

L'effet de l'arsenic aéroporté PM2.5 sur les maladies respiratoires chroniques : une analyse des données provenant des États-Unis

Mémoire

José Manuel Rodríguez Caballero

Sous la direction de:

M'Hamed Lajmi Lakhal Chaieb
Karim Barigou

Contents

Contents	ii
1 État de l'Art	1
1.1 Introduction et importance de la problématique	1
1.2 Comparaison des plans d'étude	4
1.3 Comportement non linéaire de la relation dose-réponse	4
1.4 De l'épidémiologie à la pharmacocinétique	5
1.5 Applications à la pollution de l'air ambiant et enjeux de santé publique . . .	6
1.6 Critique de la modélisation par régression	6
1.7 Identification des lacunes et pistes de recherche	7
1.8 Conclusion	8
Bibliography	9

Chapter 1

État de l'Art

1.1 Introduction et importance de la problématique

La pollution de l'air est reconnue depuis plusieurs décennies comme un enjeu majeur de santé publique. Elle est associée à un large éventail d'effets néfastes sur la santé, dont une proportion importante de pathologies respiratoires chroniques (bronchites chroniques, asthme, cancer du poumon, etc.) (Bang et al., 2015; Donaldson et al., 2010; Mazurek et al., 2017). Les maladies respiratoires liées à l'exposition chronique ou aiguë à des polluants atmosphériques constituent en effet un défi épidémiologique et socio-économique, car elles mobilisent des ressources médicales importantes et engendrent des pertes de productivité.

Les études épidémiologiques mettent en évidence l'existence d'une corrélation robuste entre l'exposition à divers polluants de l'air (particules fines $PM_{2.5}$ et PM_{10} , gaz, fibres, etc.) et la survenue ou l'aggravation de maladies respiratoires (Cho et al., 2011; Gomes et al., 2014). Au-delà de la corrélation, l'établissement d'un lien de causalité exige une modélisation statistique et mécanistique précise, prenant en compte la dynamique d'exposition, les mécanismes biologiques sous-jacents et la présence de facteurs confondants (âge, statut socio-économique, co-expositions, etc.).

Parmi les travaux de grande ampleur, le *National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study (NMMAPS)* illustre l'importance des méthodes novatrices, de leur implémentation dans R, et des outils de recherche reproductible pour produire des résultats solides (Dominici et al., 2003; Samet et al., 2000a,b,c; Dominici et al., 2002; Bell et al., 2004a; Peng et al., 2005; Dominici et al., 2007). Plus généralement, l'épidémiologie de la pollution atmosphérique recourt à quatre principaux types de plans d'étude :

1. les *études temporelles* (*time series* dites "écologiques"),
2. les études de type *case-crossover*,

3. les études de panel,
4. les études de cohorte.

Nous présentons ci-dessous ces designs, leurs modèles statistiques habituels, ainsi que quelques exemples d'applications.

1.1.1 Études temporelles (*time series studies*)

Les *études temporelles* relient les expositions et les issues de santé au cours du temps en exploitant des données agrégées au plan quotidien (p. ex. nombre de décès ou d'hospitalisations) et des niveaux de pollution journaliers mesurés par des stations fixes (Bell et al., 2004b). Ces travaux s'appuient généralement sur des modèles de régression, de type *Generalized Linear Models (GLM)* ou *Generalized Additive Models (GAM)*, afin d'estimer l'effet de la pollution sur la mortalité ou la morbidité tout en prenant en compte les fluctuations lentes (saisonnalité, tendance à long terme) via l'utilisation de fonctions de lissage (p. ex. splines cubiques ou loess) (McCullagh and Nelder, 1989; Hastie and Tibshirani, 1990).

Le *NMMAPS* constitue la plus vaste étude de ce type à ce jour (Dominici et al., 2003; Samet et al., 2000a,b,c; Dominici et al., 2007; Bell et al., 2004a; Peng et al., 2005; Dominici et al., 2002). Contrairement à la plupart des études temporelles antérieures, souvent monocentriques, le *NMMAPS* inclut des données de dizaines de villes américaines et fournit des estimations spécifiques à chaque localité, à l'échelle régionale et nationale, notamment pour les particules fines (PM₁₀) et la mortalité. Des modèles hiérarchiques ("multiniveaux") y consolident les estimations issues de différentes localités (Dominici et al., 2002).

1.1.2 Études de type *case-crossover*

La conception *case-crossover* (Maclure, 1991; Jaakkola, 2003; Maclure and Mittleman, 2000) a été développée pour étudier des effets aigus et transitoires d'expositions intermittentes (Breslow et al., 1982; Schlesselman, 1982). Chaque individu qui développe l'événement (le "cas") sert de son propre témoin ("contrôle"), ce qui permet de diminuer l'impact des variables de confusion invariantes dans le temps (âge, sexe, tabagisme, etc.). Dans les études de pollution atmosphérique, ce design se révèle particulièrement adapté lorsque l'exposition présente de fortes variations journalières et que l'issue de santé (par exemple, une crise d'asthme) est aiguë (Maclure and Mittleman, 2000; Jaakkola, 2003).

Deux biais majeurs ont été identifiés :

1. la présence de tendance à long terme et de saisonnalité dans les concentrations de polluants, qui viole l'hypothèse de stationnarité de la série temporelle (Navidi, 1998;

Bateson and Schwartz, 1999; Lumley and Levy, 2000; Bateson and Schwartz, 2001; Levy et al., 2001a),

2. l’“overlap bias” (recouvrement des périodes de référence) (AUSTIN et al., 1989; Lumley and Levy, 2000; Janes et al., 2005a,b).

Malgré cela, plusieurs études monocentriques et multicentriques ont mis en œuvre cette approche (Lee and Schwartz, 1999; Neas et al., 1999; Peters et al., 2001; Levy et al., 2001b; ?; Symons et al., 2006; Zanobetti and Schwartz, 2005; Barnett et al., 2005, 2006; ?).

Par exemple, Levy et al. (Levy et al., 2001b) n’ont pas observé d’effet significatif d’une hausse à court terme des particules PM sur le risque d’arrêt cardiaque soudain chez des sujets sans antécédent cardiovasculaire, tandis que Peters et al. (?) ont mis en évidence un lien entre la pollution liée au trafic et la survenue d’infarctus du myocarde chez des sujets à risque.

1.1.3 Études de panel

Les *études de panel* consistent à suivre un même groupe d’individus pendant une période de temps, en mesurant régulièrement l’exposition et l’issue de santé (Peters et al., 1999b,a; Gauderman et al., 2002). Elles sont adaptées à l’étude d’effets aigus dans des sous-populations susceptibles (enfants, personnes âgées, patients atteints de BPCO, etc.). Les mesures de santé peuvent être répétées (p. ex. plusieurs mesures de la fonction respiratoire) et l’exposition peut être évaluée via des capteurs individuels ou des stations fixes. L’un des exemples les plus connus est la *Children’s Health Study* en Californie du Sud (Peters et al., 1999a,b; Gauderman et al., 2002), qui a utilisé des modèles mixtes (*linear mixed models*) pour mettre en évidence un lien entre l’exposition chronique aux particules fines, au NO₂ et la réduction de la croissance pulmonaire chez l’enfant (Gauderman et al., 2002).

1.1.4 Études de cohorte

Les *études de cohorte* (Bell et al., 2004b) évaluent l’impact d’une exposition chronique ou cumulée sur la santé (p. ex. la mortalité à long terme). Elles peuvent être prospectives ou rétrospectives. Les cohortes multicentriques, couvrant plusieurs zones géographiques, permettent de mieux capturer la variabilité d’exposition mais génèrent davantage de facteurs de confusion potentiels (socio-économiques, culturels, etc.). L’approche statistique standard consiste alors à utiliser des modèles de survie, notamment le *modèle de Cox*.

Le “Harvard Six Cities Study” et l’“American Cancer Society (ACS) Study” illustrent ces approches (Dockery et al., 1993; Pope et al., 1995; Pope, 2007). Dans la première, un échantillon de plus de 8000 adultes de six villes américaines a été suivi pendant 14 à 16 ans, montrant une augmentation du risque de mortalité liée à l’exposition aux particules fines (Dockery et al., 1993). L’ACS Study, couvrant 151 zones métropolitaines, a confirmé cette

association et suggéré un risque accru de mortalité avec l'élévation des particules fines (Pope et al., 1995). Des réanalyses ultérieures, intégrant de nouvelles covariables spatiales et des modèles d'autocorrélation spatiale, corroborent l'effet délétère à long terme de la pollution (Laden et al., 2006; Krewski et al., 2009; Pope, 2007).

1.2 Comparaison des plans d'étude

Le choix d'un design d'étude dépend étroitement du type d'effet recherché (aigu vs. chronique), de la disponibilité des données, du type de population et de l'issue de santé (Vedal, 1997). Les études de panel, de cohorte et de type *case-crossover* permettent de mieux prendre en compte les facteurs individuels potentiellement modificateurs de l'effet, tandis que les *time series studies* s'appuient sur des données agrégées (Wakefield and Salway, 2001). En résumé :

- **Effets aigus** : Les études *time series*, *case-crossover* et *de panel* sont adéquates pour détecter l'influence de variations journalières de la pollution.
- **Effets chroniques** : Les études de cohorte, plus coûteuses, permettent d'évaluer l'effet d'une exposition cumulative.
- **Modélisation de la tendance et de la saisonnalité** : Les *time series studies* intègrent ces facteurs via des fonctions de lissage dans les GLM/GAM. Les *case-crossover* les contrôlent par conception (périodes de référence).
- **Prise en compte des caractéristiques individuelles** : Les *case-crossover*, *études de panel* et *de cohorte* intègrent plus facilement des covariables individuelles.

Aucun plan d'étude n'est donc universellement supérieur : ils sont complémentaires en fonction des questions posées.

1.3 Comportement non linéaire de la relation dose-réponse

Selon Louis Anthony Cox Jr, la relation entre l'exposition à un polluant et le risque de développer une pathologie respiratoire ne se limite pas à un simple modèle linéaire (Cox Jr, 2021). Divers processus biologiques (activation de l'inflammasome, saturation des voies de clairance, etc.) induisent des réponses non linéaires, voire des effets de seuil. Dans de nombreuses études, les particules fines (PM_{2.5} et PM₁₀), les gaz et les fibres sont associées à des dommages respiratoires (Bang et al., 2015; Donaldson et al., 2010; Mazurek et al., 2017).

1.3.1 Limites des approches linéaires sans seuil (LNT)

Les modèles de type linéaire sans seuil (LNT) ont longtemps occupé une place centrale, en particulier pour leur simplicité et leur caractère “conservateur” (Belkebir et al., 2011; Jane Ellen Simmons and Boyes, 2005). Cependant, plusieurs réserves s’imposent :

- **Saturation des mécanismes de clairance** : Au-delà d’un certain niveau d’exposition, les macrophages alvéolaires peuvent être débordés, entraînant une inflammation chronique (Tran et al., 2001; Alisa DeStefano and Wallace, 2017).
- **Seuils biologiques** : L’activation de l’inflammasome NLRP3 survient dès qu’un niveau critique d’agression cellulaire est franchi (Gros Lambert and Py, 2018; Sayan and Mossman, 2015).
- **Rôle des pics d’exposition** : Les expositions brèves mais intenses peuvent avoir un effet plus marqué qu’une même dose cumulée plus étalée (Louis Anthony , Tony).

1.4 De l’épidémiologie à la pharmacocinétique

1.4.1 Modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PBPK/PD)

Les modèles PBPK (*Physiologically Based Pharmacokinetic*) et PD (*Pharmacodynamic*) décrivent la distribution d’un composé et ses effets biologiques dans l’organisme. Appliqués à la toxicologie de la silice ou de l’amiante, ils soulignent le caractère crucial de la dynamique temporelle de l’exposition (Tran et al., 2001; Alisa DeStefano and Wallace, 2017) :

- **Silice cristalline (RCS)** : Tran et al. (2001) identifient un plateau lorsque la clairance atteint un équilibre avec l’accumulation. Au-delà, la réponse inflammatoire devient chronique.
- **Amiante** : Alisa DeStefano and Wallace (2017) suggèrent qu’à dose cumulée identique, des pics d’exposition plus prononcés provoquent des dépôts de fibres supérieurs à ceux observés lors d’une exposition plus uniforme.

Ces résultats illustrent l’importance de modéliser la pharmacocinétique et la pharmacodynamique pour mieux évaluer le risque.

1.4.2 Modèles mécanistiques de l’inflammation

Le rôle de l’inflammasome NLRP3 dans l’inflammation persistante est de plus en plus documenté (Donaldson et al., 2010; Sayan and Mossman, 2015). Ce complexe protéique agit comme un “seuil biologique” :

- **Comportement tout ou rien** : L’assemblage du NLRP3 dépend de signaux multiples et d’une quantité critique de particules (Gros Lambert and Py, 2018).
- **Impact sur la réglementation** : Des pics d’exposition brefs mais intenses peuvent suffire à initier une inflammation auto-entretenu, imposant de repenser les normes sanitaires pour prendre en compte ces épisodes (Louis Anthony , Tony).

1.5 Applications à la pollution de l’air ambiant et enjeux de santé publique

Au-delà des milieux professionnels, la pollution urbaine (trafic routier, industrie, chauffage) contribue à l’augmentation des admissions hospitalières pour pathologies respiratoires (Cho et al., 2011; Gomes et al., 2014). Les premières approches statistiques étaient principalement basées sur des modèles de séries temporelles liant les variations journalières de la pollution à la mortalité ou aux hospitalisations (Kim et al., 2003; Anthony Cox et al., 1996). Cependant, des recherches plus récentes insistent sur l’importance de capturer la dynamique fine de l’exposition et le rôle déterminant des pics (Gottschalk et al., 2016; Sayan and Mossman, 2015).

1.6 Critique de la modélisation par régression

Dans ses travaux, Louis Anthony Cox Jr souligne les limites des modèles de régression “réduits” (linéaires ou logistiques) pour établir un lien de causalité entre la pollution et les maladies respiratoires (Cox Jr, 2021). La présence de variables confondantes (facteurs socio-économiques, co-expositions, etc.) et de corrélations fallacieuses (liens dits *spurious*) fragilise la validité des conclusions (Cui et al., 2003; Sneeringer, 2009; Selvin et al., 1984).

1.6.1 Modèles linéaires, logistiques et spatio-temporels

Si les modèles linéaires ou logistiques sont simples et largement utilisés (Cui et al., 2003), ils présentent plusieurs inconvénients (Fewell et al., 2007; JACOBS et al., 1979; Christenfeld et al., 2004; W-D., 2006) :

- **Manque de modélisation causale** : La chaîne complète (émission → transport → dose interne → effet) reste souvent implicite.
- **Dépendance au choix des covariables** : L’omission ou l’ajout de variables peut modifier la taille (voire le signe) de l’effet de la pollution (Sneeringer, 2009).
- **Risques de “régression fallacieuse”** : Des séries temporelles avec tendances communes peuvent produire des liens *spurious*.

Les modèles à effets mixtes (modèles hiérarchiques) (Wakefield, 2009) et les approches spatio-temporelles réduisent les biais liés à la structure des données, mais n'éliminent pas toutes les confusions causales ni les hypothèses fortes.

1.6.2 Modèles structuraux, réseaux bayésiens et QRA

Pour dépasser ces limites, diverses approches structurales (modèles d'équations structurelles, réseaux bayésiens) ont été proposées (Pearl, 2009; Shipley, 2016; Ellis and Wong, 2008). Elles formalisent la chaîne causale (émission, dispersion, *exposome*, dose-réponse) et intègrent des variables latentes. En parallèle, la *Quantitative Risk Assessment* (QRA) offre un cadre plus complet pour étudier chaque étape (émission, dispersion, *exposome*, dose-réponse, impact sanitaire) (Greenland and Brumback, 2002; Cox Jr., 2005; Jhih-Shyang Shih and Siikamäki, 2008). Leur principal inconvénient demeure la nécessité de données riches et d'expertise multidisciplinaire, mais elles renforcent la robustesse et la pertinence des conclusions (Greenland, 2001; Lucas, 1976).

1.7 Identification des lacunes et pistes de recherche

Malgré des avancées considérables, plusieurs lacunes subsistent dans la littérature traitant de l'effet de la pollution de l'air sur les maladies respiratoires :

1. **Variabilité interindividuelle** : Les différences génétiques, épigénétiques ou liées au mode de vie (tabagisme, comorbidités) sont souvent intégrées comme de simples covariables, sans modéliser pleinement leur complexité.
2. **Rôle des pics et des durées d'exposition** : Peu d'études proposent une modélisation fine des épisodes aigus (forte pollution), alors qu'ils peuvent déclencher des réponses inflammatoires non linéaires.
3. **Couplage entre mécanismes biologiques et statistiques** : Les approches PBPK/PD sont prometteuses mais nécessitent des données toxicologiques précises, rarement disponibles à grande échelle. Les modèles purement statistiques risquent, eux, de négliger la saturation de certaines voies biologiques.

1.7.1 Potentiel des modèles de mélange gaussien

Une piste de recherche consiste à utiliser des **modèles de mélange gaussien** (GMM) pour mieux rendre compte de l'hétérogénéité de la population vis-à-vis de la pollution :

- **Identification de sous-groupes** : Les individus peuvent être classés selon leur sensibilité, certains étant plus vulnérables.

- **Modélisation d’effets non linéaires** : Les distributions de l’exposition ou de la réponse peuvent présenter plusieurs modes, correspondant à différents profils de réactivité.
- **Couplage avec des approches hiérarchiques ou mécanistiques** : Les GMM peuvent se combiner à des réseaux bayésiens ou à des modèles PBPK/PD pour mieux capturer la diversité des mécanismes biologiques.

1.8 Conclusion

La modélisation de l’impact de la pollution de l’air sur les maladies respiratoires a considérablement évolué, depuis les premières approches linéaires sans seuil (LNT) jusqu’aux méthodologies plus avancées en épidémiologie, en toxicologie et en statistique. Les principaux enseignements issus de la littérature actuelle soulignent :

- Le **caractère non linéaire**, potentiellement **à seuil**, de la relation dose-réponse, lié à des processus biologiques (activation de l’inflammasome, saturation de la clairance).
- L’importance des **pics d’exposition**, qui peuvent exercer un impact disproportionné par rapport à la dose cumulée.
- La **nécessité de modèles causaux plus riches** (approches mécanistiques, réseaux bayésiens, QRA) pour identifier les leviers d’action et informer au mieux les politiques de santé publique.

De nombreuses pistes de recherche restent ouvertes : prise en compte de la variabilité interindividuelle par des modèles de mélange, modélisation plus fine des épisodes aigus, intégration plus profonde des connaissances biologiques dans les approches statistiques, etc. L’enjeu final demeure de proposer des outils de prédiction et d’aide à la décision fiables, afin de limiter l’impact sanitaire d’une pollution de l’air qui demeure un enjeu majeur de santé publique.

Bibliography

- Clyde F. Martin Alisa DeStefano and Dorothy I. Wallace. A dynamical model of the transport of asbestos fibres in the human body. *Journal of Biological Dynamics*, 11(1):365–377, 2017. doi: 10.1080/17513758.2017.1355489. URL <https://doi.org/10.1080/17513758.2017.1355489>. PMID: 28770658.
- Louis Anthony Cox, Michael G. Bird, and Larry Griffis. Isoprene cancer risk and the time pattern of dose administration. *Toxicology*, 113(1):263–272, 1996. ISSN 0300-483X. doi: [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(96\)03455-5](https://doi.org/10.1016/0300-483X(96)03455-5). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0300483X96034555>. Evaluation of Butadiene and Isoprene Health Risks.
- HARLAND AUSTIN, W DANA FLANDERS, and KENNETH J ROTHMAN. Bias Arising in Case-Control Studies from Selection of Controls from Overlapping Groups. *International Journal of Epidemiology*, 18(3):713–716, 09 1989. ISSN 0300-5771. doi: 10.1093/ije/18.3.713. URL <https://doi.org/10.1093/ije/18.3.713>.
- Ki Moon Bang, Jacek M Mazurek, John M Wood, Gretchen E White, Scott A Hendricks, Ainsley Weston, Centers for Disease Control, Prevention (CDC), et al. Silicosis mortality trends and new exposures to respirable crystalline silica—United States, 2001–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64(5):117–20, 2015.
- Adrian G. Barnett, Gail M. Williams, Joel Schwartz, Anne H. Neller, Terri L. Best, Anton L. Petroschevsky, and Rodney W. Simpson. Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(11):1272–1278, June 2005. doi: 10.1164/rccm.200411-1586OC.
- Adrian G. Barnett, Gail M. Williams, Joel Schwartz, Trudi L. Best, Anne H. Neller, Anna L. Petroschevsky, and Rod W. Simpson. The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in australian and new zealand cities. *Environmental Health Perspectives*, 114(7):1018–1023, 2006. doi: 10.1289/ehp.8674. URL <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.8674>.

- Thomas F. Bateson and Joel Schwartz. Control for Seasonal Variation and Time Trend in Case-Crossover Studies of Acute Effects of Environmental Exposures. *Epidemiology*, 10(5): 539–544, 1999. ISSN 10443983. URL <http://www.jstor.org/stable/3703342>.
- Thomas F. Bateson and Joel Schwartz. Selection Bias and Confounding in Case-Crossover Analyses of Environmental Time-Series Data. *Epidemiology*, 12(6):654–661, November 2001.
- Emel Belkebir, Christophe Rousselle, Cédric Duboudin, Laurent Bodin, and Nathalie Bonvallot. Haber’s rule duration adjustments should not be used systematically for risk assessment in public health decision-making. *Toxicology Letters*, 204(2):148–155, 2011. ISSN 0378-4274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.04.026>. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427411001925>.
- Michelle L. Bell, Aidan McDermott, Scott L. Zeger, Jonathan M. Samet, and Francesca Dominici. Ozone and Short-term Mortality in 95 US Urban Communities, 1987-2000. *JAMA*, 292(19):2372–2378, 11 2004a. ISSN 0098-7484. doi: 10.1001/jama.292.19.2372. URL <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2372>.
- Michelle L Bell, Jonathan M Samet, and Francesca Dominici. Time-series studies of particulate matter. *Annu. Rev. Public Health*, 25(1):247–280, 2004b.
- N. E. Breslow, N. E. Day, and James J. Schlesselman. Statistical methods in cancer research. Volume 1 — the analysis of case-control studies. *Journal of Occupational Medicine*, 24(4): 255–257, April 1982.
- William C. S. Cho, Chung K. Kwan, Stephen Yau, Peter P. F. So, Patricia C. M. Poon, and Joseph S. K. Au. The role of inflammation in the pathogenesis of lung cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 15(9):1127–1137, 2011. doi: 10.1517/14728222.2011.599801. URL <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.599801>. PMID: 21751938.
- Nicholas J. Christenfeld, Richard P. Sloan, Douglas Carroll, and Sander Greenland. Risk factors, confounding, and the illusion of statistical control. *Psychosomatic Medicine*, 66(6): 868–875, Nov-Dec 2004. doi: 10.1097/01.psy.0000140008.70959.41.
- Louis Anthony Cox Jr. *Quantitative risk analysis of air pollution health effects*. Springer, 2021.
- Louis Anthony (Tony) Cox Jr. Some limitations of a proposed linear model for antimicrobial risk management. *Risk Analysis*, 25(6):1327–1332, 2005. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00703.x>. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1539-6924.2005.00703.x>.
- Y. Cui, Z. F. Zhang, J. Froines, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People’s Republic of China: an ecologic study. *Environmental Health*, 2:15, 2003. doi: 10.1186/1476-069X-2-15. URL <https://doi.org/10.1186/1476-069X-2-15>.

- Douglas W. Dockery, C. Arden Pope, Xiping Xu, John D. Spengler, James H. Ware, Martha E. Fay, Benjamin G. Ferris, and Frank E. Speizer. An association between air pollution and mortality in six u.s. cities. *New England Journal of Medicine*, 329(24):1753–1759, 1993. doi: 10.1056/NEJM199312093292401. URL <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199312093292401>.
- F. Dominici, A. McDermott, M. Daniels, S. L. Zeger, and J. M. Samet. A Special Report to the Health Effects Institute on the Revised Analyses of the NMMAPS II Data., 2003.
- Francesca Dominici, Jonathan M. Samet, and Scott L. Zeger. Combining Evidence on Air Pollution and Daily Mortality from the 20 Largest US Cities: A Hierarchical Modelling Strategy. *Journal of the Royal Statistical Society Series A: Statistics in Society*, 163(3): 263–302, 01 2002. ISSN 0964-1998. doi: 10.1111/1467-985X.00170. URL <https://doi.org/10.1111/1467-985X.00170>.
- Francesca Dominici, Roger D. Peng, Scott L. Zeger, Ronald H. White, and Jonathan M. Samet. Particulate Air Pollution and Mortality in the United States: Did the Risks Change from 1987 to 2000? *American Journal of Epidemiology*, 166(8):880–888, 08 2007. ISSN 0002-9262. doi: 10.1093/aje/kwm222. URL <https://doi.org/10.1093/aje/kwm222>.
- Ken Donaldson, Fiona A. Murphy, Rodger Duffin, et al. Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma. *Particle and Fibre Toxicology*, 7:5, 2010. doi: 10.1186/1743-8977-7-5. URL <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-5>.
- Daniela D’Ippoliti, Francesco Forastiere, Carla Ancona, Nera Agabiti, Danilo Fusco, Paola Michelozzi, and Carlo A. Perucci. Air Pollution and Myocardial Infarction in Rome: A Case-Crossover Analysis. *Epidemiology*, 14(5):528–535, September 2003. doi: 10.1097/01.ede.0000082046.22919.72.
- Byron Ellis and Wing Hung Wong. Learning causal bayesian network structures from experimental data. *Journal of the American Statistical Association*, 103(482):778–789, 2008. doi: 10.1198/016214508000000193. URL <https://doi.org/10.1198/016214508000000193>.
- Zoe Fewell, George Davey Smith, and Jonathan A. C. Sterne. The Impact of Residual and Unmeasured Confounding in Epidemiologic Studies: A Simulation Study. *American Journal of Epidemiology*, 166(6):646–655, 07 2007. ISSN 0002-9262. doi: 10.1093/aje/kwm165. URL <https://doi.org/10.1093/aje/kwm165>.
- W. James Gauderman, Frank D. Gilliland, H. Vora, Edward Avol, Daniel Stram, Rob McConnell, Duncan Thomas, Fred Lurmann, Helene G. Margolis, Edward B. Rappaport, Kiros Berhane, and John M. Peters. Association between air pollution and lung function growth in southern california children: results from a second cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(1):76–84, Jul 2002. doi: 10.1164/rccm.2111021.

Mónica Gomes, Ana Luísa Teixeira, Ana Coelho, António Araújo, and Rui Medeiros. The role of inflammation in lung cancer. In Bharat B. Aggarwal, Bokyoung Sung, and Subash Chandra Gupta, editors, *Inflammation and Cancer*, pages 1–23. Springer Basel, Basel, 2014. doi: 10.1007/978-3-0348-0837-8_1. URL https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_1.

Rachel A. Gottschalk et al. Distinct nf-

κ

b and mapk activation thresholds uncouple steady-state microbe sensing from anti-pathogen inflammatory responses. *Cell Systems*, 2(6):378–390, 2016.

Sander Greenland. Ecologic versus individual-level sources of bias in ecologic estimates of contextual health effects. *International Journal of Epidemiology*, 30(6):1343–1350, 12 2001. ISSN 0300-5771. doi: 10.1093/ije/30.6.1343. URL <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1343>.

Sander Greenland and Babette Brumback. An overview of relations among causal modelling methods. *International Journal of Epidemiology*, 31(5):1030–1037, 10 2002. ISSN 0300-5771. doi: 10.1093/ije/31.5.1030. URL <https://doi.org/10.1093/ije/31.5.1030>.

Marine Gros Lambert and Bénédicte F Py. Spotlight on the nlrp3 inflammasome pathway. *Journal of Inflammation Research*, 11:359–374, 2018. doi: 10.2147/JIR.S141220. URL <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/JIR.S141220>. PMID: 30288079.

T. J. Hastie and R. Tibshirani. *Generalized Additive Models*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, FL, 1990.

JJK Jaakkola. Case-crossover design in air pollution epidemiology. *European Respiratory Journal*, 21(40 suppl):81s–85s, 2003.

RODNEY L. JACOBS, EDWARD E. LEAMER, and MICHAEL P. WARD. Difficulties with testing for causation. *Economic Inquiry*, 17(3):401–413, 1979. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1465-7295.1979.tb00538.x>. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1465-7295.1979.tb00538.x>.

Marina V. Evans Jane Ellen Simmons and William K. Boyes. Moving from external exposure concentration to internal dose: Duration extrapolation based on physiologically based pharmacokinetic derived estimates of internal dose. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 68(11-12):927–950, 2005. doi: 10.1080/15287390590912586. URL <https://doi.org/10.1080/15287390590912586>. PMID: 16020185.

Holly Janes, Lianne Sheppard, and Thomas Lumley. Case-crossover analyses of air pollution exposure data: Referent selection strategies and their implications for bias. *Epidemiology*, 16(6):717–726, November 2005a. doi: 10.1097/01.ede.0000181315.18836.9d.

- Holly Janes, Lianne Sheppard, and Thomas Lumley. Overlap bias in the case-crossover design, with application to air pollution exposures. *Statistics in Medicine*, 24(2):285–300, 2005b. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1889>. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.1889>.
- Karen Palmer Jhih-Shyang Shih, Dallas Burtraw and Juha Siikamäki. Air emissions of ammonia and methane from livestock operations: Valuation and policy options. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 58(9):1117–1129, 2008. doi: 10.3155/1047-3289.58.9.1117. URL <https://doi.org/10.3155/1047-3289.58.9.1117>.
- Amy H Kim, Michael C Kohn, Abraham Nyska, and Nigel J Walker. Area under the curve as a dose metric for promotional responses following 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 191(1):12–21, 2003. ISSN 0041-008X. doi: [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00225-4](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00225-4). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X03002254>.
- Daniel Krewski, Michael Jerrett, Richard T Burnett, Renjun Ma, Edward Hughes, Yuanli Shi, Michelle C Turner, C Arden Pope III, George Thurston, Eugenia E Calle, et al. *Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality*, volume 140. Health Effects Institute Boston, MA, 2009.
- Francine Laden, Joel Schwartz, Frank E. Speizer, and Douglas W. Dockery. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(6):667–672, March 2006. doi: 10.1164/rccm.200503-443OC. Epub 2006 Jan 19.
- J T Lee and J Schwartz. Reanalysis of the effects of air pollution on daily mortality in seoul, korea: A case-crossover design. *Environmental Health Perspectives*, 107(8):633–636, 1999. doi: 10.1289/ehp.99107633. URL <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.99107633>.
- D. Levy, T. Lumley, L. Sheppard, J. Kaufman, and H. Checkoway. Referent selection in case-crossover analyses for acute health effects of air pollution. *Epidemiology*, 12:186–192, March 2001a.
- Drew Levy, Lianne Sheppard, Harvey Checkoway, Joel Kaufman, Thomas Lumley, Jane Koenig, and David Siscovick. A Case-Crossover Analysis of Particulate Matter Air Pollution and Out-of-Hospital Primary Cardiac Arrest. *Epidemiology*, 12(2):193–199, March 2001b.
- Jr Louis Anthony (Tony) Cox. Risk analysis implications of dose-response thresholds for nlrp3 inflammasome-mediated diseases: Respirable crystalline silica and lung cancer as an example. *Dose-Response*, 17(2):1559325819836900, 2019. doi: 10.1177/1559325819836900. URL <https://doi.org/10.1177/1559325819836900>. PMID: 31168301.

- Robert E. Lucas. Econometric policy evaluation: A critique. *Carnegie-Rochester Conference Series on Public Policy*, 1:19–46, 1976. ISSN 0167-2231. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-2231\(76\)80003-6](https://doi.org/10.1016/S0167-2231(76)80003-6). URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167223176800036>.
- Thomas Lumley and Drew Levy. Bias in the case – crossover design: implications for studies of air pollution. *Environmetrics*, 11(6):689–704, 2000. doi: [https://doi.org/10.1002/1099-095X\(200011/12\)11:6<689::AID-ENV439>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1099-095X(200011/12)11:6<689::AID-ENV439>3.0.CO;2-N). URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1099-095X%28200011/12%2911%3A6%3C689%3A%3AAID-ENV439%3E3.0.CO%3B2-N>.
- M. Maclure and M. A. Mittleman. Should We Use a Case-Crossover Design? *Annual Review of Public Health*, 21(1):193–221, 2000. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.21.1.193>.
- Malcolm Maclure. The Case-Crossover Design: A Method for Studying Transient Effects on the Risk of Acute Events. *American Journal of Epidemiology*, 133(2):144–153, 01 1991. ISSN 0002-9262. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115853. URL <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115853>.
- J. M. Mazurek, G. Syamlal, J. M. Wood, S. A. Hendricks, and A. Weston. Malignant Mesothelioma Mortality — United States, 1999–2015. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66:214–218, 2017. doi: 10.15585/mmwr.mm6608a3. URL <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6608a3>.
- P. McCullagh and J.A. Nelder. *Generalized Linear Models*. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, FL, 2nd edition, 1989.
- Mercedes Medina-Ramón, Antonella Zanobetti, and Joel Schwartz. The Effect of Ozone and PM10 on Hospital Admissions for Pneumonia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A National Multicity Study. *American Journal of Epidemiology*, 163(6):579–588, 01 2006. ISSN 0002-9262. doi: 10.1093/aje/kwj078. URL <https://doi.org/10.1093/aje/kwj078>.
- William Navidi. Bidirectional Case-Crossover Designs for Exposures with Time Trends. *Biometrics*, 54(2):596–605, 1998. ISSN 0006341X, 15410420. URL <http://www.jstor.org/stable/3109766>.
- L M Neas, J Schwartz, and D Dockery. A case-crossover analysis of air pollution and mortality in philadelphia. *Environmental Health Perspectives*, 107(8):629–631, 1999. doi: 10.1289/ehp.99107629. URL <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.99107629>.
- Judea Pearl. Causal inference in statistics: An overview. *Statistics Surveys*, 3(none):96 – 146, 2009. doi: 10.1214/09-SS057. URL <https://doi.org/10.1214/09-SS057>.

- Roger D. Peng, Francesca Dominici, Roberto Pastor-Barriuso, Scott L. Zeger, and Jonathan M. Samet. Seasonal Analyses of Air Pollution and Mortality in 100 US Cities. *American Journal of Epidemiology*, 161(6):585–594, 03 2005. ISSN 0002-9262. doi: 10.1093/aje/kwi075. URL <https://doi.org/10.1093/aje/kwi075>.
- Annette Peters, Douglas W. Dockery, James E. Muller, and Murray A. Mittleman. Increased Particulate Air Pollution and the Triggering of Myocardial Infarction. *Circulation*, 103(23):2810–2815, 2001. doi: 10.1161/01.CIR.103.23.2810. URL <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.103.23.2810>.
- Annette Peters, Stephanie von Klot, Margit Heier, Ines Trentinaglia, Allmut Hörmann, H. Erich Wichmann, and Hannelore Löwel. Exposure to Traffic and the Onset of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, 351(17):1721–1730, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa040203. URL <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040203>.
- J. M. Peters, E. Avol, W. Navidi, S. J. London, W. J. Gauderman, F. Lurmann, W. S. Linn, H. Margolis, E. Rappaport, H. Gong, and D. C. Thomas. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(3):760–767, March 1999a. doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9804143.
- John M. Peters, Edward Avol, W. James Gauderman, William S. Linn, William Navidi, Stephanie J. London, Helene Margolis, Edward Rappaport, H. Vora, Henry Jr. Gong, and Duncan C. Thomas. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. II. Effects on pulmonary function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(3):768–775, March 1999b. doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9804144.
- C. Arden III Pope. Mortality effects of longer term exposures to fine particulate air pollution: Review of recent epidemiological evidence. *Inhalation Toxicology*, 19(sup1):33–38, 2007. doi: 10.1080/08958370701492961. URL <https://doi.org/10.1080/08958370701492961>. PMID: 17886048.
- C. Arden III Pope, Michael J. Thun, Mohan M. Namboodiri, Douglas W. Dockery, Joel S. Evans, Frank E. Speizer, and Clark W. Jr. Heath. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151(3 Pt 1):669–674, Mar 1995. doi: 10.1164/ajrccm/151.3_Pt_1.669.
- J. M. Samet, F. Dominici, S. L. Zeger, J. Schwartz, and D. W. Dockery. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part I: Methods and methodologic issues. *Research Report (Health Effects Institute)*, 94(Pt 1):5–14; discussion 75–84, June 2000a.
- J. M. Samet, S. L. Zeger, F. Dominici, F. Curriero, I. Coursac, D. W. Dockery, J. Schwartz, and A. Zanobetti. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study, Part II:

- Morbidity and Mortality from Air Pollution in the United States. Health Effects Institute, Cambridge, MA., 2000b.
- Jonathan M. Samet, Francesca Dominici, Frank C. Curriero, Ivan Coursac, and Scott L. Zeger. Fine Particulate Air Pollution and Mortality in 20 U.S. Cities, 1987–1994. *New England Journal of Medicine*, 343(24):1742–1749, 2000c. doi: 10.1056/NEJM200012143432401. URL <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200012143432401>.
- Muriel Sayan and Brooke T. Mossman. The NLRP3 inflammasome in pathogenic particle and fibre-associated lung inflammation and diseases. *Particle and Fibre Toxicology*, 13:51, 2015. doi: 10.1186/s12989-016-0162-4. URL <https://doi.org/10.1186/s12989-016-0162-4>.
- James J Schlesselman. *Case Control Studies: Design, Conduct, Analysis*. Oxford University Press, New York, 1982.
- S Selvin, D Merrill, L Wong, and S T Sacks. Ecologic regression analysis and the study of the influence of air quality on mortality. *Environmental Health Perspectives*, 54:333–340, 1984. doi: 10.1289/ehp.8454333. URL <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.8454333>.
- Bill Shipley. *Cause and correlation in biology: A user’s guide to path analysis, structural equations and causal inference with R*. Cambridge university press, 2016.
- Stacy Sneeringer. Does Animal Feeding Operation Pollution Hurt Public Health? A National Longitudinal Study of Health Externalities Identified by Geographic Shifts in Livestock Production. *American Journal of Agricultural Economics*, 91(1):124–137, 2009. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8276.2008.01161.x>. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1467-8276.2008.01161.x>.
- J. M. Symons, L. Wang, E. Guallar, E. Howell, F. Dominici, M. Schwab, B. A. Ange, J. Samet, J. Ondov, D. Harrison, and A. Geyh. A Case-Crossover Study of Fine Particulate Matter Air Pollution and Onset of Congestive Heart Failure Symptom Exacerbation Leading to Hospitalization. *American Journal of Epidemiology*, 164(5):421–433, 06 2006. ISSN 0002-9262. doi: 10.1093/aje/kwj206. URL <https://doi.org/10.1093/aje/kwj206>.
- C. L. Tran, M. Graham, and D. Buchanan. A biomathematical model for rodent and human lung describing exposure, dose, and response to inhaled silica. Technical report, Institute of Occupational Medicine, 2001.
- Sverre Vedal. Ambient particles and health: Lines that divide. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 47(5):551–581, 1997. doi: 10.1080/10473289.1997.10463922. URL <https://doi.org/10.1080/10473289.1997.10463922>.
- Chen W-D. Testing for spurious regression in a panel data model with the individual number and time length growing. *Journal of Applied Statistics*, 33(8):759–772, 2006.

Jon Wakefield. Multi-level modelling, the ecologic fallacy, and hybrid study designs. *International Journal of Epidemiology*, 38(2):330–336, 03 2009. ISSN 0300-5771. doi: 10.1093/ije/dyp179. URL <https://doi.org/10.1093/ije/dyp179>.

Jonathan Wakefield and Ruth Salway. A statistical framework for ecological and aggregate studies. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 164(1):119–137, 2001. doi: <https://doi.org/10.1111/1467-985X.00191>. URL <https://rss.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1467-985X.00191>.

Antonella Zanobetti and Joel Schwartz. The Effect of Particulate Air Pollution on Emergency Admissions for Myocardial Infarction: A Multicity Case-Crossover Analysis. *Environmental Health Perspectives*, 113(8):978–982, 2005. doi: 10.1289/ehp.7550. URL <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.7550>.