniques de 1 et 2 ans liées à l'incidence du SDRA. L'exposition chronique à l'O<sub>3</sub> n'avait pas été associée à l'incidence du SDRA. Cependant, les traumatismes graves ne représentaient que 3,9 % des étiologies de SDRA.

Les résultats de ces études suggèrent que certains polluants atmosphériques augmentent la susceptibilité au SDRA chez les patients présentant des facteurs de risque. En outre, leur impact sur l'incidence du SDRA pourrait être différent selon l'étiologie de celui-ci.

- Exposition aiguë

Quelques cas de SDRA survenant après une forte exposition aiguë à des polluants ont été rapportés (41). Dans la Penn Trauma Cohort (38), l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques au cours des trois jours précédant un traumatisme grave n'a pas été associée à l'incidence de SDRA. Ces résultats étaient identiques pour les PF<sub>2,5</sub>, le NO<sub>2</sub>, l'O<sub>3</sub> ou le CO. Cependant, une association non linéaire a été trouvée pour le SO<sub>2</sub>. En Chine, Lin et al. (39) ont étudié l'exposition aux polluants atmosphériques et l'incidence du SDRA à Guangzhou, la troisième plus grande ville de Chine, caractérisée par des niveaux très élevés de polluants atmosphériques aigus. Ils ont étudié différents laps de temps pour caractériser l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques, jusqu'à cinq jours avant l'admission. Ils ont étudié à la fois la moyenne de l'exposition cumulée sur t jours aux polluants atmosphériques avant l'admission (c'est-à-dire la moyenne du jour 0 au jour -t) et l'exposition aux polluants atmosphériques lors de l'unique "t" jour avant l'admission (ci-après exprimé comme le décalage t). La

moyenne de l'exposition aux PF<sub>1</sub>, PF<sub>2,5</sub> et PF<sub>10</sub> sur les jours 0 à 1 et 0 à 3 était corrélée avec l'incidence du SDRA, mais pas la moyenne de l'exposition sur les jours 0 à 5. Ils ont également constaté une corrélation significative avec l'exposition au décalage 0 et au décalage 1, mais pas avec les expositions aux décalages 2, 3, 4 et 5 jours. L'interprétation de ce type de données est complexe, mais les résultats sont en faveur d'un effet aigu et rapide des PF<sub>1</sub>, PF<sub>2,5</sub> et PF<sub>10</sub> sur l'incidence du SDRA. Néanmoins, les niveaux élevés de polluants dans cette étude sont bien supérieurs aux lignes directrices de l'OMS, ce qui limite la généralisation des résultats à d'autres pays, moins exposés à de tels niveaux de polluants. Les standards OMS ainsi que les différents niveaux de pollution atmosphérique dans les études relatives à l'exposition aiguë sont présentées dans le tableau 3.

- Exposition aux polluants atmosphériques et mortalité due au SDRA

Rush et al. (42) ont mené en 2000 une étude observationnelle rétrospective nationale concernant l'exposition à l'O<sub>3</sub> et aux PF<sub>2,5</sub> et la mortalité hospitalière chez les patients atteints de SDRA. Ils ont recueilli tous les cas déclarés de SDRA aux États-Unis, en utilisant le National Inpatient Sample, et ont établi une corrélation entre l'exposition à l'O<sub>3</sub> dans les villes et la mortalité. Ils ont comparé les 15 villes présentant les niveaux de polluants atmosphériques les plus élevés et les 15 villes présentant les niveaux les plus faibles aux États-Unis. Les patients traités dans des zones très polluées présentaient des taux de mortalité associés au SDRA plus élevés (rapport de cotes de 1,13 [1,09 ; 1,16]) après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, d'un indice de comorbidité et de la mise en place d'une épuration extra-rénale. Cette étude nationale est la plus importante réalisée dans un pays occidental. Toutefois, sa principale limite réside dans l'utilisation en tant que substitut à l'exposition individuelle de chaque patient du niveau de polluant atmosphérique dans le comté de l'hôpital traitant. Bien que la surface médiane d'un comté américain soit d'environ 1600 kilomètres carrés (43), cette surface varie énormément à travers les États-Unis : les États de l'ouest et du sud ont des comtés plus vastes. Par exemple, le plus grand comté (à l'exclusion du territoire de l'Alaska) est le comté de San Bernardino en Californie, avec un territoire de 51 947 kilomètres carrés, tandis que le plus petit comté a une superficie d'environ 5 177 mètres carrés. Rush et al. (42) n'ont pas été en

mesure de différencier l'exposition aux polluants atmosphériques pour deux patients résidants dans le même comté, indépendamment de la taille de celui-ci. Un patient rural ne quittant jamais la campagne et un patient urbain vivant et travaillant dans une ville très polluée ont donc été considérés, s'ils étaient traités dans le même hôpital, comme ayant la même exposition aux polluants atmosphériques. Dans l'étude française précédemment citée (40), une exposition chronique accrue aux  $PF_{2,5}$  était également associée à une augmentation de la mortalité à 90 jours des patients atteints de SDRA. À notre connaissance, il s'agit de la première étude européenne sur ce sujet, avec plusieurs limites telles que la conception rétrospective et l'absence de certains paramètres d'ajustement comme l'obésité et l'exposition à la fumée de cigarette.

Pour résumer la répartition géographique des études concernant l'exposition aiguë et chronique aux polluants atmosphériques et le SDRA, nous avons réalisé la figure 1.

Parmi les étiologies du SDRA, la pneumopathie infectieuse est la principale étiologie. Dans le cadre de l'étude de la pandémie de COVID-19, Ho et al (44) ont étudié le taux de progression du virus en fonction de l'exposition aux polluants atmosphériques dans les deux premières régions concernées en Europe, à savoir la Lombardie et la Vénétie en Italie. Cette étude s'est concentrée sur l'incidence du COVID-19 mais aussi sur la mortalité. Dans cette étude rétrospective, l'exposition aiguë au  $NO_2$  et au  $SO_2$  était corrélée à une mortalité accrue chez les patients présentant une pneumopathie COVID-19.

- Priorités suggérées pour la recherche future

La relation entre l'exposition aux polluants atmosphériques et l'incidence et la sévérité du SDRA mérite d'être étudiée en profondeur. Tout d'abord, le SDRA étant un syndrome causé par de multiples facteurs de risque, il est possible que différents types de polluants à différents niveaux influencent différemment chaque sous-population du SDRA, tel que les patients victimes de traumatismes sévères, de sepsis ou de pneumopathie infectieuse. Si l'exposition chronique à l' $O_3$  semble augmenter l'incidence du SDRA chez les patients souffrant de traumatismes sévères, d'autres études prospectives incluant des patients atteints

de sepsis et de pneumopathie infectieuse font défaut. Deuxièmement, la plupart des études ont utilisé des stations de surveillance des niveaux de polluants atmosphériques. Dans les études les plus précises, l'emplacement exact du domicile du patient est disponible mais, à notre connaissance, aucune étude prospective ou rétrospective n'a été en mesure d'identifier précisément l'exposition de chaque patient. Le meilleur modèle serait de placer des moniteurs personnels (45) sur les patients, ce qui ne semble pas possible dans les grandes études prospectives sur le SDRA. Une autre solution consisterait à surveiller l'exposition exacte de chaque patient, en étudiant la durée du séjour dans chaque activité (travail, loisirs, domicile...) et l'exposition moyenne à chaque polluant atmosphérique dans ces activités. Nous devrions également étudier plus précisément les habitudes de travail, en particulier pour les particules fines et le risque d'exposition au travail (poussière, activités de forage...) et l'exposition à domicile en fonction du moyen de chauffage. En ce qui concerne l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques, des facteurs tels que l'humidité, la température et la pression atmosphérique (45) peuvent influencer le niveau effectif d'exposition aux polluants atmosphériques. L'absence de preuve d'un lien entre l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques et le SDRA est peut-être également due à notre incapacité à déterminer le niveau d'exposition aux polluants pour chaque patient. Troisièmement, à notre connaissance, aucun indicateur validé multi-polluants n'a été évalué pour les maladies respiratoires dont le SDRA. Comme dans d'autres domaines de multi-exposition, les études portant sur des modèles mono-polluants pourraient ne pas être en mesure d'identifier les véritables facteurs de risque liés aux polluants atmosphériques. Ce point majeur doit être investigué, en effet ce manque pourrait expliquer, au moins en partie, l'incapacité à établir une relation solide entre le SDRA et l'exposition aux polluants atmosphériques.

- Conclusion

L'exposition chronique à divers polluants atmosphériques pourrait augmenter l'incidence du SDRA et modifier probablement la morbi-mortalité du SDRA. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les relations entre l'incidence du SDRA, sa mortalité et l'exposition aiguë/chronique aux polluants atmosphériques. En effet, en raison de la prévalence du SDRA,



l'exposition aux polluants atmosphériques peut avoir un impact important et constituer un problème majeur de santé publique.

## ETUDE DE COHORTE - L'exposition aigue et chronique aux polluants atmosphériques est-elle responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité dans le SDRA lié au COVID-19 ?

- Introduction

Dans une étude prospective multinationale multicentrique réalisée en 2016 (7), le SDRA représentait 10,4 % des patients de soins intensifs et 23,4 % des patients bénéficiant d'une ventilation mécanique invasive en réanimation, la pneumopathie infectieuse étant le principal facteur de risque de SDRA (1). Selon la sévérité du SDRA, le taux de mortalité lié varie entre 35 et 51 % (7,25).

Les polluants atmosphériques (particules fines inférieures à 2,5 ou 10  $\mu\text{m}/\text{m}^3$  [PF<sub>2,5</sub> et PF<sub>10</sub> respectivement], dioxyde d'azote [NO<sub>2</sub>], ozone [O<sub>3</sub>]) sont responsables d'irritation des voies aériennes inférieures (46). Des études récentes ont montré que ces polluants atmosphériques sont aussi responsables d'une augmentation de l'incidence des maladies respiratoires (47–49), y compris du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (37,38). La plupart des études se sont concentrées sur l'exposition aux polluants atmosphériques et l'incidence du SDRA (37,38,40). La relation entre la mortalité du SDRA et les polluants atmosphériques est moins bien connue. Aucune étude n'associe actuellement l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques à une augmentation de la mortalité chez les patients atteints de SDRA. Des études antérieures ont suggéré que seule l'exposition chronique aux polluants atmosphériques serait responsable d'une surmortalité chez les patients atteints de SDRA (40,42).

Le 12 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'état de pandémie concernant le virus SARS-COV2 responsable de la pathologie COVID-19 (12). La principale cause d'entrée en réanimation dans le COVID-19 s'est rapidement révélée être le SDRA (11), nécessitant une ventilation mécanique invasive pour les formes les plus sévères. En raison de la morbi-mortalité élevée et des places hospitalières limitées en soins conventionnels et en soins intensifs, le gouvernement français a confiné la population française sur 3 périodes distinctes en 2020 et 2021 (50,51). Par conséquent, de multiples variations dans les niveaux de polluants ont été constatées (52–54). Ces

variations dans le niveau d'exposition aux polluants n'ont pas été homogènes, entre autre en fonction de leur source de production respective.

L'utilisation de cette période restreinte pour étudier un facteur de risque unique de SDRA (pneumonie communautaire liée au COVID-19) est une chance unique d'étudier la morbi-mortalité dans le SDRA à des niveaux variables d'exposition aux polluants atmosphériques.

Notre hypothèse de recherche est que le nombre de jours de vie sans ventilation mécanique chez les patients atteints de SDRA dû au COVID-19 n'est pas lié à une exposition aiguë (une semaine) aux polluants atmosphériques (principalement les  $PF_{2.5}$ ).

Notre hypothèse secondaire est que l'exposition chronique (un an) aux polluants atmosphériques ( $PF_{2.5}$ ,  $PF_{10}$ ,  $NO_2$ ) diminue le nombre de jours de vie sans ventilation mécanique chez les patients atteints de SDRA dû au COVID-19.

- Méthodes

- Conception de l'étude et sources de données

Cette étude de cohorte rétrospective a été menée dans les 7 unités de soins intensifs pour adultes d'un hôpital universitaire en France : l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Tous les patients hospitalisés entre le 10 mars 2020 et le 8 mars 2022 dans une unité de soins intensifs pour un SDRA (code J80 de la classification statistique internationale des maladies CIM-10) dû à une infection à COVID-19 (codes CIM-10 U0710,U0711,U0712,U0714,U0715) et nécessitant une ventilation mécanique invasive (code 'GLLD004', 'GLLD007', 'GLLD008', 'GLLD015' dans la classification commune des actes médicaux (CCAM) française) ont été inclus.

Pour identifier ces patients, nous avons d'abord utilisé la base de données interne du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Le PMSI est la base de données hospitalière française, dans laquelle des données administratives et médicales sont systématiquement collectées pour tous les patients admis dans les établissements de soins hospitaliers. La base de données PMSI dispose d'un système de codage avec une définition stricte de chaque variable pour tous les hôpitaux français. Un sous-ensemble de dossiers est régulièrement audité afin d'éviter les erreurs de codage. Par conséquent,

nous avons utilisé cette base de données pour identifier les patients ayant des codes spécifiques de COVID-19, de ventilation mécanique et de SDRA tels que déjà définis.

- Critères d'exclusion

Les patients n'ayant pas d'adresse fiable ont été exclus en raison de l'impossibilité d'établir un géocodage et donc d'établir un lien avec les mesures de pollution. Les patients ayant moins de 4 jours de données sur les polluants atmosphériques dans les 7 derniers jours avant l'hospitalisation ont également été exclus. En ce qui concerne les patients ayant effectué plus d'un séjour en unité de soins intensifs pour COVID-19 et SDRA, nous n'avons analysé que le premier séjour en unité de soins intensifs.

Une fois ces patients identifiés, nous avons utilisé le système interne d'enregistrement des dossiers des patients de l'AP-HM pour collecter les informations nécessaires à notre analyse. Dans chaque réanimation, dans le cadre d'une démarche institutionnelle, les patients et leurs familles sont informés de l'existence d'études rétrospectives sur les données de santé. Il est possible pour le patient ou ses proches de s'opposer à tout moment à la collecte de ces données. Cette étude a été déclarée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) (enregistrement # 22-045 COVID-poll).

- Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le nombre de jours sans ventilation au jour 28 (VFD28 pour « ventilator free days ») (55,56), c'est-à-dire le nombre de jours en vie et sans ventilation mécanique invasive au jour 28. Seul le sevrage définitif de la ventilation mécanique a été pris en compte.

Le principal résultat secondaire était la mortalité à 28 jours.

- Mesures de l'exposition aux polluants atmosphériques

Les données ont été fournies par AtmoSud, une agence du réseau français de surveillance de la qualité de l'air. Les polluants atmosphériques surveillés étaient les PF<sub>2.5</sub>, les PF<sub>10</sub> NO<sub>2</sub> et l'O<sub>3</sub>. Les polluants ont été estimés chaque jour à l'aide

d'une méthode à haute résolution (AZUR). Dans cette méthode (57), les concentrations journalières à fine échelle sont calculées à partir d'un modèle statistique basé sur les cartes annuelles donnant la variabilité spatiale des phénomènes de pollution. L'aspect temporel est calculé par interpolation à partir de l'assimilation des données observées par le réseau de stations de mesure. La méthode AZUR permet de différencier dans un rayon de 25 mètres l'exposition exacte des patients (estimée par leur lieu d'habitation). Les concentrations journalières maximales de NO<sub>2</sub> et d'O<sub>3</sub>, les concentrations moyennes de PF<sub>2,5</sub> et de PF<sub>10</sub> ont été mesurées pour chaque patient.

L'exposition aiguë a été définie pour chaque patient comme l'exposition moyenne des 7 derniers jours avant l'admission à l'hôpital.

L'exposition chronique aux polluants atmosphériques a été définie comme l'exposition de chaque patient estimé à partir de son lieu d'habitation précis. Les concentrations de NO<sub>2</sub>, de PF<sub>2,5</sub> et de PF<sub>10</sub> ont été exprimées en concentrations moyennes annuelles en microgrammes par mètre cube d'air (µg/m<sup>3</sup>). Conformément à la norme de l'OMS(12), l'O<sub>3</sub> a été mesuré en tant que pic saisonnier d'O<sub>3</sub>, c'est-à-dire l'O<sub>3</sub> moyen dans l'après-midi pendant la saison chaude.

- Données collectées

Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et hospitalières suivantes ont été recueillies : âge, sexe (homme, femme), indice de défavorisation sociale (plus favorisé, favorisé, défavorisé, plus défavorisé) (58), caractéristiques morphologiques (poids, taille), hospitalisation antérieure au cours de l'année précédente (oui/non), Index de Gravité Simplifié (score IGS II, basé sur une échelle de 0 à 163, un score plus élevé indiquant une plus grande sévérité de la maladie) (59), source d'admission (domicile, services d'urgence, autres services), traitement anti-COVID-19 (i. e. Dexaméthasone et Tocilizumab), indice de comorbidité modifié de Charlson (60,61), habitudes toxiques (antécédents de tabagisme, surconsommation d'alcool), l'état immunitaire (cancer actif, immunodéficience iatrogène, virus de l'immunodéficience humaine, greffe de moelle osseuse, greffe d'organe solide, asplénisme), les facteurs de risque cardio-vasculaires, les maladies respiratoires chroniques (emphysème, maladie

pulmonaire obstructive chronique, asthme, apnée obstructive du sommeil), les maladies rénales chroniques.

L'indice de masse corporelle a été classé comme suit : faible (moins de 18 kg/m<sup>2</sup>), normal (entre 18 et 25 kg/m<sup>2</sup>), surpoids (entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>), obésité de grade 1 (entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>), obésité de grade 2 (entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup>), obésité de grade 3 (plus de 40 kg/m<sup>2</sup>).

- Calcul du nombre de sujets nécessaires

En faisant l'hypothèse que le nombre de VFD28 entre le haut et le bas niveau d'exposition était nul, que l'écart-type des VFD28 était égal à 10, nous avons défini une marge d'équivalence égale à 3. Avec ces hypothèses et avec une erreur alpha égale à 5%, une puissance statistique égale à 90%, il était nécessaire d'inclure 484 patients pour conclure que le nombre de VFD28 était équivalent entre les groupes ou alternativement pour détecter une différence statistique au moins égale à 3 jours.

- Analyses statistiques

La première étape de l'analyse était descriptive. Ensuite, les VFD28 ont été analysés en fonction des différents niveaux de pollution (haut ou bas niveau). Comme recommandé (55), la VFD28 étant un paramètre composite avec deux facteurs (survie/décès et durée de ventilation mécanique invasive), une analyse des risques compétitifs (régression de Fine et Gray) a été utilisée pour analyser ce résultat. Il s'agit d'une analyse de survie d'un patient extubé vivant avec la mortalité comme événement compétitif. Cette analyse permet de déterminer si la pollution atmosphérique a un effet sur le délai d'extubation en considérant la mortalité comme un événement concurrent. Les résultats sont présentés sous la forme de Sub-Hazard-Ratio (SHR) et de leur intervalle de confiance à 95 %.

L'analyse secondaire concernait le VFD28 chez les patients survivants. Du fait d'un excès de valeurs 0 malgré la prise en compte des survivants (c.-à-d. les patients qui recevaient encore une ventilation mécanique invasive au 28<sup>ème</sup> jour), des modèles de régression ZINB (Zero Inflated Negative Binomial) ont été utilisés pour comparer le VFD28 en fonction des niveaux de polluants atmosphériques. Ce modèle ZINB permet de prendre en compte l'excès de valeurs 0, en procédant en deux étapes : tout d'abord, un modèle logit est généré pour les cas "zéro"

décrits ci-dessus (estimateur du modèle zéro), prédisant si un patient aura ou non un jour sans ventilation. Ensuite, un modèle binomial négatif est généré pour prédire le nombre de jours sans ventilateur pour les patients qui ne sont pas des zéros certains (estimateurs du modèle non zéro). Une analyse de régression logistique a été utilisée pour analyser la mortalité à 28 jours.

Pour ces trois analyses (Fine et Gray pour la VFD28 chez tous les patients, régression logistique pour la mortalité à 28 jours chez tous les patients, ZINB pour la VFD28 chez les survivants), nous avons d'abord effectué des analyses univariées, puis nous avons ajusté sur les facteurs de confusion potentiels : âge, sexe, antécédents de tabagisme, score IGS II, saison, année, indice de masse corporelle (IMC), immunodépression. En raison de l'interaction entre le NO<sub>2</sub> et l'O<sub>3</sub>, nous avons utilisé un modèle bi-polluant pour ces deux polluants (9).

Pour différencier un groupe faiblement exposé aux polluants atmosphériques d'un groupe fortement exposé aux polluants, nous avons utilisé une approximation de la médiane de chaque polluant atmosphérique comme seuil entre les deux groupes.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SAS 9.4.

- Résultats de l'étude

- Population étudiée

Au cours de la période d'étude, 948 adultes ont été admis en réanimation pour un SDRA suite à une pneumonie COVID-19 et ont nécessité une ventilation mécanique invasive (Figure 2). Trois patients ont été exclus pour cause de codage erroné après lecture du dossier médical. Finalement, 747 patients ont été inclus dans l'étude après l'exclusion de 173 patients pour cause de données manquantes sur les polluants atmosphériques.

- Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 4. Plus de deux tiers des patients étaient des hommes. La majorité des patients présentaient des comorbidités et plus de 70 % étaient en surpoids ou obèses. Au total, 88 % des patients ont reçu de la dexaméthasone. La mortalité au 28<sup>ème</sup> jour était de 24,6 %.

- Association entre l'exposition aux polluants atmosphériques et la morbi-mortalité

Les seuils étaient respectivement pour les  $PF_{2,5}$ ,  $PF_{10}$ ,  $NO_2$  et  $O_3$  de  $\geq 11,00$ ,  $\geq 19,00$ ,  $\geq 42,00$  et  $\geq 89,00$  dans l'analyse de l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques. Pour l'analyse de l'exposition chronique aux polluants atmosphériques, les seuils étaient respectivement  $\geq 10,00$ ,  $\geq 18,00$ ,  $\geq 18,00$  et  $\geq 100,00$ .

Les deux modèles univariés concernant la VFD28 et la mortalité à 28 jours en fonction des expositions aux polluants atmosphériques sont présentés dans le tableau 5. Les expositions aiguës et chroniques aux polluants atmosphériques sont exprimées en fonction de leur seuil correspondant. Le VFD28 analysé par régression de Cox (risque compétitif selon Fine and Grey) ne diffère pas en fonction de l'exposition aux polluants atmosphériques aigus pour aucun des polluants (Figure 3). Aucune association entre la pollution et la mortalité à 28 jours ni avec la VFD28 pour les survivants n'a été trouvée pour aucun des polluants et pour les analyses univariées et multivariées (Tableau 6 et 7). Les autres facteurs utilisés dans le modèle multivarié sont présentés en univarié en annexe : Tableaux S1, S2 et S3.

- Discussion

Dans cette analyse rétrospective, nous avons rapporté que la morbi-mortalité causée par le SDRA lié à COVID-19 n'est pas significativement liée à l'exposition aiguë ou chronique aux polluants atmosphériques à des niveaux modérés de polluants atmosphériques.

Notre population était une population d'Europe de l'Ouest caractérisée par une faible exposition aux polluants atmosphériques. Concernant l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques, la population présentait des niveaux élevés de  $NO_2$  ( $44,87 \mu g/m^3$ ) par rapport aux lignes directrices de l'OMS pour 2021 ( $25 \mu g/m^3$ ), mais relativement faible en comparaison des pays nord-américains et de la Chine (tableau 3). Le niveau de  $PF_{2,5}$  ( $11,4 \mu g/m^3$ ) était similaire à la seule étude nord-américaine ( $12,2 \mu g/m^3$ ) (38) et beaucoup plus bas que la seule étude chinoise (39) sur le sujet (environ  $50 \mu g/m^3$ ).



Les niveaux moyens d'exposition chronique aux polluants atmosphériques étaient similaires à l'étude française précédente (40) mais plus faibles pour les PF et le NO<sub>2</sub> que dans les études nord-américaines (36–38). La valeur chronique moyenne des PF<sub>2.5</sub>, PF<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> et O<sub>3</sub> était respectivement de 9,37 µg/m<sup>3</sup>, 17,92 µg/m<sup>3</sup>, 19,65 µg/m<sup>3</sup> et 100,79, ce qui reste supérieur aux lignes directrices correspondantes de l'OMS pour 2021 (12). A noter que dans les deux études prospectives américaines (37,38), seuls les traumatismes sévères étaient liés à l'exposition chronique aux polluants atmosphériques à l'O<sub>3</sub>.

Dans notre étude, nous avons inclus une étiologie unique de SDRA, la plus fréquente étant la pneumopathie infectieuse. Cette étiologie spécifique du SDRA, avec un seul agent infectieux, nous a permis d'étudier une cause homogène de SDRA. Dans l'étude internationale LUNGsafe (7), la pneumopathie infectieuse était la première cause de SDRA, représentant 59,4% des étiologies de SDRA, contre 16,0% pour le sepsis et 4,2% pour les traumatismes sévères. A notre niveau d'exposition aux polluants atmosphériques, notre étude suggère que ni l'exposition aiguë, ni l'exposition chronique aux polluants atmosphériques n'est un facteur de susceptibilité à la morbi-mortalité du SDRA.

Notre étude présente plusieurs forces : nous avons pu accéder au dossier médical patient et avons donc pu ajuster un certain nombre de facteurs de risque tels que les antécédents de tabagisme, l'indice de masse corporelle et l'adresse exacte du domicile. Nous avons pu saisir l'exposition aiguë et chronique aux polluants dans une région urbanisée de France. Du fait de la connaissance exacte du domicile du patient, une estimation précise de l'exposition aux polluants atmosphériques était réalisée. La pandémie COVID-19 a aussi permis le recrutement important d'un nombre homogène de SDRA du pneumoapthie infectieuse communautaire.

Une des limites de notre étude concerne son caractère rétrospectif, certaines caractéristiques n'ayant pas été consignées dans les dossiers. Nous ne disposons pas de détails sur l'activité professionnelle (forage, transport, exposition aux particules fines) et les loisirs des patients. La principale limite de notre étude est l'exposition relativement faible et homogène aux polluants atmosphériques malgré les périodes de confinement. Il est possible que les patients fortement exposés aux polluants atmosphériques aient un surrisque de

SDRA sévère et potentiellement mortel. Cependant, les niveaux homogènes d'exposition aux polluants atmosphériques ne nous permettent pas d'exposer ce phénomène dans notre population avec peu d'expositions très hautes.

Notre travail suggère que le contrôle d'un faible niveau de polluants atmosphériques est souhaitable et peut prévenir la morbi-mortalité dans le SDRA lié à la pneumopathie infectieuse. Cependant, des niveaux de polluants atmosphériques faibles ne permettent pas de contrôler l'incidence du SDRA qui semble être liée à l'exposition chronique aux polluants atmosphériques dans d'autres études (36,40). Néanmoins, en ce qui concerne l'exposition chronique aux polluants atmosphériques, des niveaux élevés d'O<sub>3</sub> peuvent augmenter l'incidence du SDRA et la mortalité chez les patients ayant subi un traumatisme grave (36–38). En outre, nos résultats ne sont pas généralisables à tous les niveaux d'exposition aux polluants atmosphériques. Avec une exposition aux PF plus de trois fois supérieure à celle de notre pays (39), la Chine et d'autres pays au niveau d'exposition supérieur représentent une clé pour comprendre le lien potentiel entre le SDRA et l'exposition aux polluants atmosphériques. Il est très probable que l'effet ne soit pas homogène et que les niveaux de polluants atmosphériques dans d'autres pays puissent affecter l'incidence et la mortalité du SDRA.

## TABLES ET FIGURES

**Tableau 1** - Sources d'émission de polluants atmosphériques, d'après le rapport Citepa, France (23)

Air polluant	Transport	Industry : manufacture	Industry : Energy	Domestic activity	Agriculture	Nature	Secondary pollutant
PM <sub>2.5</sub>	++	++	-	++++	+	NA	yes
PM <sub>10</sub>	++	+++	-	+++	+++	NA	yes
NO <sub>2</sub>	++++	+	+	+	+	-	no
O <sub>3</sub>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	yes
SO <sub>2</sub>	±	++++	+++	+	-	-	no
CO	+	+++	±	++++	+	-	no
CO <sub>2</sub>	++++	++	+	++	±	-	no

Résultats moyens pour le territoire français en 2019, en pourcentage de l'émission française. - : < 1 % ; ± : < 5 % ; + : 5 à 15 % ; ++ : 15 à 25 % ; +++ : 25 à 35 % ; ++++ : > 35 %.

Abréviations : Nature fait référence à l'érosion des sols, aux pollens, aux feux de biomasse, aux éruptions volcaniques, aux sables poussiéreux, etc. ; NA : pas de valeur disponible, mais, selon le site et les conditions atmosphériques, il peut s'agir d'un facteur transitoire important ; NC : non concerné.

**Tableau 2** - Concentration des polluants atmosphériques dans les études concernant le rôle de l'exposition chronique sur l'incidence du SDRA

	lag	PM <sub>2.5</sub>	PM <sub>10</sub>	NO <sub>2</sub>		O <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>	CO
	years	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	ppb	ppb	ppb	mg/m <sup>3</sup>
Ware* 2016 (37) USA	1, 3, 5	13.2		29.0 <sup>x</sup>	15.4	51.5	2.7	0.68
Reilly* 2018 (38) USA	1, 2, 3	12.2		34.0 <sup>x</sup>	18.1	47.1	3.6	0.28
Rhee ° 2019 (36) USA	0.5	10.8				39.1		
Gutman° 2022 (40) France	1, 2, 3	9.1	19.6	13.1	7.0 <sup>x</sup>	62.9 <sup>x</sup>		
WHO STANDARD		5	15	10	5.3	30.6 <sup>x</sup>	NA	NA

*Exprimé en moyenne ; \* Exprimé en médiane ; x Représente une conversion utilisée pour comparer les unités entre les études. Les formules pour les polluants atmosphériques ont été utilisées en supposant une température de 25°C et une pression atmosphérique de 1013 hPa. Abréviations : PM<sub>2.5</sub> : Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm ; PM<sub>10</sub> : Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm ; NO<sub>2</sub> : Dioxyde d'azote ; O<sub>3</sub> : Ozone, SO<sub>2</sub> : dioxyde de soufre ; CO : Monoxyde de carbone ; ppb : partie par milliard ; ppm : partie par million. La norme de l'OMS fait référence aux lignes directrices de la mise à jour 2021 des lignes directrices de l'OMS relatives à la qualité de l'air. Les valeurs annuelles sont rapportées sur ces lignes directrices, à l'exception de l'O<sub>3</sub> pour lequel la haute saison est rapportée. Il n'existe pas de lignes directrices sur la qualité de l'air pour l'exposition chronique au SO<sub>2</sub> et au CO, mais seulement pour l'exposition sur 24 heures.*

**Tableau 3** - Concentrations des polluants atmosphériques dans les études relatives aux effets de l'exposition aiguë sur l'incidence du SDRA

	lag	PM <sub>2.5</sub>	PM <sub>10</sub>	NO <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub>	CO
	Days (D), Weeks (W)	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	µg/m <sup>3</sup>	ppm
Reilly* 2018 (38) USA	3D, 5W	12.2		34.0 <sup>x</sup>	92.4 <sup>x</sup>	9.4 <sup>x</sup>	0.28
Lin° 2018 (39) China	0, 3, 5D	Around 50	Around 75				
WHO STANDARD		15	45	25	100	40	3.5 <sup>x</sup>

*Exprimé en moyenne ; \* Exprimé en médiane ; <sup>x</sup> Représente une conversion utilisée pour comparer les unités entre les études. Les formules pour les polluants atmosphériques ont été utilisées en supposant une température de 25°C et une pression atmosphérique de 1013 hPa. Abréviations : PM<sub>2,5</sub> : Particules fines de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm ; PM<sub>10</sub> : Particules fines de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm ; NO<sub>2</sub> : Dioxyde d'azote ; O<sub>3</sub> : Ozone ; SO<sub>2</sub> : dioxyde de soufre ; CO : Monoxyde de carbone ; ppb : partie par milliard ; ppm : partie par million.*

*La norme de l'OMS fait référence aux lignes directrices de la mise à jour 2021 des lignes directrices de l'OMS relatives à la qualité de l'air. Les 99e percentiles sur 24 heures sont rapportés sur la base de ces lignes directrices, sauf pour l'O<sub>3</sub>, présenté comme la moyenne de la concentration maximale journalière de l'O<sub>3</sub> sur 8 heures.*

**Tableau 4** – Caractéristiques de la population des patients atteints de SDRA (N = 747)

	N (%)
<b>Sociodemographic characteristics</b>	
Age (mean), SD year	61.7 (11.7)
Men	536 (71.8)
<b>Social deprivation index</b>	
More favoured	186 (24.9)
Favoured	78 (10.4)
Deprived	301 (40.3)
More deprived	174 (23.3)
<b>Clinical characteristics</b>	
Charlson's categorical comorbidity modified score	
0	293 (39.2)
1 – 2	299 (40.0)
3+	155 (20.8)

Body mass index	
Low	3 (0.4)
Normal	208 (27.8)
Overweight	223 (29.9)
Obesity 1	187 (25)
Obesity 2	75 (10)
Obesity 3	47 (6.3)
Other cardiovascular risk factors	
Hypertension or dyslipidemia or diabetes	460 (61.58)
Hypertension	337 (45.1)
Dyslipidemia	200 (26.8)
Diabetes	235 (31.4)
Smoking history	194 (26.0)
Respiratory underlying diseases	
Any chronic respiratory disease	145 (19.4)
Asthma	43 (5.8)
COPD	51 (6.8)
Emphysema	17 (2.3)
OSA	62 (8.3)
Other chronic respiratory disease	12 (1.6)
Immune status	
Any immune deficiency	97 (12.9)
HIV	5 (0.7)
Active cancer treatment	34 (4.6)
Immuno-suppression / modulation	44 (5.9)
Bone marrow transplantation	4 (0.5)
Solid organ transplantation	27 (3.6)
Other immune-deficiency	7 (0.9)
Pregnancy	8 (1.1)
Chronic renal failure	49 (6.6)
Alcohol overuse	35 (4.7)
<hr/>	
Anti-COVID-19 therapy	
Dexamethasone	657 (88)
Tocilizumab	55 (7.4)
<hr/>	
Hospital and stay characteristics	
Admission source	
Other wards	592 (79.3)
Home	77 (10.3)
Emergency department	78 (10.4)
Years of ARDS	

2020	273 (36.6)
2021	435 (58.2)
2022	39 (5.2)
Season of ARDS	
Winter	152 (20.3)
Spring	255 (34.1)
Summer	100 (13.4)
Fall	240 (32.1)
Vital status	
Dead at D28	184 (24.6)
Dead at the end of follow up	275 (36.8)

*VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; BPCO = maladie pulmonaire obstructive chronique ; SAOS = apnée obstructive du sommeil ; hiver de décembre à février ; printemps de mars à mai ; été de juin à août ; automne de septembre à novembre.*

**Tableau 5** – Caractéristiques de l'exposition aux polluants atmosphériques dans les groupes à faible exposition aux polluants atmosphériques et à forte exposition aux polluants atmosphériques, le seuil étant la médiane

	Mean ± sd	Low group N (%)	High group N (%)	Chosen High group cut-off
Acute air pollutant exposure				
PM <sub>2.5</sub> µg/m <sup>3</sup>	11.14 ± 4.78	389 (52.07)	358 (47.93)	≥ 11.00
PM <sub>10</sub> µg/m <sup>3</sup>	20.66 ± 8.81	365 (48.86)	382 (51.14)	≥ 19.00
NO <sub>2</sub> µg/m <sup>3</sup>	44.87 ± 20.59	368 (49.26)	379 (50.74)	≥ 42.00
O <sub>3</sub>	90.25 ± 23.69	370 (49.53)	377 (50.47)	≥ 89.00
Chronic air pollutant exposure				
PM <sub>2.5</sub> µg/m <sup>3</sup>	9.37 ± 0.93	471 (63.05)	276 (36.95)	≥ 10.00
PM <sub>10</sub> µg/m <sup>3</sup>	17.92 ± 2.76	325 (43.51)	422 (56.49)	≥ 18.00
NO <sub>2</sub> µg/m <sup>3</sup>	19.65 ± 9.00	366 (49.00)	381 (51.00)	≥ 18.00
O <sub>3</sub>	100.79 ± 4.51	338 (45.25)	409 (54.75)	≥ 100.00

**Tableau 6** – Analyses univariées de la VFD28 et de la mortalité à 28 jours en fonction du niveau de polluants (7 derniers jours et dernières années avant l'admission en réanimation).

		Acute air pollutant exposure								
		PM <sub>2.5</sub> (7 last days)		PM <sub>10</sub> (7last days)		NO <sub>2</sub> (7 last days)		O <sub>3</sub> (7 last days)		
Higher	pollution	≥11		≥19		≥42		≥ 89		
Lower	pollution	<11		<19		<42		<89		
Ventilator free days description										
Higher pollution :		8.56	±10.27	8.73	±10.39	8.72	±10.35	9.52	±10.61	
mean ± sd										
median [IQR]		0.00	[0.00-19.00]	0.00	[0.00-19.00]	1.00	[0.00-18.00]	3.00	[0.00-20.00]	
Lower pollution :		9.35	±10.43	9.23	±10.32	9.24	±10.36	8.42	±10.07	
mean ± sd										
median [IQR]		4.00	[0.00-20.00]	3.00	[0.00-20.00]	2.00	[0.00-20.00]	0.50	[0.00-19.00]	
Extubated Alive (Fine and Gray Competing analysis) –										
SHR		1.083		1.074		1.008		1.086		
[95% CI]		[0.906-1.294]		[0.898-1.283]		[0.844-1.205]		[0.909-1.298]		
p value		0.3811		0.4356		0.9281		0.3641		



Ventilator days in 28-d survivors (ZINB model\*)

Higher pollution :

mean ± sd	11.48±10.38	11.62±10.49	11.51±10.46	12.17±10.57
median [IQR]	11 [0-22]	11 [0-22]	11 [0-22]	13 [0-22]

Lower pollution :

mean ± sd	12.29 ±10.23	12.21 ±10.23	12.32 ±10.25	11.62 ±10,13
median [IQR]	14 [0-22]	13.5 [0-22]	14 [0-22]	12 [0-22]

Zero model estimators:

High vs Low pollution

Estimate	0.251	0.172	0.172	0.089
[95% CI];	[-0.105-0.606];	[-0.184-0.527];	[-0.184-0.527];	[-0.267-0.444];
p value	p=0.167	p=0.344	p= 0.344	p= 0,625

Non Zero model estimators : High vs Low pollution

Estimate	0,012	0,005	-0,013	0,074
[95% CI] ;	[-0,092-0,117] ;	[-0,099-0,110];	[-0,118 - 0,092];	[-0,031- 0,179];
p value	p=0,824	p=0,9220	p=0,804	p=0,165

28 day mortality

Higher pollution : %(N)	25.42 (91)	24.87 (95)	24.27 (92)	21.75 (82)
Lower pollution : %(N)	23.91 (93)	24.38 (89)	25.00 (92)	27.57 (102)
OR 28 day mortality	1.015	1.010	1.028	0.754
[95% CI]	[0.752-1.371]	[0.750-1.360]	[0.752-1.407]	[0.549-1.037]
p value	0.921	0.949	0.8606	0.0821

		Chronic air pollutant exposure								
		PM <sub>2.5</sub> N-1		PM <sub>10</sub> N-1		NO <sub>2</sub> N-1		O <sub>3</sub> Peak N-1		
Higher	pollution	≥10		≥18		≥18		≥100		
definition										
Lower	pollution	<10		<18		<18		<100		
definition										
– Ventilator free days										
Higher pollution :		8.94	±10.42	8.57	±10.36	8.53	±10.37	9.39	±10.34	
mean ± sd										
median [IQR]		1.50	[0.00-19.00]	0.50	[0.00-18.00]	0.00	[0.00-18.00]	5.00	[0.00-20.00]	
Lower pollution :										
mean ± sd		9.00	±10.33	9.50	±10.34	9.44	±10.33	8.47	±10.36	
median [IQR]		1.00	[0.00-20.00]	5.00	[0.00-20.00]	4.00	[0.00-20.00]	0.00	[0.00-19.00]	
Extubated Alive (Fine and Gray Competing analysis) –										
SHR		1.002		0.962		0.958		1.002		
[95% CI]		[0.833-1.205]		[0.803-1.152]		[0.802-1.146]		[0.838-0.979]		
P value		0.9812		0.6712		0.6412		0.9787		
Ventilator days in 28-d survivors (ZINB model*)										
Higher pollution :		11.80±10.46		11.34±10.52		11.36±10.53		12.01± 10.27		
mean ± sd										
median [IQR]		12 [0-22]		10 [0-22]		11 [0-22]		12 [0-22]		
Lower pollution :		11.97±10.31		12.66±10.12		12.47±10.16		11.78±10.50		

mean ± sd				
median [IQR]	13 [0-22]	14 [0-22]	14 [0-22]	13 [0-22]
Zero model estimators:				
High vs Low pollution				
Estimate	0.041	0.201	0.215	0.010
[95% CI];	[-0.325- 0.408];	[-0.159-0.561];	[-0.141-0.571]	[-0.348-0.368];
p value	p=0.825	p=0.274	p=0.236	p=0.956
Non Zero model estimators : High vs Low pollution				
Estimate	-0,001	-0,047	-0,025	0,016
[95% CI];	[-0,110- 0,108];	[-0,152-0,058];	[-0,129-0,080];	[-0,090- 0,122];
p value	p=0,987	p=0,382	p=0,645	p=0,773
28 day mortality				
Higher pollution : %(N)	24.28 (67)	24.41 (103)	24.93 (95)	21.76 (89)
Lower pollution : %(N)	24.84 (67)	24.92 (81)	24.32 (89)	28.11 (95)
OR 28 day mortality	1.002	1.012	1.011	0.792
[95% CI]	[0.736-1.366]	[0.754-1.359]	[0.743-1.376]	[0.582-1.077]
p value	0.988	0.937	0.945	0.137

\* Tout d'abord, un modèle logit est généré pour les cas de "zéro certain" décrits ci-dessus (estimateur du modèle zéro), prédisant si un patient aura ou non zéro jour sans ventilateur. Ensuite, un modèle binomial négatif est généré pour prédire le nombre de jours sans ventilateur pour les patients qui ne sont pas des zéros certains. (Estimateurs du modèle non zéro). L'exposition aiguë correspond à l'exposition moyenne aux polluants atmosphériques 7 jours avant l'admission et est exprimée par "7 derniers jours", tandis que l'exposition chronique correspond à l'exposition moyenne aux polluants atmosphériques au cours de la dernière année et est exprimée par "N-1". Nous présentons les modèles bi-polluants pour le NO<sub>2</sub> et l'O<sub>3</sub>.

**Tableau 7** - Analyses multivariées de la VFD28 et de la mortalité à 28 jours en fonction du niveau de polluants (7 derniers jours et dernières années avant l'admission à l'USI)

Acute air pollutant exposure				
	PM <sub>2.5</sub> (7 last days)	PM <sub>10</sub> (7last days)	NO <sub>2</sub> (7 last days)	O <sub>3</sub> (7 last days)
Higher pollution definition	≥11	≥19	≥42	≥ 89
Lower pollution definition	<11	<19	<42	<89
Extubated Alive (Multivariate Fine and Gray Competing analysis) – Ventilator free days				
SHR	1.053	1.018	1.008	1.050
[95% CI]	[0.871-1.272]	[0.837-1.238]	[0.856-1.244]	[0.817-1.350]
p value	0.5934	0.8552	0.7439	0.7040
Ventilator days in 28-d survivors (Multivariate ZINB model*)				
Zero model estimators: High vs Low pollution				
Estimate	0.309	0.313	0.258	0.137
[95% CI];	[-0.080-0.682]	[-0.077-0.704]	[-0.126-0.643]	[-0.414-0.688]
p value	p=0.120	p=0.116	p= 0.188	p = 0,626
Non Zero model estimators : High vs Low pollution				
Estimate	-0.000	-0.010	-0,044	0,118
[95% CI];	[-0,114 - 0,113]	[-0,121-0,101]	[-0,155 – 0.067]	

p value	p=0,988	p=0,861	p=0,435	[-0,040- 0,276]; p=0,144
<hr/>				
28 day mortality (Multivariate regression model)				
OR 28 d mortality	1.028	1.158	0.953	1.109
95% CI	[0.730-1.448]	[0.814- 1.646]	[0.670-1.355]	[0.689-1.787]
p value	0.876	0.588	0.789	0.669
<hr/>				
Chronic air pollutant exposure				
	PM <sub>2.5</sub> N-1	PM <sub>10</sub> N-1	NO <sub>2</sub> N-1	O <sub>3</sub> Peack N-1
Higher pollution definition	≥10	≥18	≥18	≥100
Lower pollution definition	<10	<18	<18	<100
<hr/>				
Extubated Alive (Multivariate Fine and Gray Competing analysis) – Ventilator free days				
SHR	1.151	1.012	0.962	1.028
[95% CI]	[0.909-1.457]	[0.833-1.189]	[0.772-1.1200]	[0.822-1.287]
p value	0.2433	0.8599	0.7329	0.8071
Ventilator days in 28-d survivors (Multivariate ZINB model*)				
Zero model estimators: High vs Low pollution				
Estimate	0.309	0.313	0.308	0.063
[95% CI];	[-0.080- 0.698]	]-0.078-0.704]	[-0.127-0.743]	[-0.373-0.500]
p value	p=0.120	p=0.116	p=0.165	p=0.776

Non Zero model estimators : High vs Low

pollution

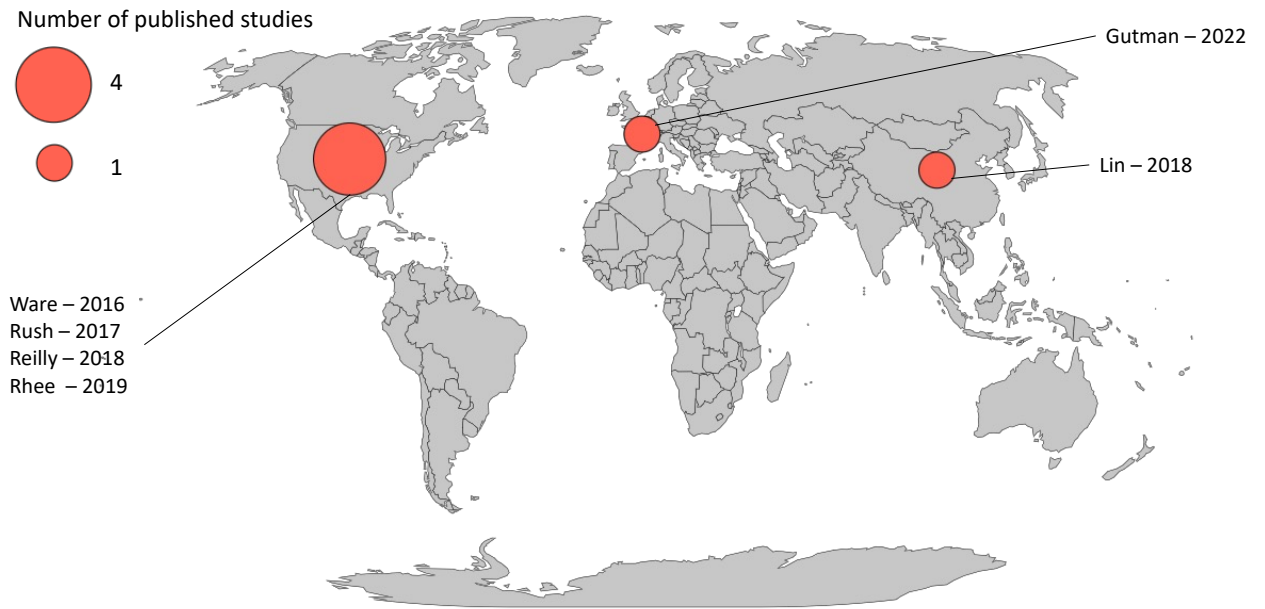
Estimate	-0.081	0.243	-0.008	0,041
[95% CI];	[-0.596-0.433]	[-0,161-0,647]	[-0,134-0,116]	[-0,084- 0,166]
p value	p=0.756	p=0,238	p=0,901	p=0,518

28 day mortality (Multivariate regression model)

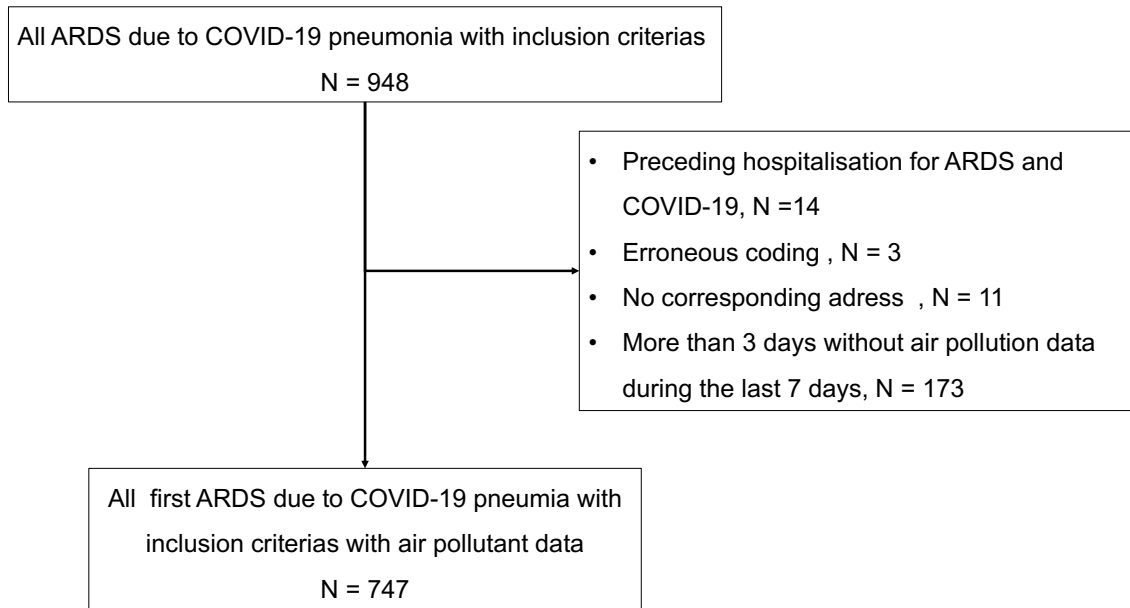
OR 28 d mortality	1.002	1.012	1.011	0.792
[95% CI]	[0.736-1.366]	[0.754-1.360]	0.743-1.376	0.582-1.007
p value	0.9206	0.8712	0.945	0.137

*\* Tout d'abord, un modèle logit est généré pour les cas de "zéro certain" décrits ci-dessus (estimateur du modèle zéro), prédisant si un patient aura ou non zéro jour sans ventilateur. Ensuite, un modèle binomial négatif est généré pour prédire le nombre de jours sans ventilateur pour les patients qui ne sont pas des zéros certains. (Estimateurs du modèle non zéro). Ajustement sur les facteurs suivants : âge, sexe, antécédents de tabagisme, score IGS II, saison, année, indice de masse corporelle (IMC), immunodépression. L'exposition aiguë correspond à l'exposition moyenne aux polluants atmosphériques 7 jours avant l'admission et est exprimée par "7 derniers jours", tandis que l'exposition chronique correspond à l'exposition moyenne aux polluants atmosphériques au cours de la dernière année et est exprimée par "N-1". Nous présentons les modèles bi-polluants pour le NO<sub>2</sub> et l'O<sub>3</sub>.*

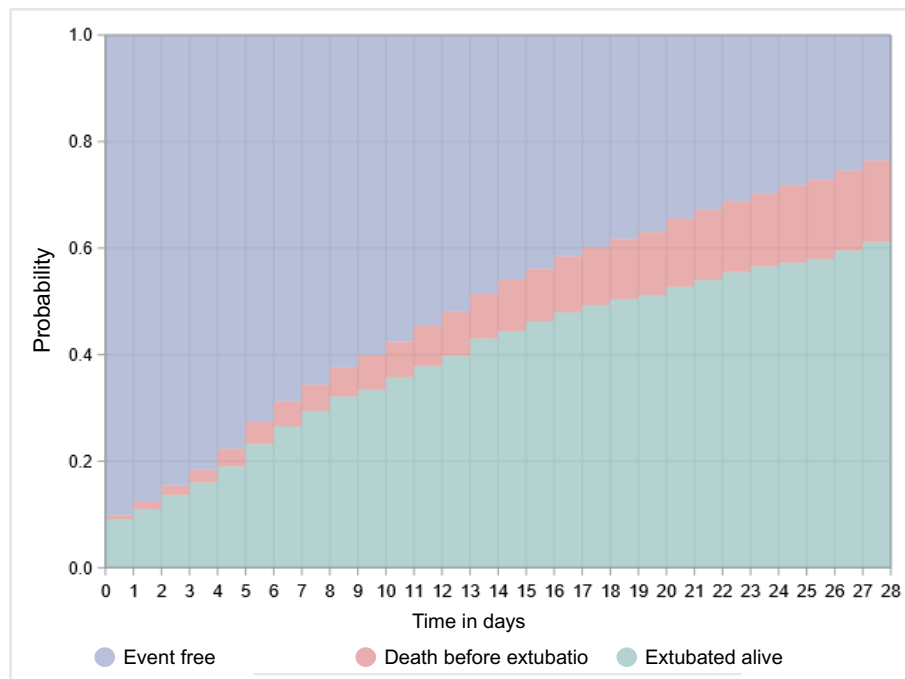
**Figure 1** - Répartition géographique des principales études sur l'impact de l'exposition aiguë ou chronique aux polluants atmosphériques sur l'incidence et/ou la mortalité dans le SDRA



**Figure 2 – Flow Chart**



**Figure 3 – Incidence cumulée de 2 évènements compétitifs : décès avec intubation oro-trachéale en cours et extubé vivant**





## BIBLIOGRAPHIE

1. Davis DL, Bell ML, Fletcher T. A look back at the London smog of 1952 and the half century since. *Environ Health Perspect*. déc 2002;110(12):A734-735.
2. Polivka BJ. The Great London Smog of 1952. *Am J Nurs*. avr 2018;118(4):57-61.
3. Fowler D, Brimblecombe P, Burrows J, Heal MR, Grennfelt P, Stevenson DS, et al. A chronology of global air quality. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 30 oct 2020;378(2183):20190314.
4. Bell ML, Davis DL. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect*. juin 2001;109 Suppl 3(Suppl 3):389-94.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet Lond Engl*. 12 août 1967;2(7511):319-23.
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20 juin 2012;307(23):2526-33.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):788-800.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
10. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
11. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 28 avr 2020;323(16):1612-4.

12. World Health Organization. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>
13. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 6 mars 2002;287(9):1132-41.
14. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front Public Health*. 20 févr 2020;8:14.
15. Chen J, Hoek G. Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. oct 2020;143:105974.
16. Pope CA, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med*. 22 janv 2009;360(4):376-86.
17. Institute HE. Mortality and Morbidity Effects of Long-Term Exposure to Low-Level PM<sub>2.5</sub>, BC, NO<sub>2</sub>, and O<sub>3</sub>: An Analysis of European Cohorts in the ELAPSE Project [Internet]. Health Effects Institute. 2021 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.healtheffects.org/publication/mortality-and-morbidity-effects-long-term-exposure-low-level-pm25-bc-no2-and-o3-analysis>
18. Elliott CT, Copes R. Burden of mortality due to ambient fine particulate air pollution (PM<sub>2.5</sub>) in interior and Northern BC. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 2011;102(5):390-3.
19. Brochard L. Définition et épidémiologie du SDRA. In: Réanimation: les essentiels en médecine intensive, réanimation. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2016.
20. Ballard-Croft C, Wang D, Sumpter LR, Zhou X, Zwischenberger JB. Large-animal models of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg*. avr 2012;93(4):1331-9.
21. Les principaux polluants | AtmoSud [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.atmosud.org/article/les-principaux-polluants>
22. Mühlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Blank F, Vanhecke D, Ochs M, Gehr P. Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. mai 2008;294(5):L817-829.

23. Citepa, juillet 2021. Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – Format Secten.
24. Offenstadt G. Réanimation: les essentiels en médecine intensive, réanimation. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2016.
25. Papazian L, Pauly V, Hamouda I, Daviet F, Orleans V, Forel JM, et al. National incidence rate and related mortality for acute respiratory distress syndrome in France. *Anaesth Crit Care Pain Med.* févr 2021;40(1):100795.
26. Chan YL, Wang B, Chen H, Ho KF, Cao J, Hai G, et al. Pulmonary inflammation induced by low-dose particulate matter exposure in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1 sept 2019;317(3):L424-30.
27. Leiphrakpam PD, Weber HR, Ogun T, Buesing KL. Rat model of smoke inhalation-induced acute lung injury. *BMJ Open Respir Res.* juill 2021;8(1):e000879.
28. Cui P, Feng X, Zhu F, Yao Y, Xiao S, Gong Z, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by White Smoke Inhalation: a Potential Animal Model For Evaluating Pathological Changes and Underlying Mechanisms. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;47(6):2396-406.
29. Paterson JF, Hammond MD, Montgomery MR, Sharp JT, Farrier SE, Balis JU. Acute ozone-induced lung injury in rats: structural-functional relationships of developing alveolar edema. *Toxicol Appl Pharmacol.* nov 1992;117(1):37-45.
30. Leiphrakpam PD, Weber HR, McCain A, Matas RR, Duarte EM, Buesing KL. A novel large animal model of smoke inhalation-induced acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 7 juill 2021;22(1):198.
31. de Haro C, Martin-Loeches I, Torrents E, Artigas A. Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition. *Ann Intensive Care.* 24 avr 2013;3(1):11.
32. Simou E, Leonardi-Bee J, Britton J. The Effect of Alcohol Consumption on the Risk of ARDS: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* juill 2018;154(1):58-68.
33. Reilly JP, Meyer NJ, Shashaty MGS, Feng R, Lancken PN, Gallop R, et al. ABO blood type A is associated with increased risk of ARDS in whites following both major trauma and severe sepsis. *Chest.* avr 2014;145(4):753-61.

34. Marshall RP, Webb S, Hill MR, Humphries SE, Laurent GJ. Genetic polymorphisms associated with susceptibility and outcome in ARDS. *Chest*. mars 2002;121(3 Suppl):68S-69S.
35. Grigoryev DN, Finigan JH, Hassoun P, Garcia JGN. Science review: searching for gene candidates in acute lung injury. *Crit Care Lond Engl*. déc 2004;8(6):440-7.
36. Rhee J, Dominici F, Zanobetti A, Schwartz J, Wang Y, Di Q, et al. Impact of Long-Term Exposures to Ambient PM<sub>2.5</sub> and Ozone on ARDS Risk for Older Adults in the United States. *Chest*. juill 2019;156(1):71-9.
37. Ware LB, Zhao Z, Koyama T, May AK, Matthay MA, Lurmann FW, et al. Long-Term Ozone Exposure Increases the Risk of Developing the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2016;193(10):1143-50.
38. Reilly JP, Zhao Z, Shashaty MGS, Koyama T, Christie JD, Lanken PN, et al. Low to Moderate Air Pollutant Exposure and Acute Respiratory Distress Syndrome after Severe Trauma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(1):62-70.
39. Lin H, Tao J, Kan H, Qian Z, Chen A, Du Y, et al. Ambient particulate matter air pollution associated with acute respiratory distress syndrome in Guangzhou, China. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2018;28(4):392-9.
40. Gutman L, Pauly V, Orleans V, Piga D, Channac Y, Armengaud A, et al. Long-term exposure to ambient air pollution is associated with an increased incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in a large French region. *Environ Res*. sept 2022;212(Pt D):113383.
41. Aggarwal AN, Ramanathan RM, Jindal SK. Acute respiratory distress syndrome following nitrogen dioxide exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 1998;40(4):275-9.
42. Rush B, McDermid RC, Celi LA, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Association between chronic exposure to air pollution and mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. mai 2017;224:352-6.
43. Bureau UC. Census.gov [Internet]. Census.gov. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.census.gov/en.html>

44. Ho CC, Hung SC, Ho WC. 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.* août 2021;199:111293.
45. Novak R, Robinson JA, Kanduč T, Sarigiannis D, Kocman D. Assessment of Individual-Level Exposure to Airborne Particulate Matter during Periods of Atmospheric Thermal Inversion. *Sensors.* 20 sept 2022;22(19):7116.
46. Health effects institute perspectives [Internet]. Disponible sur: <https://www.healtheffects.org/system/files/Perspectives3.pdf>
47. Eilstein D, Declercq C, Prouvost H, Pascal L, Nunes C, Filleul L, et al. [The impact of air pollution on health. The « Programme de Surveillance Air et Santé 9 villes » (Air and Health surveillance program in 9 cities)]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 6 nov 2004;33(19):1323-7.
48. Hachem M, Loizeau M, Saleh N, Momas I, Bensefa-Colas L. Short-term association of in-vehicle ultrafine particles and black carbon concentrations with respiratory health in Parisian taxi drivers. *Environ Int.* févr 2021;147:106346.
49. Ferris BG, Whittenberger JL. Environmental hazards. Effects of community air pollution on prevalence of respiratory disease. *N Engl J Med.* 22 déc 1966;275(25):1413-9.
50. 13. Alexandrowicz Laurence. France : d'un confinement à l'autre la chronologie des mesures depuis mars. *Euronews.* 29 oct 2020;
51. Sanchez Léa. Combien de jours de restrictions avons-nous vécu en France depuis un an? *Le Monde* [Internet]. 15 mars 2021; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2021/03/12/couvre-feu-confinement-commerces-ou-bars-fermes-combien-de-jours-de-restrictions-depuis-un-an\\_6072845\\_4355770.html#commune=29019](https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2021/03/12/couvre-feu-confinement-commerces-ou-bars-fermes-combien-de-jours-de-restrictions-depuis-un-an_6072845_4355770.html#commune=29019)
52. Dauphin Sandy. <https://www.franceinter.fr/sciences/confinement-baisse-spectaculaire-de-la-pollution-liee-aux-voitures-en-france>. 2020.
53. Silva ACT, Branco PTBS, Sousa SIV. Impact of COVID-19 Pandemic on Air Quality: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 10 févr 2022;19(4):1950.
54. Sokhi RS, Singh V, Querol X, Finardi S, Targino AC, Andrade M de F, et al. A global observational analysis to understand changes in air quality during exceptionally low anthropogenic emission conditions. *Environ Int.* déc 2021;157:106818.

55. Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of Ventilator-Free Days in Critical Care Research. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2019;200(7):828-36.
56. Schoenfeld DA, Bernard GR, ARDS Network. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. août 2002;30(8):1772-7.
57. HARMO21\_book-of-proceedings.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: [http://harmo21.web.ua.pt/HARMO21\\_book-of-proceedings.pdf](http://harmo21.web.ua.pt/HARMO21_book-of-proceedings.pdf)
58. Rey G, Rican S, Jouglu E. Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/mesure-des-inegalites-de-mortalite-par-cause-de-deces.-approche-ecologique-a-l-aide-d-un-indice-de-desavantage-social>
59. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
60. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
61. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data: *Med Care*. nov 2005;43(11):1130-9.

**Air pollutant exposure and ARDS incidence and outcome: a narrative  
review**

**ABSTRACT**

Background: Exposure to air pollutants promotes inflammation, cancer, and mortality in chronic diseases. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common condition among intensive care unit patients and is associated with a high mortality rate. ARDS is characterized by significant lung inflammation, which can be replicated in animal models by acute exposure to high doses of various air pollutants. Recently, several clinical studies have been conducted in different countries to investigate the role of chronic or acute air pollutant exposure in enhancing both ARDS incidence and severity.

Results: Chronic exposure studies have mainly been conducted in the US and France. The results of these studies suggest that some air pollutants, notably ozone, nitrogen dioxide, and particulate matter, increase susceptibility to ARDS and associated mortality. Furthermore, their impact may differ according to the cause of ARDS. A cohort study conducted in an urbanized zone in China showed that exposure to very high levels of air pollutants in the few days preceding intensive care unit admission was associated with an increased incidence of ARDS. The effects of acute exposure are more debatable regarding ARDS incidence and severity.

Conclusion: There is a likely relationship between air pollutant exposure and ARDS incidence and severity. However, further studies are required to determine which pollutants are the most involved and which patients are the most affected. Due to the prevalence of ARDS, air pollutant exposure may have a significant impact and could be a key public health issue.

- Introduction

During the 20<sup>th</sup> century, industrialization (including road traffic) led to a significant increase in air pollutant concentration and exposure (3). The World Health Organization (WHO) regularly publishes guidelines on air quality and the fight against air pollutants (12). In 2021, the WHO estimated that more than 10% of the world's population lived in places where air quality guidelines were not being followed. Exposure to air pollutants is known to increase cancer incidence by promoting chronic inflammation (13–15) and affects life expectancy and mortality related to diabetes, cardiovascular and chronic respiratory diseases (16–18). However, less is known about the ability of pollution to promote acute severe diseases.

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome characterized by severe hypoxemia and respiratory distress related to non-cardiogenic pulmonary edema, requiring intensive care unit (ICU) admission and mechanical ventilation in the most severe forms (19). Although ARDS results from pathological conditions such as sepsis, pneumonia, or severe trauma, the common pathway between all ARDS causes is significant lung inflammation. Air pollutants have been shown to induce lung inflammation and are therefore used in animal models to mimic ARDS (20). There is also some evidence suggesting that chronic or acute exposure to air pollutants may increase the susceptibility of patients at risk of developing ARDS and may affect their outcome. This review will discuss animal and clinical studies related to the role of air pollutants in promoting ARDS onset and severity. Future possible research areas on this topic will also be addressed.

- Air pollution and ARDS: two major problems potentially linked?

The air we breathe is primarily composed of 78% nitrogen (N) and around 21% oxygen (O<sub>2</sub>) (21). The remaining 1% consists of air pollutants, which can be classified as gases, such as nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>), ozone (O<sub>3</sub>), sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>), carbon monoxide (CO), and carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), or liquid or solid particles suspended in the atmosphere. All these air pollutants are emitted by various sources, such as industries, transport, domestic activities, and agriculture. NO<sub>2</sub> is released during combustion, with transportation being the main source of emissions. O<sub>3</sub> results from complex interactions between primary



pollutants such as NO<sub>2</sub> and sunlight. Therefore, O<sub>3</sub> levels mainly depend on solar activity and are not directly correlated to industrial or transport activity. Particulate matter (PM) is classified depending on its diameter and is divided into three categories: less than 0.1 μm (PM<sub>0.1</sub>), less than 2.5 μm (PM<sub>2.5</sub>, which includes PM<sub>0.1</sub>), and less than 10 μm (PM<sub>10</sub>, which includes PM<sub>2.5</sub>)(22). PM is a heterogeneous category of air pollutants containing chemically different particles such as black carbon, sand, or storm dusts. PM can be a primary pollutant (directly produced) or a secondary air pollutant (resulting from interactions between other air pollutants). It is challenging to determine the primary cause of PM production. However, the combustion of fossil fuels, represented by industry and domestic activities such as inhabitants' fireplaces, are sources of PM emissions in multiple countries. For PM<sub>10</sub>, agriculture is also a significant contributor to emissions. Emission sources are detailed in Table 1 (Table 1), compiling the results from a recent French national report on 2019 air pollutant sources for primary pollutants (23).

Air pollutants are associated with morbidity and/or mortality in various diseases. In a retrospective observational study conducted in the United States, Pope et al. (16) estimated that a decrease of 10 μg/m<sup>3</sup> in PM could be responsible for a 0.61-year increase in life expectancy. In the large European ELAPSE project (17), PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, and black carbon increased global, cardiovascular, respiratory, and diabetes-related mortality rates. However, this study and others (18) could not identify a threshold below which air pollutant exposure could be harmless. Among respiratory illnesses, ARDS (6) poses a particular challenge for care and research. Although ARDS may have different causes, such as sepsis, pneumonia, or severe trauma, the common pathway between all ARDS causes is inflammatory dysregulation. After host aggression, inappropriate inflammatory responses induce lung leukocyte accumulation and coagulation dysregulation, increasing endothelial and epithelial permeability. In 2014, the LUNG SAFE (Large observational study to UNDERstand the Global impact of Severe Acute respiratory Failure) (7) international survey reported that ARDS accounted for 10.4% of all ICU admissions and affected 23.4% of patients who underwent invasive mechanical ventilation. The ICU mortality rate of patients with ARDS ranges from 34.9% to 46.1% (7). A recent national French study reported a crude

incidence of 24.6 per 100,000 person-years and a hospital mortality rate of 51.2% (25).

Animal models have shown that exposure to air pollutants can induce alveolar injury and lung vascular inflammation by triggering oxidative stress in alveolar cells, thus promoting the recruitment of inflammatory cells and the production of cytokines(26,27). Therefore, acute exposure to high doses of various air pollutants can induce an acute lung injury mimicking ARDS in animal models, with clinical, radiological, and histopathological features. In a rat model, inhalation of fire-drill waste, known as white smoke, mainly composed of zinc chloride, hexachloroethane, oxides, and carbon dust, induced typical ARDS, with a mortality rate increasing with exposure dose (28). In rats, exposure to 3 ppm of O<sub>3</sub> also induced alveolar edema, hypoxemia, and decreased lung compliance (29). In this study, the duration of O<sub>3</sub> exposure was correlated with the severity of histopathological damage, leading to a complete ARDS pattern. Leiphrakpam et al. (27,30) showed that it is possible to induce ARDS in rats exposed to smoke composed of CO and CO<sub>2</sub> and in pigs exposed to oak wood smoke, a model close to human use and habits in and around the house. It is important to note that in these studies, the acute exposure model of ARDS was obtained using high doses of air pollutants relative to the animal size. However, chronic or lower-dose exposures have not been studied in this context.

In addition to direct risk factors for ARDS, various factors have been shown to increase susceptibility to developing ARDS in at-risk patients (31), such as chronic alcohol exposure (32), blood group characteristics (33), or genetic factors (34,35). Therefore, the question of whether exposure to air pollutants could increase susceptibility to ARDS and its severity is of interest.

- Effects of exposure to air pollutants on ARDS incidence in humans

There is no consensus definition of chronic or acute exposure to air pollutants. Exposure is considered chronic if it lasts from 6 months (36) to 5 years (37,38). Acute exposure is generally considered to range from 1 day to 6 weeks in the literature (38,39).

### *Chronic exposure*

Several studies have suggested that chronic exposure to air pollutants increases ARDS incidence in ICU-admitted patients Table 2 (Tableau 2). Most of these studies have been conducted in the US. Ware et al. (37) studied 1558 patients with risk factors for ARDS admitted to the ICU in several states. Daily measurements of O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, and PM<sub>10</sub> were obtained from the Environmental Protection Agency's Aerometric Information Retrieval System. Patient addresses were geocoded, and distances to all monitors were calculated. Daily pollutant exposures were estimated by the inverse-distance-squared weighted average of daily levels from monitors within 50 km. Three-year long-term exposure was estimated using average pollutant levels for the 3 years before ICU admission. The incidence of ARDS increased with increasing O<sub>3</sub> exposure, being 28% in the lowest exposure quartile versus 32%, 40%, and 42% in the second, third, and fourth quartiles, respectively. The correlation between O<sub>3</sub> exposure and the incidence of ARDS was the strongest in trauma patients, who represented 30% of this cohort. The authors also found that NO<sub>2</sub> exposure was correlated with ARDS incidence in the mono-pollutant model with NO<sub>2</sub> but not in the bi-pollutant model, including O<sub>3</sub>. This may be due to a chemical explanation. Indeed, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> levels are inversely correlated, as NO<sub>2</sub> interacts with other air pollutants, spreading O<sub>3</sub>. Therefore, studying O<sub>3</sub> is difficult, and the interpretation must be made with caution.

Reilly et al. (38) studied 996 severe trauma patients, of whom 24% developed ARDS and were admitted to an ICU in Pennsylvania between 2005 and 2015. The region of the study is more urbanized than the one explored in the study by Ware et al. (37), which can, at least in part, explain higher NO<sub>2</sub> and lower O<sub>3</sub> levels. Results were notably adjusted for month of enrollment, toxic habits (alcohol use and smoking history), type of trauma, total transfusion in the ICU, pulmonary contusion as a cause of ARDS, and social statistics. This study's long-term (3-year) exposures to O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, CO, and PM<sub>2.5</sub> were significantly associated with ARDS occurrence. These results remained consistent after several sensitivity analyses.

Rhee et al. (36) evaluated ARDS incidence among US Medicare beneficiaries aged ≥ 65 years from 2000 to 2012 in the USA. The average levels of exposure of those patients to PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> during the warm season of the same year were

determined using their addresses. The authors differentiated three etiologies of ARDS, i.e., severe trauma, pneumonia, and sepsis. In single-pollutant models adjusted for socioeconomic and demographic factors and an estimator of smoking, increased exposure to O<sub>3</sub> over the year was well correlated with an increased incidence of ARDS in the subgroup of severe trauma patients. However, the association between PM<sub>2.5</sub> and ARDS in severe trauma patients was not significant. Interestingly, the increase in PM<sub>2.5</sub> was largely correlated with the increase in the incidence of ARDS in sepsis, slightly less in pneumonia, and no longer correlated with ARDS in the severe trauma patients' subgroup.

In a recent retrospective cohort study, Gutman et al. (40) studied chronic exposure to PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, and ARDS incidence in a French region (Provence-Alpes-Cote-d'Azur including Marseille and Nice areas), representing 5 million inhabitants in 2020. This European region is characterized by lower PM and NO<sub>2</sub> levels compared to US studies (37,38), as it is less industrialized. Consequently, O<sub>3</sub> levels were higher. In this study, an increase in PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> of one standard deviation (i.e., 0.7 and 2.9 µg/m<sup>3</sup>) over a year was responsible for a rise in ARDS incidence rate of 1.207 (1.145;1.390) and 1.168 (1.083;1.259), respectively, considering all causes of ARDS. The results were consistent for a 3-year and 2-year average exposure. For NO<sub>2</sub>, the results were not consistent, with only 1- and 2-year chronic exposures being related to ARDS incidence. O<sub>3</sub> chronic exposure was not associated with ARDS incidence. Severe trauma represented only 3.9% of the ARDS etiologies.

The existing research indicates that certain air pollutants can enhance the risk of ARDS in patients who are already at risk, although not all pollutants have the same effect. Furthermore, the impact of pollutants on ARDS incidence may vary depending on the cause of the disease.

#### *Acute exposure*

Some cases of ARDS occurring after high exposure to pollutants have been reported (41). In the Penn Trauma Cohort (38), acute exposure to air pollutants during the 3 days preceding severe trauma was not found to be associated with the incidence of ARDS. These results were consistent for PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, or CO. However, a non-linear association was found for SO<sub>2</sub>.

In China, Lin et al. (39) studied the incidence of ARDS in relation to exposure to air pollutants in Guangzhou, the third-largest city in China, which is characterized by very high levels of acute air pollutants. They studied different time lags of air pollutant exposure, up to 5 days before admission, to describe acute exposure. They studied both the averaged cumulative exposure to air pollutants before admission from day 0 to day -t and the unique lag “t” day exposure to air pollutants before admission (i.e., the average exposure in the unique “t” day before admission). The 0 to 1 and 0 to 3 averaged cumulative days of exposure to PM<sub>1</sub>, PM<sub>2.5</sub>, and PM<sub>10</sub> were correlated with ARDS incidence, but not the 0 to 5 averaged cumulative day exposure. They also found a significant association with the lag 0 and lag 1 exposure but not for the lags 2, 3, 4, or 5 days of exposure. The interpretation of this data type is complex, but the results support an acute and rapid effect of PM<sub>1</sub>, PM<sub>2.5</sub>, and PM<sub>10</sub> on ARDS incidence. However, the high levels of pollutants in this study are well above WHO guidelines, limiting the generalizability of the results to other countries with lower pollutant exposure levels. European and North American standards are shown in Table 3 (Tableau 3).

- Exposure to air pollutants and ARDS mortality

In 2000, Rush et al. (42) conducted a national retrospective observational study examining O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> exposure and hospital mortality in ARDS patients. They collected all reported cases of ARDS in the US using the National Inpatient Sample and correlated city exposure to O<sub>3</sub> with mortality. The study compared the 15 cities with the highest air pollutant levels to the 15 lowest levels. Patients treated in highly polluted areas had higher ARDS-associated mortality rates (odds ratio 1.13 [1.09; 1.16]) after adjusting for age, sex, a comorbidity index, and renal replacement therapy. This national study was the largest conducted in a western country, but its main limitation was the assumption that the ambient air pollutant level in the county of the treating hospital was a good surrogate of individual exposure. Although the median surface of a US county is around 1600 km<sup>2</sup> (43), it varies greatly according to the state, with western and southern states having larger counties. Rush et al. (42) were, therefore, unable to differentiate air pollutant exposure for two patients living in the same county. A rural patient who had never left the countryside and an urban patient living and working in a highly

polluted city was considered to have the same air pollutant exposure if treated in the same hospital.

In the French study (40), conducted in a large region, increased chronic exposure to PM<sub>2.5</sub> was also associated with increased ARDS patients' 90-day mortality. This represents the first European study on this subject, with some limitations, such as the retrospective design and the lack of some parameters, such as obesity and cigarette smoke exposure. This exploratory study may provide insight into understanding the relationship between air pollutant exposure and mortality in ARDS.

The geographical distribution of studies on acute and chronic exposure to air pollutants and ARDS is summarized in Figure 1. Among the etiologies of ARDS, infectious pneumonia is the leading cause. Studying the COVID-19 pandemic, Ho et al. (44) investigated the progression rate of the virus depending on air pollutant exposure in the first two involved regions in Europe, Lombardy and Veneto in Italy. This study focused on the incidence of COVID-19 but also on mortality. In this retrospective study, acute exposure to NO<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub> was correlated with increased mortality in patients presenting with COVID-19 pneumonia.

- Future research priorities

The possible relationship between air pollutant exposure and ARDS incidence and severity warrants in-depth investigation. First, because ARDS is a syndrome caused by multiple risk factors, it is possible that different types of pollutants at different levels may influence each ARDS sub-population differently, such as severe trauma, sepsis, or pneumonia. Although chronic exposure to O<sub>3</sub> seems to increase ARDS incidence in severe trauma patients, other prospective studies, including sepsis and pneumonia patients, are lacking.

Second, most studies have used monitoring stations for pollutant levels. In the most precise studies, the exact location of the patient's home is available, but to our knowledge, no prospective or retrospective study has been able to precisely identify exposure for each patient. The best model would be to use personal monitors (45) on patients, which is not feasible in large prospective research about ARDS. An alternative solution would be to monitor the exact exposure of each patient by studying the length of stay in each activity (work, hobbies, home,

etc.) and the average exposure of each air pollutant in those activities. We would also need to explore working habits more precisely, especially for PM and the risk of working exposure (dust, sand, drilling activities) and home exposure depending on the heating medium. For acute exposure to air pollutants, factors such as humidity, atmospheric temperature, and pressure (45) can influence the effective level of air pollutant exposure. Perhaps the lack of evidence linking acute exposure to air pollutants and ARDS is also due to our inability to capture the effective dose of pollutants for each patient.

Third, to the best of our knowledge, no validated multi-pollutant indicator in respiratory disease and ARDS has been evaluated. As in other multi-exposure fields, studies regarding mono-pollutant models may not be able to identify the real air pollutant risk factors. This major point must be investigated because this lack could explain, at least in part, the inability to establish a solid relationship between ARDS and air pollutant exposure.

- Conclusion

It has been suggested that chronic exposure to various air pollutants may increase ARDS incidence and alter its morbidity and mortality. However, further studies are needed to help understand the relationships between ARDS incidence and mortality and acute/chronic air pollutant exposures. Given the prevalence of ARDS, air pollutant exposure may have a significant impact and could be a key public health issue.

**Are acute and chronic exposures to atmospheric air pollutants both responsible for an increased morbi-mortality in ARDS patients?**

**ABSTRACT**

Introduction. Air pollution exposure is suspected to alter morbidity and mortality in acute respiratory distress syndrome (ARDS). Studies mostly focused on ARDS incidence, while no study in a European country studies acute exposure to air pollutant and ARDS morbidity nor mortality. The impact of acute exposure to relatively low air pollutant levels remains unknown. The COVID-19 pandemic was responsible for numerous incoming ARDS patients in Intensive Care Unit (ICU) and for lock-down resulting in variations in air pollutant levels. The main objective of this study was ventilator free days at day 28 (VFD28) in COVID-19 related ARDS patients.

Methods. We studied the last 7-day exposure for particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and ozone (O<sub>3</sub>) in patient hospitalized for COVID-19 related ARDS in 7 French ICUs, in Marseille. One-year mean exposure of this air pollutant were also collected. Hospital charts were consulted to adjust on numerous factors.

Results. From March 2020 to March 2022, 747 patients were treated for COVID-19 related ARDS. The VFD28 did not differ between high exposure group and low exposure group regarding PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>, even after adjustment. Mortality at day 28 was 26.4% and did not differ between groups. Results regarding chronic exposure also were not significant even after adjustment.

Conclusions. In a relatively low air pollutant region in Europe, acute exposure to air pollutant was not associated with VFD28, nor 28-day mortality. Besides the possible absence of correlation, the light variation between high and low exposure group may explain this result.



- Introduction

In a multicenter prospective multinational study done in 2016, acute respiratory distress syndrome (ARDS) represented 10.4% of all ICU patients and 23.4% of patients receiving invasive mechanical ventilation with pulmonary infections as the leading risk factor for ARDS (7). According to severity, the mortality rate of ARDS varied between 35 and 51% (7,25).

Air pollutants (nitrogen dioxide [NO<sub>2</sub>], fine particles of less than 2.5 or 10 µm/m<sup>3</sup> [PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> respectively], ozone [O<sub>3</sub>]) are responsible for irritation of the respiratory tract (46). Recent multiple studies have shown that these air pollutants are responsible for an increased incidence of respiratory illnesses (47–49) including ARDS (37,38). Most studies focused on air pollutant exposure and ARDS incidence (37,38,40). The relationship between ARDS mortality and air pollutants is less well known. No study currently associates acute exposure to air pollutants to an increased mortality in ARDS patients. Previously published studies have suggested that only chronic exposure to air pollutants is responsible for an excess mortality in ARDS patients (40,42).

On March 12, 2020, the World Health Organization (WHO) declared the SARS-COV2 virus responsible for COVID-19 pathology to be a pandemic (10). The main cause of resuscitation entry in COVID-19 quickly emerged as ARDS (11), requiring invasive mechanical ventilation for the most severe forms. Because of the associated high morbi-mortality and limited hospital beds availability, the French government confined the French population on 3 distinct periods in 2020 and 2021 (50,51). This has resulted in multiple variations in pollutant levels (52–54) with a variable decrease from one pollutant to another, essentially related to their respective production source.

Using this confined period to study a unique risk factor of ARDS (COVID-19 related community-acquired pneumonia) allowed us to investigate the outcomes of ARDS according to important acute variations in air pollutants exposure.

Our research hypothesis was therefore that the number of days alive without mechanical ventilation in patients with ARDS due to COVID-19 was not related to an acute exposure (one week) to air pollutants (mainly PM<sub>2.5</sub>).

Our secondary hypothesis was that chronic exposure (one year) to air pollutants (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>) decreases the number of days alive without mechanical ventilation in COVID-19 related ARDS patients.

- Methods

- Study design and data sources

This population-based retrospective cohort study was conducted in all 7 adult ICUs from a university hospital in France: Assistance Publique des Hopitaux de Marseille (AP-HM). We included all patients hospitalized between March 10<sup>th</sup> 2020 and March 8<sup>th</sup> 2022 in an ICU for ARDS (J80 ICD-10 International Statistical Classification of Diseases code) due to a COVID-19 infection (ICD-10 codes U0710,U0711,U0712,U0714,U0715) and requiring invasive mechanical ventilation ('GLLD004','GLLD007', 'GLLD008', 'GLLD015' code in the French 'classification commune des actes médicaux' (CCAM)).

To identify these patients, we first used the internal Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) database. The PMSI is the French hospital database, in which administrative and medical data are systematically collected for all patients admitted to hospital care facilities. The PMSI database has a system of coding with a strict definition for each variable for all French hospitals. A subset of records is audited on a regular basis to avoid coding errors. Consequently, we used this database to identify patients with specific codes of COVID-19, mechanical ventilation and ARDS as already defined.

- Exclusion criteria

Patients with no reliable address were excluded due to the inability of geocoding and thus link to pollution measures. Patient with less than 4 days air pollutant data in the last 7 days before hospitalisation were also excluded. Regarding patients having more than one ICU stay for COVID-19 and ARDS, we only analysed the first ICU stay.

Once these patients identified, we used the internal AP-HM patient file record system to collect the information necessary for our analysis. In each ICU, as part of an institutional approach, patients and their families are informed of the existence of retrospective studies on health data. It is possible for the patient or their relatives to oppose to the collection of these data at any time. This study was declared to the French National Data Protection Commission. The study protocol was approved by the SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) ethical committee (registration # 22-045 COVID-poll).

- Outcomes

The main outcome was ventilator free days to day 28 (VFD28) (55,56). i.e., days alive and free from invasive mechanical ventilation at day 28. Only the definitive weaning of mechanical ventilation was considered.

The main secondary outcome was 28-day mortality.

- Air pollutants exposure measurements

Data were provided by AtmoSud, an agency from the French Air Quality monitoring network. The monitored air pollutants were PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, and O<sub>3</sub>. Pollutants were estimated every day with a high-resolution method (AZUR). In this method (57), fine-scale daily concentrations are calculated from a statistical model based on the annual maps giving the spatial variability of pollution phenomena. The temporal aspect is calculated by interpolation from the assimilation of data observed by the network of measuring stations. The AZUR method is able to differentiate within 25 meters the exact patient exposure (estimated by their dwelling place). Maximum daily NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>; mean PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> were monitored for each patient.

Air pollutants exposure was related to patients through their precise dwelling place. Acute exposure was defined for each patient as the last 7-day mean exposure prior hospital admission and chronic air pollutants exposure was defined for each patient as the last mean year exposure. The NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> concentrations were expressed as annual means concentrations in micrograms per cubic metre on air (µg/m<sup>3</sup>). According to the WHO standard (12), O<sub>3</sub> was measured as O<sub>3</sub> seasonal pic, i.e mean O<sub>3</sub> in the afternoon during warm season.

- Data collected

The following sociodemographic, clinical and hospital characteristics were collected : age, gender (male, female), social deprivation index (more favoured, favoured, deprived, more deprived)(58), body mass index (classified as low - less than 18 kg/m<sup>2</sup>, normal (i.e between 18 and 25 kg/m<sup>2</sup>), overweight (i.e between 25 and 30 kg/m<sup>2</sup>), grade 1 obesity (i.e between 30 and 35 kg/m<sup>2</sup>), grade 2 obesity (i.e between 35 and 40 kg/m<sup>2</sup>), grade 3 obesity (i.e more than 40 kg/m<sup>2</sup>)), previous hospitalization in the preceding year (yes/no), simplified acute physiology score

(SAPS II score, based on a scale of 0-163, with higher score indicating greater severity of illness) (59) admission source (home, emergency departments, other wards), anti-COVID-19 therapy (i.e. Dexamethasone and Tocilizumab administration), Charlson modify comorbidity index (60,61), toxic habits (smoking history, alcohol overuse) immune status (such as active cancer, iatrogenic immunodeficiency, human immunodeficiency virus, bone marrow transplantation, solid organ transplantation, asplenic), cardio-vascular risk factors, chronic respiratory disease (such as emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, obstructive sleep apnea), chronic kidney disease.

- Sample size computations

We hypothesized that the number of VFD28 between high vs low level of exposure was zero that the standard deviation of VFD28 was equal to 10 and we defined an equivalence margin equal to 3. With these hypotheses and with an alpha error equal to 5%, a statistical power equal to 90%; it was necessary to include 484 patients to conclude that the number of VFD28 was equivalent between groups or alternatively to detect a statistical difference at least equal to 3 days.

- Statistical analyses

The first step of analysis was descriptive. Then, VFD28 were analyzed according to different levels of pollution (low vs high for each pollutant). As recommended (55), because VFD28 is a composite parameter with two factors (survival/death and duration of invasive mechanical ventilation), a competing risk analysis (Fine and Gray regression) was used to analyze this outcome. This is a survival analysis of being extubated alive with mortality as a competing event. It allows to determine if air pollution has an effect on time to extubation considering mortality as a concurrent event. Results are presented as Subhazard Ratios (SHR) and their 95% confidence interval.

The secondary analysis concerned the VFD28 on survival patients. As there was still an excess of 0 values despite considering survivors (i.e., patients still receiving invasive mechanical ventilation at day 28), Zero Inflated Negative Binomial (ZINB) regression models was used to compare VFD28 according to air pollutants levels. This ZINB model permits to take into account the excess 0

values, proceeding in two steps: first, a logit model is generated for the “zero” cases described above (Zero model estimator), predicting whether or not a patient would have Zero Ventilator Free day. Then, a negative binomial model is generated predicting the counts of ventilators free days for those patients who are not certain zeros (Non Zero Model estimators). Thirdly, a logistic regression analysis was used to analyze 28-day mortality.

For all these three analyses (Fine and Gray for VFD28 in all patients, logistic regression for 28-day mortality in all patients, ZINB for VFD28 in survivors), we have first performed univariate analyses and then we have adjusted on potential confounding factors: age, gender, smoking history, SAPS II score, season, year, body mass index (BMI), altered immune status. As NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> interact, a bi-pollutant model for this two pollutants was used (40) .

To differentiate a low air pollutant exposure group from a high pollutant exposure group, we used an approximation of each air pollutant median as a cut-off.

All statistical analyses were performed using SAS 9.4. The threshold for statistical significance was defined at  $p \leq 0.05$ .

- Results

- Study population

During the study period, 948 adults were admitted in ICU for ARDS for a COVID-19 pneumonia and required invasive mechanical ventilation (Figure 2). Three patients were excluded for erroneous coding after reading the hospital chart. Finally, 747 patients were included in the study after excluding 173 patient for air pollutant missing data.

- Characteristics of the study population

The characteristics are presented in Table 4 (Tableau 4). More than two-thirds of the patients were men. Most patients had comorbidities and more than 70% were overweighted or obese. A total of 88% of the patients have received dexamethasone. Mortality at day 28 was 24.6%.

- Association between air pollutant exposure and morbi-mortality

To differentiate a high and a low air pollutant exposure group, we used the median as cut-offs as indicated in Table 5 (Tableau 5). The cut-offs were respectively for PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> of  $\geq 11.00$ ,  $\geq 19.00$ ,  $\geq 42.00$  and  $\geq 89.00$  in the acute air pollutant exposure analysis. For the chronic air pollutant exposure analysis, the cut-offs were respectively  $\geq 10.00$ ,  $\geq 18.00$ ,  $\geq 18.00$  and  $\geq 100.00$ . The two univariate models regarding VFD28 and 28-day mortality and air pollutant exposures are presented in Table 3. Both acute and chronic air pollutant exposures are expressed according to their corresponding cut-off. The VFD28 analyzed through Fine and Gray Cox regression did not differ according to acute air pollutant exposure for none of the pollutants (Figure 3). No association between pollution and 28-day mortality nor with VFD28 for survivors were found for none of the pollutants and for both univariate and multivariate analyzes (Tableau 6 and 7). Univariate analysis regarding other adjusted values are in Table S1, S2 and S3 in supplementary material.

- Discussion

In this retrospective analysis, we reported that morbi-mortality caused by COVID-19 related ARDS is not significantly linked to acute neither chronic air pollutant exposure at moderate levels of air pollutant.

Our population was a west European population characterized by low air pollutant exposure. Regarding acute air pollutant exposure, the population had high NO<sub>2</sub> levels (44.87  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) compared to WHO 2021 guidelines (25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), however lower than in China (39) and in north America (38). The PM<sub>2.5</sub> (11.4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) level was similar to the only north American study (12.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (38) and much lower than the only Chinese study (39) on the subject (around 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

The mean levels of chronic air pollutant exposure were similar to the previous French study (40) but lower for PM and NO<sub>2</sub> than in north American studies (36–38). PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> mean chronic value was respectively 9.37  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 17.92  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 19.65  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  and 100.79, still higher than the corresponding WHO 2021 guidelines (12). To note, concerning the two prospective American studies (37,38) only severe trauma was linked to O<sub>3</sub> chronic air pollutant exposure.

In our study, we included a unique ARDS etiology, the most frequent: pneumonia. This specific ARDS etiology, with an only infectious agent, allowed us to study an homogenous cause of ARDS. In the international LUNGsafe study (7),

pneumonia was the leading cause of ARDS, representing 59.4% of ARDS etiologies, compared to 16.0% for sepsis and 4.2% for severe trauma. At our level of air pollutant exposure, our study suggests that neither acute, nor chronic air pollutant exposure is a susceptibility factor regarding ARDS morbi-mortality.

Our study has several strengths: we were able to access to the patient file and thus could adjust on numbers of risk factors such as smoking history, body mass index, and exact home address. We were able to capture both acute and chronic pollutant exposure in an urbanized region of France, and as the exact home address was known, our air pollutant exposure estimation was accurate. Because of the COVID-19 pandemic, numerous patient presented with the same unique disease and most frequent etiology of ARDS, allowing us to study an important number of patients.

The retrospective design of our study represents a limit, with some characteristics that may not have been written in the files and limited knowledge especially about work activity (drilling, transport, PM exposure) and hobbies. The main limitation in our study is the relatively low and homogenous air pollutant exposure despite the lockdown periods. It is possible that patients with high pollutant exposure still have a risk of developing a more severe and potentially lethal ARDS form. However, the homogenous levels of air pollutant exposure do not allow us to expose this in our population.

Our research suggests that at low levels of air pollutant, acute variation in air pollutant exposure is not related to ARDS morbi-mortality. These results are not applicable at other air pollutant level such as China. However, a global low air pollutant level does not control for ARDS incidence that appeared to be related to air pollutant chronic exposure in other studies (36,40). Still, especially concerning air pollutant chronic exposure, high O<sub>3</sub> levels may increase ARDS incidence and mortality in severe trauma patients (36–38). Moreover, our results are not generalizable to all air pollutant exposure. With PM exposure more than three times higher than in our country (39), China and other highly exposed countries represent a key to understand the potential link between ARDS and air pollutant exposure. It is very likely that the effect is not homogenous and air pollutant levels in other countries may affect ARDS incidence and mortality.

### ANNEXE 3 – Etude de cohort – Suppléments

**Tableau S1** – Facteurs associés aux VFD28 chez les survivants, ZINB model, univarié

	Estimate [CI 95%]	P value
<b>Sociodemographic characteristics</b>		
Age (mean), SD year		
Zero Model Estimator	0.007 [-0.009 ; -0.022]	0.391
Non Zero Model Estimator	-0.001 [ -0.006 ; 0.003 ]	0.607
Men		
Zero Model Estimator	0.393 [-0.016 ; 0.801]	0.059
Non Zero Model Estimator	-0.080 [-0.192 ; 0.034]	0.170
<b>Clinical characteristics</b>		
SAPS II score		
Zero Model Estimator	0.028 [-0.116;0.172]	0.700
Non Zero Model Estimator	-0.038 [-0.081; 0.004]	0.076
Body mass index		
Low		
Zero Model Estimator	-19.597 [-33805;33766]	0.999
Non Zero Model Estimator	-0.054 [-0.792 ; 0,684]	0.887
Normal		
Zero Model Estimator	1	
Non Zero Model Estimator	1	
Overweight		
Zero Model Estimator	-0.169 [-0.650;0.311]	0.490
Non Zero Model Estimator	-0.019 [-0.165;0.127]	0.798
Obesity 1		
Zero Model Estimator	-0.109[-0.600;0.383]	0.664
Non Zero Model Estimator	0.003 [-0.147 ; 0.154]	0.964
Obesity 2		
Zero Model Estimator	-0.370 [-1.03;0.293]	0.274
Non Zero Model Estimator	0.024 [-0.165 ; 0.212]	0.807
Obesity 3		
Zero Model Estimator	-0.600 [-1.427 ; 0.227]	0.155
Non Zero Model Estimator	0.086 [-0.129 ; 0,303]	0.434
Smoking history		
Zero Model Estimator	-0.177 [-0.591; 0.234]	0.401
Non Zero Model Estimator	-0.099 [-0.218 ; 0.020]	0.102
Any immune deficiency		
Zero Model Estimator	0.652 [0.097 ; 1.207]	0.021



Non Zero Model Estimator	0.075 [-0.116 ; 0.266]	0.444
<b>Hospital and stay characteristics</b>		
Years of ARDS		
2020		
Zero Model Estimator	1	
Non Zero Model Estimator	1	
2021		
Zero Model Estimator	-0.195 [-0.569 ; 0.178]	0.306
Non Zero Model Estimator	0.011 [-0.099 ; 0.123]	0.832
2022		
Zero Model Estimator	0.498 [-0.357 ; 1.352]	0.254
Non Zero Model Estimator	0.045 [-0.253 ; 0.343]	0.767
Season of ARDS		
Winter		
Zero Model Estimator	-0.064 [-0.691;0.563]	0.841
Non Zero Model Estimator	0.016 [-0.167 ; 0.200]	0.862
Spring		
Zero Model Estimator	0.093 [-0.465 ; 0.650]	0.745
Non Zero Model Estimator	0.075 [-0.091 ; 0.239]	0.381
Summer		
Zero Model Estimator	1	
Non Zero Model Estimator	1	
Fall		
Zero Model Estimator	-0.020 [-0.594 ; 0.554]	0.946
Non Zero Model Estimator	0.017 [-0.152 ; 0.186]	0.841

**Tableau S2** – Facteurs associés à la mortalité à 28 jours, régressions logistiques univariées

	OR (CI 95%)	P value
<b>Sociodemographic characteristics</b>		
Age (mean), SD year	1.075 (1.056-1.094)	<0.0001
Men	1.099 (0.745-1.792)	0.5691
<b>Clinical characteristics</b>		
SAPS II score	1.360 (1.220-1.516)	< 0.0001
Body mass index		< 0.0001
Low	0.430 (0.047-3.901)	0.4532
Normal	1	
Overweight	0.522 (0.359-0.757)	0.0006
Obesity 1	0.409 (0.270-0.618)	<.0001
Obesity 2	0.276 (0.146-0.521)	<.0001
Obesity 3	0.405 (0.206-0.795)	0.0087
Smoking history	1.106 (0.795-1.538)	0.5497
Alter immune status	2.249 (1.503-3.366)	<0.0001
<b>Hospital and stay characteristics</b>		
Years of ARDS		0.2208
2020	1	
2021	0.918 (0.673-1.253)	0.5903
2022	1.565 (0.843-2.908)	0.1561
Season of ARDS		0.0964
Winter	1.520 (0.893-2.586)	0.1230
Spring	0.986 (0.576-1.687)	0.9579
Summer		
Fall	1.383 (0.813-2.355)	0.2316

**Tableau S3** - Facteurs associés à l'extubation vivant (analyse des risques compétitifs), univarié

	Hazard ratio (CI 95%)	P value
<b>Sociodemographic characteristics</b>		
Age (mean), SD year	0.99 (0.98 – 1.00)	0.01
Men	0.83 (0.68 – 1.01)	0.06
<b>Clinical characteristics</b>		
SAPS II score	0.914 [0.853 ; 0.980]	0.01
Body mass index		
Low	2.31 (1.40 – 3.82)	< 0.01
Normal	Ref	
Overweight	1.10 (0.86 – 1.41)	0.45
Obesity 1	1.15 (0.90 – 1.48)	0.26
Obesity 2	1.35 (0.98 – 1.85)	0.07
Obesity 3	1.59 (1.08 – 2.35)	0.02
Smoking history	0.98 (0.80 – 1.19)	0.80
Any immune deficiency	0.72 (0.53 – 0.97)	0.03
<b>Hospital and stay characteristics</b>		
Years of ARDS		
2020	Ref	
2021	0.75 (0.51 – 1.11)	0.15
2022	1.83 (1.01 – 3.33)	0.05
Season of ARDS		
Winter	1.69 (0.87 – 3.28)	0.12
Spring	0.91 (0.47 – 1.79)	0.79
Summer	Ref	
Fall	1.63 (0.86 – 3.08)	0.13

## ABBREVIATIONS

- ARDS : Acute respiratory Distress Syndrome (SDRA)
- BMI : Body Mass Index (IMC)
- BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- CO<sub>2</sub> : Dioxyde de carbone
- CO : Monoxyde de carbone
- COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- HIV : Human immunodeficiency virus
- ICU : Intensive Care Unit
- IGS II : Indexe de gravité Simplifié
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- N : Azote
- NO<sub>2</sub> : Dioxyde d'azote
- O<sub>2</sub> : Oxygène
- O<sub>3</sub> : Ozone
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- OSA : Obstructive sleep apnea (SAOS)
- PF : Particules Fines
- PM : Particulate Matter (PF)
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
- SAPS II : Simplified Acute Physiology Score
- SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
- SHR : Subdistribution Hazard Ratio
- SO<sub>2</sub> : Dioxyde de Souffre
- SRLF : Société de Réanimation de Langue Française
- VIH : Virus Immunodéficience Hummaine
- WHO : World Health Organization (OMS)

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



## RESUME DE LA THESE

Introduction. Il semble exister une corrélation entre incidence du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et exposition aux polluants atmosphériques. Ce lien dépend du type de polluant et de l'étiologie du SDRA. Le rôle des polluants atmosphériques dans la morbi-mortalité du SDRA est peu connu, particulièrement lors d'expositions aiguës. La pandémie COVID-19 a été à l'origine d'un afflux de patient atteint de SDRA ainsi que de plusieurs confinements entraînant des variations des niveaux de polluants atmosphériques. L'objectif principal de cette étude est d'étudier la relation entre le nombre de jours sans ventilation mécanique au 28<sup>ème</sup> jour (VFD28) chez les patients atteints de SDRA lié au COVID-19 et l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques.

Méthodes. Nous avons étudié l'exposition aux particules fines (PF<sub>2.5</sub> et PF<sub>10</sub>), au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et à l'ozone (O<sub>3</sub>) au cours des 7 jours précédant une hospitalisation pour un SDRA lié à COVID-19 dans 7 réanimations marseillaises. L'exposition moyenne sur un an à ces polluants atmosphériques a également été recueillie. Les dossiers hospitaliers ont été consultés pour ajuster nos analyses sur des facteurs économiques, sociaux et cliniques.

Résultats. De mars 2020 à mars 2022, 747 patients traités pour un SDRA lié au COVID-19 ont rétrospectivement pu être inclus dans notre étude. La VFD28 ne différait pas entre le groupe à forte exposition et le groupe à faible exposition concernant les PF<sub>2.5</sub>, PF<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> et O<sub>3</sub>, même après ajustement. La mortalité au 28<sup>ème</sup> jour était de 26,4 % et ne différait pas entre les groupes. Les résultats concernant l'exposition chronique n'étaient pas non plus significatifs, même après ajustement.

Conclusion. Dans une région d'Europe où le niveau de pollution atmosphérique est relativement faible, l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques n'a pas été associée au nombre de jour libre de ventilation mécanique, ni à la mortalité à 28 jours chez des patients présentant un SDRA lié au COVID-19.