Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité… notre priorité. *Your health and safety… our priority.*

Évaluation des risques pour la santé humaine du dioxyde de soufre

Canada

Évaluation des risques pour la santé humaine du dioxyde de soufre

(N^{o} CAS : 7446-09-5**)**

Analyse de l'exposition au dioxyde de soufre dans l'air ambiant et ses effets sur la santé de la population canadienne

Bureau de la qualité de l’eau et de l'air
Direction de la sécurité des milieux
Direction générale de la santé environnementale
et de la sécurité des consommateurs
Santé Canada

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.

Also available in English under the title:
Human Health Risk Assessment for Sulphur Dioxide

Pour obtenir des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec:

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Téléc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2016

Date de publication : janvier 2016

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H144-29/2016F-PDF
ISBN : 978-0-660-04439-2
Pub. : 150212

Table des matières

Remerciements **vi**

Résumé **viii**

Contexte *viii*

Concentrations de SO_2 dans l'environnement au Canada *ix*

Évaluation de la santé humaine *ix*

Incidences sur la santé publique *x*

Conclusions et recommandations *xi*

1.0 Introduction **1**

1.1 Contexte de la politique canadienne sur la qualité de l'air *1*

1.2 Réglementation gouvernementale des polluants atmosphériques *2*

1.3 Critères d'inclusion des renseignements liés à l'évaluation *3*

1.4 Contenu de l'évaluation *4*

1.5 Objectifs de l'évaluation *4*

2.0 Propriétés physicochimiques **6**

3.0 Sources du dioxyde de soufre **7**

3.1 Sources naturelles *7*

3.2 Sources anthropiques *7*

3.3 Sources endogènes *8*

4.0 Niveaux et devenir dans l'environnement **9**

4.1 Niveaux dans l'environnement *9*

4.2 Devenir environnemental *12*

5.0 Évaluation de l'exposition **13**

5.1 Concentrations d'exposition du dioxyde de soufre *13*

5.1.1 Données sur l'exposition publiées 13

5.1.2 Surveillance de l'exposition des Canadiens dans l'air ambiant 14

5.1.2.1 Analyse des données du RNSPA 14

5.1.2.2. Analyse des données de Santé Canada sur l'exposition 16

6.0 Dosimétrie et toxicocinétique du dioxyde de soufre **19**

6.1 Dosimétrie des particules *19*

6.2 Dosimétrie des gaz *20*

6.3 Variation interspécifique *20*

6.3.1 Modèle d'asthme (sensibilisation à l'ovalbumine) chez les animaux 21

6.3.1.1 Le rat comme modèle pour l'asthme 21

6.4 Toxicocinétique de l'exposition au dioxyde de soufre *22*

6.4.1 Voie d'exposition 22

6.4.2 Absorption 22

6.4.3 Distribution 23

6.4.4 Métabolisme 23

6.4.4.1 Demi-vie 23

6.4.5 Élimination 24

7.0 Évaluation des effets sur la santé **25**

7.1 Détection d'odeurs *25*

7.2 Irritation *25*

7.3 Morbidité respiratoire *26*

7.3.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis 26

7.3.1.1 Exposition à court terme et morbidité respiratoire 26

7.3.1.1.1 Inflammation des voies respiratoires 26

7.3.1.1.2 Morbidité respiratoire chez les adultes (asthme) 26

7.3.1.1.3 Morbidité respiratoire chez les enfants 28

7.3.1.1.4 Visites à l'hôpital 29

7.3.1.1.5 Autres points à considérer 30

7.3.1.2 Exposition à long terme et morbidité respiratoire 31

7.3.2 Évaluation de la morbidité respiratoire provenant d'une exposition au SO_2 : 2007 à 2011 32

7.3.2.1 Exposition aiguë 32

7.3.2.1.1 Inflammation pulmonaire et stress oxydatif 32

7.3.2.1.2 Morbidité respiratoire 34

7.3.2.1.3 Visites à l'hôpital pour des maladies respiratoires 38

7.3.2.2 Exposition à long terme 45

7.3.2.2.1 Épidémiologie chez des adultes 45

7.3.2.2.2 Épidémiologie chez des enfants 46

7.4 Morbidité cardiovasculaire *47*

7.4.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis 47

7.4.1.1 Exposition à court terme et morbidité cardiovasculaire 47

7.4.1.2 Exposition à long terme et morbidité cardiovasculaire 48

7.4.2 Évaluation de la morbidité cardiovasculaire provenant d'une exposition au SO_2 : 2007 à 2011 49

7.4.2.1 Expositions à court terme 49

7.4.2.1.1 Épidémiologie chez des adultes 49

7.4.2.1.2 Visites à l'hôpital et problèmes cardiaques 51

7.4.2.2 Expositions à long terme 55

7.5 Mortalité *56*
7.5.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis 56
7.5.1.1 Expositions à court terme 56
7.5.1.2 Expositions à long terme 56
7.5.2 Évaluation de la mortalité provenant d'une exposition au SO_2 : 2007 à 2011 58
7.5.2.1 Exposition à court terme 58
7.5.2.2 Exposition à long terme 64

7.6 Génotoxicité et cancérogénicité *66*
7.6.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis 66
7.6.2 Évaluation de la cancérogénicité ou de la génotoxicité provenant de l'exposition au SO_2 : 2007 à 2011 66
7.6.2.1 Santé humaine 66
7.6.2.2 Études menées chez l'animal 68

7.7 Effets sur la reproduction et le développement *68*
7.7.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis 68
7.7.1.1 Insuffisance de poids à la naissance 68
7.7.1.2 Accouchement prématuré, retard de croissance intra-utérin, anomalies congénitales, hospitalisation néonatale et mortalité infantile 69
7.7.1.3 Effets sur le développement 69
7.7.2 Évaluation des effets sur la reproduction ou le développement provenant d'une exposition au SO_2 : 2007 à 2011 70
7.7.2.1 Naissance, poids à la naissance et naissance prématurée 70
7.7.2.2 Anomalies congénitales 72
7.7.2.3 Autre 75

8.0 Relation entre le statut du soufre endogène et la dose appliquée 77

8.1 Sources endogènes *77*
8.1.1 Production endogène de SO_2 77
8.1.2 Charges corporelles du SO_2 endogène 78
8.1.2.1 Conversion de la concentration de sulfite sérique : µM en µg/kg p.c. 78

8.2 Sélection de données sur l'exposition pour la modélisation de l'exposition *79*
8.2.1 Approche concernant la modélisation de l'exposition individuelle et de la dose appliquée 79
8.2.1.1 Modélisation de l'exposition chronique (modèle CAPEM2) 81
8.2.1.2 Modélisation de l'exposition aiguë 82

8.3 Pertinence de la dose appliquée modélisée *83*

9.0 Mécanismes et modes d'action proposés 86

9.1 Morbidité respiratoire – Bronchoconstriction et production de mucus *86*
9.1.1 Effets sur le nerf vague : Fibres du récepteur C, acétylcholine et récepteurs muscariniques 86
9.1.2 Voie hypothétique : Inflammation neurogène 87
9.1.3 Voie hypothétique : Influence d'autres sous-types de récepteurs 88

9.1.4 Production de mucus 89

9.2 Morbidité respiratoire – Inflammation et apoptose 90

9.2.1 Inflammation directe des tissus 90

9.2.2 Inflammation à médiation cellulaire 90

9.2.3 Expression des protéines/des gènes pro-inflammatoires et apoptotiques 91

9.4 Populations sensibles et vulnérables 94

9.4.1 Sujets asthmatiques 95

9.4.2 Humains in utero 95

9.4.3 Personnes atteintes d'une perte ou d'une diminution du sens de l'odorat 96

9.4.4 Personnes âgées 96

9.4.5 Enfants 97

10.0 Dioxyde de soufre comme cause d'effets nocifs sur la santé humaine 98

10.1 Exposition et dose chez les Canadiens 100

10.1.1 Exposition environnementale 100

10.2 Effets sur la santé provenant d'une exposition des Canadiens au SO_2 101

10.2.1 Effets du niveau d'activités sur l'irritation provenant de l'exposition au SO_2 101

10.2.2. L'odeur comme un paramètre de santé 101

10.2.3 Morbidité respiratoire : Exposition à court terme 101

10.2.3.1 Inflammation des voies respiratoires, dommages oxydatifs et apoptose cellulaire 102

10.2.3.2 Mesures de la fonction pulmonaire et hospitalisation chez les adultes 105

10.2.3.3 Mesures de la fonction pulmonaire et hospitalisation chez les enfants 108

10.2.4 Morbidité respiratoire : Exposition chronique 110

10.2.5 Effets cardiovasculaires : Exposition à court terme 111

10.2.6 Effets cardiovasculaires : Exposition chronique 113

10.2.7 Mortalité : Exposition à court terme 113

10.2.8 Mortalité : Exposition chronique 117

10.2.9 Cancérogénicité et génotoxicité 118

10.2.10 Effets sur la reproduction et le développement 119

10.2.10.1 Naissance prématurée 120

10.2.10.2 Cardiopathies congénitales 121

10.2.10.3 Bec-de-lièvre et fente palatine 122

10.2.10.4 Autres paramètres 122

10.3 Examen de la plausibilité biologique 123

10.3.1 Population générale 123

10.3.2 Sous-populations sensibles 123

11.0 Caractérisation des risques 125

11.1 Caractérisation de l'l'exposition 126

11.1.1 Exposition chronique 126

11.1.2 Exposition aiguë 126

11.1.3 Exposition à l'intérieur 126
11.1.4 Modèles d'exposition individuelle 126

11.2 Caractérisation du risque pour la santé humaine 127
11.2.1 Morbidité respiratoire 127
11.2.1.1 Mesures de la fonction pulmonaire et hospitalisation chez les adultes 127
11.2.1.2 Mesures de la fonction pulmonaire et hospitalisation chez les enfants 129
11.2.2 Mortalité 130
11.2.2.1 Mortalité due à une exposition aiguë 130
11.2.3 Effets sur le développement in utero 131
11.2.3.1 Malformation cardiaque congénitale et naissance prématurée 131
11.2.4 Calcul d'une concentration de référence pour la santé humaine 132

12.0 Conclusions 134

12.1 Incidences sur la santé publique 134

12.2 Recommandations 134

12.3 Besoins en matière de recherches 135

13.0 Glossaire 137

14.0 References 142

Annexe A : Modèle canadien d'exposition personnelle à la pollution atmosphérique (CAPEM) 172

A.1 Structure du modèle 172
A.1.1 Groupes de récepteurs 173
A.1.2 Profils d'activité en fonction du temps 173
A.1.3 Taux d'inhalation 174
A.1.4 Distributions du poids corporel 176
A.1.5 Concentrations de substances chimiques 176

A.2 Étapes du modèle CAPEM2 177

A.3 Quantification de l'exposition pondérée en fonction du temps 177

Annexe B : Tableaux 179

Remerciements

Le présent document est l'œuvre des membres du personnel de la Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé de Santé Canada que voici.

- Vanessa J. Beaulac, évaluatrice principale, Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé, Santé Canada
- Mary Albert, évaluatrice principale, Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé (affection), Santé Canada
- Barry Jessiman, chef de section, Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé, Santé Canada

La Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé tient à remercier les personnes suivantes pour l'aide qu'elles lui ont apportée :

- Saman Alavi, évaluateur scientifique, Division de l'évaluation, Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada
- Harpal Buttar, D.M.V., Ph. D., agent d'évaluation, Division de la reproduction et de l'urologie, Santé Canada
- Katherine Guindon-Kezis, Ph. D., évaluatrice scientifique, Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé, Santé Canada
- Scott Hancock, gestionnaire, Division de l'évaluation, Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada
- Carlyn Matz, Ph. D., évaluatrice scientifique, Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé, Santé Canada
- Domenic Mignacca, analyste principal des politiques, Direction des secteurs industriels, Environnement Canada
- Lamia Salmi, M.Sc., évaluatrice scientifique, Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé, Santé Canada
- Lorraine Seed, évaluatrice principale, Division des stratégies en matière de produits chimiques, Bureau de gestion du risque, Santé Canada
- Kelly Ueno, évaluatrice, Division des stratégies en matière de produits chimiques, Bureau de gestion du risque, Santé Canada
- Keith Van Ryswyk, coordonnateur de projets scientifiques, biologiste, Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé, Santé Canada
- Rosa Wu, Division de la recherche sur la qualité de l'air, Environnement Canada

Pairs externes

- Edward L. Avol, M.S., professeur, Département de médecine préventive, University of Southern California, Los Angeles (Californie), États-Unis

- John R. Balmes, M.D., professeur de médecine, University of California, San Francisco (Californie), États-Unis
- Michelle L. Bell, Ph. D., professeure de santé environnementale, Yale University, New Haven (Connecticut), États-Unis
- Lynne Haber, Ph. D., directrice associée en sciences, Toxicology Excellence for Risk Assessment, Cincinnati (Ohio), États-Unis
- Frank E. Speizer, M.D., professeur de médecine, Harvard Medical School, Boston (Massachussetts), États-Unis
- George D. Thurston, ScD, professeur, Département de médecine environnementale, New York University School of Medicine, New York (New York), États-Unis
- Heather Walton, Ph. D., maître de conférences en santé environnementale, Biomedical Research à la NHS Foundation Trust et King's College de Guy and St Thomas, Londres, et conseiller indépendant sur la pollution de l'air et la santé, Londres (Royaume-Uni)

Résumé

La section sur l'évaluation de la qualité de l'air de Santé Canada a entrepris une évaluation des risques pour la santé concernant le dioxyde de soufre (SO_2) en 2012, dont le but premier était de mettre à jour les renseignements disponibles sur les effets nocifs pour la santé humaine du SO_2 afin de déterminer les niveaux d'exposition actuels au Canada, et servir de base à la révision ou à l'élaboration de normes ou d'objectifs relatifs à la qualité de l'air ambiant.

Contexte

Les objectifs nationaux afférents à la qualité de l'air ambiant (ONQAA) existants concernant le SO_2 (table 1) ont été regroupés et publiés dans la Partie I de la *Gazette du Canada*, en 1989.

Table 1 : Objectifs nationaux afférents à la qualité de l'air ambiant existants concernant le SO_2

Norme*	Concentration de SO_2 (ppb)	Concentration de SO_2 ($\mu g/m^3$)
Concentration maximale acceptable : moyenne sur 1 h	344	900
Concentration maximale acceptable : moyenne sur 24 h	114	300
Concentration maximale acceptable : moyenne annuelle	23	60
Concentration maximale souhaitable : moyenne sur 1 h	172	450
Concentration maximale souhaitable : moyenne sur 24 h	57	150
Concentration maximale souhaitable : moyenne annuelle	11	30
Concentration maximale tolérable : moyenne sur 24 h	305	800

(*) À 25 °C et 760 mmHg

Depuis ce temps, un nombre important de publications concernant les effets possibles du SO_2 sur la santé humaine est maintenant disponible. En outre, on a assisté à un changement de l'exposition de la population suivant la diminution des niveaux de SO_2 dans l'air, cette diminution ayant atteint 96% depuis 1970 (Environnement Canada, 2011) est largement attribuable à l'utilisation de carburants alternatifs (faible teneur en soufre) ainsi qu'aux programmes de prévention de la pollution limitant les émissions de SO_2 dans l'air ambiant (Chen et al., 2007).

Les particules fines, y compris les particules de sulfate, ont été évaluées par Santé Canada dans le cadre du document intitulé *Évaluation scientifique canadienne du smog* (gouvernement du Canada, 2012) et par conséquent, seul le SO_2 sous forme gazeuse a été examiné dans la présente évaluation.

Concentrations de SO_2 dans l'environnement au Canada

Les données du Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA) provenant de l'année disponible la plus récente (2011) ont été utilisées pour modéliser l'exposition des Canadiens. Les données du RNSPA provenant de chaque appareil de mesure ont été analysées sur la base de tous les appareils de mesure. Elles ont également été classées selon les désignations urbaines et rurales. Les moyennes annuelles relatives au SO_2 variaient, certaines étant inférieures à la limite de détection et d'autres allants jusqu'à 8,6 ppb. Les moyennes sur 24 h des sites urbains résidentiels se situaient au-dessous de la limite de détection jusqu'à 56 ppb et les moyennes sur 1 h variaient, certaines étant inférieures à la limite de détection et d'autres allants jusqu'à 314 ppb. La plupart des appareils de mesure du RNSPA n'ont pas détecté du SO_2 de manière fréquente. Des surveillances supplémentaires du milieu ambiant au cours de 2009-2011 effectuées par des appareils de mesure Airpointer ont aussi indiqué que les concentrations de SO_2 sont habituellement proches de la limite de détection, mais qu'il existe des pics de concentration de courte durée. Des durées moyennes plus courtes provenant des données de l'instrument Airpointer étaient disponibles (p. ex., sur 30 minutes et sur 10 minutes) et reflètent ces pics avec une valeur maximale sur 10 minutes de 322 ppb pour un site ayant une source industrielle à proximité.

Évaluation de la santé humaine

D'après le document *Integrated Science Assessment for Sulfur Oxides – Health Criteria* (US EPA, 2008) de l'EPA des États-Unis et une évaluation de la documentation portant sur le mode d'action, la toxicologie, l'exposition contrôlée chez les humains et l'épidémiologie depuis 2007, ainsi que les directives sur les liens decausalité figurant dans le tableau 10.1, on a conclu que les preuves appuyaient un lien de causalité entre l'exposition à court terme aux concentrations ambiantes de SO_2 et la morbidité respiratoire chez les adultes, notamment la sous-population d'asthmatiques. De même, la documentation est évocatrice d'un lien de causalité entre l'exposition à court terme à des concentrations ambiantes de SO_2 et la morbidité respiratoire chez les enfants. Les études épidémiologiques sur la morbidité respiratoire étayent les effets sur la fonction pulmonaire après des expositions à court terme à des concentrations inférieures à la concentration maximale à court terme telle qu'identifiée parmi les données RNSPA et laissant supposer un risque potentiel pour la population canadienne. Les effets des co-polluants et des facteurs de confusion ne peuvent pas être complètement écartés dans les études épidémiologiques. Par conséquent, en ce qui concerne la diminution de la fonction pulmonaire, la concentration minimale avec effet nocif observé tirée d'études d'exposition contrôlée chez les humains concernant des sujets asthmatiques exposés au SO_2 pendant 5 à 10 minutes à une ventilation accrue, a été utilisée pour calculer une concentration de référence. On a constaté que les sujets dans les études d'exposition contrôlée chez les humains réagissaient à une concentration inférieure à la concentration ambiante maximale mesurée pour la durée moyenne de 10 minutes, ce qui laisse supposer qu'il existe un risque potentiel pour la population canadienne aux concentrations d'exposition actuelles.

Les renseignements disponibles sont évocateurs d'un lien de causalité entre les expositions à court terme au SO_2 et la mortalité toutes causes confondues et cardiopulmonaire à des concentrations actuelles d'exposition dans l'air ambiant, notamment chez les personnes de plus de 40 ans (association la plus forte établie chez les personnes de 65 ans et plus). Par ailleurs,

certaines incohérences dans la base actuelle de données et des signaux confondants parmi ces études pourraient fournir une indication quant au rôle du SO_2 comme paramètre substitut pour certaines sources (e.g. centrales au charbon) ou comme le reflet des effets suite à sa conversion sous forme particulaire.

La documentation est peu évocatrice d'un lien de causalité concernant les naissances prématurées et les malformations cardiaques congénitales chez des bébés exposés au SO_2 *in utero*. Les données épidémiologiques sur les paramètres de la fonction reproductrice et du développement étayent les risques de malformations congénitales et d'accouchement prématuré après des expositions au SO_2 durant la gestation, à des concentrations inférieures aux concentrations maximales annuelles telles qu'identifiées parmi les données RNSPA, ce qui semble indiquer un risque potentiel pour la population canadienne aux concentrations d'exposition actuelles. Toutefois, encore plus important, le SO_2 dans ces études pourrait agir à titre d'indicateur de substitution pour certaines sources ou certains polluants avec lesquels il est en corrélation.

On a constaté que les bases de données étaient inadéquates pour conclure à un lien de causalité dans le cas d'autres paramètres, y compris la mortalité et la morbidité respiratoire avec des expositions à long terme, la morbidité cardiovasculaire avec des expositions à court et long terme, la cancérogénicité et une insuffisance pondérale à la naissance.

Il convient de noter qu'il existe un certain nombre de problèmes liés à l'interprétation de la documentation épidémiologique. Plus important encore, il demeure difficile de déterminer le rôle des co-polluants de confusion tels que $PM_{2,5}$ et PM_{10} sur les effets signalés. Par conséquent, il est important d'examiner les données provenant des études d'exposition contrôlée chez les humains conjointement avec la documentation épidémiologique, lorsqu'elles sont disponibles, comme cela est le cas pour la morbidité respiratoire. Des sources de données supplémentaires sont aussi examinées pour étayer les résultats épidémiologiques, notamment les preuves de mécanismes ou de modes d'action potentiels et les analyses d'expositions individuelles concernant les effets systémiques.

Une concentration de référence (CRf) sur 10 minutes de 67 ppb a été calculée à partir des études d'exposition contrôlée chez les humains en ce qui concerne la morbidité respiratoire et les incertitudes, y compris la variabilité interspécifique.

Incidences sur la santé publique

Bien que l'ampleur du risque d'effets sur la santé associés à l'épidémiologie, en ce qui a trait aux expositions au SO_2, soit relativement petite, elle représente des incidences importantes sur la santé publique en raison du nombre de personnes potentiellement touchées. Les sous-populations qui semblent présenter une sensibilité accrue aux effets nocifs de l'exposition au SO_2 représentent une proportion importante de la population, les sujets asthmatiques et les personnes âgées représentant à eux seuls 8,9 % et 14,8 % des Canadiens, respectivement (Statistics Canada, 2011; Asthma Society of Canada, 2012).

De même, en ce qui a trait au nombre de décès liés au SO_2, Judek *et al.* (2004) ont estimé que 8 % de la mortalité non accidentelle totale dans les divisions de recensement urbaines au Canada entre 1998 et 2000 était due à la pollution atmosphérique (décrite par un modèle à polluants multiples de particules, d'ozone, de dioxyde d'azote, de SO_2 et de monoxyde de

carbone), et que cela était en grande partie dû à une exposition à long terme aux particules fines dans l'air ambiant dont le signal de corrélation au SO_2 est marqué.

Bien qu'il n'y ait pas encore suffisamment d'informations disponibles pour attribuer au SO_2 certains effets spécifiques sur la reproduction, les conséquences permanentes liées aux naissances prématurées ainsi qu'aux différentes anomalies congénitales indiquent qu'il faille y accorder une plus grande attention.

Conclusions et recommandations

Pour conclure, l'évaluation de la santé humaine a permis de déterminer des risques potentiels pour la santé de la population canadienne exposée à des concentrations ambiantes de SO_2 qui sont inférieures aux objectifs nationaux afférents à la qualité de l'air ambiant actuels. Il est donc recommandé de réviser les objectifs nationaux afférents à la qualité de l'air ambiant actuels ou de présenter les nouvelles normes ou les nouveaux objectifs relatifs à la qualité de l'air ambiant en tenant compte de ce qui suit :

- En s'appuyant largement sur les études d'exposition contrôlée chez les humains sur cinq à dix minutes, les données de causalité les plus probantes étaient situées entre les expositions à court terme au SO_2 et la morbidité respiratoire. Une concentration de référence pour la santé humaine de 67 ppb sur dix minutes a été relevée dans le cadre de l'évaluation.
- La documentation plus récente apporte des preuves supplémentaires de données évocatrices d'un lien de causalité entre les risques de mortalité non accidentelle et cardiopulmonaire et les expositions à court terme au SO_2.
- D'autres paramètres (liés à la reproduction et au développement) ont été trouvés en se fondant sur la documentation plus récente. Bien qu'on les ait aussi qualifiés de paramètres peu évocateurs d'un lien de causalité avec les expositions au SO_2, la base de données est limitée.
- Des pics temporaires d'expositions sont liés à la morbidité respiratoire et sont soupçonnés pour la plupart des autres paramètres, y compris ceux liés à la reproduction et au développement. Les données de surveillance canadiennes actuelles appuient le fait que les Canadiens sont susceptibles d'être exposés à des pics temporaires de concentration. La modélisation des expositions individuelles et mécanistiques appuie aussi le fait que les pics temporaires d'exposition sont pertinents pour les effets sur la santé observés.
- Il existe des « preuves inadéquates pour conclure à un lien de causalité » entre les expositions à long terme au SO_2 et les effets sur la santé.

1.0 Introduction

La section de l'évaluation de la qualité de l'air, la Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé et la Direction de la sécurité des milieux de Santé Canada a entrepris une évaluation des risques pour la santé concernant le dioxyde de soufre (SO_2) en 2012. Cette analyse vise à :

- mettre à jour les renseignements disponibles sur les effets nocifs du SO_2 pour la santé humaine depuis l'évaluation par l'EPA des États-Unis;
- déterminer les niveaux d'exposition canadiens;
- déterminer les nouvelles tendances dans la documentation portant sur les effets nocifs sur la santé qui sont apparues depuis l'évaluation par l'EPA des États-Unis;
- documenter la révision ou l'élaboration de normes ou d'objectifs relatifs à la qualité de l'air ambiant.

Environnement Canada élabore actuellement un rapport complémentaire sur l'évaluation environnementale du statut du SO_2 qui fournira un résumé des effets sur l'environnement et des renseignements sur les émissions, les sources et les concentrations ambiantes de ce polluant atmosphérique.

Les sections suivantes décrivent le contexte de l'élaboration de cette évaluation des risques, les objectifs de l'évaluation et fournissent une description du processus qui sous-tend la manière dont le contenu est organisé.

1.1 Contexte de la politique canadienne sur la qualité de l'air

La gestion de la qualité de l'air ambiant au Canada est une responsabilité partagée entre les gouvernements fédéral, provinciaux, territoriaux et, dans certains cas, municipaux. En ce qui a trait au SO_2, notamment en 1969, le gouvernement du Canada a créé la Division de la lutte contre la pollution atmosphérique au sein de ce qui s'appelait alors le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Pour offrir une meilleure coordination de la lutte contre la pollution et pour simplifier les mesures de réduction de la pollution, un Comité fédéral-provincial spécial de la qualité de l'air a également été mis sur pied. Ce comité a été transféré au ministère de l'Environnement en 1971 et a continué à travailler en vertu de la Loi sur la lutte contre la pollution atmosphérique (1971) (Health Canada, 1976). Un sous-comité du Comité fédéral-provincial de la qualité de l'air a entrepris de formuler des recommandations concernant les objectifs nationaux afférents à la qualité de l'air ambiant (ONQAA).

La *Loi sur la lutte contre la pollution atmosphérique* a été incorporée dans la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1988) et les ONQAA concernant le SO_2 (tableau 1.1) ont été regroupés et publiés dans la Partie I de la *Gazette du Canada*, en 1989.

Tableau 1.1 : ONQAA existants concernant le SO_2

Norme*	Concentration de SO_2 (ppb)	Concentration de SO_2 (µg/m^3)
Concentration maximale acceptable : moyenne sur 1 h	344	900
Concentration maximale acceptable : moyenne sur 24 h	114	300
Concentration maximale acceptable : moyenne annuelle	23	60
Concentration maximale souhaitable : moyenne sur 1 h	172	450
Concentration maximale souhaitable : moyenne sur 24 h	57	150
Concentration maximale souhaitable : moyenne annuelle	11	30
Concentration maximale tolérable : moyenne sur 24 h	305	800

(*) À 25 °C et 760 mmHg

Dans les années 1990, on a commencé à s'intéresser de plus en plus au rôle du SO_2 dans la formation de particules, la pollution acide et la réduction de la visibilité. Les preuves des effets notables des particules fines sur la santé ($PM_{2,5}$) se sont accumulées, et on a mieux compris le rôle majeur du SO_2 dans la formation des particules fines qui est une composante principale du smog. La réduction du smog et de la pollution acide constituent maintenant des objectifs fondamentaux des accords et des programmes de gestion du SO_2.

1.2 Réglementation gouvernementale des polluants atmosphériques

Au Canada, les divers ordres de gouvernement peuvent analyser les polluants atmosphériques et établir des normes ou des objectifs relatifs à la qualité de l'air ambiant. Ces niveaux correspondent aux objectifs relatifs à la qualité de l'air extérieur visant à protéger la santé publique, l'environnement ou les propriétés esthétiques de l'environnement. Les normes ou objectifs relatifs à la qualité de l'air ambiant sont principalement fondés sur les effets, mais ils reflètent également les considérations d'ordre technologique, économique et social et guident les gouvernements fédéral, provinciaux, territoriaux et municipaux au moment de la prise de décisions en matière de gestion des risques relativement aux préoccupations sur la qualité de l'air.

Les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux travaillent en partenariat avec les membres du Conseil canadien des ministres de l'environnement (CCME). En 2012, les ministres de l'Environnement canadien ont convenu de prendre d'autres mesures afin de protéger la santé des Canadiens et de l'environnement par l'intermédiaire de mesures visant à améliorer la qualité de l'air au Canada grâce à un nouveau système de gestion de la qualité de l'air. Ce système comprend l'établissement de normes canadiennes relatives à la qualité de l'air

ambiant (NCQAA) pour les polluants atmosphériques préoccupants, de nouvelles exigences de base relatives aux émissions industrielles pour les principaux secteurs industriels et les groupes de matériel, la gestion de la qualité de l'air à l'échelle locale et régionale, et un processus de collaboration pour s'attaquer aux émissions de sources mobiles. Dans les endroits où la qualité de l'air est particulièrement mauvaise, les provinces et territoires pourraient exiger d'éliminer davantage les émissions provenant des sources de pollution industrielles et non industrielles afin de gérer les problèmes de qualité de l'air. Le système de gestion de la qualité de l'air permettra également de s'attaquer au mouvement transfrontalier des polluants atmosphériques entre les provinces et les territoires et entre le Canada et les États-Unis (É.-U.). La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE [1999]) (1999) accorde de vastes pouvoirs au gouvernement fédéral afin qu'il s'attaque aux émissions atmosphériques de substances ayant un effet néfaste sur la santé et sur l'environnement. La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* a d'abord été adoptée en 1988, puis elle été revue et renouvelée en 1999. La prévention de la pollution et la protection de l'environnement et de la santé humaine dans le but de favoriser le développement durable sont les piliers de la LCPE de 1999. Santé Canada et Environnement Canada partagent la responsabilité découlant de la LCPE (1999) pour ce qui est d'évaluer et de gérer les menaces que représentent les substances toxiques. Santé Canada axe ses efforts sur les risques pour la santé humaine tandis qu'Environnement Canada se concentre sur les risques pour l'environnement. Le dioxyde de soufre et d'autres polluants atmosphériques sont toxiques au sens de la LCPE (1999). Cela signifie « que ces polluants pénètrent ou peuvent pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à : avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique » (alinéa 64a) de la LCPE) ou qu'ils « constituent ou peuvent constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines » (alinéa 64c) de la LCPE).

1.3 Critères d'inclusion des renseignements liés à l'évaluation

Cette *évaluation des risques pour la santé du dioxyde de soufre* utilise le document de 2008 *Integrated Science Assessment for Sulphur Oxides – Health Criteria* de l'EPA des États-Unis comme document de base pour la nouvelle évaluation. Les données examinées dans la présente évaluation ont été trouvées dans le cadre des recherches effectuées, y compris à l'aide de *PubMed*, et elles concernent les années 2008 à 2011, bien que certaines études plus anciennes aient été prises en compte pour enrichir l'examen de la toxicocinétique et pour fournir un document de référence supplémentaire sur les renseignements généraux. En outre, un certain nombre d'études de 2007 qui ne figuraient pas dans le document de 2008 de l'EPA des États-Unis ont été prises en compte dans cette évaluation pour rendre compte de tout écart entre la cessation des recherches documentaires et la date de publication du document de l'EPA des États-Unis.

La conception de l'étude, la méthodologie et les techniques d'analyse des recherches individuelles indiquées dans la mise à jour ont d'abord été critiquées avant d'être prises en compte. En général, on confère un poids plus important aux études lorsqu'on prévoyait que le taux d'exposition correspondrait aux expositions ambiantes au Canada, en ce qui a trait à la composition, aux sources, aux concentrations et aux conditions environnementales.

1.4 Contenu de l'évaluation

L'*évaluation des risques pour la santé du dioxyde de soufre* se fonde sur l'évaluation américaine la plus récente et porte un regard critique sur les renseignements pertinents qui ont été publiés depuis 2008. L'évaluation et l'interprétation de ces renseignements sont essentielles pour établir le poids de la preuve des divers effets sur la santé liés à l'exposition au SO_2 et pour déterminer si on peut s'attendre à des effets sur la santé de la population provenant des expositions actuelles dans l'air ambiant.

Après la section d'introduction, les propriétés physicochimiques du SO_2 sont présentées dans la section 2. La section 3 porte sur les sources environnementales connues du SO_2 dans l'environnement canadien, tandis que la section 4 fournit une évaluation des concentrations dans l'environnement signalées du SO_2 au Canada et ailleurs, ainsi qu'un bref aperçu de son devenir dans l'environnement.

L'exposition de la population générale au SO_2 dans l'air ambiant est abordée dans la section 5 et la section 6 est consacrée à la dosimétrie du SO_2 inhalé dans les voies respiratoires, ainsi qu'à la toxicocinétique de ce polluant.

La section 7 se penche sur la documentation scientifique liée aux effets sur la santé de l'exposition au SO_2, y compris la détection d'odeurs, l'irritation et les résultats des évaluations épidémiologiques, toxicologiques et de l'exposition contrôlée chez les humains de la morbidité respiratoire, de la morbidité cardiovasculaire, de la mortalité, de la cancérogénicité, de la mutagénicité et des paramètres de la fonction reproductrice et du développement liés à l'exposition aiguë et chronique au SO_2 dans l'air ambiant.

Étant donné que le SO_2 est également produit dans le corps (c.-à-d. de façon endogène), la section 8 étudie la relation entre le statut du soufre endogène et la dose appliquée, à l'aide de scénarios de modélisation aiguë et chronique. L'objectif de cette section est de déterminer si la plausibilité biologique des observations épidémiologiques des effets systémiques peut être appuyée par la dose appliquée modélisée. La section 9 traite des mécanismes ou modes d'action par lesquels le SO_2 pourrait exercer les effets nocifs tels qu'observés dans la littérature scientifique.

Une étude du SO_2 comme cause d'effets nocifs sur la santé humaine (section 10) et une caractérisation du risque (section 11) intègrent les principales données sur l'exposition, la dosimétrie et les effets sur la santé du SO_2 dans les chapitres précédents. Les conclusions générales du document sont présentées dans la section 12.

1.5 Objectifs de l'évaluation

Les renseignements et conclusions présentés dans l'*Évaluation des risques pour la santé du dioxyde de soufre* visent à fournir une orientation scientifique aux décideurs au moment de l'examen ou de l'élaboration de politiques sur la qualité de l'air, notamment les ONQAA et les NCQAA. Ce document, qui détermine les risques pour la santé liés au SO_2 pour la population canadienne, facilitera l'élaboration de stratégies de gestion des risques afin de réduire le risque du SO_2 pour la santé des Canadiens. Les renseignements qu'il contient définiront également le cadre des négociations internationales liées à la réduction du flux transfrontalier et transcontinental de polluants atmosphériques. Les lacunes dans les connaissances relevées au cours de la présente évaluation visent à orienter les prochaines recherches scientifiques de

façon à accroître les données disponibles afin de mieux appuyer les futures décisions de la politique.

2.0 Propriétés physicochimiques[1]

Nom :	Dioxyde de soufre
N° CAS :	7446-09-5
Formule moléculaire :	SO_2; O=S=O
Masse moléculaire :	64,064 g/mol
Couleur :	Gaz ou liquide incolore
Odeur :	Forte, irritante et âcre
Point d'ébullition	-10,05 °C
Point de fusion :	-75,5 °C
Corrosif :	Corrosif lorsqu'hydraté ou oxydé
Densité relative	2,619 g/L
Solubilité dans l'eau	Soluble
Solubilité dans un solvant :	Soluble
Indice de réfraction :	1,3396 à 25 °C (eau = 1,33)
Concentration de la vapeur :	2,264 à 0 °C (air = 1)
Pression de vapeur (mmHg) :	2538 à 21,1 °C
Pression de vapeur (kPa) :	230 à 10 °C; 330 à 20 °C; 462 à 30 °C
Constante de la loi d'Henry	$8,10 \times 10^{-4}$ atm-m^3/mol à 25 °C; ou 0,048 (mol/L) d'air/(mol/L) eau à 37 °C et pression atmosphérique de 1 (US EPA, 2008)
Constante de la vitesse de réaction des radicaux hydroxyles :	$< 1 \times 10^{-18}$ cm^3/molécule/s à 25 °C
Oxydé :	Catalytiquement oxydé par l'air en SO_3

[1] Sauf indication contraire, la référence de la section 2.0 est la base de données Hazardous Substances Data Bank(National Library of Medicine, USA).

3.0 Sources du dioxyde de soufre

Dans l'ensemble, les émissions de SO_2 provenant de sources naturelles sont jugées faibles par rapport aux sources industrielles. Cependant, il existe des exceptions à l'échelle locale où des expositions provenant de sources naturelles pourraient être plus élevées que les sources industrielles (p. ex., près d'une activité volcanique, de feux de friches ou d'environnements marins).

3.1 Sources naturelles

Le SO_2 représente une petite fraction des espèces soufrées émises par des sources naturelles (d'autres espèces sont notamment le sulfate de diméthyle, le sulfure d'hydrogène, l'oxyde de soufre et la catégorie générale du soufre réduit total).

Les volcans, les feux de forêt et les feux de friches sont les sources naturelles les plus importantes d'émissions de SO_2. L'EPA des États-Unis (2008) a signalé que le SO_2 dans les panaches de fumée volcanique pouvait être de l'ordre de dizaines de parties par million. Les sources volcaniques peuvent entraîner des expositions au SO_2 et les Canadiens pourraient être touchés par ces sources provenant du Canada et des États-Unis, notamment le Nord-Ouest Pacifique, l'Alaska et, dans une moindre mesure, Hawaï (US EPA, 2008). Les feux de forêt et les feux de friches entraînent le rejet de SO_2 lorsque le soufre lié dans les acides aminés de la végétation s'oxyde pendant la combustion. Des gaz sulfureux réduits sont aussi émis par des organismes marins, ainsi que par des bactéries anaérobies dans les marais et les estuaires.

Au Canada, Environnement Canada (2013) a signalé que l'estimation des émissions totales de SO_2 en 2011 provenant de sources naturelles (feux de forêt) était d'environ 100 tonnes. Cependant, les estimations relatives à d'autres sources naturelles potentielles (p. ex., organismes marins ou bactéries anaérobies) n'étaient pas disponibles, probablement en raison des difficultés à quantifier de tels rejets. Les sources naturelles telles que les feux de forêt varient également d'une année à l'autre.

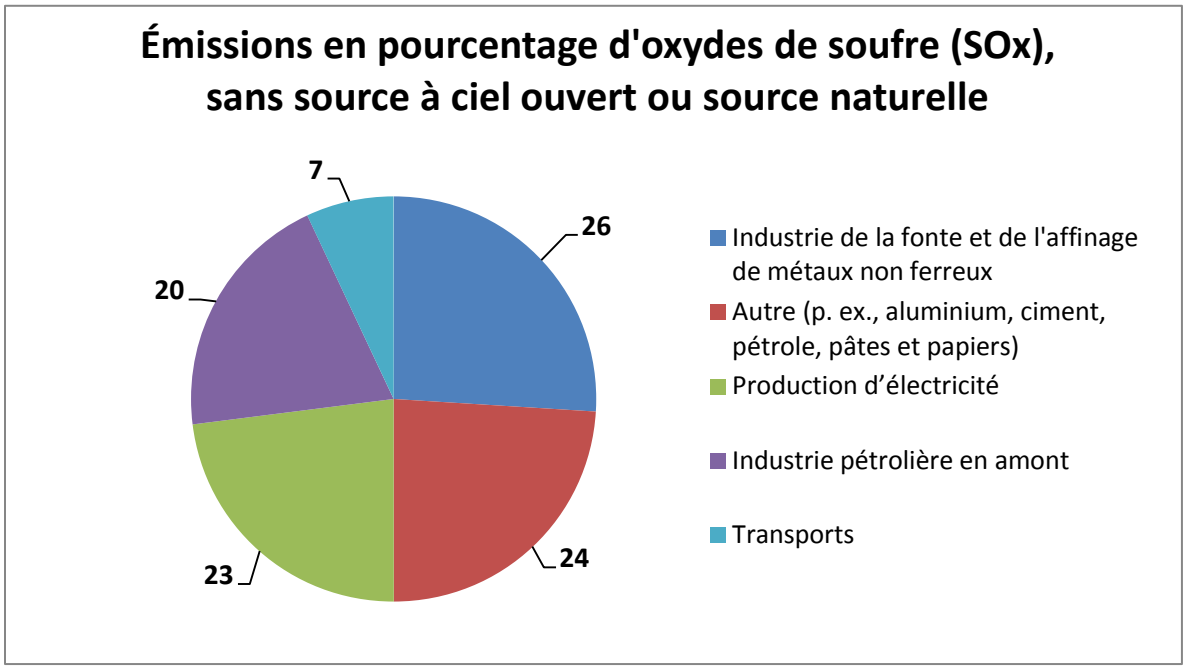
3.2 Sources anthropiques

Au Canada, Environnement Canada (2013) a signalé que les estimations des émissions anthropiques totales de SO_2 en 2011 représentaient environ un million de tonnes (sans inclure les sources à ciel ouvert telles que l'agriculture, les déchets, et les brûlages dirigés). Les estimations des émissions provenant de sources naturelles ou à ciel ouvert sont beaucoup plus faibles (< 1 % des émissions totales) que celles d'autres émissions, et on considère que ces sources ne peuvent pas être maîtrisées par l'intermédiaire de moyens conventionnels. Par conséquent, ces sources n'ont pas été incluses dans la figure 3.1. Les principales sources anthropiques de tous les oxydes de soufre (SO_x) au Canada sont présentées selon les émissions en pourcentage à la figure 3.1 et sont notamment les suivantes :

- Fonderies de métaux communs
- Centrales de production d'électricité à combustible fossile
- Industrie pétrolière et gazière en amont (p. ex., usines à gaz naturel)

- Autres sources industrielles (p. ex., fonderies et affineries d'aluminium, usines de ciment, raffineries de pétrole, usines de pâtes et papiers)
- Sources de transport (p. ex., bateaux, avions)

Figure 3.1 : Pourcentage des émissions d'oxydes de soufre de 2011 (sans les sources naturelles et à ciel ouvert)



Source : (Environment Canada, 2013)

3.3 Sources endogènes

Veuillez-vous reporter à la section 8 qui traite du SO_2 produit de façon endogène.

4.0 Niveaux et devenir dans l'environnement

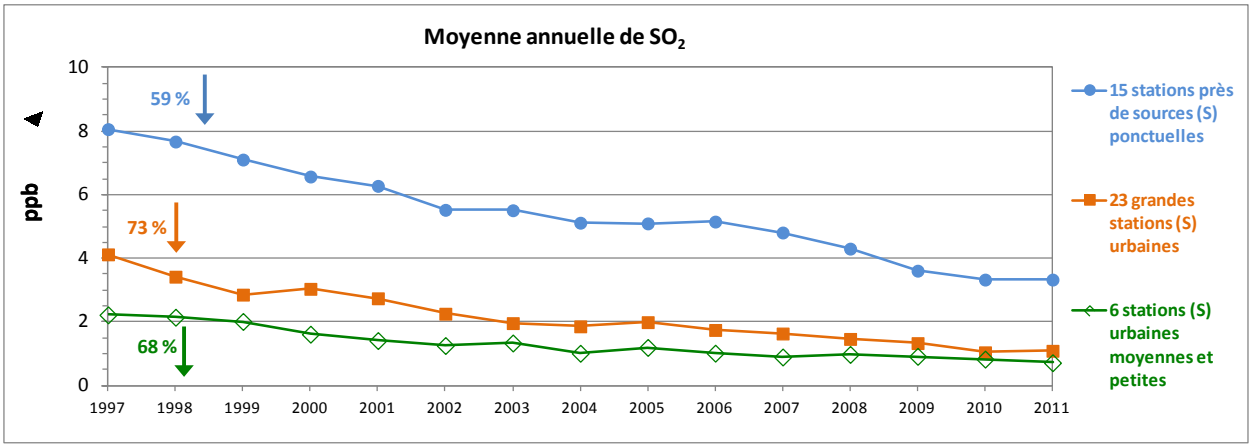
4.1 Niveaux dans l'environnement

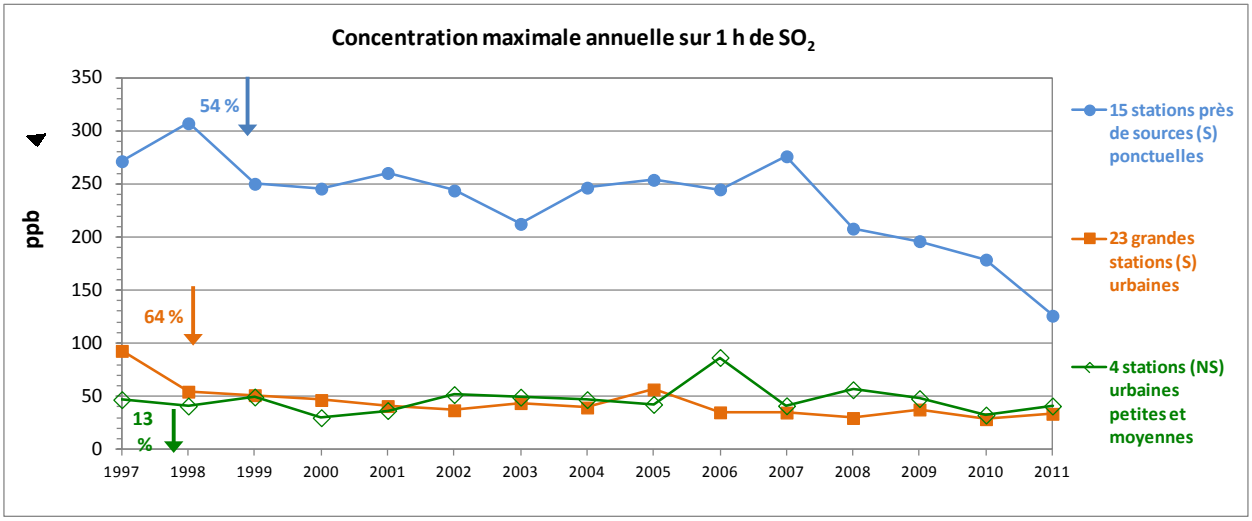
Les concentrations ambiantes de SO_2 présentées dans le présent rapport sont extraites de la base de données pancanadienne sur la qualité de l'air (BDPQA) tenue à jour par Environnement Canada. La BDPQA contient des données provenant de plusieurs réseaux, dont le plus important est le Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique (RNSPA). Il s'agit d'un accord de coopération conclu entre les gouvernements fédéral, provinciaux, territoriaux et municipaux qui existe depuis 1969. La BDPQA contient aussi des données tirées du Réseau canadien d'échantillonnage des précipitations et de l'air (RCEPA) géré et entretenu par Environnement Canada, ainsi que les données recueillies par les stations de surveillance provinciales, territoriales et municipales qui ne font pas partie du RNSPA. Le RNSPA mesure les concentrations de polluants atmosphériques dans l'air ambiant à l'aide de plus de 1 000 appareils de mesure, dans 286 stations et 203 collectivités. Les données du RNSPA comprennent des mesures continues du SO_2 affichées à chaque heure (Demerjian, 2000). Les données sont suffisamment précises pour permettre l'évaluation des rapports source-récepteur pertinents pour les sources industrielles et mobiles à proximité de chaque station de surveillance.

Plusieurs facteurs, y compris la proximité des sources d'émissions locales, les conditions météorologiques locales et les formations géologiques telles que les montagnes, peuvent influencer les concentrations ambiantes de SO_2. Par conséquent, l'extrapolation de données sur la qualité de l'air à l'échelle locale au contexte national exige des modèles capables de tenir compte de modèles de distribution spatiale, ce qui rend difficile la caractérisation de la qualité de l'air à une grande échelle. Une autre considération au moment de la modélisation des concentrations de SO_2 est le fait que le SO_2 s'oxyde rapidement dans l'atmosphère et, par conséquent, les corrélations de station à station sont faibles, sauf si elles sont à proximité de la même source. Au Canada, les moyennes annuelles provenant de sites du RNSPA en 2011 variaient, se situant au-dessous de la limite de détection jusqu'à 8,6 ppb (se reporter au tableau 5.3). Depuis 1970, les concentrations totales de SO_2 ont diminué de 96 % au Canada (Environment Canada, 2011) et cela découle en grande partie de l'utilisation de carburants de remplacement (à faible teneur en soufre) et de programmes de réduction de la pollution qui ont permis de limiter les émissions de SO_2 (Chen et al., 2007).

L'analyse récente des tendances a montré que les concentrations de SO_2 au Canada avaient continué à diminuer entre 1997 et 2011, comme cela est illustré dans la figure 4.1. Les stations du RNSPA ont été classées de la manière suivante : grande station urbaine (population ≥ 100 000), station urbaine moyenne (population de 30 000 à 100 000), petite station urbaine (population de 1 000 à 30 000), station non urbaine et station influencée par une source ponctuelle.

Figure 4.1 : Tendances de la moyenne annuelle et de la concentration maximale de SO_2 (ppb) sur 1 h de 1997 à 2011*



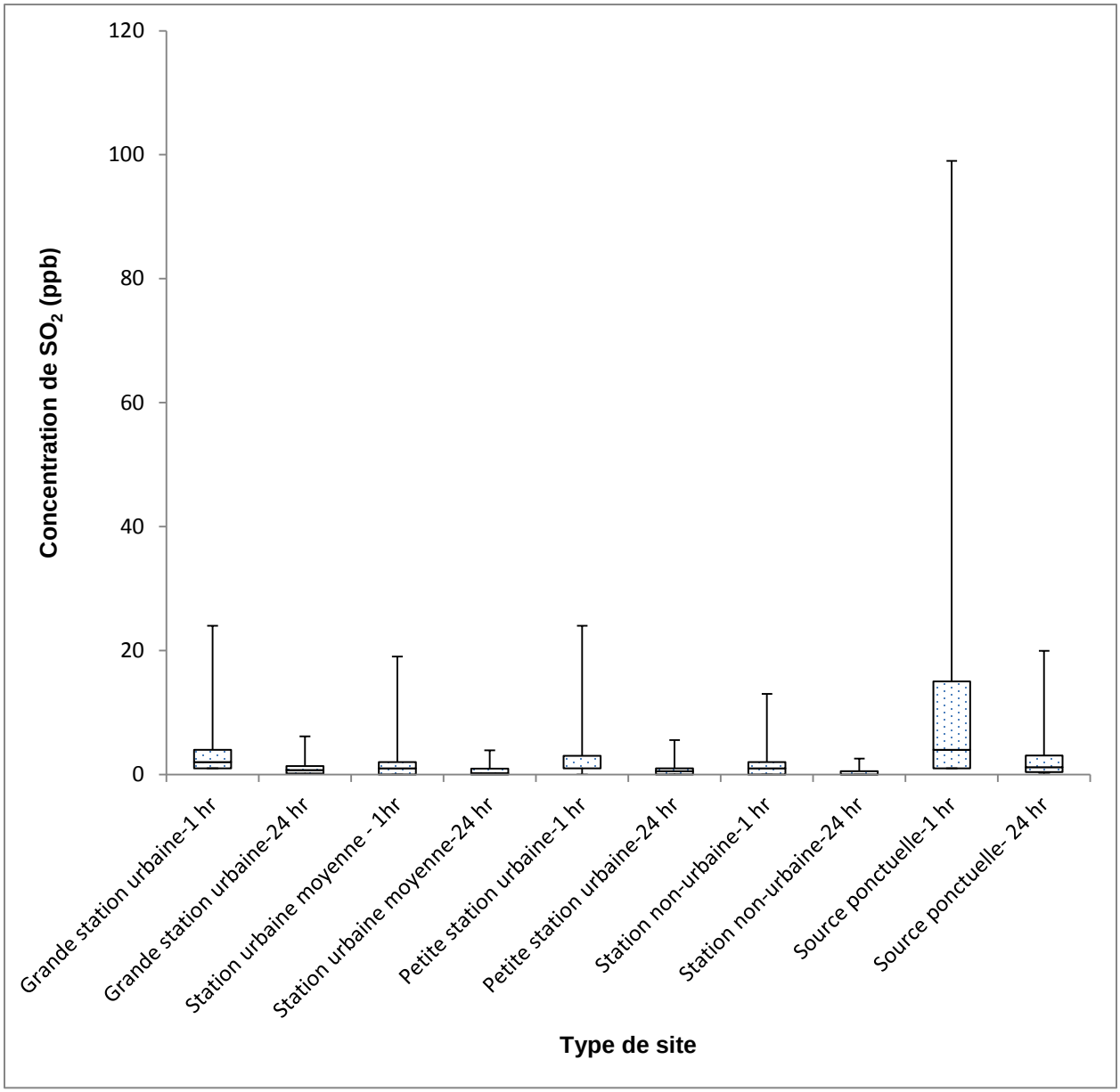


*Les graphiques n'incluent pas les données de la station de Témiscaming (Québec) qui ne disposait que des données recueillies entre 1999 et 2009. Le chiffre en pourcentage correspond à la différence de concentration entre 2011 et 1997 exprimée en pourcentage. Une flèche vers le bas indique que les concentrations en 2011 étaient inférieures à celles de 1997. Les lettres (S) et (NS) signifient que la tendance est statistiquement significative (intervalle de confiance [IC] à 95 %) et non significative, respectivement.

Comme le montre la figure 4.1, les sites ayant une source ponctuelle continuent à enregistrer une moyenne annuelle et des concentrations maximales annuelles de SO_2 sur 1 h plus élevées par rapport aux sites qui n'ont pas de source ponctuelle. Cependant, les concentrations dans les sites urbains importants, moyens et petits dotés d'une source ponctuelle ont considérablement diminué au fil du temps. Comme l'illustre la figure 4.1, les moyennes annuelles étaient assez faibles en 2011. En revanche, si l'on examine des durées plus courtes et des limites supérieures telles que la concentration maximale sur 1 h, des valeurs bien plus importantes sont constatées, notamment pour les sites dotés d'une source ponctuelle, bien que ces valeurs diminuent aussi avec le temps.

La figure 4.2 montre les concentrations de SO_2 (en tant que concentrations médiane et aux 2e, 25e, 75e et 98e percentiles) pour des durées quotidiennes maximales de 1 h et moyennes de 24 h. Les concentrations de SO_2 les plus élevées ont été généralement mesurées dans des sites situés à proximité de sources ponctuelles.

Figure 4.2 : Répartition des concentrations maximales quotidiennes sur 1 h et des concentrations moyennes sur 24 h de SO_2 selon le type de site (2011) (le tracé en rectangle et moustaches montre les concentrations médiane et aux 2e, 25e, 75e et 98e percentiles



Les différences entre les concentrations rurales et urbaines de SO_2 ont été étudiées par Environnement Canada ainsi que dans la littérature scientifique. Arain *et al.* (2009) ont fait remarquer que les zones urbaines présentaient des températures plus élevées et une vitesse du vent plus faible que les zones rurales. La hausse des températures est due au piégeage thermique causé par les grands édifices et au dégagement de chaleur provenant de sources anthropiques. L'augmentation de la rugosité et de la longueur de surface ainsi que la surface de glissement contribuent à réduire la vitesse du vent. Ces deux facteurs pourraient expliquer la formation observée de polluants gazeux dans les zones urbaines qui entraîne des concentrations d'exposition plus élevées dans ces zones. En outre, des différences en matière de taille et de nombre de sources pourraient également être à l'origine de différences entre les concentrations rurales et urbaines.

Selon l'expérience canadienne, les concentrations urbaines sont généralement supérieures aux concentrations rurales. Cependant, certains sites ruraux ont présenté des concentrations de SO_2 plus élevées que certains sites urbains, probablement en raison d'émissions industrielles de SO_2 plus élevées à proximité de ces sites.

Un résumé des concentrations dans l'air ambiant et l'air extérieur (à l'extérieur d'un domicile) de SO_2 est fourni dans le tableau C.1 (annexe C) des études (1995 jusqu'à janvier 2010) qui concernent l'Amérique du Nord et qui mettent l'accent sur des données saisonnières ou des comparaisons des concentrations urbaines et rurales. Les concentrations moyennes établies sur 24 heuresallant jusqu'à 11,3 ppb.

4.2 Devenir environnemental

Le dioxyde de soufre s'oxyde rapidement en anhydride sulfurique (SO_3) et en acide sulfurique (H_2SO_4) et son anion, le sulfate (SO_4^{2-}), au moment de son rejet dans l'atmosphère. Cela pourrait survenir catalytiquement ou par réaction photochimique. L'oxydation catalytique joue un rôle important dans la chimie atmosphérique du SO_2 et peut s'accompagner de réactions oxydatives : sur la surface des particules, comme le carbone, des métaux (entraînant un « dépôt sec »), avec des hydrocarbures, ainsi qu'avec des gaz comme l'oxygène moléculaire (O), l'oxygène (O_2), l'ozone (O_3), le monoxyde d'azote (NO), le nitrite (NO_2^-), le nitrate (NO_3), le pentaoxyde de diazote (N_2O_5) et le radical hydroxyle ($^{\bullet}OH$) (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 1998).

En raison de l'oxydation rapide du SO_2, il n'existe pas de variations spatiales importantes de sa concentration liées à la distance à partir de la source d'émissions.

Bien que le SO_3 puisse aussi être émis par les cheminées d'usines et de centrales nucléaires, il réagit extrêmement rapidement avec l'eau (H_2O) dans les cheminées ou immédiatement après son rejet dans l'atmosphère afin de former du H_2SO_4 qui se condense principalement sur des particules existantes lorsque les charges de particules sont élevées. Il peut se nucléer pour former de nouvelles particules dans des conditions de concentration plus faible. Par conséquent, seul le SO_2 est présent dans la couche limite de la troposphère à des concentrations préoccupantes pour les expositions humaines (US EPA, 2008).

5.0 Évaluation de l'exposition

5.1 Concentrations d'exposition du dioxyde de soufre

5.1.1 Données sur l'exposition publiées

Il est important de prendre en considération toutes les sources d'exposition au SO_2 dans l'air au moment d'établir des paramètres d'exposition, y compris l'air intérieur et l'air ambiant. Plusieurs facteurs ont été déterminés pour évaluer les résultats des études sur l'exposition individuelle provenant de sources extérieures. Les relations exposition individuelle-concentration ambiante semblent beaucoup dépendre des conditions ambiantes (p. ex., conditions saisonnière et météorologiques) et des comportements saisonniers (p. ex., laisser les fenêtres ouvertes ou fermées, passer du temps à l'extérieur). En outre, la corrélation exposition individuelle-concentration ambiante semble être propre à la ventilation et non aux saisons (Sarnat et al., 2000, 2006). Cette observation pourrait ne pas tenir en hiver, dans les climats froids, car les fenêtres sont normalement fermées (ou seulement ouvertes pendant de courtes périodes) pendant l'hiver (Brown et al., 2009).

La fraction des données inférieures à la limite de détection pourrait constituer une préoccupation dans le cas de certaines études (Samat *et al.*, 2000, 2001, 2005). Les coefficients de corrélation entre l'exposition individuelle et les concentrations ambiantes pourraient être faussés vers des valeurs trop faibles si les données utilisées dans leur calcul étaient inférieures aux limites de détection (US EPA, 2008).

Les observations générales qui proviennent de l'examen despublications traitant des relations entre l'exposition individuelle et les concentrations dans l'air ambiant, extérieur ou intérieur sont notamment les suivantes :

- Les expositions individuelles au SO_2 varient grandement selon l'emplacement et semblent être fortement corrélées avec les expositions extérieures (Silverman et al., 1982; Brauer et al., 1989; Hosein et al., 1991; Sarnat et al., 2005).

- D'autres associations, telles que des différences dans l'exposition individuelle d'une saison à l'autre, manquent de clarté (Sarnat et al., 2001, 2006).

- Il n'existe pas de tendance constante entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant ou l'air extérieur et celles dans l'air intérieur, bien que les concentrations dans l'air intérieur soient généralement plus faibles. Les rapports de concentration air extérieur : air intérieur pour le SO_2 ne sont pas homogènes dans toutes les études (variant de 0,027 à 1,01), ce qui rend difficile la modélisation des expositions dans l'air intérieur fondée sur les concentrations dans l'air extérieur ou ambiant (US EPA, 2008).

Les renseignements sur les expositions individuelles et dans l'air ambiant contenus dans les documents énumérés ci-dessus étaient obsolètes lorsqu'on les comparaît à la tendance à la baisse des concentrations environnementales (voir la section 4.1). Par conséquent, les données canadiennes indiquées dans ces études présentent une évaluation inappropriée des concentrations ambiantes actuelles du SO_2, en raison de baisses marquées des émissions de

SO_2 dans l'atmosphère au cours des dernières décennies. Les données ambiantes canadiennes récentes relatives aux périodes d'exposition chronique et aiguë sont présentées ci-dessous. Les expositions individuelles varient en fonction de plusieurs facteurs, y compris les profils d'activité (p. ex., temps passé à l'extérieur). La modélisation des concentrations récentes de SO_2 dans l'environnement et l'air intérieur aux doses d'exposition aiguë et chronique a été entreprise afin de mieux caractériser les expositions des Canadiens; se reporter à la section 8.

5.1.2 Surveillance de l'exposition des Canadiens dans l'air ambiant

5.1.2.1 Analyse des données du RNSPA

Les données provenant des stations du RNSPA pour l'année 2011 sont présentées dans les tableaux 5.1, 5.2 et 5.3. Elles ont été analysées sur la base de tous les appareils de mesure et elles ont également été classées selon les désignations urbaines (zone résidentielle, industrielle, commerciale) et rurales (zone inexploitée, boisée, agricole). Seules les valeurs basées sur les données obtenues pour 75 % de la durée moyenne ont été incluses. Lorsque l'analyse par percentile a été effectuée sur les valeurs de 1 h provenant des données du RNSPA en 2011, il est devenu clair que la plupart des appareils de mesure ne détectaient pas régulièrement le SO_2 (désigné par 0.0). Les enregistrements de concentrations non détectables étaient uniformes pour toutes les stations à l'analyse du 25e percentile, quelque soit l'emplacement au Canada. Cette tendance à des concentrations ambiantes de SO_2 généralement faibles accompagnées de pics de concentrations à très cout terme se reflète par les concentrations beaucoup plus élevées observées avec les moyennes établies sur une courte durée. Les zones urbaines présentaient des concentrations de SO_2 constamment supérieures à celles des zones rurales. Les zones urbaines résidentielles ont été considérées comme les zones les plus pertinentes pour la majeure partie de la population et elles ont présenté généralement les concentrations les plus élevées, bien que les concentrations enregistrées dans les zones industrielles aient été, comme prévu, légèrement supérieures, dans certains cas.

Tableau 5.1 : Renseignements sommaires du RNSPA sur le SO_2 (ppb) pour 2011 — Moyenne horaire

Moyenne horaire	Tous les sites	Zone urbaine	Zone urbaine – Résidentielle	Zone urbaine – Industrielle	Zone urbaine – Commerciale	Zone rurale	Zone rurale – Non exploitée	Zone rurale – Boisée	Zone rurale – Agricole
NN	879505	765391	470899	86583	207909	114114	16905	16210	80999
Moyenne	1,5	1,7	1,8	1,3	1,5	0,5	0,2	0,7	0,6
Écart-type	5,5	5,9	6,2	6,9	4,4	1,6	0,7	2,4	1,5
Min.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p50	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p75	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	1,0	1,0
p90	3,0	3,0	3,0	2,0	3,0	1,0	1,0	1,0	2,0
p95	6,0	6,0	8,0	4,0	5,0	2,0	1,0	2,0	3,0
p99	27,0	30,0	33,0	15,0	21,0	6,0	3,0	11,0	6,0
Max.	388,0	388,0	**314,0**	388,0	206,0	70,0	12,0	58,0	70,0

Tableau 5.2 : Renseignements sommaires du RNSPA sur le SO_2 (ppb) pour 2011 — Moyenne quotidienne

Moyenne quotidienne	Tous les sites	Zone urbaine	Zone urbaine – Résidentielle	Zone urbaine – Industrielle	Zone urbaine – Commerciale	Zone rurale	Zone rurale – Non exploitée	Zone rurale – Boisée	Zone rurale – Agricole
NN	37523	32593	20112	3706	8775	4930	716	700	3514
Moyenne	1,5	1,7	1,8	1,3	1,5	0,5	0,2	0,7	0,6
Écart-type	3,8	4,0	4,5	3,4	3,0	0,9	0,5	1,4	0,8
Min.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
p25	0,0	0,1	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
p50	0,6	0,7	0,6	0,7	0,7	0,2	0,0	0,1	0,3
p75	1,3	1,4	1,4	1,4	1,3	0,7	0,2	0,8	0,8
p90	3,1	3,4	3,9	2,5	3,2	1,5	0,5	1,9	1,5
p95	5,9	6,7	7,8	3,9	6,0	2.1	0,9	3,1	2,1
p99	21,0	22,8	27,5	12,7	15,4	4,3	2,5	7,1	3,9
Max.	88,0	88,0	**56,0**	88,0	52,3	11,2	5,7	11,2	10,0

Tableau 5.3 : Renseignements sommaires du RNSPA sur le SO_2 (ppb) pour 2011 — Moyenne annuelle

Moyenne annuelle	Tous les sites	Zone urbaine	Zone urbaine – Résidentielle	Zone urbaine – Industrielle	Zone urbaine – Commerciale	Zone rurale	Zone rurale – Non exploitée	Zone rurale – Boisée	Zone rurale – Agricole
NN	102	88	54	10	24	14	2	2	10
Moyenne	1,3	1,5	1,5	1,4	1,4	0,5	0,2	0,7	0,6
Écart-type	1,6	1,7	1,7	1,2	1,8	0,4	0,1	0,8	0,3
Min.	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3
p1	0,1	0,0	0,0	0,4	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3
p5	0,1	0,2	0,1	0,4	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3
p10	0,2	0,2	0,2	0,6	0,3	0,1	0,1	0,1	0,3
p25	0,4	0,4	0,4	0,8	0,4	0,3	0,1	0,1	0,3
p50	0,8	0,9	0,9	1,1	0,8	0,5	0,2	0,7	0,5
p75	1,4	1,5	1,8	1,2	1,4	0,6	0,3	1,2	0,6
p90	3,3	3,5	3,4	2,9	3,5	1,1	0,3	1,2	1,1
p95	4,7	5,2	5,3	4,5	5,2	1,2	0,3	1,2	1,1
p99	7,9	8,6	8,6	4,5	7,9	1,2	0,3	1,2	1,1
Max.	8,6	8,6	**8,6**	4,5	7,9	1,2	0,3	1,2	1,1

5.1.2.2. Analyse des données de Santé Canada sur l'exposition

Les données sur la concentration de dioxyde de soufre dans l'air produites par des appareils de mesure des niveaux ambiants Airpointer à Sault-Ste-Marie (Ontario), Montréal (Québec) et à Halifax (Nouvelle-Écosse) pendant les années 2009 à 2011 mettent en évidence la complexité de l'analyse des concentrations de SO_2 dans l'air ambiant. Ces données ont été générées par la Section de l'Évaluation de l'Exposition de Santé Canada (Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé), ceux-ci ayant mesuré l'air ambiant dans ces collectivités pendant trois à cinq mois.

L'appareil de mesure Airpointer et les appareils de mesure du RNSPA utilisent un analyseur du gaz pulsé à fluorescence élaboré par Thermo Scientific afin de mesurer le SO_2. La comparaison entre les données de l'appareil Airpointer et du RNSPA montre que les données concordent. De plus, les données de ces appareils Airpointer complètent celles du RNSPA, car ces appareils sont plus sensibles pour l'analyse du SO_2. En effet, ils fournissent une analyse minute par minute qui met mieux en évidence les augmentations des émissions à court terme et la volatilité du SO_2 que les appareils de mesure intégrés qui établissent la moyenne de la concentration au cours d'une période donnée (p. ex., moyenne sur 1 h).

Dans l'ensemble, les relevés sur la qualité de l'air (tableau 5.4) de l'appareil Airpointer dans tous les emplacements ont montré des concentrations atmosphériques inférieures à 12 ppb jusqu'à l'exposition au 75e percentile pour toutes les périodes de calcul de moyennes. À l'exception du quartier de Bonney à Sault-Ste-Marie, qui se trouve à proximité d'un site industriel et dont l'exposition dépassait 12 ppb à toutes les périodes de calcul de moyennes de l'exposition au 90e percentile, les concentrations dans l'air ambiant ne dépassaient pas 12 ppb jusqu'aux mesures du 95e percentile, voire plus, et les concentrations d'exposition maximales après le 99e percentile étaient constatées à des durées moyennes plus courtes. Ces données indiquent que les concentrations mesurées de SO_2 sont habituellement très proches de la limite de détection, mais qu'elles représentent des pics de concentration extrêmes, en particulier dans les zones où l'industrie influe sur les mesures de la qualité de l'air en ce qui concerne le SO_2. La fréquence et l'intensité des pics de concentration sont probablement liées à la source des émissions de SO_2 et devraient varier en fonction de l'emplacement.

Tableau 5.4 : Analysedes données (percentiles) de l'appareil Airpointer en fonction du site de surveillance

					Centiles (ppb)										
Emplacement	Période moyenne	Nombre de mesures	Moyenne (SO_2 ppb)	Écart-type	Min.	1er	5e	10e	25e	50e	75e	90e	95e	99e	Max.
Halifax 1012	24 heures	360	1.6	1.6	0	0	0.1	0.3	0.6	1.1	1.9	3.6	4.8	8.2	11.4
	60 minutes	8348	1.6	3.1	0	0	0	0.1	0.4	0.7	1.5	3.6	6.4	15.2	55.6
	30 minutes	16862	1.6	3.4	0	0	0	0.1	0.4	0.7	1.5	3.6	6.4	16.1	91.4
	10 minutes	50991	1.6	3.5	0	0	0	0	0.4	0.7	1.4	3.6	6.4	16.3	127.1
	1 minute	512061	1.6	3.6	0	0	0	0	0.4	0.7	1.4	3.6	6.4	16.5	240.6
Halifax 2044	24 heures	361	0.5	0.6	0	0	0	0	0.1	0.3	0.6	1.1	1.6	3.2	4.8
	60 minutes	8276	0.5	1.1	0	0	0	0	0	0.1	0.4	1.1	1.9	5.1	29
	30 minutes	16559	0.5	1.2	0	0	0	0	0	0.1	0.4	1.1	1.9	5.5	38.1
	10 minutes	50444	0.5	1.2	0	0	0	0	0	0.1	0.4	1.1	1.9	5.6	40.2
	1 minute	508450	0.5	1.3	0	0	0	0	0	0.1	0.4	1.1	1.9	5.6	48.7
Halifax 2045	24 heures	359	0.8	1.0	0	0	0	0.1	0.2	0.4	1.1	2.1	2.7	4.4	8
	60 minutes	8248	0.8	2.1	0	0	0	0	0	0.2	0.7	1.9	3.6	9.5	69.6
	30 minutes	16498	0.8	2.2	0	0	0	0	0	0.2	0.7	1.9	3.6	10.2	81.1
	10 minutes	50244	0.8	2.3	0	0	0	0	0	0.2	0.7	1.8	3.6	10.9	116.5
	1 minute	506190	0.8	2.4	0	0	0	0	0	0.2	0.7	1.8	3.6	11.2	122.2
Montréal, Chénier	24 heures	136	2.5	3.8	0	0	0.1	0.1	0.3	0.9	2.9	7.9	10.3	18.3	22.6
	60 minutes	3155	2.5	5.7	0	0	0	0	0.1	0.5	1.7	6.4	12.8	30.9	63.5
	30 minutes	6457	2.4	5.9	0	0	0	0	0.1	0.5	1.7	6.3	13	32.6	74.6
	10 minutes	19376	2.4	6.2	0	0	0	0	0.1	0.5	1.6	6.1	12.4	34	87.8
	1 minute	194045	2.4	6.3	0	0	0	0	0.1	0.5	1.6	5.9	12.3	34.6	107.5
Montréal, Saint-Église	24 heures	68	1.1	1.1	0	0	0.1	0.1	0.2	0.7	1.6	3.1	3.3	5.3	5.3
	60 minutes	1589	1.1	2.2	0	0	0	0	0.1	0.4	1.1	2.9	5	11.4	29.5
	30 minutes	3181	1.1	2.3	0	0	0	0	0.1	0.4	1.1	2.9	5.3	11.6	33.5
	10 minutes	9688	1.1	2.4	0	0	0	0	0.1	0.4	1	3	5.2	12.2	51.5
	1 minute	96977	1.1	2.4	0	0	0	0	0.1	0.4	1	2.9	5.3	12.2	54
Montréal, Saint-Octave	24 heures	97	2.9	2.3	0.2	0.2	0.4	0.4	1.2	2.4	3.9	6.2	7.5	14	14
	60 minutes	2227	2.9	4.3	0	0	0	0	0.4	1.5	3.6	7.2	11	21.7	44.4
	30 minutes	4555	2.9	4.7	0	0	0	0	0.3	1.3	3.4	7.3	11.9	24.5	46.8
	10 minutes	13663	2.9	5.2	0	0	0	0	0.3	1.1	3.3	7.3	12.3	25.8	66.6
	1 minute	136406	2.9	5.9	0	0	0	0	0.3	1.1	3.1	7.1	12.1	29.1	154.6
Sault-Ste-Marie, Bonney	24 hours	80	6.2	7.7	0	0	0	0	0.2	3.0	3	19.8	23.9	30.9	30.9
	60 minutes	1935	6.4	13.4	0	0	0	0	0	0.5	0.5	22.9	36.5	60.7	119.9
	30 minutes	3958	6.5	14.2	0	0	0	0	0	0.5	0.5	23.4	37.2	68.9	147.2
	10 minutes	11795	6.4	15.2	0	0	0	0	0	0.5	0.5	22.2	37.3	71.5	322.1
	1 minute	118232	6.5	16.5	0	0	0	0	0	0.5	0.5	20.6	36.9	77.7	498.5
Sault-Ste-Marie, Collège	24 heures	93	1	1.3	0	0	0.1	0.1	0.2	0.5	0.5	2.7	3.8	7.5	7.5
	60 minutes	2148	1	3.2	0	0	0	0	0.1	0.2	0.2	1.4	3.6	17.2	41.6
	30 minutes	4393	1	3.3	0	0	0	0	0.1	0.2	0.2	1.3	3.4	18.9	47.4
	10 minutes	13181	1	3.4	0	0	0	0	0	0.2	0.2	1.3	3	19.3	54.9
	1 minute	131539	1	3.5	0	0	0	0	0	0.1	0.2	1.3	3	19.5	80.5

6.0 Dosimétrie et toxicocinétique du dioxyde de soufre

La dosimétrie fait référence à la détermination de la quantité de SO_2 ou de ses produits de réaction qui pénètrent dans des endroits précis (des voies respiratoires, dans ce cas) et y persistent après une exposition. Les données dosimétriques sont importantes pour comprendre la toxicité par inhalation, y compris l'extrapolation des effets trouvés dans des études toxicologiques sur des animaux de laboratoire à ceux observés chez les humains et pour établir un lien entre les effets constatés chez des sujets en bonne santé et ceux touchant des personnes vulnérables.

À des fins dosimétriques, les voies respiratoires peuvent être divisées en trois sections : extrathoracique, trachéobronchique et alvéolaire. La région extrathoracique est la zone à travers laquelle l'air passe d'abord pendant l'inhalation et elle comprend des voies aériennes dans les voies nasales et buccales vers le larynx. Contrairement à la plupart des animaux de laboratoire utilisés dans les études sur l'inhalation, qui respirent nécessairement par le nez, les humains respirent par les voies buccales ou nasales et sont capables de respirer par le nez, la bouche ou par les deux voies respiratoires simultanément. L'air entre par la région extrathoracique et passe à travers la section trachéobronchique des voies respiratoires par l'intermédiaire de la trachée. La trachée est divisée en deux bronches qui par la suite se ramifient en segments plus petits jusqu'à la région des bronchioles terminales. La section d'échange de gaz à l'extrémité des bronchioles terminales est désignée comme la région alvéolaire qui est précisément composée de bronchioles respiratoires, de canaux alvéolaires, de sacs alvéolaires et d'alvéoles. Toutes les voies respiratoires de conduction, à l'exception de la trachée et des portions des bronches principales, sont entourées de tissu parenchymateux, tandis que les vaisseaux sanguins et lymphatiques irriguent les structures alvéolaires (US EPA, 2004; Wang, 2005).

6.1 Dosimétrie des particules

Le dioxyde de soufre peut former des particules, comme cela est expliqué dans la section 4.2.2. La rétention des particules (matières particulaires) dans les voies respiratoires est régie par l'équilibre entre les processus de dépôt et de clairance. Le dépôt de particules inhalées dans les voies respiratoires est principalement influencé par les propriétés physiques et chimiques des particules, ainsi que par la morphologie et l'état physiologique des voies respiratoires. Après le dépôt sur les surfaces des voies respiratoires, les particules sont soumises à des processus de clairance des particules absorptifs ou non-absorptifs. Ces processus peuvent entraîner le retrait ou le transfert des particules à partir des surfaces des voies respiratoires, ainsi que leur retrait des voies respiratoires elles-mêmes. La clairance des particules déposées dépend du site de dépôt d'origine et des propriétés physicochimiques des particules qui ont une incidence sur la transmission des particules vers des voies de transfert précises.

Les particules de soufre sont systématiquement classées comme des composants de la matière particulaire. Leur diamètre aérodynamique est habituellement inférieur à 2,5 micromètres ($PM_{2,5}$; particules à granulométrie fine) et les preuves étayent le fait que les particules de soufre

constituent une grande partie des fractions de particules de polluant ultrafines (Jeong et al., 2004). Les particules fines, y compris les particules de soufre, ont été évaluées par Santé Canada dans le cadre du document *Évaluation scientifique canadienne du smog* (gouvernement du Canada, 2012). Aux fins de la présente évaluation, seul le SO_2 sous forme gazeuse sera examiné. Veuillez vous reporter au document intitulé *Évaluation scientifique canadienne du smog* pour obtenir des renseignements sur les effets des particules sur la santé.

6.2 Dosimétrie des gaz

Comme pour la dosimétrie des particules, la dosimétrie des gaz doit prendre en considération la physiologie et la morphologie des voies respiratoires, ainsi que les modes de respiration. Les propriétés physicochimiques du SO_2 pertinentes pour l'absorption par les voies respiratoires sont notamment sa solubilité et sa diffusivité dans le fluide des cellules épithéliales, ainsi que sa vitesse de réaction avec d'autres éléments du fluide épithélial.

La quantité de SO_2 absorbé de la phase gazeuse à la phase aqueuse est directement proportionnelle à la pression partielle ou à la concentration de SO_2 en phase gazeuse. La constante de la loi d'Henry fournit des renseignements sur la solubilité du SO_2 dans les liquides en équilibre et la valeur (0,048 [mol/L] air/[mol/L] eau à 37 $^{\circ}$C et pression atmosphérique de 1) est inversement proportionnelle à la solubilité du gaz (US EPA, 2008). Le dioxyde de soufre est un gaz très hydrosoluble et sera absorbé rapidement à au moins 99 % (US EPA, 2008).

Le site où le SO_2 est absorbé varie selon que le sujet exposé est au repos ou fournit un effort physique. Le dioxyde de soufre est principalement absorbé dans les voies nasales des humains et des animaux de laboratoire en situation de repos. En revanche, dans le cas d'un effort physique (plus important qu'un effort léger), l'absorption du SO_2 passe des régions extrathoraciques aux régions trachéobronchiques (US EPA, 2008). Ce type de dosimétrie comprenant deux modes survient car les humains passent de la respiration par le nez à la respiration par la bouche et le nez et subissent une augmentation du taux de ventilation, à mesure que leur niveau d'effort physique augmente.

6.3 Variation interspécifique

Les espèces peuvent différer l'une de l'autre par des aspects essentiels de physiologie et d'anatomie (p. ex., métabolisme, ramification des voies respiratoires, régulation hormonale) qui pourraient limiter l'extrapolation des animaux de laboratoire à l'humain (US EPA, 2008). De nombreuses données sur les effets du SO_2 sont issues d'essais en laboratoire sur des animaux exposés par inhalation ou instillation intratrachéale. L'extrapolation des résultats provenant des animaux de laboratoire à l'humain exposé dans des scénarios semblables exige une bonne compréhension des similarités et des différences de dosimétrie entre les différentes espèces. La comparaison des résultats des études dosimétriques obtenus chez les animaux avec ceux des humains nécessite de prendre en considération ce qui suit : 1) différences liées aux protocoles d'exposition de laboratoire et au calcul de la dosimétrie; 2) différences anatomiques et physiologiques entre les poumons des humains et ceux des animaux; 3) intégration des éléments ci-dessus dans l'extrapolation interspécifique de modèles. Une description détaillée de ces différences est fournie dans le document intitulé *Évaluation scientifique canadienne du smog* (gouvernement du Canada, 2012). En ce qui concerne la cinétique d'absorption, il semble que le taux d'absorption est proche de 99 % dans les régions extrathoraciques chez les animaux de laboratoire et les humains, au repos (US EPA, 2008).

6.3.1 Modèle d'asthme (sensibilisation à l'ovalbumine) chez les animaux

Plusieurs documents évaluant l'applicabilité des modèles animaux aux réactions asthmatiques chez l'humain ont été publiés. À ce jour, aucun animal n'est connu pour avoir un phénotype asthmatique à l'état naturel (Kucharewicz et al., 2008). Chez les humains, le phénotype asthmatique est caractérisé par une inflammation chronique des voies respiratoires et des réactions asthmatiques immédiates ou tardives (ou les deux) après une exposition à un élément déclencheur de l'asthme (Pauluhn and Mohr, 2005; Kucharewicz et al., 2008). Un modèle représentatif d'asthme allergique a été élaboré. Selon ce modèle, un animal, habituellement un rongeur, est sensibilisé par un agent chimique, souvent l'ovalbumine (OVA), mais aussi l'acarien détriticole ou les antigènes *Ascaris*, à une ou plusieurs occasions pour simuler une réaction asthmatique aiguë ou chronique (Whitehead et al., 2003; Pauluhn and Mohr, 2005; Kucharewicz et al., 2008). Après la sensibilisation, les animaux sont provoqués par la substance étudiée. Si la réaction asthmatique est mise à l'essai, l'animal doit être provoqué par l'OVA au moment de l'exposition au produit chimique examiné (Bissonnette, 2012). Si l'hyperréactivité des voies respiratoires est évaluée, l'animal doit être provoqué par l'OVA 24 h avant son exposition au produit chimique étudié (Bissonnette, 2012). Ces résultats sont généralement comparés aux groupes témoins positifs et négatifs (témoin positif : rongeurs provoqués par l'OVA uniquement; témoin négatif : rongeurs non exposés à quoi que ce soit).

Dans l'ensemble, l'interprétation des modèles d'asthme de rongeurs sensibilisés à l'OVA exige une sensibilité à des variables telles que la méthode d'exposition à l'OVA utilisée, l'évaluation de la souche de rongeur et le maintien de la durée de l'exposition à l'OVA en ce qui a trait au paramètre évalué. Par exemple, une difficulté survient au moment d'évaluer les réactions de type asthmatique chez des animaux sensibilisés aux allergènes, car le modèle OVA de sensibilisation allergique peut être modifié de plusieurs façons et le type de sensibilisation utilisé est important pour évaluer les résultats. De plus, les différences liées à l'espèce et à la souche en réaction à la sensibilisation à l'OVA et l'apparition du phénotype allergique sont connues (Kucharewicz et al., 2008; Zhu and Gilmour, 2009). La sensibilisation à l'OVA suivie d'une exposition à l'OVA produit une augmentation importante de l'immunoglobuline E totale (IgE) et des changements histologiques des voies respiratoires (Pauluhn and Mohr, 2005) qui correspondent souvent à la pathologie asthmatique chez l'humain. Cependant, certains changements ne concordent pas avec le phénotype asthmatique humain (p. ex., inflammation du parenchyme pulmonaire) et ces facteurs doivent être pris en considération au moment de l'extrapolation aux scénarios d'exposition humaine.

6.3.1.1 Le rat comme modèle pour l'asthme

Le modèle de sensibilisation allergique le plus souvent utilisé pour extrapoler les réactions asthmatiques chez l'humain est le phénotype asthmatique généré par l'OVA chez le rat (Kucharewicz et al., 2008). Après une provocation par l'OVA, les rats présentent des caractéristiques d'allergie des voies respiratoires et d'asthme allergique qui peuvent être équivalentes aux réactions humaines : plus précisément, des réactions asthmatiques immédiates ou tardives après une exposition allergénique, des réactions après une exposition non spécifique à la méthacholine, à l'acétylcholine ou à la sérotonine, la production d'IgE et des réactions inflammatoires (Kucharewicz et al., 2008). En tant que modèles de remodelage des voies respiratoires, les rats sensibilisés à l'OVA doivent faire l'objet d'une évaluation prudente. Après une sensibilisation allergénique, un rat doit être exposé à l'OVA à au moins trois reprises avant de pouvoir constater le remodelage des voies respiratoires présenté sous la forme d'une

augmentation du muscle lisse des voies respiratoires (causée par une hyperplasie, la prolifération et l'inhibition de l'apoptose) (Palmans et al., 2000; Kucharewicz et al., 2008).

L'examen mené par Kucharewicz *et al.* (2008) indique que les modèles rats d'asthme sont principalement axés sur l'évaluation des processus inflammatoires liés à l'asthme chez l'humain. À cette fin, il existe des différences importantes entre les souches de rat (p. ex., rats surmulots, rats Wistar, rats Sprague-Dowley et rats Fischer ou Lewis) présentées dans la documentation (Kucharewicz et al., 2008). De plus, Kucharewicz *et al.* ont fait remarquer que les modèles animaux d'asthme sensibilisés à l'OVA conviennent pour évaluer des événements inflammatoires aigus, mais non des événements chroniques, en raison de réactions adaptatives.

6.4 Toxicocinétique de l'exposition au dioxyde de soufre

Le terme « toxicocinétique » décrit la vitesse à laquelle un produit chimique entre dans le corps et ce qui se passe pour ce produit chimique une fois qu'il se trouve dans l'organisme.

6.4.1 Voie d'exposition

Les humains peuvent être exposés au SO_2 par inhalation, par des expositions cutanées et par voie orale. Des effets oculaires ont aussi été observés à la suite de l'exposition en phase gazeuse. Cependant, la voie d'exposition la plus pertinente pour les humains est celle par inhalation, puisque le SO_2 est un gaz dans des conditions standard. Après l'inhalation du SO_2, les voies respiratoires pourraient être exposées à diverses composantes, notamment le SO_2 seul, les ions hydrogènes (H^+), H_2SO_4 ou le SO_3^{2-} et le SO_4^{2-}, qui pourraient être associés àà l'ion ammonium ou à un cation métallique. Une autre complication réside dans le fait qu'un certain nombre de ces composantes pourrait être sous forme de particules ou être absorbé sur des particules dont la composition chimique pourrait varier (Department of Health – Royaume-Uni [1992]).

6.4.2 Absorption

Le SO_2 inhalé est très hydrosoluble. Il est rapidement solubilisé dans les voies respiratoires supérieures et peut ensuite être absorbé à travers la muqueuse nasale et les cellules muqueuses de la trachée (ATSDR, 1998; Arts et al., 2006; van Thriel et al., 2010). Le dioxyde de soufre est absorbé de façon minime par la muqueuse des voies respiratoires inférieures en raison d'une exposition limitée. L'exposition des voies respiratoires inférieures augmente avec une ventilation accrue liée à un passage de la respiration par le nez à la respiration par la bouche et le nez à une ventilation-minute moyenne de 30 L/mm (ATSDR, 1998).

La fraction du gaz SO_2 qui désorbe des voies respiratoires est inconnue. L'ATSDR (1998) a mentionné une étude qui montre que les fractions de désorption du SO_2 provenant des muqueuses des humains s'élevaient à 15 %. Cependant, une désorption à ce taux est improbable, compte tenu de la solubilité du gaz. En outre, cette constatation n'a pas été étayée par une étude d'exposition contrôlée utilisant des chiens qui a révélé que la concentration de SO_2 dans le gaz expiré était faible, représentant 1 % du degré d'exposition (ATSDR, 1998). Aux fins de la présente évaluation des risques, un taux d'absorption chez l'humain de 99 %, sous forme de sulfite sérique, sera utilisé.

Le SO_2 sous forme gazeuse pourrait aussi se solubiliser en acide sulfureux (H_2SO_3) dans le liquide lacrymal (van Thriel et al., 2010).

6.4.3 Distribution

Une fois absorbé à travers les cellules muqueuses, le SO_2 est hydrolysé en SO_3^{2-}, le radical d'anhydride sulfurique ($^{\bullet}SO_3^{2-}$), avec les produits d'équilibre de HSO_3^- et H^+, qui sont absorbés par le sang et répartis dans tout l'organisme (Gunnison et al., 1981; ATSDR, 1998). Le rapport de dissociation à l'équilibre concernant le HSO_3^- et le SO_3^{2-} est de 1:3 M/M dans un fluide neutre et le plasma des mammifères (Shapiro, 1977). Chez la souris, l'inhalation du SO_2 a donné lieu à une augmentation de la teneur en SO_3 dans le cerveau, le cœur et le poumon, d'une manière proportionnelle à la dose. Pour chaque doublement de la concentration de SO_2, les concentrations de SO_3^{2-} dans les organes, exprimées en μg/mg de protéine, ont augmenté de 1,1 à 1,5 fois (Meng *et al.*, 2005a).

6.4.4 Métabolisme

Les voies métaboliques signalées pour le SO_3^{2-} dans le sang sont notamment les suivantes : 1) oxydation enzymatique en SO_4^{2-} par la sulfite oxydase (SOX); 2) oxydation enzymatique en deux étapes par peroxydases (p. ex., peroxydase de raifort, hydroperoxydase de la prostaglandine); 3) formation de liaisons disulfures avec des protéines pour former le S-sulfonate (R-S-SO_3^-); 4) réaction avec des acides aminés (p. ex., liaison avec la cystéine pour former la S-sulfocystéine); 5) transformation en thiosulfate ($S_2O_3^{2-}$) et 6) auto-oxydation en SO_4^{2-} en présence de métaux (Crawhall, 1985; Constantin et al., 1996; ATSDR, 1998; Komarnisky et al., 2003; US EPA, 2008). Parmi ces voies métaboliques, celles qui sont le plus couramment signalées pour le métabolisme du SO_3^{2-} sont celles passant par la sulfite oxydase localisée dans la mitochondrie (concentrations les plus élevées dans le foie, les reins et le cœur) et la formation de liaisons disulfures avec des protéines (R) pour produire le R-S-SO_3^-. Il est intéressant de faire remarquer, dans le cadre de cet examen, que l'ATDSR (1998) a signalé une corrélation positive des concentrations plasmatiques de R-S-SO_3^- avec les concentrations de SO_2 dans l'air dans des études menées sur des humains exposés au SO_2 par inhalation. Le métabolisme des S-sulfonates est inconnu, mais on formule l'hypothèse selon laquelle ils seront réduits par glutathion réductase et la molécule de SO_3^{2-} sera oxydée par la sulfite oxydase en SO_4^{2-}.

La sulfite oxydase est nécessaire pour le catabolisme des acides aminés contenant du soufre. Elle permet d'oxyder le SO_3^{2-} en SO_4^{2-} qui est la principale forme excrétoire du soufre dans l'urine (ATSDR, 1998; Komarnisky et al., 2003). La sulfite oxydase est omniprésente dans les tissus humains. Son activité varie en fonction du tissu évalué et de l'âge.

6.4.4.1 Demi-vie

La base de données INCHEM de l'Organisation mondiale de la santé (WHO INCHEM) représentait la seule source de données sur les demi-vies concernant les dérivés du SO_2 chez les modèles humains ou animaux et elle mentionnait des études effectuées par Gunnison dans les années 1970. Divers paramètres ont été signalés par la base de données INCHEM, l'estimation de la demi-vie du SO_3^{2-} chez les humains étant de 15 minutes (d'après une demi-vie de 10 minutes chez le singe rhésus [administration intraveineuse; doses de 0,3 à 0,6 mmol/kg-p.c.]) et la demi-vie du S-sulfonate dans le plasma étant de 4 et 8 jours chez le rat et le singe rhésus, respectivement. Une étudecitée en référence a montré que les concentrations de S-

sulfonate dans le plasma chez les humains augmentaient de 1,1 ± 0,16 nmol/ml pour chaque augmentation de 1 ppm du niveau d'exposition.

6.4.5 Élimination

La principale voie d'élimination a été déterminée comme étant l'excrétion urinaire, principalement sous la forme de SO_4^{2-} (ATSDR, 2011). À l'heure actuelle, on ignore si le SO_2 est rejeté par les capillaires pulmonaires pendant l'expiration.

7.0 Évaluation des effets sur la santé

Cette section présente des données sur le SO_2 dans le domaine de la santé provenant d'études d'exposition contrôlée, épidémiologiques, toxicologiques et *in vitro* menées au cours des années 2007 à 2011, ainsi qu'un bref résumé des résultats de l'EPA des États-Unis (2008).

7.1 Détection d'odeurs

El-Dars *et al.* (2004) ont publié un seuil olfactif de 0,5 ppm concernant le SO_2. Cette valeur a été confirmée par van Thriel *et al.* (2010) dans leur étude en laboratoire, selon laquelle la concentration d'exposition la plus faible de 0,5 ppm était associée à une nuisance olfactive. D'autres groupes ont signalé que le seuil olfactif relatif au SO_2 variait de 0,3 à 1 ppm (ATSDR, 2011; Indian Institute of Science, 2011). Le seuil olfactif publié de 0,5 ppm est supérieur aux critères de qualité d'air ambiant ou aux normes établies par les provinces et territoires canadiens, ainsi que par les gouvernements et organismes internationaux.

7.2 Irritation

Un examen by Arts et al. (2006) d'études menées auprès de groupes de 6 à 37 volontaires sains exposés à des concentrations de SO_2 comprises entre 0,2 et 23 ppm, les expositions de quelques minutes à plusieurs heures et étant accompagnées ou pas d'un effort physique, a déterminé des effets irritants pour les voies respiratoires supérieures et l'œil à des niveaux d'exposition de 1 ppm ou plus lorsque l'exposition était associée à un effort physique. Les volontaires asthmatiques ont réagi de la même façon que les sujets sains, mais ont présenté ces réactions à des niveaux légèrement plus faibles. Des changements dans la fonction pulmonaire ont également été observés à des niveaux de 1 ppm et plus, bien que ces effets aient été encore presque exclusivement associés à une activité physique (Arts et al., 2006). L'activité physique entraîne une augmentation des paramètres de ventilation qui, à son tour, donne lieu à une perfusion des voies respiratoires plus faible et à davantage d'exposition au gaz par rapport à une exposition chez des sujets au repos.

On a signalé qu'une exposition des travailleurs en milieu de travail à des concentrations de SO_2 supérieures à 6 ppm produisait une irritation instantanée desmuqueuses Les symptômes étaient notamment une irritation oculaire, un larmoiement, une rhinorrhée, une toux, un essoufflement, un serrement de poitrine ou une gêne et une sensation d'étouffement (Arts et al., 2006).

7.3 Morbidité respiratoire

7.3.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis

7.3.1.1 Exposition à court terme et morbidité respiratoire

7.3.1.1.1 Inflammation des voies respiratoires

L'EPA des États-Unis (2008) a signalé que les données provenant d'exposition contrôlée chez les humains et d'études épidémiologiques était insuffisantepour conclure que l'exposition au SO_2 aux concentrations ambiantes actuelles était associée à une inflammation des voies respiratoires. Des études toxicologiques effectuées chez le cobaye, en revanche, ont indiqué que des expositions répétées au SO_2 à des concentrations d'à peine 0,1 ppm pourraient exacerber des réactions inflammatoires chez des animaux allergiques (Riedel et al., 1988; Park et al., 2001).

7.3.1.1.2 Morbidité respiratoire chez les adultes (asthme)

L'EPA des États-Unis (2008) a conclu qu'il existe un lien de causalité entre la morbidité respiratoire et l'exposition à court terme au SO_2. Les données les plus probantes quant à ce lien de causalité provenaient d'études d'exposition contrôlée chez les humains qui indiquaient des symptômes respiratoires et une diminution de la fonction pulmonaire à la suite de l'exposition à de fortes concentrations de SO_2 pour une durée de 5 à 10 minutes. Ces effets ont été systématiquement observés dans toutes les études portant sur des sujets asthmatiques effectuant une activité physique d'intensité légère à modérée (Sheppard et al., 1981; Bethel et al., 1985; Linn et al., 1987, 1988, 1990). Une diminution significative sur le plan statistique de la fonction pulmonaire ainsi que des symptômes respiratoires (p. ex., respiration sifflante et serrement de la poitrine) ont été clairement démontrés après une exposition à une concentration de SO_2 comprise entre 0,4 et 0,6 ppm. Certaines études ont aussi signalé une diminution modérée à importante des paramètres respiratoires des sujets asthmatiques (5 à 30 %) exposés à des concentrations comprises entre 0,2 et 0,3 ppm, mais ces résultats n'étaient pas significatifs sur le plan statistique.

L'EPA des États-Unis (2008) a adopté les directives de l'American Thoracic Society (ATS) sur ce qui constitue un effet nocif de la pollution atmosphérique sur la santé (ATS, 2000). Celles-ci reposent principalement sur le changement provoqué par la pollution atmosphérique dans la répartition au sein d'une population d'un paramètre de santé donné, même si ce changement n'entraîne pas une manifestation immédiate de la maladie chez l'un des individus de cette population. L'ATS (2000) a aussi recommandé que la perte passagère de la fonction pulmonaire ainsi que les symptômes respiratoires attribuables à la pollution atmosphérique soient considérés come un effet nocif sur la santé. En tenant compte de cela, l'EPA des États-Unis (2008) a constaté que dans la sous-population d'asthmatiques, principalement représentée par des asthmatiques en bonne santé, l'ampleur de la réduction de la fonction pulmonaire et le pourcentage de sujets touchés étaient toujours liés à une augmentation de l'exposition au SO_2 à des concentrations comprises entre 0,2 et 1 ppm (Linn et al., 1983, 1984, 1987, 1988, 1990; Bethel et al., 1985; Horstman et al., 1986). La réduction de la fonction pulmonaire provoquée par le dioxyde de soufre (correspondant à une augmentation de la résistance spécifique des

voies respiratoires) [sR_{aw}], à une diminution du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] et à un débit expiratoire de pointe) a souvent été associée à une augmentation des symptômes respiratoires chez les sujets asthmatiques (Balmes et al., 1987; Linn et al., 1983, 1987, 1988, 1990; Gong Jr. et al., 1995).

Une des études clés passées en revue par l'EPA des États-Unis (2008) a été celle menée par Horstman et al. (1986). Dans cette étude, des sujets asthmatiques ont été exposés à cinq concentrations de SO_2variant de 0 à 2 ppm pendant 10 minutes, dans des conditions d'exercice physique (taux de ventilation = 42 L/min). Les auteurs ont signalé que pour 22 % des sujets la concentration de SO_2 nécessaire pour produire un doublement de la sR_{aw} par rapport à une exposition à l'air pur (concentration de provocation [PC] [SO_2]) était inférieure à 0,5 ppm. Deux sujets ont subi une réduction modérée de la fonction pulmonaire après une exposition au SO_2 à des concentrations d'au plus 0,3 ppm. Pour environ 15 % des sujets, la PC(SO_2) était supérieure à 2 ppm, 35 % des sujets asthmatiques ayant connu un doublement de la sR_{aw} par rapport à l'air pur à une concentration de SO_2 d'au plus 0,6 ppm.

Plus récemment, une étude d'exposition contrôlée chez les humains menée auprès de sujets asthmatiques ne prenant pas de médicaments, sensibles au SO_2 et exposés à des concentrations croissantes de SO_2 (0, 0,5 et 1 ppm) pendant dix minutes tout en effectuant une activité physique de niveaux variés, (Gong Jr. et al., 1995) a révélé que les symptômes respiratoires (essoufflement, respiration sifflante et serrement de la poitrine) augmentaient selon la concentration. Les chercheurs ont aussi signalé que la concentration accrue de SO_2 avait un effet plus important sur les variations de la sR_{aw} et du VEMS que le niveau accru d'activité physique. Plus précisément, une exposition à 0,5 ppm de SO_2 pendant une activité physique légère provoquait une réaction symptomatique plus grave qu'une activité physique intense dans un air pur. De même, Trenga *et al.* (1999) ont signalé d'importantes corrélations entre la diminution du VEMS et l'augmentation des symptômes respiratoires après des expositions de dix minutes au SO_2 (0,5 ppm) par l'intermédiaire d'un embout. Il est à noter que la gravité de l'asthme d'un sujet n'était pas un indice de la sensibilité du sujet au SO_2.

Dans une étude connexe, Linn *et al.* (1990) ont constaté que chez les sujets atteints d'asthme modéré qui dépendent de médicaments, leur méthode de traitement habituelle (p. ex., utilisation d'un bronchodilatateur à action prolongée) n'empêchait pas les réactions des voies respiratoires au SO_2 et à l'activité physique. Ils ont, toutefois, remarqué que la bronchoconstriction provoquée par le SO_2 diminuait considérablement lorsque l'administration habituelle de médicaments s'accompagnait de l'administration d'un bêta-agoniste à courte durée d'action immédiatement avant l'exposition.

Un grand ensemble de données appuyant la détermination de la causalité de l'EPA des États-Unis provient d'études épidémiologiques qui indiquent des liens avec des symptômes respiratoires, des visites au service d'urgence et des admissions à l'hôpital (voir ci-dessous) après des expositions à court terme au SO_2 . Un certain nombre d'études canadiennes, y compris une étude multi-villes, ont été relevées. En général, les études épidémiologiques portant sur les adultes n'ont pas fourni de solides preuves d'un lien entre l'exposition à court terme au SO_2 dans l'air ambiant et la fonction pulmonaire, principalement en raison d'une forte corrélation entre le SO_2 et divers co-polluants dans la plupart des études, ainsi que de l'absence de preuve évaluant la confusion potentielle par les co-polluants; ce qui limite l'interprétation de ces données.

7.3.1.1.3 Morbidité respiratoire chez les enfants

La National Cooperative Inner-City Asthma Study a indiqué que les symptômes respiratoires observés le matin étaient étroitement liés à un décalage de un à deux jours par rapport à l'exposition auau SO_2 (concentration médiane sur 3 h variant de 17 ppb à 37 ppb) (Mortimer et al., 2002). Ces associations demeuraient robustes dans les modèles à polluants multiples avec l'O_3 et le NO_2. Dans les modèles à polluants multiples avec la PM_{10}, l'effet du SO_2 avait diminué et était devenu non significatif. Cependant, l'EPA a indiqué que cela pouvait être dû à une diminution de la puissance statistique ou à une colinéarité provenant d'une correction en fonction de plusieurs polluants, dont l'O_3 et le NO_2 (US EPA, 2008). De même, la Childhood Asthma Management Program study a signalé un lien entre le SO_2 (concentrations médianes moyennes sur 24 h variant de 2,2 à 7,4 ppb) et une augmentation du risque des symptômes de l'asthme à toutes les périodes de décalage, bien que la moyenne mobile sur trois jours ait été significative sur le plan statistique (Schildcrout et al., 2006). Les effets nocifs pour les sujets asthmatiques semblaient être légèrement plus importants dans les modèles à deux polluants avec le CO ou le NO_2, notamment à un décalage de 2 jours. Cependant, les estimations des effets n'ont pas changé considérablement lorsque la PM_{10} était évaluée comme un co-polluant (Schildcrout et al., 2006). Encore une fois, l'analyse de l'étude Harvard Six Cities (étude sur six grandes villes) (Schwartz et al., 1994) a indiqué que les concentrations de SO_2 étaient liées à la toux et à des symptômes des voies respiratoires inférieures après une exposition à 4,1 ppb de SO_2 (concentration médiane moyenne sur 24 h).

Dans les analyses des co-polluants, on a constaté que la PM_{10} atténuait les effets du SO_2 (Schwartz et al., 1994), ce qui a permis de conclure que si la fraction de PM_{10} est composée de fines particules de sulfate, l'association avec la PM_{10} pourrait être plus marqué que celle avec le SO_2. Cette étude a aussi permis d'étudier la relation concentration de SO_2-réponse et a indiqué une relation non linéaire entre les concentrations de SO_2 et les symptômes respiratoires. Bien qu'une tendance à l'augmentation des symptômes des voies respiratoires inférieures avec des concentrations accrues de SO_2 ait été observée à des concentrations d'à peine 10 ppb, aucune augmentation significative sur le plan statistique de l'incidence n'a été signalée tant que la concentration de SO_2 ne dépassait pas une moyenne de 22 ppb sur 24 h (Schwartz et al., 1994). La dernière étude multi-villes examinée en 2008 par l'EPA des États-Unis était l'étude intitulée Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe (PEACE). Elle évaluait les effets de l'exposition aiguë à divers polluants, y compris le SO_2, sur la santé respiratoire des enfants présentant des symptômes respiratoires chroniques au cours de l'hiver 1993-1994 (Roemer et al., 1998). Les chercheurs n'ont trouvé aucun lien entre l'exposition au SO_2 et les symptômes respiratoires ou l'utilisation d'un bronchodilatateur à toutes les périodes de décalage examinées.

Il existe peu de données épidémiologiques indiquant que des enfants et adultes atopiques pourraient être exposés à un risque accru en ce qui concerne les symptômes respiratoires provoqués par le SO_2 (van der Zee et al., 1999, 2000; Boezen et al., 1999, 2005). Par exemple, d'autres analyses effectuées sur des périodes plus longues, dans le cadre de l'étude PEACE, ont permis d'observer des associations statistiquement significatives entre l'exposition au SO_2 et les symptômes respiratoires chez les enfants (van der Zee et al., 1999; Boezen et al., 1999). L'analyse de Boezen *et al.* (1999), en particulier, présentait de solides arguments, en raison de l'utilisation de paramètres cliniques tels que l'hyperréactivité des voies respiratoires et l'atopie chez les enfants vivants aux Pays-Bas. Leur analyse a montré que chez les enfants dont la concentration d'IgE totales dans le sérum était relativement élevée, avec ou sans hyperréactivité des voies respiratoires, la prévalence des symptômes des voies respiratoires

inférieures augmentait avec la concentration accrue de SO_2. Pour les enfants souffrant d'une hyperréactivité des voies respiratoires et dont la concentration d'IgE totales dans le sérum est relativement élevée, le rapport des cotes pour la prévalence des symptômes des voies respiratoires inférieures, pour chaque augmentation de 10 ppb de la concentration de SO_2, était de 1,70 avec une moyenne mobile sur cinq jours. Pour les enfants ne souffrant pas d'une hyperréactivité des voies respiratoires, mais dont la concentration d'IgE totales dans le sérum est relativement élevée, le rapport des cotes était de 1,82 avec une moyenne mobile sur cinq jours (Boezen et al., 1999).

De nombreuses études épidémiologiques ont observé des liens entre l'exposition à court terme (≥ 1 h, généralement moyenne sur 24 h) au SO_2 et les effets nocifs sur la santé respiratoire chez les enfants. Les liens entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et plusieurs troubles respiratoires étaient généralement cohérents, la grande majorité des études montrant des associations positives. Des études multi-villes, ainsi que plusieurs études sur des villes uniques, ont généré des résultats statistiquement significatifs concernant les enfants. Les effets sur l'inflammation pulmonaire et l'hyperréactivité des voies respiratoires liés à une exposition à court terme au SO_2 à des concentrations d'à peine 0,1 ppm figurant dans des études toxicologiques sur des animaux appuient la plausibilité biologique d'associations épidémiologiques (Riedel et al., 1988; Park et al., 2001).

7.3.1.1.4 Visites à l'hôpital

Les études portant sur la concentration de SO_2 dans l'air ambiant, les visites au service d'urgence et les hospitalisations pour tous les problèmes respiratoires étaient cohérentes et valables dans la plupart des cas, en ce qui concerne les enfants et les adultes plus âgés (≥ 65 ans), ainsi que les sujets asthmatiques (US EPA, 2008). Ces résultats sont généralementévidents lorsque des co-polluants supplémentaires sont inclus dans le modèle. Ces associations sont étayées par des études par panel, qui ont permis d'observer des augmentations liées au SO_2 de l'asthme et d'autres symptômes respiratoires chez les enfants, ainsi que par des études toxicologiques sur des animaux et par l'exposition contrôlée chez les humains ce quia permis de constater une relation positive entre l'exposition au SO_2 et divers troubles respiratoires.

SO_2, asthme et visites au service d'urgence : Les estimations des effets centraux signalées par l'EPA des États-Unis en ce qui concerne l'asthme et les visites au service d'urgence varient de -10 % à 40 % de risque en excès liés aux visites au service d'urgence et aux hospitalisations pour l'asthme par augmentation de 10 ppb de la concentration moyenne de SO_2 (Jaffe et al., 2003; Wilson et al., 2005; Ito et al., 2007; sur 24 h US EPA, 2008). La plupart des estimations des effets sont positives (laissant supposer une association avec le SO_2des visites au service d'urgence et des hospitalisations pour l'asthme), bien que peu d'entre elles aient été statistiquement significatives au degré de confiance de 95 % lorsque les résultats concernant les enfants étaient classés. Dans l'ensemble, les études signalées par l'EPA des États-Unis (2008) concernant les visites au service d'urgence et les hospitalisations fournissent des preuves étayant un lien entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et les visites au service d'urgence et les hospitalisations pour l'asthme.

SO_2, maladie pulmonaire obstructive chronique et visites au service d'urgence : Les données sur la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et les visites au service d'urgence étaient très limitées. L'EPA des États-Unis (2008) a conclu qu'en raison du manque

de cohérence des données, il n'était pas possible d'appuyer une relation entre les concentrations ambiantes de SO_2 et les visites au service d'urgence et les hospitalisations pour une MPOC.

Maladies respiratoires autres que l'asthme ou la MPOC et visites au service d'urgence : Seules quelques études étaient disponibles pour évaluer les problèmes de santé respiratoire autres que l'asthme et la MPOC et les résultats étaient variables. Des données limitées indiquent un lien entre les concentrations ambiantes de SO_2 et les visites au service d'urgence pour des maladies des voies respiratoires supérieures et inférieures (Moolgavkar et al., 1997; Lin et al., 1999, 2005; Atkinson et al., 1999; Hajat et al., 2002; Concejão Martins *et al.*, 2002; Michaud *et al.*, 2004; Peel et al., 2005; Barnett et al., 2005; Farhat et al., 2005; Villeneuve *et al.*, 2006). Cependant, il était difficile pour l'EPA des États-Unis de tirer des conclusions concernant les effets du SO_2 sur ces maladies en raison du caractère hétérogène des maladies évaluées et des données limitées pour chaque paramètre des maladies.

7.3.1.1.5 Autres points à considérer

Les résultats expérimentaux provenant des animaux de laboratoire appuient les observations épidémiologiques. Les études menées auprès d'animaux sensibilisés à l'aide d'un antigène, OVA, démontrent qu'une exposition répétée à des concentrations quasi-ambiantes de SO_2 (aussi faible que 0,1 ppm chez le cobaye) peuvent exacerber les réactions allergiques, y compris l'inflammation et l'hyperréactivité des voies respiratoires (Riedel et al., 1988; Park et al., 2001). De plus, deux récentes études d'exposition contrôlée chez les humains qui démontraient une augmentation de la réaction des voies respiratoires à un allergène inhalé chez des sujets asthmatiques après l'exposition à une combinaison de 0,2 ppm de SO_2 et de 0,4 ppm de NO_2 appuient les données épidémiologiques selon lesquelles les expositions au SO_2 pourraient conduire à une hyperréactivité des voies respiratoires chez les enfants atopiques et les adultes asthmatiques (Devalia et al., 1994; Rusznak et al., 1996).

Les résultats d'études d'intervention ont montré que des améliorations de la qualité de l'air, en particulier d'importantes diminutions des concentrations de SO_2, étaient liées à des améliorations des symptômes respiratoires et de la fonction pulmonaire (Peters et al., 1996; Keleş et al., 1999; Heinrich et al., 2002; Frye et al., 2003). L'étude menée par Peters *et al.* (1996) évaluait les effets des modifications réglementaires à Hong Kong en 1990 qui exigeaient que toutes les centralesde production d'énergie et tous les véhicules routiers utilisent du mazout dont la teneur en soufre représente au plus 0,5 % par poids. L'étude d'intervention a montré que ces modifications ont donné lieu à des améliorations rapides de la qualité de l'air, la concentration de SO_2 ayant diminué jusqu'à 80 % et les concentrations de SO_4^{2-} ayant été réduites jusqu'à 38 %. Lorsque les régions polluées étaient comparées aux régions non polluées, ces diminutions des polluants étaient associées à un déclin dans le signalement des symptômes de toux, de maux de gorge, de mucosité et de respiration sifflante (Peters et al., 1996). Dans un autre ensemble d'études (Heinrich et al., 2002; Frye et al., 2003), on a constaté que les réductions des niveaux de polluants atmosphériques, y compris une diminution de 90 % de la concentration de SO_2 et une diminution de 60 % des matières particulaires totales en suspension étaient liées à une diminution des effets respiratoires nocifs. En outre, Frye *et al.* (2003) ont conclu que les augmentations correspondantes des paramètres de la fonction pulmonaire de capacité vitale forcée (CVF) et du VEMS par une diminution de 5 ppb de la concentration moyenne annuelle de SO_2 pourraient indiquer que des effets d'une mauvaise fonction respiratoire persistante sont réversibles grâce à une amélioration de la qualité de l'air.

Cependant, on trouve habituellement le SO_2 associé à d'autres polluants (matières particulaires totales en suspension, PM_{10}, métaux) et il est donc difficile pour l'EPA des États-Unis d'attribuer les améliorations de la fonction pulmonaire et des symptômes respiratoires uniquement au SO_2.

Des études toxicologiques sur les animaux, effectuées pour apporter des précisions concernant les études d'intervention, mais qui étaient menées à des concentrations plus élevées (≥ 1 mg/m^3 de matières particulaires et ≤ 1 ppm de SO_2) ont semblé indiquer que les effets du SO_2 risquaient d'être amplifiés par une co-exposition aux matières particulaires (US EPA, 2008). Cependant, l'extrapolation de ces résultats à desconcentrations normales dans l'air ambiant manque de clarté, car des améliorations signalées de la santé respiratoire pourraient être attribuées conjointement à la baisse de SO_2 et des matières particulaires. L'EPA des États-Unis (2008) a conclu que les études d'intervention examinées conjointement avec un plus grand ensemble de données issues d'études épidémiologiques, d'études toxicologiques sur des animaux et d'études d'exposition contrôlée chez les humains, appuyaient les effets liés au SO_2 sur la morbidité respiratoire.

7.3.1.2 Exposition à long terme et morbidité respiratoire

L'EPA des États-Unis (2008) a indiqué que l'ensemble des données épidémiologiques concernant les effets respiratoires d'une exposition à long terme au SO_2 étaient inadéquates pour conclure à un lien de causalité. Les études examinant les effets d'une exposition à long terme au SO_2 sur l'asthme, la bronchite et les symptômes respiratoires (Dockery et al., 1996; Studnicka *et al.*, 1997; Hirsch *et al.*, 1999; Ramadour *et al.*, 2000; Herbarth et al., 2001; Pikhart *et al.*, 2001; Goss et al., 2004; Hwang et al., 2005; Pénard-Morand et al., 2005) ont signalé des associations positives chez les enfants. En revanche, la variété des effets examinés et le manque d'uniformité des résultats observés ne permettent pas de déterminer de façon concluante les effets d'une exposition à long terme au SO_2 sur les symptômes respiratoires.

L'EPA des États-Unis n'a signalé que quelques études toxicologiques sur les animaux examinant les effets d'une exposition à long terme au SO_2 sur la fonction pulmonaire. Les résultats de ces études ne suggèrent pas decauses biologiques fiables permettant d'affirmer qu'une exposition à long terme dans l'air ambiant au SO_2 entraîne une morbidité respiratoire. Les études examinées par l'EPA des États-Unis n'ont pas signalé d'effets sur la fonction pulmonaire physiologique des concentrations de SO_2 n'excédant pas 5 ppm chez le lapin et le chien (Scanlon et al., 1987; Douglas et al., 1994). Cependant, une étude a permis de constater une diminution du volume résiduel à une concentration de 1 ppm de SO_2 chez le rat (Smith et al., 1989). En outre, aucun changement morphologique n'a été observé chez le cobaye exposé à 1 ppm de SO_2 dans une épreuve de toxicité à court terme (Conner et al., 1985) ou chez le rat exposé de manière subchronique à 5 ppm de SO_2 (Wolff et al., 1989). Bien qu'une hyperplasie épithéliale des bronchioles ait été signalée chez le rat exposé pendant quatre mois à 1 ppm de SO_2 (Smith et al., 1989), ce changement n'a pas été observé après une exposition de huit mois. Des études toxicologiques sur les animaux n'ont pas non plus fourni de preuves sur la diminution des mécanismes de défense pulmonaire de l'hôte dans les poumons à des concentrations de SO_2 normalement présentes dans l'air ambiant ou à des concentrations proches de celles-ci (US EPA, 2008).

Dans l'ensemble, les données disponibles provenant des études épidémiologiques et des études toxicologiques sur les animaux sont inadéquates pour conclure que des effets respiratoires découlent d'une exposition à long terme au SO_2 à des concentrations ambiantes.

7.3.2 Évaluation de la morbidité respiratoire provenant d'une exposition au SO_2 : 2007 à 2011

7.3.2.1 Exposition aiguë

7.3.2.1.1 Inflammation pulmonaire et stress oxydatif

Évaluation toxicologique chez les animaux : Les récentes études toxicologiques ont démontré que des changements de la morphologie pulmonaire et des voies respiratoires pouvaient être provoqués par une inflammation après une exposition à des concentrations élevées de SO_2. Dans une étude évaluant les effets du SO_2 sur la morphologie pulmonaire, des rats surmulots (Brown Norway) femelles ont été exposés à 150 ppm ou à 300 ppm de SO_2 pendant 2,5 ou 5 h/j, pendant 5 j/semaine au cours d'une période de deux semaines (Arts et al., 2010). Les auteurs ont indiqué qu'un schéma posologique de 300 ppm pendant 2,5 h/j constituait le scénario d'exposition pertinent dans lequel des changements inflammatoires touchant les bronches et les bronchioles pouvaient être observés, mais où aucun effet sur le poids corporel (ou autres indicateurs de détresse) n'était constaté. Le poids total du corps, du foie, des reins et des poumons ainsi que les résultats histopathologiques étaient comparés à des animaux témoins non exposés. Les résultats ont indiqué qu'il existait une dégénérescence et une hyperplasie importantes des cellules épithéliales, des œdèmes et une inflammation liée aux granulocytes le long des voies nasales. Il est à noter qu'ils ont signalé que les effets dans la région proximale étaient plus graves chez les animaux exposés pendant 1 jour que dans les scénarios d'exposition plus longue. Les effets distaux n'étaient pas liés à la durée de l'exposition. Une hyperplasie épithéliale et une métaplasie ont également été observées dans le larynx, la trachée et les cellules pavimenteuses bronchiolaires et bronchiques. Des changements du nombre de cellules caliciformes et une hyperplasie de ces dernières ont été signalés pour les bronchioles plus grandes et plus petites, respectivement (Arts et al., 2010).

Cai *et al.* (2008) ont exposé des souris BALB/c femelles à 50 ppm de SO_2 au moyen d'une chambre d'exposition. Les expositions ont duré 60 minutes au septième, neuvième et onzième jours de l'expérience. Ils ont signalé une augmentation statistiquement significative de sept fois le nombre total de leucocytes dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) par rapport au groupe témoin. Ils ont également indiqué que 78 % de tous les leucocytes dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire étaient des neutrophiles, ce qui révèle une inflammation neutrophilique aiguë qui, selon la conclusion des auteurs, pourrait entraîner une inflammation allergique chronique des voies respiratoires et une fibrose sous-épithéliale. Le nombre des éosinophiles a aussi considérablement augmenté, bien que le rapport différentiel des éosinophiles demeure identique à celui des témoins. Des souris exposées au SO_2 ont aussi subi, au niveau du système respiratoire, une perte de cils, une desquamation épithéliale, un œdème bronchique et une infiltration péribronchique des neutrophiles (Cai et al., 2008). Une exposition au SO_2 avant une provocation par l'OVA a causé des taux exagérés d'éosinophiles dans le liquide de LBA, a favorisé et amplifié la fibrose sous-épithéliale avec une hausse plus significative des taux d'endothéline-1 (ET-1) et de facteur de croissance transformant (TGF-β1) dans le liquide du LBA, par rapport aux concentrations avant l'exposition.

McLeod *et al.* (2007) ont signalé des résultats similaires où la numération des neutrophiles dans le liquide du LBA et des éosinophiles était respectivement de 138,2 et 5,2 fois plus importante chez les cobayes Hartley exposés au SO_2 (1000 ppm pendant 3 h/j pendant 4 j) que dans les groupes témoins. L'augmentation du nombre de cellules inflammatoires et du nombre de toux

induites par la capsicine était atténuée grâce au traitement par dexaméthasone à activité anti-inflammatoire. La fréquence respiratoire et la ventilation-minute ont diminué et la pause renforcée a augmenté avec l'exposition au SO_2; ce qui indique une bronchoconstriction. Les réactions de toux, mais non la bronchoconstriction, ont été inhibées par la dexaméthasone. On a observé une extravasation cellulaire marquée entourant les voies respiratoires ainsi qu'une métaplasie des cellules caliciformes; ce qui indiquait une inflammation. On a aussi observé des signes d'inflammation neurogène (McLeod et al., 2007).

En résumé, plusieurs études récentes menées sur des animaux de laboratoire ont déterminé des effets liés à l'inflammation pulmonaire et au stress oxydatif, y compris aux concentrations les plus faibles de 50 ppm.

Études d'exposition chez les humains : Une étude croisée à mesures répétées menée sur l'homme où 16 humains en bonne santé (âge médian : 25,5 ans) étaient exposés à0, 0,5, 1 et 2 ppm de SO_2 pendant quatre heures, pour évaluer les effets irritants de l'exposition au SO_2. Des paramètres tels que les condensats d'air expiré, les biomarqueurs d'inflammation dans le liquide de lavage nasal et la fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO) ont été évalués avant et après l'exposition au SO_2 (Raulf-Heimsoth et al., 2010). Les biomarqueurs d'inflammation évalués étaient les suivants : condensats d'air expiré (leucotriène B4, prostaglandine E2, 8-isoprostaglandine F2α) et liquide de lavage nasal (substance P, interleukine-8 [IL-8] et facteur neurotrophique dérivé du cerveau [BDNF]) (Raulf-Heimsoth et al., 2010). Leurs résultats montrent qu'une exposition pendant quatre heures à une concentration allant jusqu'à 2 ppm de SO_2 n'a pas entraîné de changements significatifs de la fraction expirée de monoxyde d'azote, ni de la composition des condensats d'air expiré et des biomarqueurs du liquide de lavage nasal par rapport aux pré-échantillons de cas-témoins.

Une analyse effectuée par Liu *et al.* (2009b) a examiné, parmi d'autres paramètres, le stress oxydatif et le biomarqueur d'inflammation des voies respiratoires chez 182 enfants asthmatiques âgés de 9 à 14 ans. Ils ont constaté que l'augmentation d'un intervalle interquartile de la concentration moyenne sur 3 jours de SO_2 de 5,4 ppb était liée à une augmentation des substances réactives à l'acide thiobarbiturique, un marqueur de stress oxydatif. Par contre, aucun lien entre le SO_2 et d'autres marqueurs de stress oxydatif (8-isoprostane) ou d'inflammation des voies respiratoires (FeNO ou IL-6) n'a été observé. Les substances réactives à l'acide thiobarbiturique, y compris deux polluants dans les modèles, n'ont pas modifié les résultats.

Une étude américaine par panel portant sur 119 participants asthmatiques (répartis en trois groupes de corticostéroïde inhalé), qui ont inhalé un agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action ou un placebo, n'a pas déterminé de lien entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et la FeNO qui est un biomarqueur de l'inflammation des voies respiratoires (Qian *et al.*, 2009a).

Pour résumer, selon des études récentes, un biomarqueur de stress oxydatif (substances réactives à l'acide thiobarbiturique) a augmenté avec le changement d'un intervalle interquartile de 5,4 ppb, tandis qu'un certain nombre d'autres biomarqueurs de stress oxydatif ou d'inflammation n'ont révélé aucun changement à des concentrations allant jusqu'à 2 ppm.

7.3.2.1.2 Morbidité respiratoire

La documentation épidémiologique et d'exposition contrôlée chez les humains présentée dans la présente section fournit une brève description de la conception, de l'emplacement et des paramètres examinés des études. Un résumé des effets dus aux co-polluants et des analyses multi-polluants est exposé brièvement et uniquement dans les cas où les auteurs de l'étude l'ont évalué.

Études d'exposition contrôlée chez les humains : Une étude effectuée auprès de 16 volontaires humains en bonne santé (van Thriel et al., 2010) a évalué les paramètres de nuisance olfactive, d'irritation sensorielle et d'effets pulmonaires après une exposition au SO_2. Les sujets ont été exposés au SO_2 pendant une période de quatre heures et ont effectué une activité physique légère pendant 15 minutes durant chaque séance d'exposition. Des expositions au dioxyde de soufre de 0,5, 1 et 2 ppm ont été étudiées et comparées aux mesures effectuées avant l'exposition. Les résultats ont montré que la fréquence de clignement des yeux, le débit d'air dans les voies nasales et la fonction pulmonaire n'étaient pas touchés par l'exposition au SO_2. En ce qui concerne les sensations chimiosensorielles, seules les cotes d'évaluation des nuisances olfactives ont augmenté selon la concentration (voir la section 7.1).

Dans le cadre de l'examen d'études d'exposition contrôlée chez les humains comprenant des groupes de 6 à 62 volontaires asthmatiques exposés au SO_2 à des concentrations variant de 0,1 à 8 ppm pour des courtes durées, Johns et Linn (2011) ont remarqué que dans le large éventail de concentrations d'exposition, les sujets asthmatiques subissaient une bronchoconstriction et des effets respiratoires après des expositions à court terme au SO_2 à des concentrations aussi faibles que 0,4 ppm, tandis que les sujets en bonne santé ne présentaient des effets respiratoires qu'à des concentrationsaussi faibles que 1 ppm.

À l'aide des données d'études antérieures d'exposition à court terme chez les humains menées auprès de personnes asthmatiques, les sujets ont été classés comme étant des « répondants » ou des « non répondants », les « répondants » correspondant à une augmentation d'au moins 100 % de la sR_{aw} ou à une diminution d'au moins 15 % du VEMS à la concentration d'exposition testée la plus élevée, c'est-à-dire 0,6 ou 1 ppm. Il existait des différences visibles relatives à la pente de la courbe concentration-réponse entre les répondants et les non répondants, à des concentrations d'au plus 0,5 ppm de SO_2. On a observé, chez les répondants, une augmentation importante de la sR_{aw} à des concentrations de 0.4 ppm et une diminution du VEMS à 0,3 ppm, tandis que les non répondants n'ont pas présenté d'effets importants à des concentrations inférieures à 0,6 ppm (Johns *et al.*, 2010).

En résumé, selon une étude récente, les volontaires en bonne santé n'ont pas présenté d'effets respiratoires à des concentrations allant jusqu'à 2 ppm, tandis qu'un examen publié de la littérature scientifique a rapporté des effets chez des sujets en bonne santé à partir de 1 ppm et chez des sujets asthmatiques à partir de 0,4 ppm. Une analyse des études précédentes sur l'exposition en laboratoire a relevé un sous-groupe de répondants parmi les sujets asthmatiques qui présentait une augmentation de la sR_{aw} et une diminution du VEMS à des concentrations de 0,4 et de 0,3 ppm, respectivement.

Épidémiologie chez des adultes en bonne santé : À l'aide d'une étude transversale réalisée dans une cohorte de 2102 sujets coréens en bonne santé, Son *et al.* (2010) ont signalé une association négative significative entre le SO_2 et le pourcentage de capacité vitale forcée (CVF) prévue. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 8,6 ppb. Aucun lien entre le

pourcentage de VEMS prévu et le SO_2 n'a été observé. Les polluants PM_{10}, O_3, NO_2 et CO ont également fait l'objet d'une évaluation. L'ozone était lié à une diminution du VEMS et de la CVF.

Steinvil *et al.* (2009), dans une étude par panel portant sur 2380 adultes israéliens en bonne santé, ont signalé une corrélation négative statistiquement significative entre le SO_2 (moyenne sur 30 minutes = 2,8 ppb) et le VEMS ainsi que la CVF (décalages de 3 à 6 jours; moyenne mobile sur 7 jours) correspondant au changement d'un intervalle interquartile de la concentration de SO_2. Le coefficient VEMS/CVF n'a pas été touché en raison d'une baisse concomitante du VEMS et de la CVF. En outre, le SO_2 est apparu comme le polluant atmosphérique le plus puissant ayant une incidence sur les paramètres de la fonction pulmonaire à court terme comparativement à la $PM_{10,}$ au CO, au NO_2 et à l'O_3.

En résumé, deux études plus récentes ont relevé une diminution de la CVF avec des expositions accrues au SO_2 . En revanche, des résultats variables ont été constatés en ce qui concerne les effets sur le VEMS.

Épidémiologie chez des adultes souffrant de maladies respiratoires : Dans une étude par panel portant sur 121 patients asthmatiques en Thaïlande âgés de 13 à 78 ans(Wiwatanadate and Liwsrisakun, 2011), les effets du SO_2 sur le débit expiratoire de pointe et les symptômes de l'asthme ont été évalués. Dans cette étude, les principales sources de pollution atmosphérique étaient le brûlage en plein air et les feux de forêt. Les chercheurs ont indiqué qu'à des concentrations d'exposition de 1,73 ppb, le SO_2 était lié à une augmentation du débit expiratoire de pointe en soirée et à un débit expiratoire de pointe quotidien moyen à quatre jours de décalage. Dans cette étude, une exposition à des polluants atmosphériques n'était pas liée aux symptômes de l'asthme. Les co-polluants suivants ont été évalués : $PM_{2,5}$, PM_{10}, CO, NO_2 et O_3. De plus, des associations positives ont été signalées dans des modèles à un seul polluant et dans divers résultats de débit expiratoire de pointe (précisément le débit expiratoire de pointe en soirée). Dans des modèles à polluants multiples, de faibles corrélations ont été signalées en ce qui concerne le SO_2, ces co-polluants et les résultats du débit expiratoire de pointe (Wiwatanadate and Liwsrisakun, 2011).

Inversement, dans une étude par panel de deux ans menée auprès de 40 adultes vivant en Italie et souffrant d'un asthme modéré à sévère, Canova *et al.* (2010) ont observé qu'une augmentation de 3,82 ppb du SO_2 était liée à une diminution du débit expiratoire de pointe, en particulier le débit expiratoire de pointe en soirée, au cours de toutes les périodes de décalage. Cette tendance n'a jamais été importante. Les mesures du VEMS n'ont jamais varié de manière significative. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 1,36 ppb (3,57 $\mu g/m^3$). Aucun effet n'a été signalé en ce qui concerne l'exposition à la PM_{10} ou au NO_2 dans des modèles à polluants multiples.

Une étude de cohorte effectuée en Espagne, de 1999 à 2001 (Feo Brito et al., 2007), a comparé les effets d'une exposition à court terme au SO_2 et les concentrations de pollen sur les symptômes asthmatiques quotidiens chez les patients asthmatiques allergiques au pollen. Les patients vivaient dans une ville très industrialisée ou non industrialisée. Les 137 participants de l'étude ont consigné l'intensité de leurs symptômes, leur consommation de médicaments et les mesures de leur débit expiratoire de pointe. Les concentrations moyennes sur 24 heures de SO_2 relatives aux deux villes étaient de 39,8 et de 2,4 ppb, respectivement. Dans la ville industrialisée, on a observé une augmentation significative de 4 % du risque de symptômes de l'asthme pour chaque hausse d'un intervalle interquartile de la concentration de SO_2 à un

décalage de 1 jour. La hausse des intervalles interquartiles de la concentration de SO_2 n'était pas statistiquement liée au nombre de symptômes dans la ville non industrialisée, ce qui indique que les sujets asthmatiques sensibles au pollen présentent plus de symptômes d'asthme saisonnière dans les collectivités industrialisées. Les co-polluants suivants ont été évalués : PM_{10}, NO_2 et O_3. De plus, une augmentation importante des symptômes de l'asthme a été signalée en ce qui concerne les PM_{10} et le NO_2 dans les régions fortement polluées.

Une étude américaine par panel portant sur 152 participants asthmatiques, répartis en trois groupes (corticostéroïde inhalé, agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action inhalé ou placebo), a déterminé une association négative entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et le débit expiratoire de pointe (DEP) dans le groupe auquel du corticostéroïde inhalé est administré, mais elle a relevé une association positive dans le groupe prenant l'agoniste β2-adrénergique à longue durée d'action (Qian *et al.*, 2009b).

Pour résumer, les études plus récentes effectuées chez des adultes souffrant d'asthme ont relevé des résultats variables concernant les changements liés au SO_2 au niveau du DEP et des symptômes de l'asthme et aucun lien avec les variations du VEMS.

Épidémiologie chez des enfants en bonne santé : Une méta-analyse de onze études transversales a évalué 10 394 enfants âgés de 7 à 14 ans provenant de sept villes chinoises, en estimant les corrélations entre la fonction pulmonaire (comme le VEMS, la CVF et le débit expiratoire maximal à mi-expiration) et l'exposition à des polluants atmosphériques dans l'air ambiant (Liu and Zhang, 2009). Les concentrations moyennes signalées de SO_2 variaient de 4,96 à 225,95 ppb. Les co-polluants suivants ont aussi été évalués : matières particulaires totales en suspension et oxydes d'azote (NO_x). Une corrélation négative importante a été signalée concernant la CVF et le VEMS avec une concentration accrue de SO_2. Les effets à la plage de concentration plus faible étaient plus prononcés. Les auteurs ont également indiqué que le SO_2 avait des effets de morbidité respiratoire plus graves chez les filles que chez les garçons. Aucune corrélation importante entre la concentration de SO_2 et le débit expiratoire maximal à mi-expiration n'a été observée. Des corrélations négatives importantes ont aussi été signalées entre l'exposition aux matières particulaires totales en suspension, la CVF et le VEMS et entre l'exposition au NO_x et le débit expiratoire maximal à mi-expiration (Liu and Zhang, 2009).

Moon *et al.* (2009), dans une étude portant sur 696 enfants d'écoles élémentaires, a montré que dans les villes coréennes industrialisées et fortement peuplées, l'incidence de symptômes respiratoires supérieurs (p. ex., écoulement nasal, éternuements) augmentait de manière importante (de 3,2 % à 0 jour de décalage) avec chaque augmentation de 2,96 ppb du SO_2. Les auteurs ont observé qu'une exposition au SO_2 augmentait l'incidence des symptômes allergiques chez les enfants, notamment des yeux irrités et le prurit. Aucune corrélation entre le SO_2 et les autres polluants étudiés ($PM_{10,}$ O_3, NO_2 et CO) n'a été trouvée. Les auteurs ont signalé que le CO avait une incidence sur les symptômes respiratoires et allergiques chez les enfants, que le NO_2 (taux élevé) augmentait l'incidence de symptômes respiratoires supérieurs et que l'O_3 diminuait considérablement les symptômes respiratoires.

En résumé, une étude plus récente et une méta-analyse des études sur des enfants en bonne santé en Asie ont relevé une diminution de la CVF et du VEMS, aucun changement du débit expiratoire maximal à mi-expiration et une augmentation des symptômes respiratoires supérieurs et allergiques, le SO_2 en étant la cause.

Épidémiologie chez des enfants soufrant de maladies respiratoires : Une étude évaluant les effets de divers polluants atmosphériques sur une cohorte de 31 enfants asthmatiques (âgés de 4 à 11 ans) en Thaïlande ont été suivis pendant un peu moins d'un an (Wiwatanadate and Trakultivakorn, 2010). Les auteurs ont étudié les effets du SO_2 (concentration quotidienne moyenne = 1,73 ppb [données déclarées pour 70 % des jours de l'étude]) sur le DEP. L'exposition au dioxyde de soufre était associée de façon significative à une diminution des coefficients du DEP en soirée (-2,12), du DEP quotidien moyen (-0,73) et de la modification du DEP (-0,73). Aucune association significative n'a été observée en ce qui concerne le DEP du matin, mais on a constaté une tendance à un coefficient négatif. Le lien entre le DEP et le SO_2 est demeuré identique dans un modèle à deux polluants avec l'O_3. Cependant, le SO_2 était faiblement associé à tous les co-polluants ($PM_{2.5}$, PM_{10}, CO, O_3 et NO_2) évalués.

De même, O'Connor *et al.* (2008) ont examiné 861 enfants asthmatiques âgés de 5 à 12 ans à partir de l'étude Inner-City Asthma Study (étude ICAS). Les paramètres respiratoires du VEMS et du DEP ont été évalués au cours d'une période de deux semaines, quatre fois pendant une période de deux ans. Les symptômes de l'asthme ont été évalués tous les deux mois pendant la même période. La concentration moyenne extrapolée de SO_2 (moyenne sur 24 h) était d'environ 6 ppb. Les auteurs ont indiqué que la diminution du VEMS et du DEP était étroitement liée à une concentration moyenne sur cinq jours de SO_2, mais non à la concentration moyenne sur un jour. En outre, dans une analyse à un seul polluant, lorsque les effets à l'exposition au 90e percentileétaient comparés à l'exposition au 10e percentile (changement du SO_2 = 12,4 ppb), ils ont constaté qu'une exposition au SO_2 était étroitement liée à une diminution du VEMS et du DEP prévus de -1,60 % et de -2,14 %, respectivement (O'Connor et al., 2008). Les symptômes de l'asthme et les jours d'absence scolaire n'étaient pas étroitement liés aux expositions au SO_2, bien qu'une tendance positive ait été démontrée. Les polluants NO_2 et$PM_{2,5}$ ont également été évalués. Dans des modèles à un seul polluant, des concentrations plus élevées de NO_2 et de $PM_{2,5}$ étaient liées à une fonction pulmonaire significativement réduite et à des jours d'absence scolaire dus à l'asthme. Des niveaux de polluants plus élevés étaient indépendamment liés à une fonction pulmonaire réduite dans les modèles à trois polluants (O'Connor et al., 2008).

Une étude canadienne par panel menée auprès de 182 sujets asthmatiques âgés de 9 à 14 ans a évalué les effets d'une exposition à un polluant atmosphérique sur la morbidité respiratoire pendant une période d'un mois. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 6 ppb et les co-polluants suivants ont été évalués : $PM_{2.5}$, O_3 et NO_2 (Dales et al., 2009). Les auteurs ont signalé un lien étroit entre la diminution du VEMS pendant la journée et les concentrations de SO_2 le jour. En revanche, aucun lien étroit entre le SO_2 et le pourcentage de VEMS en soirée et du matin prévu n'a été observé. Des effets nocifs liés à des expositions au SO_2 étaient faiblement associés à tous les co-polluants examinés. Les chercheurs ont également signalé un rapport des cotes relatif au serrement de poitrine de 1,30 pour les jours avec une concentration moyenne de SO_2 dans le quartile le plus élevé (≥ 8,8 ppb) par rapport au quartile le plus faible (< 2,3 ppb) (Dales et al., 2009). Une autre analyse des mêmes données (autres paramètres abordés précédemment (Liu et al., 2009b)) a examiné les effets du SO_2 sur le débit maximal expiratoire (25 à 75 %) (D.M.E.$_{25–75\ \%}$) de la CVF. Ils ont constaté que l'augmentation d'un intervalle interquartile de la concentration moyenne sur trois jours de SO_2 de 5,4 ppb entraînait une diminution de 3,1 % du D.M.E.$_{25–75\ \%}$ de la CVF.

En résumé, plusieurs études récentes portant sur des enfants asthmatiques ont relevé une diminution du DEP et du VEMS liée au SO_2, tandis qu'aucun effet sur les symptômes de l'asthme ou sur la fréquentation scolaire n'a été observé.

7.3.2.1.3 Visites à l'hôpital pour des maladies respiratoires

Compte tenu de la quantité d'information figurant dans la présente section, on a tenté d'organiser cette dernière en fonction de l'âge (adultes par rapport aux enfants), du type d'étude, de la maladie examinée et de l'emplacement (Amérique du Nord, Australie, Europe, Asie). Une analyse des effets dus aux co-polluants et des analyses multi-polluants est fournie brièvement et uniquement dans les cas où les auteurs de l'étude l'ont évaluée.

Visites à l'hôpital chez les adultes : Plusieurs études ont évalué l'effet du SO_2 sur les visites au service d'urgence pour l'asthme chez les adultes. Stieb *et al.* (2009), dans une étude en séries chronologiques menée dans sept villes, ont étudié les liens entre les visites au service d'urgence pour l'asthme et la pollution atmosphérique. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 dans les sept villes canadiennes variait de 2,6 à 10 ppb. Les liens entre les visites à l'hôpital pour l'asthme, les MPOC et les infections respiratoires ont fait l'objet d'une étude relativement au SO_2 et aux co-polluants (CO, NO_2, O_3, PM_{10} et $PM_{2,5}$). Les pourcentages de visites au service d'urgence pour l'asthme étaient associés de façon négative à une augmentation de la concentration de SO_2 de 5,1 ppb (après un décalage de 0, 1 jour ou de 2 jours). Ces associations n'étaient pas statistiquement significatives. Des tendances similaires (augmentation négative en pourcentage, pas statistiquement significative) ont été signalées concernant les MPOC et d'autres infections respiratoires. Des corrélations modérées à élevées ont été observées entre les polluants, à l'exception de l'O_3 pour lequel une corrélation souvent négative à d'autres polluants était établie (surtout pendant les saisons froides) (Stieb et al., 2009).

Une étude en chassé-croisé stratifiée dans le temps a examiné 57 912 visites au service d'urgence pour l'asthme entre 1992 et 2002 à Edmonton (Alberta) et n'a pas déterminé de lien entre les visites au service d'urgence et les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant à des décalages de 0 à 3 jours ou les estimations d'exposition cumulative moyenne aux troisième ou cinquième jours. Des associations positives ont été observées avec d'autres polluants (NO_2, CO) (Villeneuve *et al.*, 2007).

Une évaluation en séries chronologiques de 6 447 patients transportés à l'hôpital pour des symptômes de l'asthme en 2005 a été entreprise par Abe *et al.* (2009) à Tokyo (Japon). Les chercheurs ont évalué des enfants (ceux de moins de 15 ans) séparément des adultes. Les polluants SO_2, NO, NO_x, la matière particulaire en suspension (MPS) et le CO ont été évalués. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 déclarée était de 5,3 ppb. Les auteurs n'ont pas observé de liens étroits entre le nombre quotidien de visites au service d'urgence par ambulance pour l'asthme et les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant chez les adultes. Des associations n'ont pas non plus été relevées concernant les autres polluants examinés. Il est à noter que l'on a observé des températures plus froides liées à plus de transports d'urgence pour l'exacerbation de l'asthme chez les adultes.

À Toronto (Ontario), Burra *et al.* (2009) ont évalué la façon dont les variations du statut socioéconomique ont une incidence sur le nombre de consultations des médecins ambulatoires pour l'asthme après une exposition à la pollution atmosphérique. Les estimations des risques adaptés ont été effectuées à l'aide de méthodes du modèle additif généralisé (MAG) et du

modèle linéaire généralisé (MLG) pour chaque augmentation d'un intervalle interquartile du SO_2 au cours de plusieurs périodes de décalage (1 jour à 5 jours). La concentration maximale quotidienne moyenne sur une heure de SO_2 dans l'air ambiant de 1992 à 2001 était de 9,7 ppb et la concentration maximale était de 62 ppb. Les auteurs ont signalé que pour les tranches de revenu élevée et faible, le SO_2 était étroitement lié à une augmentation du risque relatif (RR) adapté des consultations médicales pour l'exacerbation de l'asthme à 1 jour de décalage (RR = 1,022 et 1,021 pour les hommes et les femmes dans le groupe au statut socioéconomique faible; RR = 1,017 et 1,015 pour les hommes et les femmes dans le groupe au statut socioéconomique élevé, respectivement). L'augmentation d'un intervalle interquartile de 7 ppb du SO_2 était liée à un taux de visite de 6,09/10 000 dans le groupe au statut socioéconomique faible et de 2,21/10 000 dans le groupe au statut socioéconomique élevé. Lorsque l'on comparait le groupe au statut socioéconomique le plus élevé avec celui au statut socioéconomique le plus faible, à 1 jour de décalage, le risque augmentait considérablement pour le groupe au statut socioéconomique plus faible, mais seulement légèrement (RR = 1,005). Les résultats étaient similaires pour le NO_2, les $PM_{2,5}$. En revanche, on a constaté que l'O_3 réduisait le risque de visites pour asthme dans tous les quartiles évalués. Les auteurs de l'étude ont fait observer que des modèles à polluants multiples aideraient à préciser quels polluants sont le plus étroitement liés à des effets nocifs pour la santé (Burra et al., 2009).

De même, dans une étude en chassé-croisé, Kim *et al.* (2007) ont évalué l'influence du statut socioéconomique sur les visites au service d'urgence pour des symptômes de l'asthme à l'aide de données provenant de 92 535 patients en 2002. Les polluants évalués étaient la matière particulaire, les CO, SO_2, NO_2 et l'O_3. La concentration signalée de SO_2 dans l'air ambiant était de 4,7 ppb pour la moyenne quotidienne. Les résultats ont indiqué que les estimations des RR de visites au service d'urgence dues à l'asthme avaient considérablement augmenté en ce qui concerne les expositions au SO_2 à 3 et 4 jours de décalage, lorsque tous les groupes de statut socioéconomique étaient abordés ensemble. Lorsque les visites au service d'urgence dues à l'asthme étaient comparées dans les groupes de statut socioéconomique à l'échelle régionale et de l'individu, les effets ne variaient pas considérablement entre les quintiles de statut socioéconomique; ce qui indique que ce dernier n'est pas un facteur de modification important des visites au service d'urgence dues à l'asthme en Corée. Parmi tous les polluants évalués, le NO_2 a présenté les liens les plus étroits avec l'asthme dans les collectivités à faible revenu par rapport aux collectivités dont le statut socioéconomique est plus élevé.

En ce qui a trait à d'autres effets respiratoires nocifs, Tramuto *et al.* (2011), dans une étude italienne en chassé-croisé menée de 2004 à 2007, ont évalué 48 519 visites au service d'urgence dues à des paramètres de symptômes respiratoires aigus : dyspnée ou essoufflement, toux, asthme et pneumonie. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 signalée était de 1,3 ppb (3,4 $\mu g/m^3$), avec une colinéarité élevée entre les polluants (notamment avec le NO_2). Les résultats des modèles à un seul polluant ont révélé une relation positive entre les visites au service d'urgence pour des causes respiratoires et le SO_2, peu importe la saison (rapport des cotes = 1,044) et pendant les saisons chaudes (rapport des cotes = 1,068), mais pas durant les saisons froides, par augmentation de 3,82 ppb (10 $\mu g/m^3$) de SO_2. Lorsque les résultats étaient classés selon l'âge, ils étaient importants pour les deux sexes confondus et les hommes âgés de 75 à 84 ans à un décalage de 0 jour (Tramuto et al., 2011), dans les analyses de toutes les saisons confondues et des saisons chaudes. Des tendances similaires ont été observées pour d'autres polluants évalués, des associations positives importantes ayant été signalées pour la PM_{10}, le NO_2 et le CO, notamment chez les

femmes. Une association positive a été observée durant la saison froide uniquement pour la PM_{10}.

De même, une évaluation des effets de la pollution atmosphérique ambiante sur les paramètres de santé respiratoire, notamment des admissions à l'hôpital en Roumanie dues à de l'asthme (environ 453 cas) et à des bronchites chroniques (environ 257 cas), a été effectuée par Leitte *et al.* (2009). Des polluants, à savoir les matières particulaires totales en suspension, le SO_2 et le NO_2, ont été évalués. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 1,79 ppb (4,68 $\mu g/m^3$) et la concentration maximale était de 4 ppb. Des augmentations statistiquement significatives de 15 % (décalage de deux jours) ou de 9 % (décalage de sept jours) du RR d'hospitalisation due à une bronchite chronique ont été relevées pour chaque augmentation de 0,38 ppb (1 $\mu g/m^3$) de la concentration de SO_2. Dans une analyse multi-polluants, l'effet du SO_2 à deux jours de décalage demeurait important (RR = 13 %). Aucun seuil d'hospitalisation due à une bronchite chronique et d'exposition au SO_2 n'a été trouvé à deux jours de décalage. Les résultats relatifs à une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ des matières particulaires totales en suspension ont révélé une augmentation du pourcentage de risques d'admission à l'hôpital due à une bronchite chronique à 1 et 4 jours de décalage, tandis qu'aucun effet nocif important sur les MPOC ou l'asthme n'a été constaté pour tous les polluants. Le NO_2 n'était pas lié à la bronchite chronique (Leitte et al., 2009).

Migliaretti *et al.* (2007), dans une étude cas-témoin dénombrant 4 645 cas domiciliés à Turin (Italie) ont indiqué qu'il existait un risque accru de visites au service d'urgence dues à une bronchite chronique, à un emphysème et à d'autres MPOC de 2,20 % par augmentation de 3,82 ppb de l'exposition au SO_2. La concentration moyenne de SO_2 pour tous les patients évalués était de 4,94 ppb (12,93 $\mu g/m^3$). On a constaté que les adultes âgés (> 65 ans) étaient plus sensibles à ces effets nocifs que les jeunes adultes (15 à 64 ans), avec une augmentation significative des risques de 2,4 % par rapport à 1,6 % (augmentation non significative), respectivement. À l'aide des analyses des rapports des cotes, les auteurs ont aussi montré que l'effet du SO_2 demeurait important dans un modèle à deux polluants avec des matières particulaires totales en suspension. Les modèles à un seul polluant concernant les matières particulaires totales en suspension et le CO ont révélé une augmentation des pourcentages de visites à l'hôpital pour les deux polluants, le CO ayant les effets les plus importants. Les effets du CO n'ont été observés que chez les personnes âgées.

Dans une étude en séries chronologiques, Peacock *et al.* (2011) ont évalué les effets de l'exposition au SO_2 sur les exacerbations des MPOC, les symptômes respiratoires et la fonction pulmonaire chez 94 patients atteints de MPOC à Londres. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 7,5 ppb, avec un intervalle interquartile de 6,1 ppb. Les auteurs ont indiqué que les modifications des concentrations de SO_2, soit par une augmentation de 1 ppb soit par un intervalle interquartile, n'étaient pas étroitement associées à des admissions à l'hôpital dues à une MPOC. Les résultats concernant les PM_{10} correspondant au changement d'un intervalle interquartile de la concentration des polluants étaient liés à une augmentation importante en pourcentage des rapports des cotes relatifs à la dyspnée, même après correction pour tenir compte d'autres polluants. De même, pour chaque augmentation d'un intervalle interquartile des PM_{10}, NO_2 ou de la fumée noire, on observait une augmentation des rapports des cotes à mesure que le débit de pointe diminuait (Peacock et al., 2011).

Milutinović *et al.* (2009) ont examiné le risque d'exposition au SO_2 dans l'air urbain et 4 572 admissions au service d'urgence dues à une MPOC en Serbie. Le modèle linéaire généralisé défini par une régression de Poisson était adapté aux données et montrait qu'aucun effet n'était constaté concernant le SO_2 (concentration moyenne de 5,97 ppb [15,64 $\mu g/m^3$]) avec ou sans contrôle de la fumée noire. Un lien a été établi entre les admissions dues à une MPOC et l'exposition à la fumée noire.

À Beijing (Chine), Leitte *et al.* (2011) ont étudié le lien entre l'exposition à un polluant atmosphérique et les visites au service d'urgence pour des causes respiratoires (en particulier : infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, bronchite aiguë et autres maladies des voies respiratoires, y compris la maladie chronique des voies respiratoires inférieures) dans 15 981 visites au service d'urgence de 2004 à 2006. La concentration ambiante moyenne signalée de SO_2 était de 33,21 ppb (87 $\mu g/m^3$). Aucun lien étroit entre les visites au service d'urgence dues à une maladie respiratoire et l'augmentation d'un intervalle interquartile de 38,17 ppb (100 $\mu g/m^3$) de la concentration de SO_2 à un décalage de 0 jour et à un décalage de 5 jours n'a été constaté. Les auteurs ont signalé que le NO_2 était l'indice le plus efficace des visites au service d'urgence pour des causes respiratoires.

À Shanghai (Chine), aucun lien entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant au cours des années 2005 à 2007 et les admissions à l'hôpital dues à une maladie respiratoire n'a été déterminé. Les concentrations de SO_2 durant l'étude variaient de 8 à 235 $\mu g/m^3$. De plus, aucun lien n'a été constaté pour les autres polluants examinés (NO_2, PM_{10}) (Chen *et al.*, 2010).

Un lien étroit a été signalé entre l'exposition au SO_2 et une hospitalisation due à une maladie respiratoire dans une étude effectuée à Delhi (Inde). La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 3,27 ppb (Jayaraman, 2008). Les auteurs ont constaté une augmentation significative du RR (1,082) pour une augmentation de 3,82 ppb de la concentration de SO_2 et des admissions à l'hôpital dues à des maladies respiratoires grâce aux prédictions d'un modèle à un seul polluant à un jour de décalage. Bien que le risque relatif soit demeuré supérieur à 1, l'effet significatif s'est perdu lors d'analyses utilisant un modèle à multi-polluants contrôlant pour le CO, NO_2, O_3,MPS et les particules inhalables.

À Kahosiung (Taïwan), Cheng *et al.* (2007) ont examiné le lien entre les admissions à l'hôpital dues à une pneumonie et la pollution atmosphérique chez 82 587 personnes, de 1996 à 2004. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 9,32 ppb. Selon le modèle à un seul polluant, les admissions dues à une pneumonie étaient étroitement liées à chaque augmentation d'un intervalle interquartile de 5,5 ppb de la concentration de SO_2. Cela a été observé tant pendant des journées chaudes que pendant des journées froides (il est à noter qu'une journée froide correspond à un jour dont la température est inférieure à 25 °C), avec des rapports des cotes de 1,03 et de 1,18, respectivement. Les effets observés du SO_2 sur les admissions dues à une pneumonie ne persistaient pas lorsque l'analyse incluait les co-polluants PM_{10}, CO ou NO_2. En revanche, ils persistaient en présence de l'O_3.

De même, à Taipei (Taïwan), Chiu *et al.* (2009) ont examiné le lien entre les admissions à l'hôpital dues à une pneumonie et la pollution atmosphérique chez 152 594 sujets, de 1996 à 2004. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 4,27 ppb. Les résultats ont été classés selon la température des journées chaudes et froides, respectivement. Les effets étaient considérablement élevés sur le plan statistique durant les journées chaudes et considérablement plus faibles pendant les journées froides, avec des rapports des cotes de

1,06 et de 0,94, respectivement. Dans cette étude, un jour froid était défini comme une journée dont la température était inférieure à 23 °C. L'augmentation statistiquement significative de l'hospitalisation due à une pneumonie après une exposition au SO_2, estimée dans un modèle à un seul polluant à une température de 23 °C, ne persistait que si l'analyse incluait l'O_3. La diminution importante du nombre d'hospitalisations observée durant les journées froides persistait pour tous les polluants évalués (PM_{10}, CO, O_3 et NO_2).

Une autre étude menée à Taipei a examiné les consultations externes et les visites au service d'urgence dues à l'asthme entre 2000 et 2002. Une augmentation de 10 % de la concentration de SO_2 était liée à des augmentations significatives moyennes de 0,27 % et de 0,19 % des consultations externes en utilisant les modèles à polluants multiples à un décalage de 0 jour et à un décalage de 1 jour, respectivement. L'augmentation des visites au service d'urgence dues à de l'asthme au décalage de deux jours était importante dans le modèle à un seul polluant, mais pas dans le modèle à polluants multiples. Les résultats étaient classés en fonction de l'âge pour le décalage de 0 jour et les associations avec le SO_2 en ce qui concerne les consultations externes étaient significatives pour tous les groupes d'âge, sauf dans le cas du groupe de sujets âgés de 0 à 15 ans dans les modèles à polluants multiples (Chan *et al.*, 2009).

Yang *et al.* (2007) ont relevé un lien entre les admissions à l'hôpital de Taipei dues à de l'asthme et les concentrations de SO_2 entre 1996 et 2003. Cependant, cette association positive ne persistait pas dans les modèles à polluants multiples.

Bell *et al.* (2008a) n'ont pas constaté de lien entre le SO_2 et les admissions à l'hôpital de Taipei dues à une pneumonie ou à de l'asthme au cours des années 1995 à 2002, durant lesquelles les concentrations de SO_2 variaient de 0,2 à 26,9 ppb.

Wong *et al.* (2010a) ont évalué l'effetconfondant de la grippe sur les estimations des admissions à l'hôpital de Hong Kong pour toutes les maladies respiratoires qui étaient liées à la pollution atmosphérique. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 6,79 ppb (17,8 $\mu g/m^3$). Aucun effet n'a été observé pour presque tous les paramètres et délais (voir les tableaux 19 et 21 de l'étude). Les chercheurs ont constaté que la grippe entraînait une augmentation du pourcentage du risque en excès (0,64 %) d'hospitalisation due à une MPOC par augmentation de 3,82 ppb de la concentration moyenne de SO_2 à un décalage de 0 à 1 jour (correspondant à la moyenne mobile sur deux jours des concentrations de la journée actuelle et précédente [voir le tableau 21 de l'étude pour obtenir des détails supplémentaires]).

En résumé, des études récentes sur les visites à l'hôpital concernant des adultes présentent des résultats variables, des associations négatives, positives et nulles ayant été raportées entre les concentrations de SO_2 et les visites à l'hôpital pour de l'asthme ou des symptômes respiratoires aigus. Des liens entre les concentrations de SO_2 et les visites dues à une MPOC n'ont pas été observés dans les études récentes.

Visites à l'hôpital chez les enfants : Dans une étude en chassé-croisé stratifiée dans le temps à Sydney (Australie) menée de 1997 à 2001, Jalaludin *et al.* (2008) ont évalué le risque d'exposition aux polluants atmosphériques dans l'air ambiant sur les visites au service d'urgence dues à de l'asthme chez les enfants. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 dans l'air ambiant était de 1,07 ppb avec une concentration maximale de 4,1 ppb. Les auteurs ont signalé une augmentation des visites au service d'urgence chez les enfants asthmatiques (âgés de 1 à 14 ans; n = 1 826) pour chaque augmentation d'un intervalle interquartile de

0,8 ppb de SO_2 à 0 à 1 jour de décalage (par rapport à 0, 1, 2 et à 3 jours de décalage). La stratification par âge a montré que l'exposition au SO_2augmentait le nombre de visites au service d'urgence dues à l'asthme chez les enfants âgés de 1 à 4 ans et de 5 à 9 ans, en particulier. Les effets du SO_2 semblaient entraîner une variation plus élevée en pourcentage des visites au service d'urgence dues à l'asthme pendant les mois froids (1,3 %) plutôt que durant les mois chauds (0,5 %, non statistiquement significatif). Selon les auteurs, cet effet confondant pourrait être attribuable à l'exacerbation de l'asthme dû à une infection virale des voies respiratoires. Aucune association saisonnière significative n'a été observée lorsque les résultats étaient classés selon l'âge. Au moment de l'évaluation des effets des co-polluants, une diminution de l'effet a été observée pour les $PM_{2,5}$, PM_{10} et le CO, tandis que le NO_2 et l'O_3 augmentaient les visites au service d'urgence dues à de l'asthme chez les enfants.

À Athènes (Grèce), Samoli *et al.* (2011) ont examiné le lien entre la pollution atmosphérique et les visites au service d'urgence ainsi que les symptômes de l'asthme aigu parmi 3 601 enfants asthmatiques âgés de 0 à 14 ans, de 2001 à 2004. La concentration moyenne de SO_2 était de 6,41 ppb (16,8 $\mu g/m^3$). L'exposition au SO_2 était liée à une augmentation annuelle des admissions quotidiennes dues à l'asthme de 5,98 % (pour une augmentation de 3,82 ppb de SO_2) et de 7,84% (pour l'augmentation d'un intervalle interquartile du SO_2 de 4,96 ppb [13 $\mu g/m^3$]) à un décalage de 0 jour. Dans les analyses des modèles à deux polluants, les effets étaient significatifs après avoir contrôlé pour le NO_2 (7,6 %) et pour l'O_3 (5,97 %), mais ils ne l'étaient plus après le contrôle des PM_{10}, malgré le risque élevé (4,76 %). L'augmentation la plus significative en pourcentage des visites au service d'urgence dues à des symptômes d'asthme après une exposition au SO_2 a été signalée au cours du printemps (11,06 % pour l'augmentation de 3,82 ppb; 12,23 % correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile), mais une augmentation élevée en pourcentage a été observée pour toutes les saisons.

À Taïwan, Yeh *et al.* (2011) ont examiné le lien entre les variations saisonnières de la pollution atmosphérique et l'hospitalisation pour de l'asthme chez les enfants âgés de moins de 18 ans de 2001 à 2002 à l'aide de modèles de régression. La concentration moyenne annuelle de SO_2 était de 3,83 ppb. L'analyse de régression de tous les groupes d'âge a présenté une corrélation faible, mais statistiquement significative, entre l'exposition saisonnière au SO_2 et les admissions pour de l'asthme. Les corrélations concernant les co-polluants PM_{10} et O_3 étaient aussi faibles et n'excédaient pas 0,384. La stratification par âge a montré que les enfants d'écoles élémentaires (âgés de 6 à 12 ans) présentaient la corrélation la plus élevée, suivis des enfants d'âge préscolaire (âgés de 2 à 5 ans). Aucun lien n'a été trouvé concernant les adolescents (âgés de 13 à 18 ans).

À l'inverse, plusieurs études ont signalé l'absence de lien entre l'exposition au SO_2 et les symptômes de l'asthme. Dans une étude italienne utilisant des données recueillies de 2001 à 2002, Bedeschi *et al.* (2007) ont étudié le lien entre les visites au service d'urgence et la pollution atmosphérique chez les enfants asthmatiques. Plus de 1 050 visites au service d'urgence relatives à des enfants ont été incluses dans l'étude, parmi lesquelles 797 visites avaient pour cause des troubles respiratoires et 254 visites étaient liées à de l'asthme. L'âge médian des enfants évalués était de deux ans. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 3,55 ppb (9,30 $\mu g/m^3$). Aucun liensignificatif n'a été constaté entre les visites au service d'urgence pour des troubles respiratoires et les concentrations quotidiennes de SO_2. Des liens

avec des augmentations de 10 $\mu g/m^3$ des polluants PM_{10}, NO_2 et des matières particulaires totales en suspension ont été signalés.

Tel qu'indiqué précédemment, une évaluation en séries chronologiques de 6 447 patients transportés à l'hôpital pour des symptômes de l'asthme en 2005 a été entreprise par Abe *et al.* (2009). Ils ont évalué des enfants (ceux de moins de 15 ans) séparément des adultes. La concentration moyenne sur 24 h déclarée concernant Tokyo (Japon) était de 5,3 ppb. Les auteurs n'ont pas observé de lienssignificatifs entre le nombre quotidien de visites au service d'urgence par ambulance pour l'asthme et les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant chez les enfants. Aucune corrélation significative des effets n'a été présentée pour d'autres polluants évalués (NO, NO_x, MPS et CO).

En ce qui concerne les effets du SO_2 sur d'autres symptômes respiratoires, une étude française menée par Ségala *et al.* (2008) a examiné le lien entre les visites au service d'urgence et les hospitalisations pour des cas de bronchiolite sévère causés par le virus respiratoire syncytial et la pollution atmosphérique chez 50 857 enfants parisiens âgés de moins de trois ans. L'étude a eu lieu entre 1997 et 2001 et des analyses en chassé-croisé et du MAG ont été effectuées. La concentration moyenne signalée sur 24 h de SO_2 était de 4,01 ppb (10,50 $\mu g/m^3$). Les analyses en chassé-croisé ont montré un lien positif entre le SO_2 et les consultations médicales et les hospitalisations. Une augmentation de 3,82 ppb de SO_2 (10 $\mu g/m^3$) était liée à une augmentation des rapports des cotes de 1,08 et de 1,10 pour les consultations et les hospitalisations dues à une bronchiolite, respectivement, à un décalage de 0 à 1 jour. À un décalage de 0 jour à 4 jours, les rapports des cotes augmentaient jusqu'à 1,12 pour les consultations et les hospitalisations. Des résultats similaires ont été obtenus pour le modèle MAG qui était ajusté en fonction de la saisonnalité, du jour de la semaine et des variables météorologiques, avec des rapports des cotes de 1,06 pour les consultations et de 1,11 pour les hospitalisations à un décalage de 0 jour à 4 jours. Les auteurs ont aussi signalé une forte corrélation entre le SO_2 et les autres polluants (PM_{10}, fumée noire et NO_2).

Dans une évaluation portant sur des enfants plus jeunes, Orazzo *et al.* (2009), dans le cadre d'une étude multi-villes italienne, ont étudié les liens entre les expositions à la pollution atmosphérique et les visites au service d'urgence dues à des symptômes de respiration sifflante et à des troubles gastro-entériques chez des enfants âgés de 0 à 2 ans. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 (toutes saisons confondues) variait de 2,10 ppb (5,5 $\mu g/m^3$) à 8,1 ppb (21,1 $\mu g/m^3$). L'exposition au SO_2 était liée à des visites au service d'urgence dues à une respiration sifflante à toutes les périodes de décalage traitées (associationssignificatives à partir d'un décalage de 0 à 3 jours et jusqu'à un décalage de 0 à 6 jours), la hausse du pourcentage de risque de respiration sifflante augmentant avec la période de décalage. À un décalage de 0 jour à 6 jours, le risque accru de respiration sifflante était de 3,4 % correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile de 3,05 ppb du SO_2 (8 $\mu g/m^3$). Aucun lien n'a été signalé entre l'exposition au SO_2 et les troubles gastro-intestinaux. Les auteurs ont conclu que le CO et le SO_2 étaient le plus étroitement liés à une respiration sifflante et des liens positifs ont également été établis relativement à la PM_{10} et au NO_2. Lorsque les données ont été stratifiées par saison, les liens étaient plus étroits durant l'été, en ce qui concerne la respiration sifflante, et durant l'hiver relativement aux troubles gastro-entériques.

Dans une analyse plus générale, Lam *et al.* (2007) ont examiné le lien entre les visites au service d'urgence et la pollution atmosphérique chez des enfants âgés de moins de six ans

de 2001 à 2002, dans le cadre d'une étude australienne. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 0,35 ppm. Aucune association significative entre le SO_2 et les visites au service d'urgence pour des problèmes respiratoires touchant un enfant n'a été observée. Des liens ont été signalés concernant l'O_3, les $PM_{2,5}$ et PM_{10}.

En résumé, des études récentes sur les visites à l'hôpital concernant des enfants présentent des résultats variables, des associations positives ou nulles ayant été rapportées entre les concentrations de SO_2 et les visites à l'hôpital pour de l'asthme. Plusieurs liens positifs ont été atténués lorsque la modélisation à polluants multiples a été entreprise.

7.3.2.2 Exposition à long terme

7.3.2.2.1 Épidémiologie chez des adultes

Dans une analyse de quatre enquêtes transversales provenant du Royaume-Uni, Forbes *et al.* (2009a) ont évalué la relation du VEMS et de la CVF avec l'exposition chronique au SO_2 de 42 975 adultes blancs âgés de plus de 16 ans. Des facteurs de confusion, tels que le tabagisme, la classe sociale, la région et la saison, ont été examinés. Les concentrations médianes annuelles de SO_2 de 1995 à 2001 variaient de 1,45 à 3,74 ppb (3,8 à 9,8 $\mu g/m^3$). Les résultats ont indiqué qu'une augmentation de 3,82 ppb (10 $\mu g/m^3$) de l'exposition au SO_2 était liée à un VEMS plus faible. Cet effet était plus prononcé chez les hommes que chez les femmes. Lorsque les résultats ont été classés en fonction du groupe d'âge, les auteurs ont constaté que des diminutions du VEMS étaient plus prononcées chez les personnes âgées d'au moins 45 ans. On a constaté que l'usage du tabac avait également une incidence sur le VEMS des personnes exposées au SO_2. Le lien entre l'exposition au SO_2 et le coefficient VEMS/CVF a révélé une diminutionsignificative du modèle ajusté en fonction de l'âge, du sexe et de leurs interactions bilatérales pour toutes les années d'enquête confondues. Aucun lien entre le SO_2 et les co-polluants évalués (PM_{10}, NO_2 et O_3) n'a été signalé.

Une étude cas-témoin canadienne menée par Neupane *et al.* (2010) a examiné les effets de la pollution atmosphérique sur 345 patients atteints d'une pneumonie et 494 témoins âgés d'au moins 65 ans de juillet 2003 à avril 2005. Les données sur la santé ont été recueillies par l'entremise d'une entrevue personnelle et les adresses des sujets ont été jumelées aux données sur les polluants atmosphériques afin de faciliter les analyses de régression. La concentration moyenne annuelle de SO_2 signalée était de 4,7 ppb ou de 5,80 ppb en utilisant des fonctions de régression spline bicubique ou de pondération inverse à la distance, respectivement. Les auteurs ont constaté que les expositions au SO_2 dans l'air ambiant n'étaient pas liées à une hospitalisation pour une pneumonie d'origine communautaire, mais que des expositions à long terme au NO_2 et aux $PM_{2,5}$ étaient liées à une hospitalisation due à cette maladie.

Dans une étude de cohorte britannique, Wood *et al.* (2010) ont examiné 399 patients présentant le génotype PiZZ (p. ex., avec un déficit en α 1-antitrypsine) de 1997 à 2006. Les personnes atteintes d'un déficit en alpha 1-antitrypsine présentent habituellement une baisse plus rapide de la fonction pulmonaire que les sujets atteints d'une MPOC qui n'est pas liée au génotype PiZZ. Les auteurs ont examiné les liens entre la baisse de la fonction pulmonaire (comme le VEMS, le coefficient de transfert du CO [KCO]) et l'exposition aux polluants dans l'air ambiant. La concentration moyenne de SO_2 dans l'air ambiant par année de baisse (par année où un patient était dans la cohorte) était de 1,57 ppb (4,12 $\mu g/m^3$). Une diminution non significative du VEMS et du KCO a été observée pour chaque augmentation de 0,38 ppb (1 $\mu g/m^3$) de l'exposition au SO_2.

Les résidents de l'île de Miyakejima (Japon) ont participé à un examen médical juste avant leur retour sur l'île en 2004, après leur évacuation en raison d'une activité volcanique en 2000, et 407 résidents ont également pris part à un examen en 2006, après deux ans d'exposition à une concentration moyenne de SO_2 de 0,03 ppm. L'île était divisée en zones avec des concentrations moyennes croissantes de SO_2 de 0,019, 0,026, 0,032 et de 0,045 ppm. Cependant, aucune différence importante n'a été observée entre les quatre zones relativement aux tests de fonction pulmonaire, notamment les mesures de la CVF et du VEMS. Aucune aggravation de la fonction pulmonaire n'a été détectée chez les résidents entre 2004 et 2006 (Iwasawa *et al.*, 2009).

En résumé, des études récentes menées auprès d'adultes ont relevé des résultats variables en ce qui concerne les modifications du VEMS et n'ont pas constaté de modifications significatives de la CVF, des hospitalisations dues à une pneumonie ou un KCO qui étaient liés à des expositions à long terme au SO_2.

7.3.2.2.2 Épidémiologie chez des enfants

En Espagne, à l'aide du protocole d'enquête normalisé sur l'asthme présenté dans le cadre de l'Étude internationale de l'asthme et des allergies de enfants (ISAAC), une étude transversale portant sur 20 455 écoliers âgés de six à sept ans a été entreprise afin d'analyser la relation entre les polluants atmosphériques et la prévalence des symptômes récents de l'asthme, de la rhinite allergique et de l'eczéma atopique de 2002 à 2003 (Arnedo-Pena et al., 2009). La concentration moyenne annuelle sur 24 h de SO_2 signalée était de 4,73 ppb (12,4 $\mu g/m^3$). Lorsque l'exposition au quartile le plus faible (L1 = < 3,89 ppb [< 10,2 $\mu g/m^3$]) était comparée aux expositions dont les quartiles étaient plus élevés (L2 = 3,89 – < 6,37 ppb [10,2–16,7 μgm^3]); L3 = > 6,37 ppb [> 16,7 $\mu g/m^3$]), les auteurs ont indiqué que les rapports des cotes ajustés étaientsignificatifs pour l'asthme grave (L2 = 1,29; L3 = 1,32), la toux sèche nocturne (L2 = 1,50; L3 = 1,17), la rhinite (L2 = 1,40; L3 = 1,56) et la rhinoconjonctivite (L2 = 1,49; L3 = 1,70). Aucune augmentation du rapport des cotes relatif à la respiration sifflante n'a été signalée. Le rapport des cotes concernant l'eczéma atopique a augmenté, mais pas de façon significative. Les co-polluants suivants ont été évalués : CO, NO_2 et matières particulaires totales en suspension. Une corrélation relativement forte a été constatée entre le SO_2 et le CO. La concentration moyenne annuelle de CO a été associée à une plus grande prévalence de rhinite, de rhinoconjonctivite et d'eczéma, tandis que les concentrations moyennes annuelles de NO_2 et des matières particulaires totales en suspension étaient, à l'inverse, liées à la toux sèche nocturne (Arnedo-Pena et al., 2009).

Dans une étude transversale menée auprès de 72 279 enfants âgés de 3 à 17 ans provenant de l'enquête américaine National Health Interview Survey (NHIS), Parker *et al.* (2009) ont examiné les liens entre les expositions chroniques à la pollution atmosphérique et les symptômes d'allergie respiratoire ou de rhume des foins chez les enfants de 1999 à 2005. Parmi les enfants inclus dans l'étude, 19,2 %avaient présenté un rhume des foins, une allergie respiratoire ou les deux au cours des 12 derniers mois. La concentration médiane annuelle mesurée de SO_2 était de 3,90 ppb. L'intervalle interquartile était de 2,35 à 5,5 ppb. Les auteurs ont signalé un rapport des cotes non corrigé de 1,05 pour les liens entre l'exposition moyenne annuelle au SO_2 de 3 ppb et l'allergie respiratoire ou le rhume des foins chez les enfants. Les rapports des cotes sont devenus non significatifs dans les modèles ajustés en fonction de l'année, de la pauvreté, de la race, de la structure familiale, de l'assurance, du soignant, de l'âge, du niveau d'instruction des adultes, du statut urbain, de la région et du revenu médian du

comté. L'évaluationdes sous-ensembles de données pour lesquels des données sur l'exposition étaient disponibles à moins de 30 kilomètres du domicile des enfants, a démontré des rapports des cotesnon significatifs dans les analyses multi-polluants et à un seul polluant.

Shima *et al.* (2007) ont étudié 2 094 enfants âgés de 6 à 12 ans dans le cadre d'une étude prospective de cohorte menée au Japon. Ils ont surveillé les concentrations sériques de la protéine C-réactive (CRP) et les symptômes respiratoires de la respiration sifflante, de la dyspnée et de l'asthme. La concentration moyenne annuelle de SO_2 de 1998 à 2000 variait de 4,3 à 6,3 ppb. Les mesures de la CRP sérique au 90e percentile étaient associées à une augmentation des rapports des cotes de l'exposition au SO_2 (1,45) et à une respiration sifflante (1,85), mais pas à de l'asthme. Cependant, le SO_2 a présenté une très forte corrélation avec la MPS et le NO_2. Par conséquent, il est difficile d'établir des conclusions sur le fait que le SO_2 avait un effet indépendant sur la concentration de CRP sérique.

Enfin, en 2007, Hwang et Lee (2010) ont mené une étude transversale auprès de 5 049 enfants taïwanais âgés de 12 à 14 ans qui souffrent d'asthme ou pas. Le lien entre les polluants atmosphériques et la prévalence de symptômes bronchiques, de bronchite, de mucosité chronique et de toux chronique a été évalué dans le cadre d'analyses multi-polluants et à un seul polluant. La concentration moyenne annuelle sur trois ans de SO_2 était de 4,33 ppb, avec un intervalle interquartile de 1,31 ppb. Aucun lien entre le SO_2 et les symptômes respiratoires évalués n'a été trouvé pour les modèles à polluants multiples et à un seul polluant. Une corrélation relativement forte a été constatée entre les concentrations de $PM_{2,5}$ et de SO_2. En utilisant la même modélisation, des effets significatifs ont été observés concernant le NO_2 et le CO pour la bronchoconstriction et l'O_3 pour la mucosité.

Pour résumer, plusieurs études récentes portant sur des enfants ont relevé des résultats variables, des associations positives ou nulles ayant été constatées entre les concentrations de SO_2 et l'apparition de symptômes allergiques, de l'asthme, de respiration sifflante ou de bronchite.

7.4 Morbidité cardiovasculaire

7.4.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis

7.4.1.1 Exposition à court terme et morbidité cardiovasculaire

Plusieurs études ont observé des liens positifs entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et les visites au service d'urgence ou les admissions à l'hôpital dues à une maladie cardiovasculaire (MCV) (p. ex., toutes les MCV, une maladie cardiaque, une maladie cérébrovasculaire), en particulier chez les personnes âgées d'au moins 65 ans, mais les résultats n'étaient pas cohérents pour l'ensemble des études (US EPA, 2008). Malheureusement, l'EPA des États-Unis a signalé que seul un nombre limité d'études ont évalué l'effet confondant potentieldes co-polluants, malgré des corrélations modérées à fortes entre le SO_2 et divers co-polluants dans la plupart des études.

L'EPA des États-Unis (2008) a conclu que malgré certains résultats positifs, les données provenant d'études épidémiologiques et d'exposition contrôlée chez les humains concernant la variabilité de la fréquence cardiaque chez des sujets en bonne santé ainsi que chez ceux

présentant de l'asthme ou une MCV n'étaient pas cohérentes (Gold et al., 2000, 2003; Tunnicliffe et al., 2001; Liao et al., 2004; Park et al., 2005; Routledge et al., 2006). L'EPA a conclu que ces incohérences ne permettaient pas d'établir un lien entre le SO_2 et le système nerveux autonome, bien qu'il existait certaines preuves d'effets systémiques sur la variabilité de la fréquence cardiaque à des concentrations d'à peine 0,2 ppm (Tunnicliffe et al., 2001). Chez les patients souffrant d'une angine de poitrine, aucun effet sur la variabilité de la fréquence cardiaque n'a été observé à la suite de l'exposition au SO_2 (0,2 ppm). Cependant, les auteurs ont indiqué que cela pourrait être causé par l'utilisation de médicaments pour combattre l'angine de poitrine (Routledge et al., 2006). Ce médicament (bêta-bloquants) est connu pour augmenter les indices du contrôle de la fréquence cardiaque par l'intermédiaire du nerf vague, ce qui annulerait les effets prévus du SO_2. Une étude épidémiologique du SO_2 sur la repolarisation cardiaque a été publiée (Henneberger et al., 2005). Elle a montré un lien entre le SO_2 et la durée de l'intervalle QT. L'intervalle QT représente le temps nécessaire pour qu'une dépolarisation ventriculaire et une repolarisation aient lieu. Il établit une estimation approximative de la durée d'un potentiel d'action nerveux ventriculaire moyen. Plus précisément, Henneberger *et al.* (2005) ont indiqué que lorsque des expositions à 2 ppb de SO_2 (en tant que concentration moyenne sur 24 h) dans l'air ambiant avaient lieu 24 h avant la réalisation de l'électrocardiogramme, la durée de l'intervalle QT était touchée, ce qui signifie que le SO_2 avait eu une incidence sur la repolarisation cardiaque. Dans les analyses des co-polluants, les auteurs ont signalé que l'on observait des associations plus fortes avec les indices des matières particulaires qu'avec le SO_2 (Henneberger et al., 2005). Des études in vitro (Nie and Meng, 2005a, 2006) ont semblé indiquer un rôle potentiel pour les courants calciques de type L dans les lésions cardiaques liées aux expositions au SO_2, mais on ignore la pertinence de ces études aux expositions dans l'air ambiant. Les données épidémiologiques provenant des études sur l'effet du SO_2 sur les arythmies enregistrées par le défibrillateur cardioverteur implantable (DCI) étaient variables.

Des études sur la pression sanguine et les marqueurs sanguins du risque cardiovasculaire n'ont pas réussi à fournir des données cohérentes pour étayer le rôle du SO_2 dans l'apparition de MCV. De plus, les seules données épidémiologiques chez l'homme concernant les effets du SO_2 sur la pression sanguine sont devenues non significatives après une analyse des co-polluants (Ibald-Mulli et al., 2001; de Paula Santos et al., 2005). Bien que certaines études sur les admissions à l'hôpital et les visites au service d'urgence dues à une MCVont relevé des associations positives et statistiquement significatives avec le SO_2, les résultats n'étaient pas cohérents lorsqu'elles étaient passées en revue ensemble (US EPA, 2008). De nombreux chercheurs n'ont pas été capables de distinguer les effets du SO_2 provenant de co-polluants corrélés, tandis que d'autres ont signalé une atténuation des effets du SO_2 lorsqu'ils passaient aux modèles à deux polluants. De même, une analyse des biomarqueurs du risque cardiaque (fibrinogène, nombre de leucocytes, activité coagulante du facteur VIII--C et du facteur de Von Willebrand) était insuffisante pour déterminer s'il existait un effet du SO_2 sur les marqueurs sanguins du risque cardiaque (US EPA, 2008).

7.4.1.2 Exposition à long terme et morbidité cardiovasculaire

Des effets cardiovasculaires ont été observés dans des études esmenées avec des rongeurs exposés au SO_2 par inhalation. Les études toxicologiques sur les animaux ont révélé des dommages oxydatifs sous forme d'oxydation des tissus et de déplétion en glutathion dans le cœur des rongeurs après une exposition à au moins 5 ppm de SO_2. L'étude de cohorte de la Women Health Initiative (Miller et al., 2007) a été résumée relativement à l'exposition au SO_2 et

les résultats ont indiqué que dans les modèles à un seul polluant, le SO_2 présentait une association positive avec des événements cardiovasculaires chez la femme (taux de risque = 1,07). Dans les modèles à polluants multiples, pour tous les polluants ($PM_{2,5}$, PM_{10}, CO, SO_2, NO_2, O_3), l'association avec le SO_2 devenait plus forte (1,13). Les corrélations entre les polluants n'ont pas été décrites et la portée des facteurs confondant n'a pas pu être déterminée. Cependant, la $PM_{2,5}$ prédisait le mieux les événements cardiovasculaires. L'EPA des États-Unis (2008) n'a pas tiré de conclusions sur les effets de l'exposition à long terme au SO_2 et la santé cardiovasculaire en raison de données limitées.

7.4.2 Évaluation de la morbidité cardiovasculaire provenant d'une exposition au SO_2 : 2007 à 2011

La documentation épidémiologique présentée dans la présente section fournit une brève description de la conception, de l'emplacement et des paramètres examinés dans les études. Les effets dus aux co-polluants et les analyses multi-polluants sont mentionnés brièvement et uniquement dans les cas où ils ont été évalués par les auteurs de l'étude.

7.4.2.1 Expositions à court terme

7.4.2.1.1 Épidémiologie chez des adultes

Dans une évaluation canadienne portant sur 31 patients plus âgés (âgés de 50 à 85 ans) vivant à Montréal et souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC), Goldberg *et al.* (2008) ont examiné si la saturation en oxygène et la fréquence du pouls étaient liées à une pollution atmosphérique. Les chercheurs ont mesuré la saturation en oxygène, la fréquence du pouls, le poids et la température des patients au cours d'une période de deux mois. Les sujets ont consigné leurs mesures quotidiennes chaque matin. Le dioxyde de soufre était étroitement lié à une baisse de la saturation en oxygène (décalage de 1 jour et moyenne sur 3 jours) et à une augmentation de la fréquence du pouls (décalage de 1 jour et moyenne sur 3 jours) accompagnées de l'augmentation d'un intervalle interquartile de 3,28 ppb (8,6 $\mu g/m^3$). Après avoir tenu compte des effets des conditions météorologiques, les effets de l'augmentation d'un intervalle interquartile de 3,28 ppb du SO_2 sur la saturation en oxygène et sur la fréquence du pouls sont demeurés inchangés, bien que leur importance n'ait persisté qu'après un décalage de 1 jour. Les co-polluants CO, $PM_{2,5}$, NO_2 et O_3 ont été évalués et on a constaté qu'ils n'avaient pas d'effet sur la saturation en oxygène ou sur la fréquence du pouls. Aucune analyse multi-polluants n'a été effectuée.

Wellenius *et al.* (2007) ont mesuré les concentrations de peptides natriurétiques de type B (BNP) en circulation chez 28 patients à Boston (Massachussetts) âgés de 33 à 88 ans souffrant d'une ICC et d'une altération de la fonction systolique. Le BNP est produit principalement par des ventricules du cœur à la suite d'une augmentation de la contraction de la paroi et sert d'indicateur de l'ICC. L'étude n'a pas signalé de lien étroit entre le SO_2 (moyenne sur 24 h de 4,8 ppb) et les concentrations de BNP à n'importe quel décalage examiné (décalage de 0 jour, décalage de 1 jour à 3 jours). Les auteurs ont conclu que la variabilité interpersonnelle des concentrations de BNP dans cette population rend ce biomarqueur relativement inutile pour l'l'évaluation de l'effet de la pollution atmosphérique sur la santé (Wellenius et al., 2007).

Dans une étude coréenne transversale, Choi *et al.* (2007) ont examiné la relation entre l'exposition à la pollution atmosphérique et la pression artérielle chez 10 459 adultes en bonne santé de 2001 à 2003. La concentration moyenne signalée sur 24 h de SO_2 était de 5,1 ppb

durant les mois chauds (de juillet à septembre) et de 6,9 ppb pendant les mois froids (d'octobre à décembre). La variation de la concentration de SO_2 selon la saison ne différait pas de façon significative. Le modèle ajusté tenait compte de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle, du niveau de cholestérol, des facteurs diabétiques, du tabagisme, de la consommation d'alcool, ainsi que de la température, de l'humidité relative et de la pression atmosphérique. Les résultats du modèle ajusté ont indiqué qu'il existait des corrélations faibles significatives entre le SO_2 et les variations de pression artérielle. Plus précisément, durant la saison chaude, l'exposition au SO_2 était faiblement liée à la tension artérielle diastolique à 1 jour de décalage. Pendant la saison froide, l'exposition au SO_2 était faiblement liée à la tension artérielle systolique à un décalage de 1 jour et à la tension artérielle diastolique à un décalage de 2 jours. Les auteurs ont également indiqué que les concentrations de PM_{10} et de NO_2 étaient liées à des mesures de la pression artérielle durant les mois chauds uniquement, tandis que les concentrations d'O_3 étaient liées à ces mesures dans un climat froid. Aucune analyse multi-polluants n'a été effectuée.

Briet *et al.* (2007) ont étudié l'incidence des polluants atmosphériques sur la fonction endothéliale chez 40 hommes blancs en bonne santé à Paris (France). Ils se sont concentrés sur l'effet des polluants atmosphériques sur la dilatation dépendante du flux sanguin qui est une mesure de la régulation dépendante de l'endothélium du tonus vasculaire dans des sites spécifiques du système circulatoire. Plus précisément, la dilatation dépendante du flux sanguin survient lorsque le vaisseau sanguin se dilate en réaction à une augmentation du débit sanguin (Kelm, 2002). Les sujets de l'équipe de Briet ont été étudiés deux fois, à deux semaines d'intervalle. La concentration moyenne sur 5 jours de SO_2 était de 4,58 ppb (12 $\mu g/m^3$). Les chercheurs ont tenu compte des concentrations de sodium et de potassium dans l'alimentation, des génotypes sensibles et autres paramètres liés aux sujets. Pour tous les polluants atmosphériques évalués, une augmentation de la concentration des polluants était liée à une diminution de la fonction endothéliale, mais les liens les plus étroits concernaient le SO_2. Les chercheurs ont constaté que la dilatation dépendante du flux sanguin était négativement liée aux concentrations moyennes de SO_2 à un décalage de 0 jour. Les co-polluants (NO et CO) n'étaient pas bien liés aux effets du SO_2. À un décalage de 0 jour, le SO_2 représentait 23 % de la variance de la dilatation dépendante du flux sanguin (Briet et al., 2007). Dans leur analyse à multivariable, les auteurs ont indiqué que les fluctuations de la concentration de SO_2 expliquaient 10 % de l'écart d'amplitude de la dilatation dépendante du flux sanguin (des diminutions significatives du pourcentage interquartile d'environ 2 % ont été révélées). Les corrélations initiales étaient appuyées dans leur analyse de la fluctuation de la concentration de SO_2 après un intervalle de deux semaines, où une augmentation de la concentration de SO_2 représentait 19 % de la variance de la fonction endothéliale. Ces résultats combinés ont révélé que le SO_2 était lié à une diminution de la dilatation dépendante du flux sanguin chez des humains en bonne santé, probablement en raison de changements touchant la fonction endothéliale plutôt que d'un effet sur la relaxation des muscles lisses. Aucune corrélation n'a été constatée pour le SO_2 et l'hyperémie réactive des petites artères ou le rapport du flux moyen hyperémique sur le flux moyen ischémique. On a constaté que les PM_{10}, $PM_{2,5}$ et le NO_2 étaient liés de façon significative et positive à l'hyperémie réactive.

Anderson *et al.* (2010) ont effectué une étude par panel à Londres (Angleterre) sur 705 patients âgés de 56 à 71 ans auxquels on avait implanté un DCI afin de traiter la tachycardie. Les auteurs ont examiné les effets des polluants atmosphériques (SO_2, SO_4^{2-}, PM_{10}, $PM_{2,5}$ et O_3) sur la tachycardie seulement lorsque le DCI était activé (traitement administré) et ont effectué

des analyses statistiques équivalant à une évaluation en chassé-croisé à strate fixe. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 1,03 ppb (2,71 $\mu g/m^3$) (intervalle interquartile de 0,76 [2 $\mu g/m^3$]). Une augmentation importante, mais non statistiquement significative, des rapports des cotes a été signalée pour l'activation du DCI ainsi qu'une augmentation de 3,82 ppb (10 $\mu g/m^3$) de la concentration de SO_2 à un décalage de 0 à 1 jour et à un décalage de 0 jour à 5 jours. Le dioxyde de soufre n'était pas étroitement lié à d'autres polluants. Il convient de noter que, dans cette étude, la particule SO_4^{2-} était le seul polluant significativement lié à l'activation du DCI au cours des périodes analysées.

Pour résumer, des études récentes révèlent une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence du pouls ainsi qu'une diminution de la saturation en oxygène et de la dilatation dépendante du flux sanguin qui sont liées à une augmentation des concentrations de SO_2. Dans plusieurs des études menées, la modélisation à polluants multiples n'a pas été effectuée. Aucun liensignificatif n'a été observé entre les concentrations de SO_2 et la tachycardie, chez des patients ayant un défibrillateur, ou l'hyperémie réactive des petites artères, chez des personnes en bonne santé.

7.4.2.1.2 Visites à l'hôpital et problèmes cardiaques

Stieb *et al.* (2009), dans le cadre d'une étude multi-villes, ont étudié les liens entre les visites au service d'urgence pour des problèmes cardiaques (angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, dysrythmie ou trouble de la conduction) et la pollution atmosphérique. Les polluants évalués étaient le CO, le NO_2, l'O_3, les PM_{10}, $PM_{2,5}$ et le SO_2 dans les modèles à un seul polluant. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 dans les sept villes canadiennes étudiées variait de 2,6 à 10 ppb. Les chercheurs ont constaté que les visites au service d'urgence pour une angine de poitrine et un infarctus du myocarde avaient considérablement augmenté (2,1 %) avec chaque augmentation de 5,1 ppb de la concentration de SO_2 (un décalage de 1 jour). Un lien négatif entre le SO_2 et l'arythmie cardiaque (-2,6 %) était observé à un décalage de 2 jours. Aucune tendance ou association n'ont été relevées en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque et l'exposition au SO_2. Parmi les autres polluants évalués, une augmentation des angines de poitrine et des infarctus du myocarde a été observée pour le CO (2,1 % à un décalage de 0 jour) et pour le NO_2 (2,6 % à un décalage de 0 jour; 2,7 % à un décalage de 1 jour). En revanche, l'O_3 était associé négativement à ce paramètre (-3 % à un décalage de 1 jour). L'ozone était aussi lié à une augmentation des visites pour troubles respiratoires dues à de l'asthme (3,2 % à un décalage de 2 jours). Les associations avec les MPOC étaient significativement négatives pour le CO (-3,3 % à un jour de décalage) et le NO_2 (-3/4 % à un jour de décalage). Des liens significativement positifs entre l'insuffisance cardiaque et tous les polluants, à l'exception du SO_2, ont été observés (Stieb et al., 2009).

Dans une étude en chassé-croisé basée à Taipei (Taïwan), Yang (2008) a évalué le lien entre les concentrations de polluants atmosphériques et l'hospitalisation pour une ICC de 1996 à 2004. La concentration ambiante moyenne de SO_2 était de 4,27 ppb. Les auteurs ont indiqué que l'exposition au SO_2 n'influençait pas les admissions à l'hôpital selon les modèles à un seul polluant ou à polluants multiples durant des journées chaudes ou froides (< 20 °C). Des liens significatifs ont toutefois été signalés entre d'autres polluants évalués (PM_{10}, NO_2, CO et O_3) et l'ICC durant des journées chaudes, dans des modèles à un seul polluant et à polluants multiples (Yang, 2008).

Une analyse en séries chronologiques menée à Taipei (Taïwan) n'a pas permis d'établir un lien entre les admissions à l'hôpital pour une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire et l'exposition au SO_2 durant les années 1995 à 2002, au cours desquelles les concentrations de SO_2 ont varié de 0,2 à 26,9 ppb (Bell *et al.*, 2008a),

Une analyse en séries chronologiques menée à São Paulo (Brésil) (Santos et al., 2008) a indiqué un lien entre les concentrations quotidiennes de SO_2 de 1998 à 1999 et les augmentations non significatives de visites au service d'urgence pour une arythmie cardiaque à un décalage de 0 jour, jusqu'à un décalage de 6 jours. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 5,74 ppb (15,05 $\mu g/m^3$). Des corrélations fortes et significatives ont été signalées pour le SO_2 et les co-polluants CO, NO_2 et l'O_3.

Dans une étude récente en chassé-croisé stratifiée dans le temps, Rich *et al.* (2010) ont déterminé si les infarctus du myocarde transmuraux et non transmuraux étaient liés à une exposition aiguë au SO_2. L'enquête d'une durée de deux ans portait sur des résidents du New Jersey (États-Unis) âgés d'au moins 18 ans qui avaient été admis à l'hôpital pour un premier infarctus du myocarde. L'intervalle interquartile signalé de la concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 4,1 ppb. On a constaté que les infarctus du myocarde transmuraux n'étaient pas étroitement liés à une augmentation de 4,1 ppb de la concentration moyenne de SO_2 à un jour de décalage dans les modèles à un seul et à deux polluants avec les $PM_{2,5}$ (Rich et al., 2010).

À la même concentration d'exposition au SO_2 (moyenne sur 24 h = 4,36 ppb), une étude récente en chassé-croisé menée à Taïwan (Hsieh et al., 2010) a constaté que le SO_2 n'était pas significativement lié à une augmentation des admissions à l'hôpital pour un infarctus du myocarde de 1996 à 2006 pendant des journées chaudes ou froides, une journée froide correspondant à une température inférieure à 23 °C. Des liens étroits ont toutefois été signalés entre d'autres polluants évalués (PM_{10}, NO_2, CO et O_3) et les infarctus du myocarde durant des journées chaudes. De plus, des modèles à polluants multiples avec le NO_2 et l'O_3 ont montré des effets significatifs liés aux autres polluants durant les journées chaudes (Hsieh et al., 2010).

Silverman *et al.* (2010), dans une étude portant sur les habitants de la ville de New York (New York) n'ont pas signalé de lien étroit, comme le RR, entre le SO_2 (concentration moyenne sur 24 h de SO_2 de 6,3 ppb) et les admissions à l'hôpital dues à un arrêt cardiaque au cours de la période 2002-2006.

De même, une étude australienne (Dennekamp et al., 2010) a examiné l'incidence d'arrêts cardiaques hors hôpital de 2003 à 2006. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 5,1 ppb. Il n'existait pas de variation significative en pourcentage des arrêts cardiaques correspondant à l'augmentation de 0,76 ppb d'un intervalle interquartile de la concentration de SO_2.

À l'aide d'une analyse en séries chronologiques, Pereira Filho *et al.* (2008) ont examiné le risque de visites au service d'urgence pour troubles cardiovasculaires (comme l'hypertension et la cardiopathie ischémique) chez les patients atteints d'un diabète de type II exposés à la pollution atmosphérique au Brésil. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 5,27 ppb (13,8 $\mu g/m^3$), avec un intervalle interquartile de 3,06 ppb (8,02 $\mu g/m^3$). Les auteurs, dans leur analyse de régression, ont rapporté une corrélation significative faible entre le SO_2 et les visites au service d'urgence pour une MCV chez les personnes atteintes d'un diabète à un décalage de 1 jour et correspondant à des moyennes mobiles sur 2 et 3 jours avec l'augmentation d'un

intervalle interquartile de 8,02 $\mu g/m^3$ du SO_2. Une tendance similaire a été constatée chez les sujets témoins non diabétiques, avec une corrélation significative faible entre l'exposition au SO_2 à un décalage de 0 jour et pour toutes les moyennes mobiles (sur 2, 3 et 4 jours). Cependant, le SO_2 étaitsignificativement lié à tous les autres co-polluants examinés (O_3, NO_2, CO et PM_{10}) (Pereira Filho et al., 2008).

Dans une étude basée à Edmonton (Alberta), Szyszkowicz (2008) a évalué 10 881 visites au service d'urgence pour un accident ischémique cérébral aigu par rapport à la pollution atmosphérique de 1992 à 2002. La concentration moyenne quotidienne de SO_2 était de 2,6 ppb, avec un intervalle interquartile de 2,3 ppb. Les auteurs ont signalé une variation en pourcentage accrue du RR relatif aux visites au service d'urgence dues à un accident vasculaire cérébral lié à l'augmentation d'un intervalle interquartile de la concentration de SO_2. Ces résultats étaient liés à l'âge. Chez les personnes âgées de 20 à 64 ans, une augmentation de 10,3 % du risque a été observée durant les saisons froides, à un décalage de 1 jour. Chez les personnes âgées de 65 à 100 ans, une augmentation de 4,4 % du risque a été constatée pendant les mois froids (décalage de 1 jour), accompagnée d'une augmentation de 6 % lorsque les résultats relatifs aux femmes étaient stratifiés au cours de la même période de décalage. De même, une augmentation de 4,6 % des accidents vasculaires cérébraux a été déclarée concernant les femmes âgées d'au moins 65 ans, peu importe la saison, à un décalage de 1 jour. Chez les hommes âgés de plus de 65 ans, une augmentation de 9,1 % du risque d'accident vasculaire cérébral a été signalée durant les mois chauds uniquement (Szyszkowicz, 2008). Dans d'autres analyses des polluants, on a constaté que le NO_2 et l'O_3 (mais pas le CO) augmentaient les visites à l'hôpital à l'instar du SO_2 ou de manière plus importante. Des analyses multi-polluants n'ont pas été effectuées.

En revanche, dans le cadre de l'étude intitulée Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA), Wong *et al.* (2010a) ont évalué l'effet de l'exposition au SO_2 sur les admissions à l'hôpital pour une MCV à Hong Kong. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 était de 6,8 ppb. Les chercheurs ont indiqué que le pourcentage de l'excès du risqued'admissions pour cardiopathie augmentait à tous les âges (0,98 %), en particulier chez les personnes âgées d'au moins 65 ans (1,25 %), et augmentait aussi pour les admissions dues à une cardiopathie ischémique (0,93 %) avec chaque augmentation de 3,82 ppb (10 $\mu g/m^3$) de SO_2 (se reporter au tableau 18 dans la référence). Le pourcentage du risque en excès n'était pas significatif pour un accident vasculaire cérébral. La grippe n'a pas eu d'influence sur ces associations. Pour obtenir des renseignements sur d'autres polluants examinés dans le présent document, veuillez consulter le document original (Wong et al., 2010a) qui fournit une analyse détaillée.

Dans une étude en séries chronologiques, Dales *et al.* (2010) ont évalué le lien entre la pollution atmosphérique et la thrombo-embolie veineuse (p. ex, thrombose veineuse, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) dans la population générale chilienne entre 2001 et 2005. Les concentrations moyennes quotidiennes sur 24 h de SO_2 dans l'air ambiant variaient de 5,76 à 11,32 ppb et les auteurs ont évalués les effets en se basant sur l'augmentation régionale d'intervalles interquartiles. En utilisant des estimations regroupées, les résultats des modèles à un seul polluant ont révélé une augmentation significative du RR de thrombose veineuse (1,06) et d'embolie pulmonaire (1,05) pour chaque augmentation de 5,85 ppb de la concentration de SO_2. Les estimations regroupées d'autres polluants évalués (O_3, $PM_{2,5}$ et NO_2) ont abouti à des rapports des cotes similaires d'hospitalisation due à des maladies veineuses (fourchette : 1,05 à 1,08) et à une embolie pulmonaire (fourchette : 1,05 à 1,10).

Dans des analyses multi-polluants, les RR de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire provenant d'une exposition au SO_2 ont diminué pour atteindre 1,01 et 1,02, respectivement. Les valeurs du RR relatives aux personnes de plus de 64 ans étaient plus élevées que celles des personnes de moins de 64 ans (Dales et al., 2010).

Ito *et al.* (2011) ont évalué le risque de visite au service d'urgence et d'hospitalisation pour troubles cardiovasculaires concernant la ville de New York (New York), de 2000 à 2006. Les corrélations croisées et les modèles en séries chronologiques de Poisson ont évalué les effets de la mortalité d'origine cardiovasculaire, y compris l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, la cardiopathie ischémique, la dysrythmie, l'insuffisance cardiaque et l'accident vasculaire cérébral chez des personnes âgées de plus de 40 ans. Les concentrations moyennes signalées sur 24 h de SO_2 étaient de 7,4 ppb (moyenne annuelle), de 3,9 ppb (moyenne estivale) et de 10,8 ppb (moyenne hivernale). Les co-polluants suivants ont été évalués : $PM_{2,5}$, CO, carbone élémentaire et organique, SO_4^{2-}, NO_2, NO_3 et divers métaux. Les données ont été ajustées pour tenir compte des tendances temporelles, du jour de la semaine, de l'analyse du jour même et des effets retardés de la température. Les résultats ont indiqué qu'il y avait une augmentation d'environ 1,2 % de l'excès de risque concernant l'exposition au SO_2 et l'hospitalisation due à une MCV à un décalage de 0 jour. Ces tendances ont été représentées par des chiffres et ont révélé un risque en excès d'environ 1,2 % pour l'analyse durant la saison froide et l'analyse annuelle avec chaque augmentation d'un intervalle interquartile de 6 ppb du SO_2. On a indiqué un risque en excès d'environ 2 % pour la saison chaude. Les résultats étaient variables concernant les autres polluants. Cependant, les $PM_{2,5}$ et le NO_2 ont présenté une augmentation significative et constante du pourcentage des risques en excès d'hospitalisation cardiovasculaire au cours de l'année complète et lorsque les résultats étaient classés selon la saison, notamment pendant la saison chaude. Le carbone organique et élémentaire présentait une augmentation du pourcentage des risques en excès à un décalage de 0 jour dans toutes les évaluations et le SO_4 révélait une tendance similaire. Cependant, elle n'était pas toujours significative (Ito et al., 2011).

Dans une évaluation des visites au service d'urgence pour une MCV, une étude en chassé-croisé stratifiée dans le temps a été entreprise à Beijing (Chine) de 2004 à 2006 (Guo et al., 2009). La concentration moyenne de SO_2 était de 18,82 ppb (49,32 $\mu g/m^3$). Les co-polluants suivants ont été examinés dans le cadre d'analyses multi-polluants des effets : $PM_{2,5}$ et NO_2. Une analyse de corrélation de Pearson a montré que le SO_2 était significativement et positivement lié au NO_2 et $PM_{2,5}$, mais qu'il était négativement lié aux mesures de la température et de l'humidité relative. Les résultats ont révélé que dans des analyses à un seul polluant, le SO_2 était significativement lié aux visites au service d'urgence et à l'hôpital à des décalages de 0 jour, de 1 jour et de 2 jours (rapports des cotes : 1,014, 1,012 et 1,011, respectivement). Les autres polluants évalués, à savoir les $PM_{2,5}$ et le NO_2, étaient uniquement liés à des visites au service d'urgence, à un décalage de 0 jour (rapports des cotes : 1,005 et 1,014, respectivement). Dans les analyses multi-polluants, le SO_2 était significativement lié à des visites au service d'urgence pour une MCV (rapport des cotes : 1,013) avec le NO_2 (mais pas avec les $PM_{2,5}$ ou les deux co-polluants) (Guo et al., 2009).

À Shanghai (Chine), des liens entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant au cours des années 2005–2007 et les admissions à l'hôpital pour toutes causes confondues et pour une MCV ont été déterminés à un décalage de 5 jours dans des modèles à un seul polluant, dans une étude en séries chronologiques. Les concentrations de SO_2 durant l'étude variaient de 8 à

235 μg/m^3. Des liens ont aussi été constatés pour les autres polluants examinés (NO_2, PM_{10}). Dans les modèles à polluants multiples, l'association avec le SO_2 a été préservée après correction pour tenir compte des PM_{10}, mais elle est devenue non significative après correction des données en fonction de la présence du NO_2 (Chen *et al.*, 2010).

En résumé, bien que plusieurs études récentes révèlent que l'augmentation des visites au service d'urgence pour une MCV est associée à une augmentation des concentrations de SO_2, des résultats variables (une association positive ou nulle avec une augmentation des concentrations de SO_2) ont été déterminés concernant des sous-ensembles spécifiques des MCV (p. ex., infarctus du myocarde) ou l'accident vasculaire cérébral. À noter que dans la majorité des études, d'autres co-polluants ont affiché des associations similaires ou plus marquées.

7.4.2.2 Expositions à long terme

Pour étudier les effets de la pollution atmosphérique à long terme sur les variations de la pression artérielle, des lipides sanguins, de la glycémie et des biomarqueurs sanguins d'inflammation (p. ex., concentration d'interleukines-6 et de neutrophiles), Chuang *et al.* (2011) ont effectué une analyse secondaire des données obtenues à partir de l'étude Social Environment and Biomarkers of Aging Study (SEBAS) menée à Taïwan, en utilisant les méthodes statistiques du modèle MAG. La concentration moyenne annuelle de SO_2 était de 4,94 ppb. Les auteurs ont indiqué qu'il n'y avait aucun lien entre l'exposition au SO_2 et les paramètres mesurés pour chaque augmentation d'un intervalle interquartile de 3,18 ppb des concentrations annuelles de SO_2 dans l'air ambiant. D'autres polluants évalués (PM_{10}, $PM_{2,5}$, O_3, NO_2 et CO) ont révélé des associations positives avec la plupart des paramètres étudiés.

Dans une étude de cohorte évaluant le lien entre la pollution atmosphérique et des lésions vasculaires précoces, Lenters *et al.* (2010) ont examiné 750 adultes qui participaient à l'étude Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA). Les données sur l'exposition pour l'année 2000 ont été estimées à partir de modèles de régression d'utilisation des terres et ont été liées aux emplacements des participants, aux Pays-Bas. Les résultats de l'épaisseur intima-média de l'artère carotide, de la vitesse de l'onde de pouls aortique (mesure de la rigidité artérielle systémique) et de l'indice d'augmentation (mesure de substitution de la rigidité artérielle systémique) ont été évalués. La concentration moyenne de SO_2 était de 1,30 ppb (3,4 μg/m^3). Seul l'effet de la vitesse de l'onde de pouls avait augmenté de façon significative, avec un changement de 5,26 % pour chaque augmentation de 1,91 ppb (5 μg/m^3) de la concentration de SO_2. Aucun lien n'a été signalé entre le SO_2, l'épaisseur intima-média de l'artère carotide et l'indice d'augmentation.

Pour résumer, des études récentes sur les expositions à long terme au SO_2 ont relevé une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls aortique associée à une augmentation des concentrations de SO_2. Aucune association n'a été observée avec la pression artérielle, les lipides sanguins, la glycémie, les biomarqueurs d'inflammation, l'épaisseur intima-média de l'artère carotide ou l'indice d'augmentation.

7.5 Mortalité

7.5.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis

7.5.1.1 Expositions à court terme

L'EPA des États-Unis (2008) a conclu que les données épidémiologiques sur les effets de l'exposition à court terme au SO_2 sur la mortalité non accidentelle, toutes causes confondues, et sur la mortalité cardiopulmonaire sont évocatrices d'un lien de causalité à des concentrations ambiantes. Des liens toujours positifs ont été signalés entre le SO_2 et la mortalité dans la documentation épidémiologique. Cependant, les liens observés n'étaient pas assez solides pour être conservés après correction pour tenir compte de co-polluants.

L'évaluation de l'EPA des États-Unis a mentionné des estimations du risque de mortalité toutes causes confondues après une exposition au SO_2, dans des modèles à un seul polluant provenant d'études multi-villes et de méta-analyses, qui variaient de 0,6 % (dans l'étude National Morbidity Mortality Air Pollution Study [NMMAPS]) à 4,1 % (dans l'étude italienne portant sur huit villes) par augmentation de 10 ppb de la concentration moyenne sur 24 h de SO_2 (US EPA, 2008). Compte tenu de l'intervalle de confiance large dans l'étude italienne, l'EPA des États-Unis a indiqué qu'une fourchette plus fiable pourrait représenter 0,6 % à 2 %. Les estimations des effets du SO_2 dans l'étude NMMAPS (Samet et al., 2000; Dominici et al., 2003) et dans une étude canadienne portant sur 12 villes (Burnett et al., 2004) sont assez comparables (0,6 % et 0,7 %, respectivement), malgré des différences relatives dans l'approche de modélisation. Une importante hétérogénéité des estimations existait dans les études multi-villes et les méta-analyses. Elle était attribuée à plusieurs facteurs, dont des différences dans les spécifications des modèles, la durée moyenne/de décalage, les concentrations de SO_2 et les facteurs modifiant les effets (US EPA, 2008). Les estimations des effets concernant des catégories de mortalité plus particulières pourraient être plus élevées. Seule l'étude APHEA (Air Pollution and Health: A European Approach) a examiné les sources possibles d'hétérogénéité concernant la mortalité liée au SO_2 (Katsouyanni et al., 1997; Samoli et al., 2003). La seule variable qui pouvait expliquer l'hétérogénéité des estimations des effets propres aux villes concernant le SO_2 était la différence géographique (villes d'Europe occidentale par rapport aux villes d'Europe orientale), mais même après avoir tenu compte de la géographie, l'hétérogénéité des estimations des effets du SO_2 étaient toujours présentes pour les villes occidentales. L'étude d'intervention provenant de Hong Kong (Hedley et al., 2002) appuyait l'idée selon laquelle une diminution des concentrations de SO_2 entraînait une réduction du nombre de décès, mais cette étude n'excluait pas la possibilité que l'agent responsable soit autre chose que le SO_2, associée à des sources de SO_2.

7.5.1.2 Expositions à long terme

L'EPA des États-Unis (2008) a conclu que les données épidémiologiques disponibles concernant les effets sur la mortalité d'une exposition à long-terme au SO_2 sont inadéquates pour conclure à un lien de causalité à l'heure actuelle. Comme avec les évaluations précédentes de l'EPA des États-Unis, un lien peut être établi entre l'exposition à long terme au SO_2 et la mortalité (p. ex. Imai et al., 1986), mais les préoccupations subsistent quant à la question cherchant à savoir si le lien observé était dû au SO_2 seul. Dans des études de cohortes longitudinales plus récentes, les résultats de deux études épidémiologiques américaines (Dockery et al., 1993; Krewski et al., 2000) ont révélé un lien entre les expositions

à long terme au SO_2 ou la pollution par les matières en suspension contenant du soufre et la mortalité. Plus précisément, l'étude menée par Krewski *et al.* (2000) a révélé une augmentation du RR de 1,05 concernant la mortalité totale et la mortalité causée par des événements cardiopulmonaires avec chaque hausse de 5 ppb de la concentration de SO_2. Cependant, ils ont indiqué que l'ensemble de données était hautement corrélé avec les co-polluants $PM_{2,5}$, SO_4^{2-} et NO_2. Des résultats et des facteurs de confusion similaires ont été signalés dans plusieurs analyses de la cohorte de l'American Cancer Society (ACS) (Pope III et al., 1995, 2002; Jerrett et al., 2003) et dans une évaluation de cohortes plus petites effectuée par Elliott *et al.* (2007) en Grande-Bretagne. Dans de nouvelles analyses de l'ACS, on a signalé que le SO_2 entraînait une augmentation du RR de 1,06 par augmentation de 5 ppb de la concentration moyenne annuelle de SO_2 (les concentrations moyennes signalées de SO_2 variaient de 7,18 à 11,24 ppb) (Jerrett et al., 2003). Pour gérer l'influence des profils spatiaux qui pourraient entraver les liens entre le SO_2 et la mortalité, Krewski *et al.* (2000) ont effectué une modélisation de régression en deux étapes qui a permis de constater que le lien entre le SO_2 et la mortalité était persistant (mais réduite) après correction pour tenir compte du SO_4^{2-}, des $PM_{2,5}$ et d'autres variables. L'EPA des États-Unis (2008) a laissé entendre qu'étant donné que les estimations des effets du SO_2 étaient pour la plupart peu sensibles à la correction en fonction d'une corrélation spatiale, le lien entre le SO_2 et la mortalité pourrait être entravé par des PM, mais que les liens ne pouvaient pas provenir des $PM_{2,5}$ ou du SO_4^{2-} seuls.

Plusieurs autres études de cohortes américaines et européennes n'ont pas observé de lien entre les expositions au SO_2 et la mortalité (Abbey et al., 1999; Lipfert et al., 2000, 2006a, 2006b; Nafstad et al., 2004; Filleul et al., 2005). Par contre, elles ont signalé que la densité de la circulation était l'indicateur de mortalité le plus significatif (Nafstad et al., 2004; Lipfert et al., 2006a, 2006b). Le manque d'uniformité dans l'ensemble des études, l'incapacité à distinguer les facteurs de confusion potentiels en fonction des co-polluants et les incertitudes en ce qui concerne l'échelle géographique d'analyse limitent l'interprétation d'un lien de causalité.

Les données représentant les estimations du RR de mortalité toutes causes confondues associées à une exposition à long terme au SO_2 provenant d'études de cohortes américaines et européennes ont montré que la fourchette globale des RR allait de 0,97 à 1,07 par augmentation de 5 ppb de la concentration moyenne annuelle (ou d'une période plus longue) de SO_2. Les analyses des données de cohorte de l'étude Harvard Six Cities (Dockery *et al*., 1993) et de l'ACS (Krewski et al., 2000) ont observé une augmentation des RR (fourchette : 1,02 à 1,07) pour chaque augmentation de 5 ppb de la concentration de SO_2. Ces données montrent des risques de mortalité légèrement élevés après des expositions à long terme au SO_2. Le niveau d'instruction semble être un modificateur important des effets de la pollution atmosphérique dans les deux études. Les données de l'étude Havard Six Cities (Dockery *et al.*, 1993) comportent un nombre réduit d'estimations d'exposition, mais les villes de l'étude ont été soigneusement sélectionnées pour représenter une fourchette des expositions aux polluants atmosphériques. À l'inverse, la cohorte de l'ACS (Pope III et al., 1995, 2002; Jerrett et al., 2003) comprenait beaucoup plus de sujets, mais la population évaluée avait un niveau d'instruction plus élevé que celui qui est représentatif de la population américaine. Par conséquent, l'estimation générale des effets concernant la cohorte de l'ACS pourrait sous-estimer le RR concernant plus spécifiquement la population générale. Plusieurs autres études américaines et européennes n'ont pas observé de lien entre l'exposition à long terme au SO_2 et la mortalité.

Outre le niveau d'instruction, l'échelle géographique d'analyse semble influencer les estimations des effets du SO_2 et l'erreur d'exposition. Dans une nouvelle analyse des données de l'ACS, l'analyse à l'échelle de comtésa révélé une estimation des effets du SO_2 plus faible que l'analyse statistique métropolitaine à l'échelle de la région (Krewski et al., 2000). En ce qui concerne le SO_4^{2-}, le produit de dégradation du SO_2 dans l'environnement, la tendance inverse a été observée. Par conséquent, l'EPA des États-Unis (2008) a conclu quel'influence de l'échelle géographique d'analyse pourrait dépendre de la distribution spatiale des polluants atmosphériques. Une analyse transversale effectuée en Grande-Bretagne à l'aide de circonscriptions électorales de petite taille a observé une estimation des effets similaire à l'extrémité inférieure de la fourchette des estimations des effets pour la mortalité toutes causes confondues provenant d'études de cohortes américaines (Elliott et al., 2007). Malheureusement, il n'était pas évident de savoir si les estimations des effets de cette étude transversale étaient directement comparables à celles des études de cohortes.

Un autre problème important qui a contribué à la détermination non-causale par l'EPA des États-Unis était que les études de cohortes longitudinales n'ont pas pu résoudre la possibilité d'entrave ou d'interaction entre les indices des matières particulaires et le SO_2. Par conséquent, ces interactions n'ont pas pu être écartées.

7.5.2 Évaluation de la mortalité provenant d'une exposition au SO_2 : 2007 à 2011

La documentation épidémiologique présentée dans lasection suivante fournit une brève description de la conception, de l'emplacement et des paramètres examinés des études. Les effets dus aux co-polluants et les analyses multi-polluants sont signalés brièvement et uniquement dans les cas où ils ont été évalués par les auteurs de l'étude.

7.5.2.1 Exposition à court terme

Plusieurs études épidémiologiques évaluant le lien entre le SO_2 et la mortalité ont été publiées de 2007 à 2011. Toutes les études présentées sont des études épidémiologiques en séries chronologiques, à l'exception de deux méta-analyses en séries chronologiques (études PAPA). La présente section mettra l'accent sur les résultats de la mortalité toutes causes confondues, plus précisément de la mortalité d'origine respiratoire et de la mortalité d'origine cardiovasculaire. Si d'autres paramètres de mortalité importants ont été relevés dans les études, ils seront mentionnés à des fins d'information.

Une étude américaine a été mise en évidence : Ito *et al.* (2011) ont évalué les données concernant la mortalité de la population de la ville de New York (New York), de 2000 à 2006. Les corrélations croisées et les modèles en séries chronologiques de Poisson ont évalué les effets de la mortalité d'origine cardiovasculaire, y compris l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, la cardiopathie ischémique, la dysrythmie, l'insuffisance cardiaque et l'accident vasculaire cérébral chez des personnes âgées de plus de 40 ans. La concentration moyenne signalée sur 24 h de SO_2 était de 7,4 ppb (moyenne annuelle), de 3,9 ppb (moyenne estivale) et de 10,8 ppb (moyenne hivernale). Les co-polluants $PM_{2,5}$, CO, le carbone élémentaire et organique, le SO_4^{2-}, le NO_2, le NO_3 et divers métaux ont été évalués. Les données ajustées pour tenir compte des tendances temporelles, du jour de la semaine, de l'analyse du jour même et des effets retardés de la température ont montré que le pourcentage du risque en excès concernant les expositions au SO_2 n'avait pas augmenté. D'autres polluants ont présenté des effets variés. Les $PM_{2,5}$, en particulier, faisaient augmenter les estimations de mortalité à un

décalage de 1 jour, toutes saisons confondues, lorsque les résultats étaient classés selon la saison chaude ou froide (Ito et al., 2011).

Une étude menée par Hu *et al.* (2008) à Sydney (Australie) a évalué les effets de la température et des polluants atmosphériques sur la mortalité totale pendant l'été. Les auteurs ont constaté que le risque relatif de mortalité toutes causes confondues avait augmenté de 22,3 % avec chaque hausse de 1 ppb (0,10 pphm) de SO_2 (décalage de 0 jour). Les décalages de 1 jour, 2 et 3 jours ont été évalués à l'aide de la régression de Poisson avec le modèle MAG au cours de la période de l'étude (1996 à 2004). La concentration moyenne signalée de SO_2 (durée moyenne de 24 h) était de 1 ppb. Les co-polluants O_3, NO_2, et PM_{10} ont été évalués. Les chercheurs ont également signalé une augmentation de 7,8 % du risque de mortalité lorsque la température atteignait 32 °C et une hausse de 12,1 % lorsque la concentration moyenne quotidienne de SO_2 dépassait 3,15 ppb (0,315 pphm). Le NO_2 et l'O_3 étaient associés à une augmentation significative du RR de mortalité toutes causes confondues par augmentation unitaire à un décalage de 0 jour (Hu et al., 2008). D'autres polluants n'avaient aucun effet significatif sur ce paramètre.

On a relevé une série d'études européennes qui évaluent le risque d'exposition au SO_2 sur les estimations de mortalité. Une étude (Berglind et al., 2009) a évalué le risque de mortalité pour les survivants d'un infarctus du myocarde antérieur après une exposition au SO_2 dans cinq capitales européennes (Augsburg [Allemagne], Barcelone [Espagne], Helsinki [Finlande], Rome [Italie] et Stockholm [Suède]). La régression de Poisson et le modèle MAG ont permis de prendre en considération plusieurs périodes de décalage (décalages de 0, de 1 jour, de 2, 3 jours, de 0 à 1 jour, de 0 à 4 jours, de 0 à 14 jours) de 1992 à 2002. La concentration moyenne signalée sur 24 h de SO_2 dans les capitales variait de 1 ppb (2,61 $\mu g/m^3$, à Stockholm) à 4,20 ppb (11 $\mu g/m^3$, à Barcelone). Les co-polluants :le compte du nombre de particules, les PM_{10}, le NO_2, l'O_3 et le CO, ont été examinés. Les résultats regroupés provenant des quatre villes ont montré qu'il n'existait pas de lien précis entre le SO_2 et la mortalité quotidienne parmi les survivants d'infarctus du myocarde pour chaque hausse de 0,76 ppb de la concentration de SO_2. Il existait toutefois une tendance à une variation en pourcentage accrue des décès quotidiens à mesure que la période de décalage augmentait : décalage de 0 à 1 jour, 0,09 % (IC à 95 % : -2,23 à 2,46); décalage de 0 à 4 jours, 1,60 % (IC à 95 % : -1,28 à 4,57); décalage de 0 à 14 jours, 8,06 % (IC à 95 % : 4,38 à 11,9). Quant à d'autres polluants, l'exposition aux PM_{10} (tous les décalages évalués), au CO (décalage de 0 jour à 4 jours; décalage de 0 jour à 14 jours) et au NO_2 (décalage de 0 jour à 4 jours) était aussi associée à la mortalité, tandis qu'aucun lien entre l'exposition à l'O_3 et la mortalité n'a été trouvé (Berglind et al., 2009).

Une étude similaire concernant 14 villes dans la conurbation de Katowice (Pologne) a été entreprise de 2001 à 2002. Elle a permis de constater un lien significatif entre les expositions au SO_2 (moyenne sur 24 h : 13,44 ppb [35,2 $\mu g/m^3$]) et la mortalité toutes causes confondues ainsi que la mortalité d'origine cardiovasculaire à l'aide de modèles de régression à un seul polluant (Kowalska et al., 2007). En ce qui a trait à la mortalité toutes causes confondues, un décalage de 1 jour et la moyenne mobile sur 3 jours ont montré l'importance des coefficients de régression pour tous les groupes d'âge dans la cohorte. En ce qui concerne la mortalité d'origine cardiovasculaire, les coefficients les plus importants concernaient la sous-population de personnes âgées d'au moins 65 ans à un décalage de 1 jour et à un décalage de 1 jour à 3 jours. Aucun lien n'a été établi entre les expositions au SO_2 et la mortalité d'origine

respiratoire, peu importe le groupe d'âge ou la période. Les co-polluants PM_{10} et NO_x ont été examinés dans des analyses à un seul polluant. Les auteurs ont indiqué que les PM_{10} étaient associées à une mortalité toutes causes confondues dans tous les groupes d'âge, à un décalage de 1 jour, et chez les personnes âgées d'au moins 65 ans, à un décalage de 1 jour à 3 jours. Le NO_x était associé à une mortalité toutes causes confondues chez les sujets de moins de 65 ans, à un décalage de 1 jour et chez les sujets de plus de 65 ans, à un décalage de 1 jour à 3 jours (Kowalska et al., 2007).

Dans une analyse comparable, ilsKowalska et al. (2008) ont évalué les mêmes zones urbaines de Katowice (Pologne) en 1994–1995 par rapport à 2001–2002. Les chercheurs ont constaté que chez des personnes exposées à des concentrations moyennes plus élevées de SO_2 (moyenne sur 24 h de 21,76 ppb [57 $\mu g/m^3$]) de 1994 à 1995, des coefficients de régression plus élevés relatifs aux effets de la mortalité cardiorespiratoire et de la mortalité totale ont été observés. Il est d'autant plus intéressant de préciser toutefois, dans le cadre de cette étude, que des estimations du RR ont été fournies pour une augmentation de 3,82 ppb de SO_2 supérieure aux concentrations de base. Les auteurs ont indiqué que pour chaque hausse de la concentration de SO_2, le RR relatif à la mortalité toutes causes confondues et à la mortalité cardiorespiratoire augmentait. Ces résultats étaient plus significatifs pour la moyenne mobile sur 3 jours (mortalité totale de 1994 à 1995 = 2,3 %; 2001 à 2002 = 1,2 %; mortalité cardiorespiratoire de 1994 à 1995 = 2,4 %; 2001 à 2002 = 1,9 %) que pour la concentration sur 24 h (mortalité totale de 1994 à 1995 = 1,6 %; 2001 à 2002 = 0,5 %; mortalité cardiorespiratoire de 1994 à 1995 = 1,7 %; 2001 à 2002 = 1 %). Il convient de noter que le RR signalé concernant les paramètres de mortalité était beaucoup plus faible pour l'analyse de 2001 à 2002 que pour les données de 1994 à 1995.

Neuberger *et al.* (2007) ont indiqué qu'il n'y avait aucun lien significatif entre la mortalité et les concentrations de SO_2 dans leur évaluation des différents indices de la mortalité toutes causes confondues, cardiovasculaire et d'origine respiratoire. L'étude effectuée à Vienne (Autriche), de 2000 à 2004, a révélé une concentration moyenne sur 24 h de SO_2 de 1,91 ppb (5 $\mu g/m^3$). Les auteurs n'ont rapporté aucune preuve d'effetconfondant relié aux co-polluants, incluant les matières particulaires totales en suspension, l'O_3, le NO_2, les PM_{10} et les $PM_{2,5}$, bien que les matières particulaires totales en suspension, le NO_2, les PM_{10} et les $PM_{2,5}$ aient été associés à l'ensemble des effets liés à la mortalité.

Une évaluation des effets aigus (décalage de 0 jour) sur la mortalité d'origine cardiovasculaire après des expositions au SO_2 (moyenne sur 24 h de 5,61 ppb [14,69 $\mu g/m^3$]) à Niš (Serbie) de 2001 à 2005 (Stanković et al., 2007) a permis de découvrir que pour chaque augmentation de 3,82 ppb de concentration de SO_2, les rapports des cotes de la mortalité d'origine cardiovasculaire augmentaient, mais ces résultats n'étaient pas significatifs. Le seul co-polluant évalué était la fumée noire et elle était significativement liée au SO_2. Aucun lien n'a été trouvé entre la fumée noire et la mortalité d'origine cardiovasculaire (Stanković et al., 2007).

Une étude latino-américaine menée par Cakmak *et al.* (2011) a examiné les effets du SO_2 sur des personnes âgées vivant dans cinq villes chiliennes de 1997 à 2007. Les moyennes signalées sur 24 h variaient de 8,47 ppb (Las Condes) à 14,5 ppb (Independencia). Les résultats des risques relatifs regroupés concernant la mortalité toutes causes confondues ont révélé une augmentation du risque de 1,089 correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile du SO_2. Les intervalles interquartiles de chaque ville ont été présentés et variaient

de 5,76 ppb (à Las Condes) à 10,4 ppb (à El Bosque). Les résultats classés selon l'âge ont révélé une augmentation du risque à mesure que la population vieillissait (moins de 64 ans : RR = 1,053 [IC à 95 % : 1,029 à 1,077] à plus de 85 ans : RR = 1,089 [IC à 95 % : 1,047 à 1,133]), la différence en matière d'estimation du risque entre les personnes âgées de moins de 64 ans et celles de plus de 85 ans étant statistiquement significative. Les co-polluants CO, NO_2, O_3, PM_{10}, $PM_{2,5}$ et le carbone élémentaire et organique ont été évalués. Les estimations du risque de mortalité étaient similaires à celles du SO_2 concernant ces polluants. Les auteurs ont aussi indiqué que les indices d'un statut socioéconomique faible, notamment le niveau d'instruction et les revenus, augmentaient le risque de mortalité correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile du SO_2.

Onze études provenant de pays asiatiques, y compris des méta-analyses, ont été évaluées dans le cadre de l'étude PAPA. Seuls les résultats concernant le SO_2 seront présentés, étant donné la complexité et le volume de l'ensemble des données.

Les méta-analyses menées par Wong *et al.* (2010b) et par Kan *et al.* (2010) ont évalué le risque de hausse de la mortalité provenant de l'exposition au SO_2 à l'aide des résultats de plusieurs études en séries chronologiques asiatiques entreprises entre 1996 et 2004 dans quatre villes : Bangkok (Thaïlande), Hong Kong, Shanghai et Wuhan (Chine). Les estimations du risque de mortalité toutes causes confondues, d'origine respiratoire et cardiovasculaire ont été calculées à l'aide de modèles à effets aléatoires pondérés. Les concentrations moyennes signalées sur 24 h de SO_2 variaient de 5,04 ppb (13,2 $\mu g/m^3$, à Bangkok) à 16,79 ppb (44 $\mu g/m^3$, à Shanghai). Les co-polluants PM_{10}, NO_2 et O_3 ont été évalués. Leur méta-analyse a montré que les estimations du risque des effets aléatoires combinés, comme le risque en excès de mortalité par augmentation de 3,82 ppb (10 $\mu g/m^3$) de la concentration moyenne à un décalage de 0 à 1 jour, étaient les suivantes : mortalité toutes causes confondues, 1 %; mortalité d'origine respiratoire, 1,47 % et mortalité d'origine cardiovasculaire, 1,09 %. Aucune association significative n'a été relevée. De plus, Kan *et al.* (2008, 2010) ont évalué les effets de l'exposition au SO_2 sur la mortalité toutes causes confondues, d'origine respiratoire et d'origine cardiovasculaire dans le cadre d'une étude en séries chronologiques effectuées de 2001 à 2004 à Shanghai (Chine). L'analyse de Poisson à l'aide du modèle MLG, à un décalage de 0 à 1 jour, a permis de constater que la variation en pourcentage de la mortalité, après une augmentation de 3,82 de l'exposition, entraînait des résultats non significatifs concernant la mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire et d'origine respiratoire, cette dernière étant la seule à révéler une tendance générale à une incidence accrue (1,37 %). La stratification par sous-catégoriespécifique de mortalité a permis de constater qu'une augmentation de 3,82 ppb de SO_2 était associée à une augmentation des estimations de la mortalité causée par une cardiopathie (1,31 %), une MPOC (1,24%) et une infection respiratoire aiguë (2,99 %). Les estimations des risques ajustées pour tenir compte des PM_{10} ont révélé des effets significatifs du SO_2 sur la mortalité quotidienne après une augmentation de 3,82 ppb de l'exposition. L'ajustement pour tenir compte du sexe et de l'âge a entraîné une sensibilité accrue aux effets de l'exposition au SO_2 chez les femmes et les personnes âgées de 5 à 44 ans, bien que les valeurs aient révélé une variation considérable.

Une analyse détaillée supplémentaire de l'étude PAPA effectuée par Qian *et al.* (2010) à Wuhan (Chine) a évalué les effets de la mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire et d'origine respiratoire après des expositions aux concentrations moyennes (moyenne sur 24 h) de SO_2 de 14,96 ppb (39,2 $\mu g/m^3$) de 2001 à 2004. Les décalages de

0 jour, de 1 jour, de 0 à 1 jour et de 0 à 4 jours ont été pris en considération avec les co-polluants O_3, NO_2 et PM_{10}. Des associations statistiquement significatives, présentées comme une variation en pourcentage, ont été constatées avec les paramètres toutes causes confondues (1,20 %), d'origine cardiovasculaire (1,47 %) et d'origine respiratoire (2,10 %) après une augmentation de 3,82 ppb du SO_2 (décalage de 0 à 1 jour). La stratification par mortalité cardiopulmonaire et non cardiopulmonaire, due à un accident vasculaire cérébral (AVC) ou associée à un trouble cardiaque a donné des résultats similaires. Dans les modèles à polluants multiples, les effets estimés étaient plus marqués pour le SO_2 seul que lorsque les co-polluants étaient évalués simultanément, ce qui indique la présence d'un certain effet confondant.

L'analyse de la cohorte de l'étude PAPA effectuée par Wong *et al.* (2010a) à Hong Kong (Chine) de 1996 à 2002 a évalué le risque de la mortalité toutes causes confondues, d'origine respiratoire et d'origine cardiovasculaire à l'aide de l'analyse de régression de Poisson avec le modèle MLG. La concentration moyenne signalée sur 24 h de SO_2 était de 6,79 ppb (17,8 $\mu g/m^3$) et les auteurs ont examiné particulièrement les effets confondants de l'infection grippale sur les effets de mortalité après des expositions à la pollution atmosphérique. Le risque de mortalité, exprimé en tant que pourcentage du risque en excès, a augmenté concernant la mortalité toutes causes confondues (1,23 %), d'origine respiratoire (1,31 %) et d'origine cardiovasculaire (1,23 %) chez les sujets exposés au SO_2. Ces estimations relatives à la mortalité toutes causes confondues et d'origine cardiovasculaire étaient plus élevées chez les personnes âgées d'au moins 65 ans, lorsqu'elles étaient comparées à la population générale. L'ajustement pour tenir compte de l'état grippal n'a pas modifié les résultats des estimations de mortalité générale. L'analyse stratifiée par paramètre respiratoire particulier a révélé une augmentation significative des estimations de mortalité en ce qui concerne les maladies cardiaques (2,72 %) et l'infection des voies respiratoires inférieures (2,21 %) pour toutes les catégories d'âge. Les auteurs ont également indiqué que la grippe (degré d'intensité, état de l'épidémie ou de prédominance) était un facteur de confusion dans le lien entre le SO_2 et les effets de décès dus à un AVC et à une MPOC, et que l'exposition au SO_2 nuisait aux estimations de mortalité relatives aux co-polluants tels que les PM_{10} et le NO_2.

Une évaluation supplémentaire de l'étude PAPA à l'aide d'une cohorte en séries chronologiques taïwanaise (Vichit-Vadakan et al., 2010) a évalué plusieurs effets de mortalité de 1997 à 2003 (décalage de 0, de 1 jour, de 2, 3, 4 jours, de 0 à 1 jour et de 0 à 4 jours). À l'aide de l'analyse de régression de Poisson et du modèle MLG, ils ont rapporté une augmentation significative du risque en excès de mortalité d'origine respiratoire chez les enfants âgés de moins d'un an (50,2 %) correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile (2,10 ppb) de la concentration de SO_2. La mortalité toutes causes confondues, la mortalité générale et la mortalité d'origine cardiovasculaire n'ont pas révélé d'augmentations significatives avec la hausse des concentrations de SO_2. La concentration moyenne de SO_2 déclarée était de 5,04 ppb (13,2 $\mu g/m^3$) et les co-polluants PM_{10}, NO_2, O_3 et NO ont été évalués.

Une étude en séries chronologiques évaluant les effets du SO_2 sur la mortalité toutes causes confondues, d'origine respiratoire ou d'origine cardiovasculaire dans le centre de Taïwan (Liang et al., 2009) a révélé une augmentation significative du RR de mortalité à l'aide de modèles de régression à un seul polluant. La mortalité toutes causes confondues (RR = 1,043 [IC à 95 % : 1,018 à 1,098]) et la mortalité d'origine cardiovasculaire (RR = 1,087 [IC à 95 % : 1,025 à 1,151]) avaient augmenté durant l'hiver lorsque des expositions au 75e percentile étaient comparées à des expositions au 25e percentile. La mortalité d'origine respiratoire révélait des

tendances à un risque accru, mais non significatif, dans les modèles à polluants multiples et à un seul polluant. Aucune augmentation significative du risque n'a été signalée pour d'autres saisons ou dans des modèles à polluants multiples. La concentration moyenne signalée sur 24 h de SO_2 était de 1,84 ppb (4,81 $\mu g/m^3$) durant l'hiver.

Ou *et al.* (2008), dans une étude en séries chronologiques basée à Hong Kong (Chine), ont évalué l'effet de l'exposition au SO_2 sur la mortalité toutes causes confondues à l'aide de l'analyse de régression de Poisson et du modèle MAG. La concentration moyenne signalée sur 24 h de SO_2 était de 5,06 ppb (13,26 $\mu g/m^3$) et les co-polluants PM_{10}, NO_2 et O_3 ont été évalués. Des décalages de 0, de 1 jour, de 2 et 3 jours ont été pris en considération dans le modèle. Les résultats ont révélé une augmentation du risque de mortalité avec une hausse de 3,82 ppb de la concentration de SO_2 chez les personnes ayant un statut socioéconomique plus faible. Par exemple, l'estimation du pourcentage de risque augmentait chez les personnes vivant dans un logement locatif public en Chine (2,53 %), chez les cols bleus (3,73 %) et chez les personnes sans diplôme (n'ayant pas reçu d'enseignement formel) (3,33 %). Les personnes possédant une maison privée, celles qui n'avaient jamais eu d'emploi, celles qui occupaient un travail de col blanc et celles qui avaient même un niveau d'éducation primaire présentaient des pourcentages négatifs d'estimations du risque de mortalité; ce qui signifie qu'en Chine, les différences socioéconomiques sont importantes.

Dans une analyse en séries chronologiques basée à Hong Kong (Chine) de 1996 à 2002, Wong *et al.* (2008a) ont constaté des liens étroits entre le SO_2 et la mortalité toutes causes confondues et d'origine cardiovasculaire. Ces liens n'étaient observés que dans les régions dont l'indice de privation sociale était moyen ou élevé. La concentration moyenne signalée sur 24 h de SO_2 était de 6,79 ppb (17,8 $\mu g/m^3$) et le pourcentage le plus élevé de risque en excès déclaré par augmentation de 3,82 ppb de la concentration de SO_2 était de 0,68 % pour la mortalité toutes causes confondues (décalage de 0 jour), de 1,03 % pour la mortalité d'origine cardiovasculaire (décalage de 0 jour) et de 1,06 % pour la mortalité d'origine respiratoire (décalage de 0 jour). Les risques en excès à d'autres durées de décalage (décalage de 1 jour, de 2, 3 ou 4 jours) ont diminué par rapport au décalage de 0 jour.

Une analyse précédente des ensembles de données de l'étude PAPA par Wong *et al.* (2008b) a évalué le risque de mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire ou respiratoire sur les populations vivant à Bangkok (Thaïlande), ainsi qu'à Hong Kong, Shanghai et Wuhan (Chine). Les chercheurs ont signalé des risques en excès significatifs en ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues : 1,61 % (Bangkok), 0,87 % (Hong Kong), 0,95 % (Shanghai) et 1,19 % (Wuhan) avec chaque augmentation de 3,82 ppb de la concentration moyenne de SO_2 (décalage de 0 à 1 jour). Les estimations du risque en excès de mortalité d'origine respiratoire pour chaque augmentation de 3,82 ppb de la concentration moyenne de SO_2 (décalage de 0 à 1 jour) étaient de 1,28 % (Hong Kong), 1,37 % (Shanghai) et de 2,11 % (Wuhan). Les estimations du risque en excès de mortalité d'origine cardiovasculaire pour des hausses et des décalages similaires étaient de 1,19 % (Hong Kong), 0,91 % (Shanghai) et de 1,47 % (Wuhan). Les estimations du risque en excès n'étaient pas significatives pour le SO_2 et la mortalité d'origine cardiovasculaire ou respiratoire à Bangkok. Les moyennes sur 24 h signalées pour chaque ville étaient de 5,04 ppb (13,2 $\mu g/m^3$), 6,79 ppb (17,8 $\mu g/m^3$), 17,06 ppb (44,7 $\mu g/m^3$) et de 14,96 ppb (39,23 $\mu g/m^3$) à Bangkok, Hong Kong, Shanghai et Wuhan, respectivement. Les co-polluants PM_{10}, NO_2 et O_3 ont été évalués.

Une étude menée en Corée, entre 2000 et 2004, lorsque les valeurs moyennes quotidiennes de SO_2 représentaient 5,21 ppb, a relevé une augmentation positive et statistiquement significative des décès non accidentels avec une augmentation interquartile de 3,06 ppb de SO_2 dans les modèles à un seul polluant, à un décalage de 1 jour, lorsque le modèle incluait les jours de poussière en Asie (2,5 % [IC à 95 % : 1,7 à 3,3]) et lorsque les jours de poussière en Asie n'étaient pas compris (2,7 % [IC à 95 % : 1,8 à 3,5]). Des résultats positifs ont aussi été observés concernant les PM_{10}, le CO et le NO_2 (Lee *et al.*, 2007).

Une étude entreprise à Delhi (Inde) entre 2002 et 2004, lorsque les valeurs moyennes quotidiennes de SO_2 représentaient 3,4 ppb, n'a constaté aucun lien entre le SO_2 et la mortalité toutes causes naturelles confondues. Des associations positives ont été observées avec les PM_{10} et le NO_2 (Rajarathnam *et al.*, 2011).

En résumé, les résultats des études récentes sur l'exposition à court terme étaient variables (association positive ou nulle avec les concentrations de SO_2) en ce qui concerne les liens entre la mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire ou respiratoire et les concentrations de SO_2. Plusieurs études ont relevé un effetconfondant relié à d'autres polluants.

7.5.2.2 Exposition à long terme

Cinq études de cohortes évaluant l'effet de l'exposition au SO_2 pendant des périodes chroniques ont été relevées. La présente section met l'accent sur les résultats de la mortalité toutes causes confondues, plus précisément de la mortalité d'origine respiratoire et de la mortalité d'origine cardiovasculaire. Si d'autres paramètres de mortalité importants ont été relevés dans les études, ils sont mentionnés à des fins d'information.

Une analyse spatiale de la cohorte de l'ACS menée par Krewski *et al.* (2009) a évalué le lien entre les polluants atmosphériques et la mortalité en établissant un lien entre les degrés de pollution et la survie et en tenant compte des facteurs de risque de confusion liés à la ventilation, au niveau d'instruction, à l'ethnicité, à la situation d'emploi et à d'autres indices socioéconomiques. La cohorte comprenait environ 1,2 million de participants âgés d'au moins 30 ans et la période d'étude de ce rapport s'étendait de 1982 à 2000. La concentration moyenne de SO_2 dans l'air utilisée pour cette analyse était de 9,71 ppb, d'après les concentrations de 1980. Les résultats ont révélé des liens faibles, mais statistiquement significatifs, entre les variations incrémentielles de 5 ppb de la concentration de SO_2 et la mortalité toutes causes confondues (taux de risque de 1,02), la mortalité cardiopulmonaire (taux de risque de 1,02) et la cardiopathie ischémique (taux de risque de 1,04). Ce rapport fournit des analyses approfondies d'autres polluants atmosphériques concernant ces paramètres de mortalité. Pour chacun d'entre eux, des augmentations, statistiquement significatives dans la plupart des cas, ont été constatées. Veuillez consulter le rapport pour en savoir plus.

Une étude australienne (Wang et al., 2009) a évalué les liens entre l'exposition à long terme au SO_2 et la mortalité cardiorespiratoire chez les résidents de Brisbane. Les auteurs ont tenu compte de l'âge, du sexe et de l'année civile. La concentration signalée de SO_2 était de 5,4 ppb (concentration moyenne maximale sur une heure) et les co-polluants O_3 et NO_2 ont été examinés. Le RR signalé de mortalité cardiorespiratoire associé à une augmentation de 1 ppb de la concentration moyenne annuelle de SO_2 était de 1,047 dans les modèles à un seul polluant et à polluants multiples. Le RR présenté par le SO_2 était plus élevé que les RR signalés pour le NO_2 ou l'O_3 selon les modèles à un seul polluant et à polluants multiples.

Katanoda *et al.* (2011) ont suivi une cohorte pendant 8,7 ans, à partir de 1983 ou de 1985, dans les villes japonaises de Miyagi, d'Aichi et d'Osaka. Les participants étaient âgés d'au moins 40 ans et le modèle des risques proportionnels de Cox tenait compte de l'usage de tabac, des paquets-années, du sexe, de l'âge, de la consommation quotidienne de légumes verts et jaunes, de la profession et de l'assurance maladie. Les co-polluants MPS, les $PM_{2,5}$ estimées et le NO_2 ont été examinés. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 variait de 2,4 à 19 ppb (1974 à 1983) ou de 2,3 à 10,6 ppb (1984 à 1993). Seules les moyennes sur dix ans de 1974 à 1983 ont été utilisées dans l'analyse. La mortalité causée par des maladies respiratoires et une pneumonie était étroitement liée à une augmentation de dix unités du SO_2, avec des taux de risque signalés ajustés de 1,62 et de 1,45, respectivement, à l'aide de la concentration moyenne régionale appropriée sur dix ans utilisée comme concentration de base. Bien qu'une incidence accrue de mortalité due à une MPOC ait été signalée, les résultats n'étaient pas significatifs. Les taux de risque observés relativement à une augmentation de dix unités concernant les autres polluants étaient similaires à ceux du SO_2, mais ils étaient moins élevés dans tous les cas (Katanoda et al., 2011).

Cao *et al.* (2011) ont examiné une vaste cohorte de personnes âgées d'au moins 40 ans dans le cadre d'une étude de suivi intitulée China National Hypertension Follow-up Survey. L'étude a suivi des sujets venant de 31 villes chinoises entre 1991 et 2000. La concentration moyenne signalée de SO_2 au cours de cette période (dans les 31 villes) était de 27,86 ppb (73 $\mu g/m^3$). L'augmentation de la mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire ou respiratoire associée à une hausse de 3,82 ppb (10 $\mu g/m^3$) de SO_2 a été signalée à des taux de 3,2 %, 3,2 % et 1,8 % dans le modèle ajusté (le seul modèle qui tenait compte des facteursconfondants appropriés tels que l'indice de masse corporelle, l'activité physique, le niveau d'instruction, la profession, l'usage de tabac, l'âge à partir duquel le sujet a commencé à fumer, le nombre d'années pendant lesquelles le sujet a fumé, le nombre de cigarettes consommées par jour, la consommation d'alcool et l'hypertension). Les associations du SO_2 avec ces indices de mortalité n'ont pas changé de façon notable après l'ajout de co-polluants, à savoir les matières particulaires totales en suspension ou le NO_X, aux modèles (Cao et al., 2011).

Zhang *et al.* (2011), dans une étude rétrospective de cohortes concernant des personnes âgées de 35 à 103 ans, ont évalué les liens entre le SO_2 et la mortalité d'origine cérébrovasculaire ou cardiovasculaire. L'étude était basée à Shenyang (Chine), une ville très industrialisée. La concentration moyenne annuelle de SO_2 pendant la période de l'étude (1998 à 2009) était de 24,05 ppb (63 $\mu g/m^3$) et la fourchette allait de 9,92 à 40,46 ppb (26 à 106 $\mu g/m^3$). Les co-polluants PM_{10} et NO_2 ont été évalués. Aucun lien entre le SO_2 et les deux paramètres de mortalité n'a été signalé. Les auteurs ont toutefois indiqué que les effets du SO_2 pourraient avoir été masqués par des concentrations élevées de polluants tels que le NO_2 et les PM_{10} qui étaient tous deux significativement liés à des paramètres de mortalité (Zhang et al., 2011).

Pour résumer, la plupart des études récentes sur les expositions à long terme ont relevé des liens positifs entre les concentrations de SO_2 et la mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire et d'origine respiratoire.

7.6 Génotoxicité et cancérogénicité

7.6.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis

L'EPA des États-Unis (2008) a passé en revue plusieurs études en étudiant les effets génotoxiques du SO_2. Le dioxyde de soufre et son métabolite, le SO_3^{2-} ne se sont pas révélés mutagènes, ni être la cause de lésions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) in vitro. Des études in vitro sur des souris ont démontré une augmentation des érythrocytes polychromatiques micronucléés de la moelle osseuse des souris et des dommages à l'ADN dans des cellules isolées provenant de divers organes chez la souris exposée à 5 à 30 ppm de SO_2 pendant quatre à sept heures par jour, durant sept jours (Meng et al., 2002, 2005b; Ruan et al., 2003). Bien que ces études semblent indiquer que le SO_2 inhalé peut causer des effets systémiques à une concentration élevée, elles revêtent peu d'importance en ce qui a trait à l'évaluation des effets génotoxiques des concentrations ambiantes de SO_2.

Des études sur des rats exposés à des concentrations de SO_2 de 0 à 30 ppm par inhalation jusqu'à une durée de 20 mois n'ont pas relevé d'activité cancérogène (benzo[a]pyrène, matières particulaires en suspension, particules de gaz d'échappement diesel, diéthylamide nitreux).

L'examen de la documentation toxicologique et des données épidémiologiques a indiqué que le SO_2 à des concentrations élevées pouvait causer des dommages à l'ADN, mais que la carcinogenèse, la co-carcinogenèse ou la promotion de tumeurs ne sont pas manifestes (Gunnison et al., 1988). Les données épidémiologiques tirées d'études examinant les liens entre l'exposition à long terme au SO_2 dans l'air ambiant, le risque d'incidence du cancer du poumon et la mortalité étaient non probantes (Nyberg et al., 2000; Nafstad et al., 2003, 2004; Filleul et al., 2005).

7.6.2 Évaluation de la cancérogénicité ou de la génotoxicité provenant de l'exposition au SO_2 : 2007 à 2011

Un examen de lalittérature scientifique publiée à partir de 2007, y compris les études en laboratoire et les évaluations épidémiologiques concernant l'exposition au SO_2 et la génotoxicité ou la cancérogénicité, a fourni plusieurs études récentes sur les effets sur les humains. La documentation présentée dans cette section donne une brève description de la conception et des paramètres examinés des études. Les effets dus aux co-polluants et les analyses multi-polluants sont signalés brièvement et uniquement dans les cas où ils ont été évalués par les auteurs de l'étude.

7.6.2.1 Santé humaine

Quatre études épidémiologiques examinant la relation entre le SO_2 et l'incidence du cancer du poumon ou la mortalité ont été relevées.

Les études de Beelen *et al.*(2008a, 2008b) ont examiné les effets de l'exposition au SO_2 sur l'incidence du cancer du poumon dans une vaste cohorte de Néerlandais de 1986 à 1997. La mesure de la concentration moyenne de SO_2 dans l'air ambiant était de 5,23 ppb (13,7 $\mu g/m^3$ [écart-type : 5,1]) et les co-polluants, à savoir la fumée noire, les $PM_{2,5}$ et le NO_2 ont été examinés. Dans les deux études, aucune augmentation du RR, évaluée comme une hausse du RR par augmentation de 7,63 ppb (20 $\mu g/m^3$) de SO_2, n'a été constatée concernant l'incidence

du cancer du poumon. Les deux études ont utilisé les modèles des risques proportionnels de Cox ajustés pour tenir compte du tabagisme, du niveau socioéconomique à l'échelle de la région, de l'âge et du sexe. Une analyse de cas plus approfondie tenait compte de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle, du tabagisme actif, du tabagisme passif, du niveau d'instruction, de l'exposition professionnelle, de l'état matrimonial, de la consommation d'alcool, de la consommation de légumes et de fruits, de l'apport énergétique, de la consommation d'acides gras, de l'apport en acide folique, de la consommation de poissons et des indicateurs du statut socioéconomique à l'échelle de la région.

Les études asiatiques, à l'inverse, ont constaté des liens étroits entre le SO_2 et la mortalité par cancer du poumon. La première étude menée par Cao *et al.*, (2011) a examiné une vaste cohorte de personnes âgées d'au moins 40 ans dans le cadre de l'étude de suivi intitulée China National Hypertension Follow-up Survey. L'étude a examiné des sujets venant de 31 villes chinoises de 1991 à 2000. La concentration moyenne signalée de SO_2 au cours de cette période (dans les 31 villes) était de 27,86 ppb (73 $\mu g/m^3$). L'augmentation du pourcentage de la mortalité par cancer du poumon associée à une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ du SO_2 a été signalée à un taux de 4,2 % dans le modèle ajusté (le seul modèle qui tenait compte des facteurs de confusion appropriés tels que l'indice de masse corporelle, l'activité physique, le niveau d'instruction, la profession, l'usage de tabac, l'âge à partir duquel le sujet a commencé à fumer, le nombre d'années pendant lesquelles le sujet a fumé, le nombre de cigarettes consommées par jour, la consommation d'alcool et l'hypertension) (Cao et al., 2011). Les associations du SO_2 avec la mortalité par cancer du poumon n'ont pas beaucoup changé après l'ajout de co-polluants, à savoir les matières particulaires totales en suspension ou le NO_X aux modèles ajustés (pour tenir compte des matières particulaires totales en suspension : 4,1 %; pour tenir compte du NO_X : 4,1 %) (Cao et al., 2011).

Katanoda *et al.* (2011) ont suivi une cohorte pendant 8,7 ans, à partir de 1983 ou de 1985, dans les villes japonaises de Miyagi, d'Aichi et d'Osaka. Les participants étaient âgés d'au moins 40 ans et le modèle des risques proportionnels de Cox tenait compte de l'usage de tabac, des paquets-années, du sexe, de l'âge, de la consommation quotidienne de légumes verts et jaunes, de la profession et de l'assurance maladie. Les co-polluants MPS, les $PM_{2,5}$ estimées et le NO_2 ont été examinés. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 variait de 2,4 à 19 ppb (1974 à 1983) ou de 2,3 à 10,6 ppb (1984 à 1993) (Katanoda et al., 2011). Seules les moyennes sur dix ans de 1974 à 1983 ont été utilisées dans l'analyse. La mortalité par cancer du poumon était associée à une augmentation de dix unités du SO_2, avec un taux de risque signalé ajusté de 1,22 pour les modèles qui évaluent des patients qui ne sont pas atteints de maladie respiratoire et de 1,97 pour les modèles qui évaluent tous les sujets. Les résultats concernant les autres polluants étaient similaires au SO_2 et étaient significatifs pour les sujets sans antécédent de maladie respiratoire, mais les taux de risque étaient inférieurs d'au moins 0,56 aux résultats du SO_2 lorsque les sujets souffrant d'une maladie respiratoire étaient inclus (Katanoda et al., 2011).

Une étude a évalué les effets du SO_2 sur le cancer de la vessie. Cette étude cas-témoin assortis menée par Liu *et al.* (2009a) a évalué les décès par cancer de la vessie de 1995 à 2005 chez des personnes âgées de 50 à 69 ans à Taïwan. Les chercheurs ont relevé 680 cas et les ont assortis à un nombre égal de témoins. Une analyse de régression logistique multiple a été effectuée en utilisant le groupe dont l'exposition est la plus faible comme groupe de référence. Des ajustements ont été effectués afin de tenir compte de l'état matrimonial et du

niveau d'urbanisation. La concentration de SO_2 n'a pas été déclarée, mais le rapport des cotes non ajusté concernant la mortalité par cancer de la vessie associé au SO_2 a révélé une tendance concentration-réponse variant de 1,42, pour les concentrations de SO_2 variant de 4,39 à 6,09 ppb, à 1,73, pour les concentrations variant de 6,49 à 17,87 ppb. D'autres polluants (CO, $PM_{10,}$ NO_2 et O_3) ont été évalués. Parmi ceux-là, la tendance concentration-réponse relative au cancer de la vessie a également été observée pour le NO_2 et les PM_{10} dans des modèles à un seul polluant. Les auteurs ont indiqué qu'étant donné que les tendances les plus significatives concernaient le SO_2 et le NO_2, un modèle à deux polluants serait créé pour ces polluants. L'analyse de la tendance pour ces polluants à l'aide du modèle à deux polluants a montré que la tendance concentration-réponse à un cancer de la vessie subsistait (Liu et al., 2009a).

En résumé, des études récentes ont relevé des résultats variables concernant les liens entre les concentrations de SO_2 et le cancer du poumon, tandis qu'un rapport a signalé une tendance concentration-réponse relative à un cancer de la vessie.

7.6.2.2 Études menées chez l'animal

Une étude menée chez l'animal et qui évaluait des souris exogames du NMRI (Naval Medical Research Institute) exposées à 1, 3, 10 ou à 30 ppm de SO_2 (exposition de tout le corps) quatre heures par jour, pendant sept jours, examinait la présence d'érythrocytes polychromatiques micronucléés (Ziemann et al., 2010). La présence d'une micronucléation de ces érythrocytes immatures aurait indiqué unbris chromosomique et des effets génotoxiques (US FDA, 2000). L'étude n'a constaté aucune augmentation significative du nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés 24 heures après la dernière exposition, par rapport au groupe témoin uniquement exposé à de l'air pur (Ziemann et al., 2010).

Qin et Meng (2010) ont exposé des rats Wistar mâles à 21,37 ppm (56 mg/m^3) de SO_2 pendant six heures par jour, durant sept jours. Ils ont constaté une augmentation significative de l'acide ribonucléique messager (ARNm) et des niveaux d'expression des protéines c-Myc (1,6 fois et 1,8 fois), Ki-ras (2,2 fois et 2,7 fois) et p53 (1,4 fois et 1,7 fois), ainsi qu'une réduction des niveaux d'expression des protéines p16 (0,67 fois et 0,59 fois) et Rb (0,61 fois et 0,86 fois). Les auteurs ont choisi d'évaluer les protéines c-Myc et Ki-ras, car elles sont connues pour avoir une activité proto-oncogène. Ils ont évalué les protéines p53, p16 et Rb, en raison de leur rôle en tant que gènes suppresseurs de tumeur (Qin and Meng, 2010).

Pour résumer, des études récentes sur des animaux de laboratoire exposés au SO_2 ont permis de constater qu'il ne produisait pas d'érythrocytes polychromatiques micronucléés chez la souris. Cependant, des variations de l'expression de l'ARNm et des protéines des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur ont été observées chez le rat.

7.7 Effets sur la reproduction et le développement

7.7.1 Résumé de l'évaluation scientifique intégrée de 2008 de l'EPA des États-Unis

7.7.1.1 Insuffisance de poids à la naissance

Des études épidémiologiques sur les effets de la grossesse ont observé des liens positifs entre l'exposition au SO_2 et l'insuffisance de poids à la naissance (IPN) (Wang et al., 1997; Bobak,

2000; Ha et al., 2001; Maisonet et al., 2001; Lee et al., 2003; Liu et al., 2003; Yang et al., 2003; Mohorovic, 2004; Gouveia et al., 2004; Lin et al., 2004; Dugandzic et al., 2006; Bell et al., 2007). Cependant, les études toxicologiques doivent appuyer ces effets avec plus de résultats. Parmi les études révélant un lien entre l'exposition au SO_2 et l'insuffisance de poids à la naissance, l'une d'entre elles a trouvé un lien entre l'insuffisance de poids à la naissance chez les Blancs (mais pas d'autres ethnicités ou races) à des concentrations de SO_2 supérieures au 25e percentile (concentration non indiquée; plage du rapport des cotes ajusté : 1,12 à 1,18) durant le deuxième trimestre de la grossesse (Maisonet et al., 2001). Les analyses canadiennes d'une vaste cohorte de femmes en Nouvelle-Écosse ont constaté qu'à une concentration moyenne sur 24 h de SO_2 de 10 ppb durant le premier trimestre, un risque accru d'insuffisance de poids à la naissance y était associé. Plus précisément, un RR de 1,14 était signalé pour chaque augmentation de 5 ppb de la concentration de SO_2 (Dugandzic et al., 2006), soit un résultat similaire à celui trouvé par Liu *et al.* (2003) qui ont indiqué qu'une exposition maternelle durant le premier mois de grossesse était associée à un risque 1,11 fois plus élevé d'insuffisance de poids à la naissance à des concentrations d'exposition de 4,9 ppb (moyenne sur 24 h). Les limites de l'interprétation de ces résultats sont notamment des résultats variables d'un trimestre à l'autre durant la grossesse et des données insuffisantes en ce qui a trait aux facteurs confondants tels que les co-polluants (US EPA, 2008). L'EPA des États-Unis n'a tiré aucune conclusion concernant le SO_2 et son potentiel de causer une insuffisance de poids à la naissance durant la grossesse.

7.7.1.2 Accouchement prématuré, retard de croissance intra-utérin, anomalies congénitales, hospitalisation néonatale et mortalité infantile

Compte tenu du nombre limité d'études traitant de l'accouchement prématuré, du retard de croissance intra-utérin (RCIU), des anomalies congénitales, des hospitalisations néonatales et de la mortalité infantile (Xu et al., 1995; Bobak, 2000; Sagiv et al., 2005; Leem et al., 2006) , l'EPA des États-Unis (2008) n'a pas tiré de conclusions concernant les effets du SO_2 sur ces résultats. Cependant, il existait des associations intéressantes présentées par plusieurs auteurs, notamment Sagiv *et al.* (2005), qui ont indiqué que l'exposition moyenne de six semaines avant la naissance était associée à un RR de 1,05 concernant les naissances prématurées, avec chaque augmentation de 5 ppb de la concentration de SO_2. Une augmentation de la concentration de SO_2 de 5 ppb trois jours avant la naissance était associée à un RR de 1,04, ce qui révèle peut-être l'importance du facteur temps liée à la progression normale de l'accouchement naturel. Au Canada, Liu et al. (2003) les chercheurs ont signalé un rapport des cotes relatif aux naissances prématurées de 1,09 (IC à 95 % : 1,01 à 1,19) pour une augmentation de 5 ppb du SO_2. L'EPA des États-Unis (2008) a indiqué que des résultats similaires ont été relevés dans le cadre d'études sur des naissances prématurées effectuées dans d'autres pays (Xu et al., 1995; Bobak, 2000; Leem et al., 2006). D'autres études ont présenté des résultats contradictoires concernant les paramètres relatifs au RCIU (Liu et al., 2003, 2007) et à la mort néonatale (Pereira et al., 1998; Lipfert *et al.*, 2000; Lin et al., 2004; Gilboa et al., 2005). Une étude sur les anomalies congénitales cardiaques et les fentes buccales (Gilboa et al., 2005) a constaté que le rapport des cotes concernant les communications interventriculaires isolées était de 2,16 pour une exposition maternelle à des concentrations d'au moins 2,7 ppb de SO_2 durant les semaines 3 à 8 de la grossesse.

7.7.1.3 Effets sur le développement

L'EPA des États-Unis (2008) a examiné deux études concernant les effets du SO_2 sur le développement des nouveau-nés. La première étude (Dales et al., 2006) évaluait les

hospitalisations pour des troubles respiratoires chez des enfants âgés de moins de quatre semaines venant d'hôpitaux situés dans 11 villes canadiennes durant 15 années (moyenne pondérée en fonction de la population, moyenne sur 24 h de SO_2 de 4,3 ppb). Un risque en excès de 5,5 % concernant les hospitalisations pour troubles respiratoires était associé à une augmentation de 10 ppb des concentrations moyennes sur 24 h de SO_2 avec un décalage de 2 jours. Cet effet était légèrement atténué après correction pour tenir compte des co-polluants (PM_{10}, gaz). L'influence des concentrations de SO_2 dans l'air ambiant sur le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN) (Dales et al., 2004) a été étudiée par une analyse en séries chronologiques comparant les taux quotidiens de SMSN et les concentrations quotidiennes de SO_2 dans 12 villes canadiennes, durant 16 années. La concentration moyenne sur 24 h de SO_2 dans les 12 villes était de 5,51 ppb (intervalle interquartile : 4,92). Il existait un risque en excès d'incidence de SMSN de 18 % pour une augmentation de 10 ppb de la concentration moyenne sur 24 h de SO_2. Les auteurs ont conclu que les effets du SO_2 ne dépendaient pas des facteurs sociodémographiques, des tendances temporelles et des conditions météorologiques. En raison du nombre limité d'études, aucune conclusion spécifique n'a été fournie.

Des renseignements concernant les effets sur le développement d'enfants plus âgés n'ont pas été signalés.

7.7.2 Évaluation des effets sur la reproduction ou le développement provenant d'une exposition au SO_2 : 2007 à 2011

Un examen de lalittérature scientifique publiée à partir de 2007 a fourni plusieurs études récentes concernant ces effets sur les humains, provenant principalement d'évaluations épidémiologiques de l'exposition au SO_2, et des effets prénataux et néonataux. Les rapports présentés danscette section fournissent une brève description de la conception, de l'emplacement et des paramètres examinés des études. Les effets dus aux co-polluants et les analyses multi-polluants sont mentionnés brièvement et uniquement dans les cas où ils ont été évalués par les auteurs de l'étude.

7.7.2.1 Naissance, poids à la naissance et naissance prématurée

Au Canada, une étude menée par Brauer *et al.* (2008b) a évalué les effets de la grossesse liées à une hypotrophie néonatale, à une insuffisance de poids à la naissance et à une naissance prématurée dans le cadre d'une étude de cohorte basée sur la population à Vancouver (Colombie-Britannique). L'exposition moyenne calculée était de 2,02 ppb (5,3 $\mu g/m^3$; fourchette : 0,11 à 6,79 ppb). Les auteurs n'ont pas constaté de lien entre l'exposition maternelle au SO_2 et l'hypotrophie néonatale, l'insuffisance de poids à la naissance ou la naissance prématurée. Ils ont aussi conclu que de fortes corrélations entre le NO_2, le CO et le SO_2 rendaient impossible la différenciation des effets de polluants spécifiques (Brauer et al., 2008b).

Aux États-Unis, Darrow *et al.* (2009) ont étudié, dans le cadre d'une étude en séries chronologiques, l'effet de polluants atmosphériques sur les naissances prématurées. Une cohorte rétrospective d'un peu plus de 475 000 naissances vivantes a été évaluée relativement à la zone métropolitaine d'Atlanta (Géorgie) à l'aide de l'analyse de Poisson utilisant le modèle MLG. La concentration maximale moyenne de SO_2 sur 1 h pour la moyenne à 4 semaines (premier mois de gestation) était de 10,5 ppb, avec une grande fourchette (3,9 à 22,7 ppb). Les résultats ont révélé qu'une concentration maximale de SO_2 sur 1 h était associée à une réduction du risque de naissance prématurée au cours du premier mois de gestation

(RR = 0,97) (Darrow et al., 2009). Les autres polluants évalués (PM_{10}, $PM_{2,5}$, NO_2 et O_3) n'ont entraîné, le plus souvent, aucun résultat, mais les taux quotidiens de naissances prématurées étaient associés à des concentrations moyennes de NO_2 mesurées au cours des six semaines précédant la naissance et à des concentrations moyennes de $PM_{2,5}$, de SO_4^{2-} ou de métaux observées au cours de la semaine précédente (Darrow et al., 2009).

Une étude menée par Jalaludin *et al.* (2007) et évaluant les effets du SO_2 sur les naissances prématurées à Sydney (Australie), de 1998 à 2000, a révélé un lien positif et statistiquement significatif entre les naissances prématurées et l'exposition au SO_2 (parmi les sujets vivant dans un rayon de 5 km d'une station de surveillance) un mois avant la naissance (rapport des cotes = 1,56), trois mois avant la naissance (2,33) et au cours du premier trimestre (2,31). À l'inverse, pour toutes les naissances examinées (pas uniquement pour celles situées dans un rayon de 5 km d'une station de surveillance), une diminution statistiquement significative des naissances prématurées a été observée relativement à une exposition au SO_2 durant le premier mois de gestation et au cours du premier trimestre. Les concentrations moyennes quotidiennes de SO_2 variaient de 3,3 à 3,8 ppb, avec une moyenne annuelle de 3,6 ppb. Des analyses ont été effectuées à l'aide de la régression logistique et les covariables suivantes ont été examinées : âge de la mère, tabagisme de la mère pendant la grossesse, statut d'autochtone, statut socioéconomique, âge gestationnel à la première consultation prénatale, saison de conception et parité. Les niveaux de polluants durant la fin de la grossesse concernant d'autres polluants évalués (PM_{10}, $PM_{2,5}$, O_3, NO_2 et CO) n'avaient aucun effet sur les naissances prématurées, bien que ces polluants aient exercé des influences diverses sur le risque de naissance prématurée durant le début de la grossesse (certains augmentaient le risque, quelques-uns le diminuaient) (Jalaludin et al., 2007).

Jiang *et al.* (2007) ont évalué des accouchements prématurés à Shanghai (Chine) en 2004. La concentration moyenne quotidienne signalée de SO_2 était de 19,66 ppb (51,5 $\mu g/m^3$). Une augmentation statistiquement significative de 11,89 % des naissances prématurées par augmentation de 3,82 ppb de SO_2 a été déclarée uniquement pour les expositions au SO_2 d'une durée de huit semaines avant la naissance. Les résultats relatifs à d'autres polluants pour chaque augmentation de 10 $\mu g/m^3$ étaient moins élevés, à des taux de 4,42 %, 5,43 % et de 4,63 % pour les PM_{10}, le NO_2 et l'O_3, respectivement. Les expositions durant six et quatre semaines avant la naissance n'étaient pas significatives (Jiang et al., 2007).

L'étude menée par Bell *et al.* (2008b) a évalué le poids à la naissance en utilisant une étude cas-témoin de 1999 à 2002. L'exposition durant la gestation au SO_2 a été calculée et sa moyenne est de 4,7 ppb. Aucun lien entre les expositions durant la gestation au SO_2 ou à d'autres polluants (PM_{10}, $PM_{2,5}$, CO et NO_2) et le poids à la naissance n'a été trouvé, même lorsque les covariables tels que le sexe du nourrisson, l'âge de la mère, l'exposition fondée sur un trimestre ou l'âge gestationnel à la naissance étaient évalués.

À l'inverse, une étude menée par Darrow *et al.* (2011) a évalué les résultats du poids à la naissance dans la région métropolitaine d'Atlanta (Géorgie) de 1999 à 2002 et une analyse de régression linéaire a révélé une diminution statistiquement significative du poids à la naissance (-3,9 g) relativement à des expositions au SO_2 au cours du troisième trimestre (moyenne : 9,5 ppb). L'analyse des covariables en fonction de l'ethnicité a montré que les résultats demeuraient significatifs au sein des sous-populations de race blanche, non hispaniques (-5,6 g) et hispaniques (-5,7 g), mais non pour les populations de race noire, non hispaniques.

Les concentrations ambiantes de NO_2, de $PM_{2,5}$, de carbone élémentaire et de métaux hydrosolubles (comme un composant des $PM_{2,5}$) ont aussi été associées à une réduction du poids à la naissance correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile des concentrations de polluants (Darrow et al., 2011).

Une étude qualitative évaluant l'insuffisance de poids à la naissance au Brésil en 2001 (Nascimento and Moreira, 2009) étaye les résultats de Darrow et ses collègues. L'étude a révélé que les rapports des cotes relatifs à l'insuffisance de poids à la naissance étaient étroitement liés au SO_2 dans les deuxième et troisième quartiles. Le rapport des cotes global, lorsque l'on tient compte de l'exposition durant les 90 jours précédant la naissance, a révélé une augmentation des rapports des cotes de 1,30 pour les expositions au SO_2 de 204,43 ppb (535,6 $\mu g/m^3$). Cette étude écologique et en séries chronologiques a aussi permis de constater que les concentrations de SO_2 et de PM_{10} étaient fortement et positivement corrélées. Les covariables évalués étaient notamment les suivantes : âge de la mère (toutes les participantes étaient âgées de 20 à 34 ans), niveau d'instruction, consultations prénatales, état matrimonial et accouchement par voie naturelle.

Legro *et al.* (2010) ont étudié les taux de naissances vivantes dans le nord-est des États-Unis après des fécondations in vitro (FIV) chez 7403 femmes. Les effets évalués étaient les rapports des cotes de naissances vivantes par augmentation de 0,03 ppm de la concentration de SO_2 durant : a) des événements précédant la récupération de l'ovocyte, b) le retrait de l'ovocyte jusqu'au transfert d'embryon, c) le transfert d'embryon jusqu'au test de grossesse ou d) le transfert d'embryon jusqu'à la date de la naissance vivante à la clinique de FIV ou à proximité du domicile des patientes. Une analyse de régression logistique a montré l'absence d'effets significatifs pour une augmentation de 0,03 ppm du SO_2 (plage de concentration moyenne quotidienne : 57 à 63 ppb à partir d'appareils de mesure situés à proximité du laboratoire ou du domicile des patientes) à n'importe quel moment durant le cycle de FIV, bien que les résultats aient diminué avec l'exposition accrue au SO_2. Fait intéressant, les effets du SO_2 étaient presque significatifs pour les taux de grossesse intra-utérine, selon la concentration de SO_2 à la clinique de FIV pendant la culture d'embryons. Les auteurs ont indiqué que les résultats étaient, de la même manière, non significatifs pour d'autres polluants évalués, à l'exception d'une augmentation de 0,02 ppm de l'O_3 à partir de la date du transfert d'embryon jusqu'au test de grossesse (Legro et al., 2010).

En résumé, des études récentes ont signalé des résultats variables (augmentation, diminution ou association nulle avec les concentrations de SO_2) concernant les naissances prématurées et des résultats variables (diminution ou association nulle avec les concentrations de SO_2) et le poids à la naissance.

7.7.2.2 Anomalies congénitales

Vrijheid *et al.* (2011) ont préparé la méta-analyse de quatre études évaluant le risque d'anomalies cardiaques congénitales chez des enfants exposés au SO_2 durant les semaines 3 à 8 de la gestation (Gilboa *et al.*, 2005; Strickland *et al.*, 2009; Dadvand *et al.*, 2011a) ou chaque année (Dolk *et al.*, 2010). Les auteurs ont constaté que le SO_2 était lié à une augmentation du risque de coarctation aortique (rétrécissement de l'aorte à l'endroit où le canal artériel du fœtus s'introduit; le canal artériel permet au sang provenant du ventricule droit de contourner les poumons du fœtus) et de tétralogie de Fallot (cardiopathie congénitale). Le risque de coarctation de l'aorte augmentait avec une exposition continue (RR = 1,07 [IC à

95 % : 1,01 à 1,13]) et une exposition à des concentrations élevées par rapport à des concentrations faibles (RR = 1,06 [IC à 95 % : 0,89 à 1,27]). Le risque de tétralogie de Fallot augmentait dans des conditions d'exposition continue (RR = 1,03 [IC à 95 % : 1,01 à 1,05]), ce qui révélait une relation concentration-réponse. Deux études (Rankin et al., 2009 et Dadvand *et al.*, 2011b) n'étaient pas incluses dans la méta-analyse initiale, car elles utilisaient la même population à l'étude que Dadvand *et al.*, 2011a. Le remplacement de l'étude de Dadvand *et al.*, 2011a par l'une ou l'autre des études donnait des résultats non significatifs. D'autres polluants examinés (CO, NO_2, O_3, PM_{10}) ont révélé des tendances similaires du rapport des cotes au SO_2. Cependant, les rapports des cotes des PM_{10} relatifs à ces paramètres n'étaient pas significatifs (Vrijheid et al., 2011).

Une étude menée au Royaume-Uni entre 1985 et 1990 (Rankin et al., 2009), qui évaluait les expositions cumulatives durant le premier trimestre (exposition médiane chez des témoins au cours du premier trimestre : 1366,03 ppb [3579 $\mu g/m^3$]) et chez des cas : 1337,79 ppb [3505 $\mu g/m^3$]) a montré un lien négatif significatif entre les expositions au SO_2 et une maladie cardiaque congénitale et la persistance du canal artériel, mais la relation entre les concentrations de SO_2 et d'autres sous-types d'anomalies était moins évidente. Les suies noires étaient le seul autre polluant évalué et les résultats ont révélé qu'une exposition à la suie noire augmentait le rapport des cotes (1,10) des anomalies du système nerveux, mais pas d'autres sous-types d'anomalies (Rankin et al., 2009).

Une étude menée par Dadvand *et al.* (2011a), fondée sur une évaluation cas-témoin de populations du Nord de l'Angleterre, de 1993 à 2003, a relevé 2 140 cas de maladies cardiaques congénitales et a une diminution, non significative, des rapports des cotes de l'apparition de cardiopathies congénitales et de cas regroupés de maladies cardiaques congénitales, de malformations congénitales de septa cardiaques, de tétralogie de Fallot et de communications interventriculaires à associer aux expositions au SO_2. Les résultats relatifs à d'autres polluants ont montré que le CO et le NO étaient positivement associés à plusieurs malformations cardiaques congénitales, mais les résultats concernant l'O_3 et les PM_{10} étaient moins cohérents (Dadvand et al., 2011a).

Le même groupe d'auteurs a évalué des maladies cardiaques congénitales à l'aide d'une étude cas-témoin de 1985 à 1996 (Dadvand et al., 2011b). Une évaluation de l'exposition au SO_2 a été effectuée pendant les semaines 3 à 8 de grossesse, la période associée à l'apparition de cardiopathies congénitales. La concentration moyenne prévue de SO_2 a été exprimée sous forme d'une série de moyennes dans le quartile (p. ex. ,elle variait de 15,91 à 17,53 $\mu g/m^3$ dans le deuxième quartile). Le premier quartile était considéré comme le groupe de référence, les quartiles suivants ayant été comparés à ce groupe de référence pour estimer le rapport des cotes et étudier la relation concentration-réponse dans les quartiles d'exposition consécutifs. Dans cette analyse, les auteurs n'ont trouvé aucun lien entre l'exposition au SO_2 pour les divers quartiles et les cardiopathies congénitales. Les paramètres évalués comprenaient des malformations septales des ventricules et des atriums, la sténose de la valvule pulmonaire congénitale, la tétralogie de Fallot et la coarctation de l'aorte. La fumée noire était le seul autre polluant évalué et un lien faible a été constaté entre l'exposition à la fumée noire et la malformation cardiaque congénitale lorsque l'exposition était utilisée comme une variable continue. Lorsque l'exposition était évaluée au moyen de l'intervalle interquartile, les rapports des cotes relatifs aux malformations congénitales après une exposition à la fumée noire (FN) ne révélaient pas de relation dose-effet (Dadvand et al., 2011b).

Dolk *et al.* (2010) ont évalué les anomalies congénitales, chromosomiques et non chromosomiques, chez des enfants exposés au SO_2 de 1991 à 1999 en Angleterre. La concentration moyenne annuelle signalée de SO_2 était de 3 ppb (7,86 $\mu g/m^3$). Aucun lien significatif entre l'exposition au SO_2 et des anomalies non chromosomiques n'a été trouvé, mais un risque en excès non significatif concernant les anomalies chromosomiques a été détecté. En ce qui concerne les maladies cardiaques congénitales, une augmentation statistiquement significative du RR relatif à la tétralogie de Fallot a été observée pour une hausse du SO_2 à partir d'une exposition au 10e et jusqu'au 90e percentile (1,38). Une augmentation significative des risques de malformations cardiaques congénitales a également été observée pour le NO_2 et les PM_{10} (Dolk et al., 2010).

Hansen *et al.* (2008) ont évalué les mesures des échographies prises en Australie pendant les semaines 13 à 26 de la gestation. Plus précisément, l'équipe a évalué les données relatives à la longueur du fémur, au diamètre bipariétal, à la circonférence crânienne et au tour de taille du fœtus et les a comparées aux concentrations saisonnières moyennes de SO_2. La concentration moyenne quotidienne de SO_2 pour toutes les saisons était de 1,19 ppb (intervalle interquartile : 1). La concentration moyenne quotidienne relative au deuxième mois de la gestation était de 1,5 ppb. Les résultats de l'analyse ont révélé que des expositions mensuelles moyennes au SO_2 durant les quatre premiers mois de grossesse n'avaient aucun effet sur la circonférence crânienne et la longueur du fémur. En revanche, les concentrations de dioxyde de soufre étaient associées à une réduction statistiquement significative du tour de taille (-1,67 mm) et du diamètre bipariétal (-0,68 mm) caractérisée par le changement moyen de l'augmentation d'un intervalle interquartile du SO_2. Les covariables englobant la tendance à long terme, la saison, la température, la gestation, l'âge de la mère, le statut socioéconomique et le sexe du fœtus ont été examinées. Parmi les autres polluants évalués, l'exposition aux PM_{10} a diminué de façon significative la circonférence crânienne, le tour de taille et la longueur du fémur dans le cas d'expositions d'une durée de 91 à 120 jours, selon les modèles ajustés, et l'O_3 diminuait considérablement le tour de taille après des expositions d'une durée de 31 à 60 jours, selon le modèle ajusté. Le dioxyde d'azote n'avait aucun effet significatif sur ces résultats liés aux effets (Hansen et al., 2008).

Le risque de bec-de-lièvre ou de fente palatine a été évalué dans le cadre d'une étude cas-témoin effectuée par Marshall *et al.* (2010) au New Jersey (États-Unis) de 1998 à 2003. Les expositions au SO_2 (exprimées sous forme de moyennes) durant les semaines 5 à 10 de la gestation ont été calculées et représentaient 5,1 ppb dans les groupes témoins, 5,3 ppb dans les groupes de sujets ayant un bec-de-lièvre et 4,8 ppb dans les groupes de sujets ayant une fente palatine. Les résultats de l'analyse de régression logistique n'ont pas révélé de lien statistiquement significatif entre l'exposition accrue au SO_2 au cours d'une période critique et l'incidence de fente palatine ou de bec-de-lièvre. Les données étaient exprimées sous forme de rapports des cotes corrigés associés à des quartiles de concentration moyenne durant les semaines 3 à 8 de grossesse. Toutes les résidences se trouvant dans un rayon de 40 km de la station de surveillance de la pollution atmosphérique la plus proche ont été incluses. L'incidence de bec-de-lièvre, avec ou sans présentation d'une fente palatine (c.-à-d. comprenant des données sur la fente palatine), a révélé un lien faible positif avec l'exposition au SO_2, y compris un risque élevé statistiquement significatif au quartile d'exposition le plus élevé (> 7 ppb : rapport des cotes = 1,6). À l'inverse, l'incidence de fente palatine diminuait à mesure que la concentration de SO_2 augmentait, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Parmi les autres polluants évalués (PM_{10}, $PM_{2,5}$, CO, O_3 et NO_2), seul l'O_3 avait un lien avec

les paramètres évalués, plus précisément avec la fente palatine uniquement (Marshall et al., 2010).

En résumé, une méta-analyse récente a relevé des liens positifs entre le SO_2 et plusieurs anomalies cardiaques congénitales, bien que des études séparées aient signalé des résultats variables (augmentation, diminution ou aucun lien avec les concentrations de SO_2) concernant ce paramètre. À l'aide des échographies, une étude a relevé un lien entre le SO_2 et les variations des mesures de la croissance et une autre étude a signalé un lien avec le bec-de-lièvre.

7.7.2.3 Autre

Une étude de cohorte menée par Woodruff *et al.* (2008) a évalué la mortalité infantile postnatale aux États-Unis de 1999 à 2002. Chez les enfants âgés de 28 jours à un an, les auteurs ont constaté qu'il n'y avait pas de lien entre le type de mortalité postnatale et l'exposition au SO_2 (fourchette : 2,81 à 3,42 ppb). Des résultats similaires ont été signalés par Son *et al.* (2008) qui ont étudié la mortalité infantile postnatale à Séoul (Corée) de 1999 à 2003. Ils ont constaté qu'il existait des liens positifs non significatifs entre le SO_2 et la mortalité infantile quotidienne à des concentrations moyenne de SO_2 de 5,6 ppb. Woodruff *et al.* (2008) ont indiqué qu'une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ des PM_{10} révélait un lien avec une mortalité plus élevée due à des causes respiratoires et que chaque augmentation de 10 ppb de l'O_3 augmentait le risque de décès dus au SMSN.

À l'inverse, Hajat *et al.* (2007), en évaluant la mortalité infantile dans dix villes du Royaume-Uni, dans le cadre d'une étude en séries chronologiques utilisant l'analyse généralisée de Poisson, ont obtenu des résultats différents. Les concentrations moyennes quotidiennes de polluants variaient de 4,35 à 8,13 ppb (11,4 à 21,3 $\mu g/m^3$) et un lien statistiquement significatif entre la mortalité infantile et le SO_2 a été observé. Ces résultats ne tenaient compte que des variations marquées des concentrations de SO_2. Une augmentation de 3,82 ppb (10 $\mu g/m^3$) du SO_2 était liée à un RR accru de 1,02 concernant les décès infantiles, y compris les décès néonataux et post-néonataux. Les autres polluants évalués (CO, NO, NO_2, O_3 et PM_{10}) n'avaient aucun effet significatif ou systématique sur les décès infantiles (Hajat et al., 2007).

L'incidence du diagnostic de l'asthme chez les enfants jusqu'à l'âge de quatre ans a été évaluée par Clark *et al.* (2010) dans le sud-ouest de la Colombie-Britannique, de 1999 à 2000, après des expositions *in utero*. Cette étude cas-témoin emboîtée et basée sur la population a révélé que les enfants asthmatiques étaient exposés à une concentration moyenne de SO_2 plus élevée que les enfants non asthmatiques. Des populations témoins ont été exposées, *in utero*, à des concentrations calculées de 1,95 ppb de SO_2 (5,11 $\mu g/m^3$) et les populations asthmatiques ont été exposées à une concentration moyenne de 2 ppb de SO_2 (5,25 $\mu g/m^3$). Des concentrations d'exposition similaires subsistaient au cours de la première année de vie (populations témoins : concentration moyenne de 1,99 ppb de SO_2 [5,22 $\mu g/m^3$]; populations asthmatiques : concentration moyenne de 2,05 ppb de SO_2 [5,37 $\mu g/m^3$]). Les estimations d'exposition concernant le SO_2 ont révélé des risques élevés de diagnostic de l'asthme pour les expositions moyennes au cours de la première année et *in utero*. Les quartiles d'exposition supérieurs concernant le SO_2 ont montré des rapports des cotes élevés pour le risque d'asthme par rapport au quartile d'exposition le plus faible, mais la tendance entre les quartiles n'était pas toujours linéaire. De même, des risques accrus d'asthme ont été signalés concernant le NO, le NO_2, le CO, les PM_{10} et le carbone noir. En ce qui concerne les $PM_{2,5}$, seules les expositions *in*

utero étaient liées à un risque accru d'asthme et il n'a pas été indiqué que l'O_3 augmentait le risque d'asthme (Clark et al., 2010).

Dans l'étude utilisant des souris albinos Knuming (Meng and Liu, 2007), des souris mâles étaient exposées à 0, 10 ou 20 ppm (0, 28 ou 56 mg/m^3) de SO_2 au moyen d'expositions de tout le corps (4 h/j pendant 7 j; mortes 18 h après la dernière exposition). Les résultats ont indiqué que les morphologies ultrastructurelles des poumons, du foie, de la rate, des testicules, du cerveau, du cœur et des reins étaient endommagées en raison d'expositions au SO_2 (Meng and Liu, 2007).

Lee *et al.* (2011a, 2011b) ont évalué les concentrations de la protéine maternelle CRP (biomarqueur inflammatoire) dans une cohorte prospective composée de 1696 femmes, avant la semaine 22 de la gestation dans le comté d'Allegheny (Pennsylvanie), de 1997 à 2001. Ils n'ont trouvé aucun lien entre les concentrations élevées de la CRP et l'exposition au SO_2. Les covariables suivantes ont été évaluées : semaine de gestation échantillonnée, indice de la masse corporelle de la mère, âge de la mère, race de la mère, niveau d'instruction de la mère, parité, exposition à la fumée de cigarette, revenu du ménage, saison de l'échantillonnage et année de l'inscription des participantes à l'étude.

En résumé, des études récentes ont signalé des résultats variables (augmentation des concentrations de SO_2 ou association nulle avec celles-ci) concernant la mortalité infantile. Une étude n'a relevé aucune association avec la CRP et une autre étude a constaté une incidence accrue de l'asthme chez les nourrissons exposés à des concentrations plus élevées de SO_2.

8.0 Relation entre le statut du soufre endogène et la dose appliquée

On sait peu de choses sur l'influence des expositions ambiantes au SO_2 sur les charges corporelles normales de soufre. Cependant, il est important, du point de vue toxicologique, de modéliser la dose potentielle appliquée (comme le SO_3^{2-}) aux humains qui pourrait provenir de l'exposition à des concentrations de SO_2 mesurées dans l'environnement canadien. En comparant ces données modélisées aux charges corporelles connues de SO_3^{2-} il devient possible d'évaluer si les effets nocifs signalés dans la documentation sont susceptibles, sur le plan toxicologique, de survenir dans des scénarios d'exposition dans l'air ambiant au Canada. En d'autres termes, en modélisant le changement du statut du sulfite sérique, une molécule hautement régulée, il devient possible de déterminer si les effets nocifs mentionnés dans la documentation sont plausibles, sur le plan biologique, en se fondant sur la compréhension toxicologique de la perturbation homéostatique.

Les sections suivantes exposent de façon détaillée les renseignements connus sur la charge corporelle normale de sulfite sérique chez l'humain et modélisent les effets des expositions ambiantes aiguës ou chroniques sur la dose prévue de sulfite sérique chez l'humain. L'objectif est de comparer la dose appliquée prévue aux charges corporelles normales afin de déterminer si les effets nocifs signalés dans la documentation sont réalistes dans des conditions d'expositions normales dans l'air ambiant pour les populations canadiennes.

8.1 Sources endogènes

8.1.1 Production endogène de SO_2

Wang *et al.* (2011) ont fourni une excellente description de la production endogène de SO_2. En bref, chez les mammifères, le SO_2 peut provenir d'acides aminés contenant du soufre. La L-cystéine s'oxyde au moyen de la cystéine-déoxygénase en sulfinate de L-cystéine qui se transforme en β-sulfinylpyruvate par l'intermédiaire de la transamination par aspartate aminotransférase. Elle se décompose spontanément en pyruvate et en SO_2. D'autres voies endogènes résultent de l'oxydation du sulfure d'hydrogène et comprennent : 1) l'oxydation du sulfure d'hydrogène par la sulfite oxydase en thiosulfate puis la transformation en sulfite par thiosulfate sulfurtransférase ou thiosulfate réductase lié au glutathion, et 2) la transformation du sulfure d'hydrogène en sulfite par le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase dans les neutrophiles activés par stress oxydatif.

Le dioxyde de soufre peut aussi provenir du monoxyde de soufre (SO) par dismutation (type particulier de réaction d'oxydoréduction où le SO est réduit tout en s'oxydant, de sorte qu'il forme deux produits différents).

La production endogène de SO_2 peut être régulée par l'acétylcholine et la noradrénaline dans les tissus vasculaires (Wang *et al.*, 2011).

8.1.2 Charges corporelles du SO_2 endogène

La concentration signalée de SO_2 chez l'humain, mesurée en tant que sulfite sérique, est de 4,87 ± 2,49 μM (fourchette de référence : 0 à 10 μM) (Ji et al., 1995) qui est l'équivalent de 15,86 μg/kg p.c. (fourchette : 0 à 32,68 μg/kg p.c.) de sulfite chez un adulte (voir l'exemple de calcul ci-dessous). Cette fourchette a été déterminée à partir du sang d'Américains en bonne santé (34 hommes et 41 femmes). Aucune donnée n'a été présentée concernant les expositions potentielles au SO_2 des sujets de référence. On ignore s'il existe des différences liées à l'âge ou au sexe dans la concentration de sulfite sérique chez l'humain. De même, l'importance de la variation interspécifique dans les charges corporelles de sulfite sérique est inconnue, mais les résultats provenant des rats indiquent qu'elles ont des concentrations de sulfite sérique plus élevées (15,54 ± 1,67 μM chez les rats Wistar mâles (Du et al., 2008); 16,77 ± 8,24 μM chez les rats (Meng et al., 2009)) lorsqu'elles sont comparées aux charges corporelles des humains.

8.1.2.1 Conversion de la concentration de sulfite sérique : μM en μg/kg p.c.

Facteurs :

Quantité moyenne de sang chez l'humain adulte : 8 % du poids corporel (Barrett et al., 2012)

Volume moyen de sang chez l'humain adulte = 5600 mL chez une personne pesant 70 kg (Barrett et al., 2012)

Fraction de sang correspondant au plasma = 55 % (Barrett et al., 2012)

REMARQUE : Le sérum correspond à la fraction de plasma moins ses protéines de facteur de coagulation. La fraction moyenne de protéine plasmatique est 7 % (Mescher, 2010).

Masse moléculaire de sulfite = 80 g/mol

Calcul de la quantité moyenne de plasma chez l'humain adulte

= 5,6 L * 0,55

= **3,08 L chez un humain adulte pesant 70 kg**

Calcul du volume moyen de sérum chez l'humain adulte

= [3,08 L de plasma - (3,08 L de plasma * 0,07)]

= **2,86 L chez un humain adulte pesant 70 kg**

Calcul de la concentration de sulfite sérique chez un humain adulte moyen

= 4,87 μmol/L * 2,86 L

= **13,93 μmol chez un humain adulte pesant 70 kg**

Conversion du μmol en g de sulfite

= 13,93 μmol * 1 mol/1 000 000 μmol * 80 g/mol

= **$1,11 \times 10^{-3}$ g de sulfite chez un humain adulte pesant 70 kg**

Conversion de μg/kg p.c. de sulfite

= $1,11 \times 10^{-3}$ g * 1 000 000 μg/g/70 kg

= **15,86 μg/kg p.c. de sulfite chez un adulte**

Le statut du sulfite est hautement régulé pour maintenir l'homéostasie chez l'humain (Wang et al., 2011). Il n'est donc pas surprenant que le statut de la maladie puisse avoir une incidence sur les concentrations de sulfite sérique chez l'humain. Par exemple, les sujets souffrant d'une pneumonie aiguë ou d'une insuffisance rénale présentent une augmentation significative des concentrations de sulfite sérique.

8.2 Sélection de données sur l'exposition pour la modélisation de l'exposition

Des modèles d'exposition individuelle utilisant des concentrations atmosphériques canadiennes publiées de SO_2 et les données du RNSPA sont fournis à la section 8.2.1.2, en ce qui concerne les expositions chroniques et aiguës, respectivement. Les résultats relatifs aux modèles d'expositions individuelles aiguës et chroniques (sous forme de sulfite sérique à la dose appliquée) ont été comparés à la charge corporelle signalée de sulfite sérique d'un adulte moyen, dont le calcul correspondant à 15,86 μg/kg p.c. Cela permet de déterminer la variation prévue en pourcentage de la charge corporelle normale de sulfite sérique chez l'humain adulte dans des conditions d'exposition dans l'air ambiant au Canada.

8.2.1 Approche concernant la modélisation de l'exposition individuelle et de la dose appliquée

Étant donné que les données relatives à plusieurs moments sont disponibles, l'approche suivante a été entreprise afin de modéliser les scénarios d'exposition individuelle les plus pertinents pour déterminer la dose appliquée de SO_2, sous forme de sulfite sérique.

En ce qui concerne les expositions chroniques, la moyenne annuelle maximale provenant des sites du RNSPA en 2011 a été utilisée pour modéliser la dose appliquée à l'aide du modèle canadien d'exposition personnelle à la pollution atmosphérique (version 2) (CAPEM2). L'Enquête sur les profils d'activité humaine au Canada (EPAHC) a été utilisée pour créer des modèles canadiens de profils d'activités en fonction du temps qui ont ensuite été intégrés par la Division de l'évaluation des effets de l'air sur la santé de Santé Canada afin d'élaborer le modèle CAPEM2 (modèle décrit en détail à l'annexe A). En bref, le modèle CAPEM2 estime l'exposition individuelle par inhalation en utilisant les concentrations de contaminants, les données sur l'activité en fonction du temps de l'EPAHC et les caractéristiques des récepteurs pour déterminer l'exposition humaine à un produit chimique, dans des microenvironnements sélectionnés (Golder Associates, 2010). Six groupes d'âges sont définis par le modèle (< 1 an; 1 à 4 ans; 5 à 11 ans; 12 à 19 ans; 20 à 59 ans; ≥ 60 ans) qui examine également des variables telles que le poids corporel, les profils d'exposition selon l'âge et l'activité.

Les moyennes annuelles maximales ont été sélectionnées à partir des données du RNSPA (présentées dans le tableau 5.3) pour représenter le scénario du pire cas concernant les expositions en milieux urbain et rural. Les données préliminaires issues de l'étude intitulée Urban Transport Exposure Study de Santé Canada qui, en partie, surveillait les données sur le SO_2 dans le véhicule durant les heures de pointe d'été et d'hiver à Toronto (Ontario) et à Montréal (Québec) en 2010 et 2011, ont relevé une valeur médiane dans le véhicule de 4,6 ppb. La plupart des mesures étaient inférieures à la limite de détection. Dans les études sur l'air intérieur de Santé Canada effectuées à Montréal, Halifax et Edmonton, 91 % des échantillons de SO_2 prélevés étaient inférieurs au niveau de détection (sur la durée moyenne de

24 h). Par conséquent, il n'a pas été possible de déterminer un rapport d'exposition à l'intérieur et à l'extérieur. En supposant que l'exposition était le niveau de détection, nous adoptons une approche prudente concernant l'exposition au sein de la population tout en admettant qu'il pourrait exister certaines situations dans lesquelles des personnes sont exposées à des concentrations supérieures au niveau de détection.

Les valeurs d'exposition utilisées dans le modèle CAPEM2 étaient les suivantes :

- Moyenne annuelle dans l'air ambiant (zones urbaines) : 8,6 ppb de SO_2
- Moyenne annuelle dans l'air ambiant (zones rurales) : 1,2 ppb de SO_2
- Exposition à l'intérieur (moyenne sur 24 h) : 1,2 ppb de SO_2
- Médiane dans le véhicule : 4,6 ppb de SO_2

En ce qui concerne les expositions aiguës, les moyennes maximales sur 24 h et sur 1 h en zone résidentielle urbaine provenant des sites du RNSPA en 2011 ont été utilisées (voir les tableaux 5.1 et 5.2) et la moyenne maximale sur 10 minutes issue des données de l'appareil Airpointer qui figurent dans le tableau 5.4 a servi à modéliser la dose appliquée à l'aide du modèle d'exposition du Plan de gestion des produits chimiques. Le modèle d'exposition du Plan de gestion des produits chimiques utilise les paramètres physiologiques présentés dans le tableau 8.3. Plusieurs différences existent entre le modèle du Plan de gestion des produits chimiques et le modèle CAPEM2. Le modèle CAPEM2 évalue les deux premiers groupes d'âge de la manière suivante : « moins de 1 an » et « 1 à 4 ans », tandis que le modèle du Plan de gestion des produits chimiques divise les deux premiers groupes d'âge ainsi : « 0 à 0,5 an » et « 0,5 à 4 ans ». Des différences mineures liées aux profils de poids corporel de chaque groupe d'âge existent également. La différence la plus courante entre les modèles réside dans l'attribution de taux d'inhalation par groupe d'âge, où le modèle CAPEM2 fait la distinction entre les groupes d'âge et les niveaux d'activité (L/min), tandis que le modèle du Plan de gestion des produits chimiques indique simplement une valeur d'absorption journalière (m^3/j). De plus, le modèle du Plan de gestion des produits chimiques suppose que le rapport pour le temps passé à l'extérieur est le même que celui pour le temps passé à l'intérieur, pour tous les groupes d'âge. La raison de ces lacunes réside dans l'utilisation prévue du modèle : le modèle CAPEM2 était destinée aux expositions complexes par inhalation chronique de diverses sous-populations canadiennes. À l'inverse, le modèle du Plan de gestion des produits chimiques avait pour but de déterminer l'exposition quotidienne moyenne provenant de toutes les voies d'exposition, y compris par inhalation. Par conséquent, le modèle du Plan de gestion des produits chimiques n'utilise pas une ventilation complexe par inhalation par rapport au modèle CAPEM2. Cependant, malgré ses avantages, le modèle CAPEM2 n'est pas adapté aux analyses d'exposition aiguë. Le modèle du Plan de gestion des produits chimiques a été sélectionné à la place d'autres modèles potentiels, car il a été validé comme un modèle approprié pour les expositions aiguës et il permettra d'assurer une uniformité entre la présente évaluation et les évaluations effectuées par d'autres groupes de Santé Canada. Les valeurs utilisées dans le modèle du Plan de gestion des produits chimiques étaient les suivantes :

- Durée moyenne de 24 h dans l'air ambiant (zones urbaines-résidentielles) : 56 ppb de SO_2

- Durée moyenne de 1 h dans l'air ambiant (zones urbaines-résidentielles) : 314 ppb de SO_2
- Durée moyenne de 10 minutes dans l'air ambiant (zones urbaines-résidentielles) : 322 ppb de SO_2
- Exposition à l'intérieur (moyenne sur 24 h) : 1,2 ppb de SO_2

8.2.1.1 Modélisation de l'exposition chronique (modèle CAPEM2)

La dose d'exposition chronique maximale a été calculée pour les enfants âgés de cinq à onze ans (1,24 µg/kg p.c./j) et était fondée sur la valeur de l'exposition moyenne annuelle en milieu urbain de 8,6 ppb. La dose d'exposition en milieu rural la plus élevée a été calculée pour les enfants âgés d'un à quatre ans (0,80 µg/kg p.c./j), d'après la valeur de l'exposition moyenne annuelle en milieu urbain de 1,2 ppb. Aux fins de comparaison avec les charges corporelles signalées de sulfite sérique chez l'humain, la valeur maximale chez l'adulte (20 à 59 ans) pour chaque durée moyenne a été utilisée pour l'analyse (tableau 8.2).

Tableau 8.1 : Dose d'exposition (µg/kg p.c./j) tirée d'analyses d'exposition chronique

	Absorption (µg/kg p.c./j) selon l'âge (années)					
Exposition dans l'air ambiant	**< 1**	**1 à 4**	**5 à 11**	**12 à 19**	**20 à 59**	**≥ 60**
Moyenne annuelle (stations urbaines du RNSPA)	0,31	0,91	1,24	0,41	0,32	0,31
Moyenne annuelle (stations rurales du RNSPA)	0,31	0,80	0,62	0,30	0,27	0,25

En se fondant sur la charge corporelle de concentration de sulfite sérique connue (15,86 µg/kg p.c.) et sur l'hypothèse selon laquelle 99 % du SO_2 exposé est métabolisé en sulfite sérique, l'augmentation prévue de la charge corporelle de SO_2, sous forme de sulfite sérique, représente 2 % et 1,7 % pour les expositions mesurées en tant que moyennes annuelles des stations urbaines ou rurales du RNSPA, respectivement.

Tableau 8.2 : Augmentation de la charge corporelle de sulfite sérique après une inhalation chronique

	Analyse concernant l'humain adulte (âgé de 20 à 59 ans)			
Exposition dans l'air ambiant	**Absorption de SO_2 (µg/kg p.c./jour)**	**Sulfite sérique (µg/kg p.c./jour)**	**Charge corporelle de sulfite sérique chez l'adulte (µg/kg p.c.)**	**Augmentation de sulfite sérique (%)**
Moyenne annuelle (stations urbaines du RNSPA)	0,32	0,32	15,86	2,00
Moyenne annuelle (stations rurales du RNSPA)	0,27	0,27	15,86	1,69

8.2.1.2 Modélisation de l'exposition aiguë

L'utilisation des paramètres présentés dans le tableau 8.3, par rapport aux valeurs maximales canadiennes produites à partir d'analyses de moments critiques (moyenne sur 24 h; moyenne sur 1 h; moyenne sur 10 minutes; exposition à l'intérieur), a donné lieu à des estimations de la dose appliquée concernant l'exposition aiguë par inhalation au SO_2 (tableau 8.4).

Tableau 8.3 : Paramètres physiologiques utilisés dans la modélisation de l'exposition aiguë

		Âge (en années)					
Physiologique	**Unités**	**0 à 0,5**	**0,5 à 4**	**5 à 11**	**12 à 19**	**20 à 59**	**≥ 60**
Poids corporel	Kg p.c.	7,5	15,5	31,0	59,4	70,9	72,0
Taux d'inhalation	$M^{3/}j$	2,1	9,3	14,5	15,8	16,2	14,3
Temps passé à l'extérieur	j	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Temps passé à l'intérieur	j	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875	0,875

Tiré de: Health Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of Priority Substances by the general population of Canada. Unpublished report, December 1998. Ottawa (ON): Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada.

Tableau 8.4 : Absorption journalière (µg/kg p.c./j) tirée d'analyses d'exposition aiguë par inhalation

		Absorption journalière calculée selon le groupe d'âge (µg/kg p.c./j)					
Expositions dans l'air ambiant	**Moyen d'exposition**	**0 à 0,5 ans**	**0,5 à 4 ans**	**5 à 11 ans**	**12 à 19 ans**	**20 à 59 ans**	**≥ 60 ans**
Moyenne maximale sur 24 h (56 ppb [147 µg/m³])	Air ambiant	5,1	11,0	8,6	4,9	4.2	3,6
	Air intérieur*	0,8	1,6	1,3	0,7	0,6	0,5
	Total	5,9	12,7	9,9	5,6	4,8	4.2
Moyenne maximale sur 1 h (314 ppb [823 µg/m³])	Air ambiant	28,8	61,7	48,1	27,4	23,5	20,4
	Air intérieur*	0,8	1,6	1,3	0,7	0,6	0,5
	Total	29,6	63,4	49,4	28,1	24,1	21,0
Moyenne maximale sur 10 minutes (322 ppb [844 µg/m³])	Air ambiant	29,5	63,3	49,3	28,1	24,1	21,0
	Air intérieur*	0,8	1,6	1,3	0,7	0,6	0,5
	Total	30,3	64,9	50,6	28,8	24,7	21,5

* en supposant une exposition à l'intérieur de 1,2 ppb (3,14 µg/m³)

La dose quotidienne maximale d'exposition aiguë a été calculée pour les enfants âgés de 0,5 à 4 ans, pour toutes les durées moyennes examinées. Les doses d'exposition les plus élevées ont été calculées pour la durée moyenne de dix minutes qui était prévue, la moyenne sur 10 minutes étant associée aux concentrations d'exposition les plus élevées. Il convient de noter que les valeurs sur 1 h et sur 10 minutes représentent des surestimations pour ce modèle, étant donné que celui-ci calcule une absorption journalière, en supposant que 3 heures par jour sont passées à l'extérieur. Aux fins de comparaison avec les charges corporelles signalées de sulfite sérique chez l'humain, la valeur maximale chez l'adulte (âgé de 20 à 59 ans) pour chaque durée moyenne a été utilisée aux fins d'analyse (tableau 8.5).

Tableau 8.5 : Augmentation de la charge corporelle de sulfite sérique après une exposition aiguë par inhalation

	Analyse concernant l'humain adulte (20 à 59 ans)			
Exposition dans l'air ambiant	**Absorption* de SO_2 (µg/kg p.c./j)**	**Sulfite sérique (µg/kg p.c./j)**	**Charge corporelle de sulfite sérique chez l'adulte (µg/kg p.c.)**	**Augmentation du sulfite sérique (%)**
Moyenne maximale sur 24 h (56 ppb [147 µg/m^3])	4,8	4,8	15,9	30,0
Moyenne maximale sur 1 h (314 ppb [823 µg/m^3])	24,1	23,9	15,9	150,4
Moyenne maximale sur 10 minutes (322 ppb [844 µg/m^3])	24,7	24,5	15,9	154,2

* en supposant une concentration d'exposition à l'intérieur de 1,2 ppb (tous les environnements)

En se fondant sur la charge corporelle de la concentration moyenne de sulfite sérique connue (15,86 µg/kg p.c.) et sur l'hypothèse selon laquelle 99 % du SO_2 exposé est métabolisé en sulfite sérique, l'augmentation prévue de la charge corporelle de SO_2, sous forme de sulfite sérique, représente 30 %, 150 % et 154 % pour les expositions mesurées en tant que moyenne maximale sur 24 h, en tant que moyenne sur 1 h et en tant que moyenne sur 10 minutes, respectivement.

8.3 Pertinence de la dose appliquée modélisée

Les résultats obtenus dans les sections 8.2.1.1 et 8.2.1.2 ci-dessus ne peuvent pas être directement utilisés pour une évaluation épidémiologique ou toxicologique des effets du SO_2. Cependant, ils sont pertinents pour l'interprétation des effets épidémiologiques observés. Une application indirecte des données de la charge corporelle de sulfite sérique aux documents sur la santé permet d'examiner la plausibilité biologique des effets. Un changement de la charge corporelle d'une molécule hautement régulée telle que le sulfite sérique pourrait avoir un effet sur l'organisme s'il dépasse les valeurs normales (0 à 32,68 µg/kg p.c.; moyenne : 15,86 µg/kg p.c.). Du point de vue toxicologique, les effets devraient être nocifs. Compte tenu des limites de

l'ensemble des données, il n'est pas possible de déterminer si la dose appliquée calculée de sulfite sérique entraînerait des charges corporelles supérieures aux valeurs normales. Cependant, du point de vue de la santé de la population, on pourrait supposer que cela se produira et que les effets nocifs se manifesteraient dans la population canadienne avec une exposition accrue. Il convient de noter que la modélisation de la dose appliquée comprenait plusieurs hypothèses prudentes qui pourraient donner lieu à une surestimation des doses appliquées prévues.

En ce qui concerne le SO_2 la documentation apporte des preuves d'un effet nocif après des expositions dans l'air ambiant. Il est donc important d'examiner les modèles qui montrent que des expositions au SO_2 dans l'air ambiant entraînent des charges corporelles supérieures à la normale et de s'assurer que les effets systémiques signalés dans la documentation sont plausibles. À l'heure actuelle, les concentrations de sulfite sérique ne peuvent être prises en compte qu'au regard des effets systémiques de l'exposition au SO_2. Parmi les effets décrits à la section 7, les effets aigus systémiques à examiner sont notamment des effets cardiaques et des effets *in utero* qui semblent être liés à des pics d'exposition plutôt qu'à des expositions chroniques. Il convient de noter que la plupart des effets sur les poumons sont dus à une action directe du SO_2 sur le système nerveux pulmonaire et ne seraient pas bien corrélés avec des effets systémiques de charges corporelles accrues de sulfite sérique. Un examen de ces effets à l'aide de modèles d'exposition systémique ne peut donc pas être justifié.

Dans le cas d'expositions chroniques qui, d'après la documentation disponible, n'étaient sans doute pertinentes que pour l'issue de la grossesse, les expositions modélisées de SO_2 provenant d'environnement urbains ou ruraux donnaient lieu à des doses d'exposition variant de 0,27 à 1,24 μg de sulfite sérique/kg p.c./j. Cependant, en tenant compte des effets *in utero*, aux fins de comparaison avec les charges corporelles signalées de sulfite sérique chez un adulte pesant 70 kg, la valeur maximale relative à un adulte, pour chaque durée moyenne, a été utilisée pour les analyses. En se fondant sur la charge corporelle de concentration moyenne de sulfite sérique connue (15,86 μg/kg p.c.) et sur l'hypothèse selon laquelle 99 % du SO_2 inhalé est métabolisé en sulfite sérique, l'augmentation prévue de la charge corporelle de sulfite sérique dans l'organisme d'un adulte a été calculée et représente 2 % et 1,7 % pour les expositions mesurées en tant que moyennes annuelles des stations urbaines ou rurales du RNSPA, respectivement.

La dose maximale d'exposition aiguë de SO_2, sous forme de sulfite sérique, a été calculée pour les enfants âgés de 0,5 à 4 ans, pour toutes les durées moyennes examinées. Les doses d'exposition les plus élevées ont été calculées pour la durée moyenne de dix minutes qui était prévue, la moyenne sur 10 minutes étant associée aux concentrations d'exposition les plus élevées. Cependant, les seuls effets systémiques associés à l'exposition au SO_2 sont liés à des effets chez les adultes (effets *in utero* et effets cardiovasculaires). Par conséquent, aux fins de comparaison avec les charges corporelles signalées de sulfite sérique chez les adultes, la valeur maximale chez l'adulte pour chaque durée moyenne a été utilisée pour des analyses. En se fondant sur la charge corporelle de concentration de sulfite sérique connue (15,86 μg/kg p.c.) et sur l'hypothèse selon laquelle 99 % du SO_2 exposé est métabolisé en sulfite sérique, l'augmentation prévue de la charge corporelle de SO_2, sous forme de sulfite sérique, représente 30 %, 150 % et 154 % pour les expositions mesurées en tant que moyenne sur 24 h, en tant que moyenne sur 1 h et en tant que moyenne sur 10 minutes, respectivement.

Par conséquent, le degré de confiance relatif au fait que certains effets signalés dans la documentation pourraient être liés à des effets systémiques d'exposition au SO_2 est modéré malgré, dans la plupart des cas, un signal faible par rapport au même résultat concernant d'autres polluants. Nous pouvons donc étudier la plausibilité biologique de divers mécanismes ou modes d'action en ayant davantage l'assurance que ces effets systémiques sont réalistes, d'après l'augmentation prévue des charges corporelles de SO_2.

9.0 Mécanismes et modes d'action proposés

D'après les effets nocifs sur la santé décrits à la section 7, l'augmentation modélisée de sulfite sérique abordée à la section 8 et les données sur les études toxicologiques sur les animaux et sur les études d'exposition contrôlée chez les humains, plusieurs voies connues et hypothétiques relatives aux effets observés après une exposition au SO_2 sont proposées ci-dessous.

9.1 Morbidité respiratoire – Bronchoconstriction et production de mucus

Le paramètre nocif le plus généralement décrit après une exposition par inhalation au SO_2 est la morbidité respiratoire qui se manifeste sous forme de bronchoconstriction, laquelle a été observée non seulement dans les études sur l'exposition contrôlée chez les humains, mais aussi dans les rapports d'études épidémiologiques. L'effet bronchoconstricteur peut potentiellement s'expliquer par trois mécanismes : effets sur les récepteurs du nerf vague, inflammation neurogène et effets sur d'autres récepteurs touchés par la bronchoconstriction. Parmi ceux-ci, les réactions du nerf vague sont les mieux caractérisées. Cependant, elles n'expliquent pas totalement la variation et le degré de sensibilité à l'exposition au SO_2, ce qui explique pourquoi d'autres hypothèses ont été présentées. D'autres paramètres de morbidité présentées dans la présente section sont notamment une production et une sécrétion de muqueuses.

9.1.1 Effets sur le nerf vague : Fibres du récepteur C, acétylcholine et récepteurs muscariniques

La bronchoconstriction après une exposition aiguë au SO_2 provient de récepteurs chimiosensibles (afférents au nerf vague, c.-à-d. en activant rapidement les récepteurs et les récepteurs sensoriels des fibres C) dans l'arbre trachéobronchique qui est activé. Chez les modèles animaux, l'activation de ces récepteurs stimule les réflexes du système nerveux central, y compris la bronchoconstriction par la contraction du muscle lisse, la sécrétion de muqueuses, la vasodilatation des muqueuses, la toux et l'apnée après une respiration rapide et superficielle. Il existe aussi des effets sur l'appareil cardiovasculaire, tels que la bradycardie et l'hypotension ou l'hypertension. Dans certains cas, l'activation de la fibre C est théorisée pour produire la sécrétion de neuropeptides, entraînant une inflammation neurogène, une situation importante dans des modèles animaux de maladies inflammatoires des voies respiratoires. La pertinence de l'inflammation neurogène (voir la section 9.1.2) pour l'humain demeure incertaine en raison des différences d'innervation des voies respiratoires.

Chez l'humain, les mécanismes de la bronchoconstriction provoquée par le SO_2 sont moins clairs en raison des différences entre les réactions asthmatiques et non asthmatiques. L'asthme se caractérise par une inflammation et une hyperréactivité des voies respiratoires qui se manifeste sous forme de bronchoconstriction excessive aux stimuli contractiles (Barnes, 1996; Buels and Fryer, 2012). Des mécanismes de l'asthme chez l'humain restent à élucider, mais les

données scientifiques depuis les années 1950 ont fourni des indications quant au rôle des nerfs parasympathiques, notamment les récepteurs muscariniques post-ganglionnaires, dans la pathologie asthmatique par la libération de l'acétylcholine (Ach) par les nerfs vagues (Barnes, 1996; Buels and Fryer, 2012). Il existe cinq récepteurs muscariniques chez l'humain et, parmi ceux-ci, trois (M_1, M_2 et M_3) sont importants pour la physiologie pulmonaire. Les récepteurs muscariniques M_2 sur les nerfs parasympathiques post-ganglionnaires bloquent la libération de l'acétylcholine. Cette fonction du récepteur M_2 est inhibée par les récepteurs M_1 dans les ganglions, ce qui augmente la libération de l'acétylcholine en facilitant la neurotransmission. De plus, dans les muscles lisses des voies respiratoires, les récepteurs M_2 amplifient la contraction qui fait intervenir les récepteurs M_3 (Barnes, 1996; Buels and Fryer, 2012). Par conséquent, l'équilibre entre l'expression des récepteurs muscariniques et l'activation est important. Par exemple, une bronchoconstriction excessive et une sécrétion accrue de mucus dans le cas de l'asthme sont induites, du moins en partie, par l'acétylcholine libérée par les nerfs vagues sur les récepteurs M_3 (Buels and Fryer, 2012).

Fait intéressant, le mécanisme de bronchoconstriction après une exposition au SO_2 semble varier entre les sujets non asthmatiques et les sujets asthmatiques, dans certaines situations. Chez les sujets non asthmatiques, la bronchoconstriction se produit par les voies cholinergiques et la libération de l'acétylcholine. Chez les sujets asthmatiques, toutefois, il semble que la bronchoconstriction résulte de voies parasympathétiques (faisant intervenir l'acétylcholine) et inflammatoires ou d'autres voies. En outre, il a été indiqué que le SO_2 déclenche un bronchospasme et stimule également des récepteurs afférents, ce qui entraîne une bronchoconstriction cholinergique réflexe(Barnes, 1996). En conséquence, les options thérapeutiques varient entre les sujets non asthmatiques et les sujets asthmatiques qui souffrent de bronchoconstriction après une exposition au SO_2. Chez les humains non asthmatiques, la bronchoconstriction provoquée par le SO_2 peut être atténuée par des anticholinergiques. Chez les sujets asthmatiques, une bronchoconstriction après une exposition au SO_2 n'est que partiellement bloquée par des agents anticholinergiques (Barnes, 1996), ce qui signifie que d'autres voies peuvent être impliquées, telles que des variations phénotypiques de l'expression des récepteurs (examinées ci-dessous) ou une exacerbation cholinergique de réponses inflammatoires. Il a été proposé d'affirmer que l'inflammation (voir la section 9.2) contribue à une sensibilité accrue au SO_2 chez les sujets asthmatiques, car elle modifie les réactions autonomes, favorise la libération de médiateurs et sensibilise les afférents du nerf vague.

9.1.2 Voie hypothétique : Inflammation neurogène

L'inflammation neurogène est un processus par lequel des médiateurs inflammatoires (peptides biologiquement actifs) sont libérés par des nerfs sensoriels des voies respiratoires après l'apparition d'une irritation, exacerbant la réaction d'irritation (Barnes, 1996; Groneberg et al., 2004; De Swert and Joos, 2006). En bref, il a été prouvé que les médiateurs inflammatoires favorisaient la neurotransmission cholinergique dans les voies respiratoires en facilitant la libération d'acétylcholine aux terminaisons nerveuses cholinergiques (Groneberg et al., 2004). Il existe des preuves de neurotransmission cholinergique facilitée chez des animaux sensibilisés et exposés à un allergène (Barnes, 1996; Groneberg et al., 2004). Il a été prouvé que ce mécanisme exacerbait les symptômes de l'asthme chez plusieurs espèces animales, notamment les rongeurs (Barnes, 2001; Groneberg et al., 2004). Dans le cas du SO_2, une inflammation neurogène a été prouvée chez des espèces de rongeurs après une irritation des

fibres C du nerf vague et du canal cationique à potentiel de récepteur transitoire, sous-famille V, membre 1 (TRPV1) dans le poumon (Barnes, 1992; Meggs, 1993; McLeod et al., 2007).

On a formulé l'hypothèse selon laquelle le SO_2 peut provoquer une bronchoconstriction des voies respiratoires chez les humains, non seulement par une stimulation directe des terminaisons nerveuses sensorielles des voies respiratoires, mais également par des processus neurogènes faisant intervenir des peptides biologiquement actifs (p. ex., neuropeptides tachykinines, peptides reliés au gène de la calcitonine)(Barnes, 1992; Meggs, 1993; Barnes, 1996; Groneberg et al., 2004; De Swert and Joos, 2006). La pertinence de l'inflammation neurogène pour les humains reste floue en raison des différences entre espèces et des difficultés à effectuer ces études chez des volontaires humains (Barnes, 2001).

9.1.3 Voie hypothétique : Influence d'autres sous-types de récepteurs

Bien que ce mécanisme n'ait pas été examiné dans une large mesure dans les ouvrages, il est possible que des sujets asthmatiques présentent des variations phénotypiques qui résultent d'une expression différentielle des récepteurs nerveux dans les ganglions vagaux (comme cela a été démontré par des différences dans la réaction à des anticholinergiques courants après une exposition au SO_2) (Barnes, 1996; Groneberg et al., 2004).

Par exemple, une étude sur le lapin a révélé qu'une exposition au SO_2 à des concentrations de 200 ppm pendant dix minutes bloquait les mécanorécepteurs pulmonaires à adaptation lente (seuls les récepteurs à adaptation rapide et les récepteurs des fibres C demeuraient actifs). Cela entraînait une diminution de l’activité respiratoire (activité inappropriée pour respirer, utilisée comme modèle de dyspnée) chez les lapins témoins, mais pas chez les lapins emphysémateux (Dallak et al., 2007).

Lesétudes ont indiqué qu'une augmentation de l'expression ou de l'activité des récepteurs TRPA1 (ankyrine 1 à potentiel de récepteur transitoire) ou ASIC (canal ionique sensible à l'acide) sur les neurones pourrait entraîner une bronchoconstriction (c.-à-d. une réaction asthmatique) par des mécanismes non cholinergiques. Les neurones avec une expression des récepteurs ASIC ont été bien caractérisés pour leurs réactions aux stimuli acides(Kollarik et al., 2007; Chu et al., 2011). Ces examens approfondis fournissent des renseignements sur la façon dont les récepteurs ASIC fonctionnent. En bref, les récepteurs ASIC sont largement exprimés dans le système nerveux et jouent un rôle dans la transduction sensorielle périphérique des stimuli acides par des canaux protéiques indépendants de la tension et déclenchés par des cations qui sont activés par une augmentation des protons (baisse du pH), plus précisément, la nociception et la mécanosensation (douleur). Il existe sept sous-unités connues (ASIC1a, 1b1, 1b2, 2a, 2b, 3 et 4) codées par quatre gènes, qui confèrent des propriétés distinctes de transduction de l'acide liées aux seuils de pH et à la sensibilité temporelle (activation à court terme par rapport à l'activation à long terme). Tous les sous-types de récepteurs ASIC, à l'exception du récepteur ASIC4, sont exprimés dans des neurones sensoriels périphériques et dans des tissus non neuronaux tels que les cellules des muscles lisses vasculaires. En fonction de la composition des sous-unités et de la présence d'autres canaux activés ou modulés par des acides (p. ex., plusieurs études révèlent une co-expression des récepteurs ASIC et TRPV1 sur la même terminaison neuronale), les récepteurs ASIC peuvent réguler la réaction biologique à un seuil précis (à un changement précis du pH) par des mécanismes dépendants du calcium. Les récepteurs ASIC sont les récepteurs candidats les plus probables pour des réactions asthmatiques non cholinergiques à une exposition au SO_2.

Par ailleurs, les récepteurs neuronaux TRPA1 sont sensibles à l'activation par plusieurs produits chimiques irritants (y compris plusieurs sulfures et oxydants) et il s'est révélé qu'ils provoquaient un syndrome réactif de bronchoconstriction et de dysfonction des voies respiratoires qui se caractérise par des symptômes semblables à l'asthme, en réaction aux irritants et par sensibilité aux produits chimiques(Bessac and Jordt, 2008, 2010). Fait intéressant, l'activité du récepteur TRPA1 dépend d'interactions covalentes entre l'agoniste et le récepteur, une situation modulée par une quantité de glutathion (antioxydant) diminuée. Ce mécanisme covalent ne suit pas nécessairement une cinétique concentration-réponse et Bessac et Jordt (2008) ont formulé l'hypothèse selon laquelle cela « . . . *peut entraîner une irritation provoquée par le récepteur résistant TRPA1, même à des niveaux faibles d'exposition subaiguë, par exemple durant des périodes d'expositions accrues au smog photochimique ou de faible niveau de la pollution de l'air l'intérieur. Une fois [modifiés par des liaisons covalentes] de façon irréversible, les canaux peuvent demeurer actifs pendant des périodes prolongées, même lorsque le stimulus irritant est supprimé* ». Dans une moindre mesure, le récepteur TRPV, membre 4 peut jouer un rôle. Il est connu pour causer une activation sensorielle après une exposition à un acide (Kollarik et al., 2007).

L'importance des variations phénotypiques dans les récepteurs nerveux est probablement liée à leur expression spatiale (p. ex., à l'endroit où elles se produisent dans les voies respiratoires : région de l'œsophage par rapport à la zone du larynx par rapport aux régions broncho-pulmonaires) et plusieurs études récentes sur des animaux (Kollarik et al., 2007; Chou et al., 2008) ont permis de constater que des types distincts de nerfs et de récepteurs sensoriels proviennent de neurones nodoses et jugulaires. En outre, l'interaction entre les co-récepteurs est probablement un facteur important qui contribue davantage à la complexité de ce domained'étude.

9.1.4 Production de mucus

Les tachykinines sont des peptides biologiquement actifsimpliqués dans le processus d'inflammation neurogène et la bronchoconstriction. Une étude sur la libération de tachykinines et l'effet potentiel sur les terminaisons nerveuses afférentes de voies respiratoires, dans le cadre d'une inflammation neurogène, a été fournie à la section 9.1.2. Elle appuie la conclusion selon laquelle le SO_2 pourrait entraîner une augmentation de la libération des tachykinines dans les voies respiratoires, contribuant ainsi à une bronchoconstriction. Fait intéressant, l'évaluation du rôle des tachykinines dans la sécrétion de muqueuses, une autre caractéristique de l'asthme, a démontré que l'administration locale de tachykinines déclenchait une sécrétion des muqueuses. Plus précisément, dans l'arbre trachéobronchique inférieur, les glandes séromuqueuses et les cellules caliciformes produisent du mucus (De Swert and Joos, 2006). On a également indiqué que la substance P était impliquée dans la sécrétion sous-muqueuse de liquide et de muqueuses dans les voies respiratoires excisées de porcs (Trout et al., 2001)et qu'elles pouvaient jouer un rôle dans la sécrétion de muqueuses induites par le SO_2. Par ailleurs, une étude sur le rat a permis de constater que des expositions jusqu'à 80 ppm de SO_2 n'augmentaient pas l'activité sécrétoire basale ou stimulée par l'acétylcholine (Wagner *et al.*, 2006). Ces données appuient un lien potentiel entre l'exposition au SO_2 et une production accrue de muqueuses, bien que davantage d'études soient requis.

Une augmentation des muqueuses est aussiattendue à la suite de la régulation positive du gène MUC5AC, un effet qui a été signalé dans les cellules épithéliales bronchiques chez des

rats (Li et al., 2007) et des humains asthmatiques sensibilisés (Li and Meng, 2007) après une exposition au SO_2.

9.2 Morbidité respiratoire – Inflammation et apoptose

Comme cela a été mentionné précédemment, les symptômes respiratoires et de bronchoconstriction sont les réactions indésirables à l'inhalation de SO_2 les plus couramment observées. La présente sectiontentera de déterminer si les mécanismes inflammatoires et apoptotiques pourraient expliquer les variations de la CVF et du VEMS observées dans les études épidémiologiques évaluant les effets du SO_2 sur les paramètres de la fonction pulmonaire. Les voies inflammatoires étudiées sont l'inflammation directe des tissus et l'inflammation à médiation cellulaire, une troisième section décrira les changements pro-inflammatoires possibles touchant le poumon après une exposition au SO_2.

9.2.1 Inflammation directe des tissus

L'inhalation du SO_2 pourrait provoquer une réaction inflammatoire dans le poumon en raison d'une hausse des effets oxydatifs due à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Outre des effets oxydatifs directs, des concentrations prolongées et élevées des espèces réactives de l'oxygène dans le tissu pulmonaire pourraient entraîner une modulation des gènes pro-inflammatoires chez des sujets malades ou en bonne santé.

Par exemple, à des concentrations d'exposition élevées, des souris albinos Kunming exposées à 8,40, 21,37 ou 42,75 ppm (22, 56 ou 112 mg/m^3) de SO_2 pendant 6 h/j durant 7 j ont subi une peroxydation des lipides (mesurée en tant que substances réactives à l'acide thiobarbiturique qui sont sous forme d'un sous-produit de la peroxydation des lipides) et une atténuation du statut antioxydant dans leurs tissus pulmonaires et cardiaques (Meng et al., 2003). Le statut en glutathion a été atténué dans les tissus cardiaques et pulmonaires des souris mâles et femelles. Les mesures des substances réactives à l'acide thiobarbiturique étaient statistiquement élevées à toutes les concentrations d'exposition chez les deux sexes et dans les tissus pulmonaires et cardiaques, ce qui indique une peroxydation des lipides. En outre, à la concentration d'exposition plus faible, l'activité de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase augmentait considérablement dans le poumon. À l'inverse, ces niveaux d'activité diminuaient nettement à une concentration élevée. Il s'est avéré que l'activité de la catalase diminuaitde façon évidente dans le poumon après une exposition au SO_2 à toutes les concentrations, mais cette diminution n'était statistiquement significative que pour les poumons des souris mâles à une exposition au SO_2 de 42,75 ppm (Meng et al., 2003).

Dans l'ensemble, ces résultats, ainsi que d'autres analyses en laboratoire (Meng and Liu, 2007; Ergonul et al., 2007; Xie et al., 2007) indiquent que l'exposition au SO_2 peut causer des dommages oxydatifs aux poumons etau cœur chez la souris. Cependant, on ignore la pertinence exacte de ces effets oxydatifs nocifs sur les humains dans des conditions d'exposition normale dans l'air ambiant.

9.2.2 Inflammation à médiation cellulaire

Labbé *et al.*, (1998) dans le cadre d'une étude antérieure, ont montré qu'une exposition in vitro des neutrophiles au sulfite neutre de sodium (Na_2SO_3) provoquait une production de superoxyde par des mécanismes d'éclatement oxydatif dans les neutrophiles. La réaction se produisait dans les cinq minutes suivant l'exposition. Les auteurs ont aussi indiqué que le

Na_2SO_3 induisait une expression génétique dans les neutrophiles des humains en fonction de la concentration par une analyse de l'ARNm, tandis qu'il ne modulait pas l'apoptose des neutrophiles ou n'inversait pas l'effet du facteur de stimulation des granulocytes et macrophages sur l'apoptose. Les effets du SO_2 sur les éclatements oxydatifs dans les neutrophiles et sur les espèces réactives de l'oxygène signalés par Labbé *et al.,* sont étayés par des données antérieures (Oda et al., 1989; Beck-Speier et al., 1994).

Une étude plus récente a appuyé ces observations cellulaires. Cai *et al.* (2008) ont exposé des souris BALB/c femelles à 50 ppm de SO_2 au moyen d'une exposition de tout le corps en chambre d'inhalation. Les expositions ont duré 60 minutes, les septième, neuvième et onzième jours de l'expérience. Les chercheurs ont signalé une augmentation statistiquement significative de la numération leucocytaire du liquide du LBA par rapport à un témoin. Ils ont indiqué que 78 % de tous les leucocytes dans le liquide du LBA étaient des neutrophiles. Ils ont aussi observé une augmentation significative de la numération des éosinophiles, bien que le rapport différentiel des éosinophiles soit demeuré identique à celui des témoins. De plus, des souris exposées au SO_2 ont subi un effet sur le système respiratoire : une perte de cils, une desquamation épithéliale, un œdème bronchique et une infiltration péribronchique des neutrophiles. Une exposition au dioxyde de soufre avant une provocation par l'OVA a causé des taux exagérés d'éosinophiles dans le liquide de LBA, a favorisé et amplifié la fibrose sous-épithéliale avec une hausse plus significative des taux d'ET-1 et de TGF-β1 dans le liquide du LBA, par rapport aux concentrations avant l'exposition (Cai et al., 2008).

McLeod *et al.* (2007) ont signalé des résultats similaires où la numération des neutrophiles dans le LBA et des éosinophiles était 138,2 et 5,2 fois plus importante chez les cobayes Hartley exposés au SO_2 (1000 ppm pendant 3 h/j durant 4 j) que dans les groupes témoins. L'augmentation du dénombrement de cellules inflammatoires et du nombre de toux était atténuée grâce au traitement par dexaméthasone à activité anti-inflammatoire. Il existait une extravasation cellulaire marquée entourant les voies respiratoires ainsi qu'une métaplasie des cellules caliciformes, ce qui indiquait une inflammation. Il existait aussi des signes d'inflammation neurogène chez le cobaye qui pouvaient expliquer la sensibilité des ganglions nodoses (plus précisément, les récepteurs TRPV1) à l'exposition au SO_2. La fréquence respiratoire et la ventilation-minute ont diminué et la pause renforcée a augmenté avec l'exposition au SO_2, ce qui indique une bronchoconstriction non inhibée par le dexaméthasone (McLeod et al., 2007).

On ignore la pertinence exacte de ces effets sur l'humain dans des conditions d'exposition normale dans l'air ambiant.

9.2.3 Expression des protéines/des gènes pro-inflammatoires et apoptotiques

Les ouvrages toxicologiques sur les animaux ont présenté des constatations sur l'inflammation des voies respiratoires et les réactions apoptotiques dans le poumon après une exposition au SO_2. Chez les rats non asthmatiques traités avec des concentrations plus élevées (2,7, 5,3 et 10,7 ppm) de SO_2, on observait une augmentation proportionnelle à la concentration de l'expression du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-, de l'interleukine-1 bêta (IL-1, de l'oxyde nitrique synthase induite (iNOS) et de la molécule d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1) du gène pro-inflammatoire. De plus, l'influence du SO_2 sur l'expression de l'ARNm de cyclo-oxygénase-2 (COX-2; une enzyme pro-inflammatoire) et de la protéine a été évaluée chez les

rats Wistar mâles après des expositions à 2 ppm de SO_2 (1 h/j pendant une semaine) avec ou sans sensibilisation allergique (Li et al., 2008). Les auteurs ont indiqué que les taux d'ARNm de COX-2 dans les groupes traités par le SO_2 et l'OVA augmentaient, mais qu'ils ne différaient pas de façon significative de ceux du groupe témoin négatif. L'exposition à l'OVA et au SO_2 combinés entraînait une augmentation statistiquement significative de l'expression de l'ARNm de COX-2 et de la protéine dans les poumons et la trachée du rat, par rapport aux témoins positifs à l'OVA. Par conséquent, le phénotype asthmatique, caractérisé par une exposition à l'OVA, a entraîné une sensibilité accrue à l'exposition au SO_2 ainsi que des augmentations plus importantes et statistiquement significatives des taux mesurés d'ARNm de COX-2 et de protéines.

Les résultats des trois principales études relatives aux gènes impliqués dans la régulation et l'apoptose cellulaires sont résumés dans le tableau 9.1.

Tableau 9.1 : Variations des gènes ou protéines pro-apoptotiques et anti-apoptotiques chez le rat

	Variation		Type	Exposition	Espèce	Remarques	Référence
	Gène	**Protéine**					
c-Myc	↑1,6 fois	↑1,8 fois	Proto-oncogène	20 ppm	Rat	Augmentation/ diminution significative	Qin et Meng, 2010
Ki-ras	↑2,2 fois	↑2,7 fois					
p53	↑1,4 fois	↑1,7 fois	Suppresseur de tumeur				
p16	↓0,67 fois	↓0,59 fois					
Rb	↓0,61 fois	↓0,86 fois					
Bax	↓	↓	Pro-apoptotique	2 ppm	Rat	Ne diffère pas de façon significative par rapport aux témoins négatifs	Xie *et al.*, 2009
P53	↓	↓					
Bcl-2	↑	↑	Antiapoptotique				
bax	↓0,25 fois		Pro-apoptotique		Rat provoqué par l'OVA	Les témoins positifs à l'OVA ont présenté des variations similaires.	
P53	↓0,25 fois						
Bcl-2	↑2 fois	↑> 2 fois	Antiapoptotique				
Caspase-3	↑> 2 fois	↑	Apoptose et nécrose, inflammation	> 5 ppm	Rat	Uniquement significatif à des concentrations > 10 ppm; la protéine augmentait après une exposition d'une durée d'une semaine; l'activité enzymatique augmentait	Bai et Meng, 2010
Caspase-8	↑> 2 fois	↑	Mort mitochondriale	> 21 ppm		La protéine a augmenté après une exposition d'une durée d'une semaine; l'activité enzymatique a augmenté.	
Caspase-9	↑1,69 fois	↑		> 5 ppm			
	↑2,65 fois			> 10 ppm			
	↑4,38 fois			> 21 ppm			

Qin et Meng (2010) ont indiqué que chez des rats mâles exposés à 20 ppm de SO_2 (6 h/j durant 7 j), les niveaux d'expression de l'ARNm et des protéines des proto-oncogènes c-Myc et Ki-ras, ainsi que du gène suppresseur de tumeur p53 augmentaient de façon significative. Ils ont aussi signalé une diminution des niveaux d'expression des gènes suppresseurs de tumeur p16 et Rb. À l'heure actuelle, la pertinence de ces variations n'est pas claire, étant donné que l'expression des proto-oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeur et des protéines a augmenté.

L'évaluation des événements apoptotiques après des expositions plus faibles au SO_2 (2,7, 5,3 et 10,7 ppm) chez des rats Wistar mâles a révélé une augmentation proportionnelle à la concentration du rapport bax/bcl-2, ce qui indique un passage à des conditions pro-apoptotiques. Cette observation a été appuyée par une autre étude indiquant que des niveaux d'exposition plus élevés (10 et 20 ppm) induisent également une apoptose (Bai and Meng, 2005). À des concentrations plus faibles (2 ppm), un environnement anti-apoptotique a été signalé avec une expression élevée de l'ARNm et des protéines anti-apoptotiques et une diminution de l'expression de l'ARNm et des protéines pro-apoptotiques (Xie et al., 2009). Cette observation était non significative par rapport aux témoins négatifs, ce qui indique qu'à une faible concentration, les environnements cellulaires normaux (anti-apoptotiques) sont maintenus. Dans la même étude, les tissus pulmonaires de rats provoqués par l'OVA, en tant que modèles de l'asthme, présentaient une expression de l'ARNm et des protéines anti-apoptotiques significativement élevée et une diminution de l'expression de l'ARNm pro-apoptotique après des expositions au SO_2 de 2 ppm, par rapport aux témoins négatifs. Cependant, les témoins positifs (rats exposés à l'OVA uniquement) ont présenté des variations de l'expression de l'ARNm similaires à celles observées chez les rats sensibilisés par OVA et SO_2, mais dans une moindre mesure. En raison de cela, il est impossible d'exclure la possibilité que la réaction apoptotique dans le modèle souris pour l'asthme ait été due à une sensibilisation allergique provenant de l'exposition à l'OVA et non uniquement à l'exposition au SO_2. Par conséquent, l'étude de Xie *et al.* (2009) ne fournit aucune preuve d'un effet du SO_2 sur le poumon en ce qui a trait aux réactions apoptotiques.

La preuvedu passage proportionnel à la concentration d'un environnement de cellules anti-apoptotiques à un environnement de cellules pro-apoptotiques est, toutefois, fournie par une étude évaluant la régulation positive de l'expression et de l'activité des protéases caspases (Bai and Meng, 2010). Les caspases sont des protéases gouvernées par l'aspartate et dépendantes de la cystéine qui interviennent dans l'apoptose, la nécrose et l'inflammation cellulaires. La caspase 8 et la caspase 9 sont impliquées dans les voies du récepteur de mort et de mort mitochondriale, respectivement. Chez des rats Wistar mâles exposés à 5,34, 10,69 ou à 21,37 ppm de SO_2 6 h/j durant 7 j, les taux d'ARNm de la caspase 3 augmentaient. Cette augmentation d'àà peine deux fois était significative aux deux concentrations les plus élevées. L'expression de l'ARNm de la caspase 8 augmentait considérablement seulement à 21,37 ppm, mais une forte hausse proportionnelle à la concentration des taux d'ARNm de la caspase 9 a été observée. Une augmentation connexe de l'expression des protéines caspases 3, 8 et 9 a été constatée une semaine après des expositions par inhalation au SO_2. Toutes les concentrations de SO_2 ont provoqué une augmentation de l'activité enzymatique des caspases 3, 8 et 9, mais la hausse ne devenait significative qu'à 10,69 et 21,37 ppm. Des taux plus élevés des cellules apoptotiques ont été observés une semaine après des expositions par inhalation, des résultats significatifs ayant été obtenus aux deux concentrations les plus élevées (1,28 % à 10,69 ppm et 3,64 % à 21,37 ppm). Quelques monocytes, neutrophiles et éosinophiles ont été observés et une congestion et une inflammation sont survenues (Bai and

Meng, 2010). Dans l'ensemble, cette étude indique que les caspases, en particulier la caspase 9, pourraient être sensibles à des expositions au SO_2 et réguler une variation proportionnelle à la concentration passant d'un environnement de cellules normales à un environnement de cellules pro-apoptotiques.

Dans des études évaluant d'autres paramètres, une augmentation de l'expression du gène ICAM-1 (modulation de l'inflammation) dans les bronches et une régulation positive concomitante de l'expression du gène MUC5AC chez des rats asthmatiques provoqués par l'OVA et exposés à 2 ppm de SO_2 ont été observées, ce qui devrait entraîner une production accrue de muqueuses (Li et al., 2007). Dans des paramètres d'exposition similaires, des rats asthmatiques sensibilisés ont présenté une expression accrue du facteur de croissance endothélial et de son récepteur, ainsi des taux accrus de COX-2 dans les poumons et la trachée par rapport aux témoins positifs (Li et al., 2008).

On ignore la pertinence exacte de ces effets sur l'humain dans des conditions d'exposition normale dans l'air ambiant.

9.3 Effets sur la reproduction et le développement

La littérature scientifique portant sur les études épidémiologiques décrites à la section 7.7.2.3 a fourni des indices pouvant lier plusieurs malformations congénitales et effets nocifs touchant touchant les grossesses sujettes aux expositions au SO_2 durant le développement *in utero*, notamment les naissances prématurées et les cardiopathies congénitales. Les mécanismes à la base de ces effets ne sont pas encore compris, toutefois on peut avancer l'hypothèse que les effets oxidatifs du SO_2 pourraient affecter le placenta, celui-ci étant sensible en fin de période de grossesse aux signaux inflammatoires pouvant influencer le moment de l'accouchement (Cella et al., 2010; Li et al., 2011; Mittal et al., 2011; Voltolini et al., 2012). On peut également avancer l'hypothèse que les effets oxidatifs du SO_2 pourraient affecter la différenciation et la migration des cellules vers la crête neurale en interférant directement avec l'expression des gènes (i.e.. Homeobox or Pax3 genes) (Meng and Liu, 2007; Ergonul et al., 2007; Xie et al., 2007; Kirby and Waldo, 1995; Tümpel et al., 2002; Hobbs et al., 2005; Pani et al., 2002; Horal et al., 2004; Li et al., 2005; Roest et al., 2007; Chappell Jr. et al., 2009). Ces types d'effets ont été associés à plusieurs polluants atmosphériques importants ainsi qu'a certaines sources. Davantage de recherche est donc nécessaire pour déterminer la nature exacte de ces effets, leur implication sur la santé et surtout la cascade d'événements qui conduit certains polluants à causer les effets décrits plus hauts.

9.4 Populations sensibles et vulnérables

L'utilisation des expressions « population sensible » et « population vulnérable » variait selon les études. Dans la plupart des cas, le terme « sensibilité » fait référence à des facteurs biologiques ou intrinsèques ayant une incidence sur la réaction d'une personne à une exposition à des produits chimiques (p. ex., étape du cycle de vie, sexe, génétique, maladies ou problèmes de santé préexistants), tandis que le terme « vulnérabilité » évoque des facteurs non biologiques ou extrinsèques qui influencent la réaction d'un être humain à une exposition à des produits chimiques (p. ex., statut socioéconomique, proximité d'une source d'émission) (US EPA, 2012).

Les populations vulnérables à une exposition au SO_2 sont notamment les personnes susceptibles d'être exposées à des concentrations élevées (p. ex., celles qui vivent ou travaillent à proximité de sources d'émissions, qui vivent dans des environnements froids, secs et qui effectuent une activité physique très intense en plein air) et celles dont le statut socioéconomique est plus faible. Les influences saisonnières et spatiales ont une incidence sur la vulnérabilité individuelle à des expositions au SO_2. Comme cela a déjà été indiqué, une variation saisonnière a été observée concernant les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant. En effet, les concentrations ambiantes moyennes étaient supérieures durant l'hiver, par rapport aux autres saisons (Campbell et al., 2005; Wheeler et al., 2008; Brown et al., 2009), probablement en raison d'une diminution des taux d'oxydation atmosphérique en phase aqueuse.

Plusieurs sous-populations ont été jugées sensibles aux effets du SO_2 après une exposition à des concentrations ambiantes. La détermination de ces populations est fondée sur des études épidémiologiques. Dans la mesure du possible, les mécanismes par lesquels ces populations sontdevenues plus sensibles aux effets du SO_2 ont été mis en évidence.

9.4.1 Sujets asthmatiques

La littérature scientifique a indiqué que les sujets asthmatiques sont une sous-population sensible à des effets nocifs après des expositions au SO_2. Au Canada, l'asthme touche environ trois millions de personnes, ce qui représente 8,9 % de la population, parmi lesquels 60 % ne suivent pas de traitement pour leur maladie (Statistics Canada, 2011; ASC, 2012).

Comme cela a été abordé aux sections 7.3.1.1, 7.3.2.1.2 et à la section 9.1.3, les effets respiratoires dont souffrent les sujets asthmatiques après une exposition au SO_2 semblent être plus graves que chez les sujets non asthmatiques et être causés par un mécanisme différent de celui observé chez les sujets non asthmatiques (Horstman et al., 1986; Linn et al., 1990; Gong Jr. et al., 1995; Barnes, 1996; Groneberg et al., 2004). La brochoconstriction chez les sujets asthmatiques résulte de voies parasympathiques et de médiateurs inflammatoires. Plus précisément, il a été proposéque l'inflammation contribue à une sensibilité accrue au SO_2 chez les sujets asthmatiques, car elle modifie les réactions du système autonomes, favorise la libération de médiateurs et sensibilise les voies afférentes du nerf vague. Ces multiples voies potentielles d'exacerbations de l'asthme signifient que les sujets asthmatiques subissant des effets nocifs après des expositions au SO_2 pourraient ne pas être capables de prendre en charge leurs symptômes à l'aide de médicaments habituels.

Il existe aussi des données épidémiologiques indiquant que les enfants asthmatiques sont plus sensibles à l'exacerbation dessymptômes de l'asthme après une exposition au SO_2 (Boezen *et al.*, 1999, 2005; v, 2000; Jalaludin et al., 2008). Bien que les observations des études épidémiologiques sur l'incidence de l'asthme et les visites au service d'urgence soient variables, il semble qu'une tendance à une augmentation des admissions à l'hôpital d'enfants pour des symptômes de l'asthme liés à des expositions au SO_2 soit associée au temps passé à l'extérieur (Samoli et al., 2011).

9.4.2 Humains in utero

Des études épidémiologiques récentes (section 7.7) ont indiqué qu'il pourrait exister une corrélation entre le SO_2 et diverses anomalies congénitales du cœur et l'incidence de bec-de-lièvre. Plus précisément, lalittérature scientifique indique que la période de développement

sensible correspond au deuxième mois de la gestation (plus particulièrement les semaines 3 à 8). Plusieurs études ont révélé un risque accru de coarctation aortique et de tétralogie de Fallot. Des preuves supplémentaires de risques pour l'embryon humain dans des situations d'exposition continue, pour chaque augmentation de la concentration de SO_2 de 1 ppb ont été trouvées. Plus précisément, le risque de communication interauriculaire augmentait lorsque l'on comparait les situations d'exposition élevée aux situations d'exposition faible. Le risque de communication interventriculaire augmentait avec des expositions continues. Le risque de coarctation de l'aorte augmentait avec une exposition continue et élevée, par rapport à une exposition faible. Le risque de tétralogie de Fallot augmentait dans des situations d'exposition continue (Dolk et al., 2010; Vrijheid et al., 2011). Bien qu'à l'heure actuelle, la littérature scientifique ne présente pas de consensus à ce sujet, il semble y avoir une convenance face au risque d'apparition de ces anomalies congénitales et, dans certains cas, l'hypothèse d'une relation concentration-réponse a été formulée.

L'incidence de bec-de-lièvre, avec ou sans présentation d'une fente palatine (c.-à-d. comprenant des données sur la fente palatine), a révélé un lien faible positif avec l'exposition au SO_2, y compris un risque élevé statistiquement significatif au quartile d'exposition le plus élevé (Marshall et al., 2010).

Tous ces effets pourraient être attribués à une perturbation de la migration des crêtes neurales (plus précisément, la crête neurale crâniale et la crête neurale cardiaque) durant le développement embryonnaire (Gilbert, 2003). Des explications mécanistes spéculatives pour ces effets sont fournies à la section 9.3.

9.4.3 Personnes atteintes d'une perte ou d'une diminution du sens de l'odorat

Les personnes qui travaillent dans des usines rejetant des concentrations élevées de SO_2, telles que les fonderies, les centrales à combustible fossile, les installations pétrolières et gazières en amont, les raffineries de pétrole, les usines de pâtes et papiers et diverses industries de transport, subissent des niveaux d'exposition plus élevés. Outre des niveaux d'exposition plus élevés, les travailleurs de ces installations sont parfois victimes d'une perte de leur fonction olfactive. Le comportement de ces personnesen réaction à l'odeur du SO_2 pourrait ne pas être identique à celui des personnes ne souffrant pas de déficit olfactif (Doty et al., 1984) et, par conséquent, elles pourraient être exposées à une plus grande quantité de SO_2. Comme cela est indiqué ci-dessous, dans le cas des personnes âgées, les sujets atteints d'une perte ou d'une diminution du sens de l'odorat pourraient encore réagir biologiquement au SO_2, bien qu'ils ne soient pas capables de détecter son odeur.

9.4.4 Personnes âgées

Il a étérapporté que la capacité à détecter une odeur diminuait avec l'âge. Par conséquent, le comportement des personnes âgées en réaction à l'odeur du SO_2 pourrait ne pas être identique à celui des personnes ne souffrant pas de déficit olfactif (Doty et al., 1984) et, par conséquent, elles pourraient être exposées à plus de SO_2. Les personnes âgées pourraient encore réagir biologiquement au SO_2, bien qu'elles ne soient pas capables de détecter son odeur.

De plus, l'activité de la sulfite oxydase chez les personnes âgéesest plus faible (Constantin et al., 1996). Dans la présente étude, les chercheurs ont constaté que l'intensité des adduits radicaux centrés sur le soufre augmentait et que le radical observé était principalement

le $^{\bullet}SO_3^{2-}$. Cela signifie que les personnes âgées pourraient être plus sensibles aux dommages oxydatifs après une exposition au SO_2 que la population générale en raison de la baisse de l'activité de la sulfite oxydase.

Plusieurs études épidémiologiques ont fourni des résultats indiquant que les personnes âgées pourraient être prédisposées à la mortcomparativement à d'autres groupes d'âge après une exposition à la pollution atmosphérique (voir la section 7.5).

9.4.5 Enfants

Les enfants et les nourrissons pourraient être plus sensibles aux effets du SO2, car leurs poumons continuent de se développer après la naissance jusqu'à l'adolescence. Le poumon en développement s'est révélé être très sensible aux dommages. De plus, les enfants pourraient être davantage exposés, car ils passent généralement plus de temps à l'extérieur, sont très actifs et ont une ventilation-minute plus élevée.

Selon certaines données tirées d'études épidémiologiques, les risques de visites au service d'urgence ou d'hospitalisations dues à des troubles respiratoires ou à de l'asthme pourraient être plus élevés chez les enfants. Il n'existe pas de données provenant d'études d'exposition contrôlée chez les humains indiquant que les effets respiratoires observés chez les adolescents sont plus graves que ceux constatés chez les adultes (US EPA, 2008).

10.0 Dioxyde de soufre comme cause d'effets nocifs sur la santé humaine

Un examen intégré du document présenté dans les sections précédentes de la présente évaluation est exposé ci-dessous. L'examen vise à établir des tendances ou des liens de causalité entre les expositions ambiantes au SO_2 et à déterminer si on peut s'attendre à des effets nocifs dans la population canadienne. Au moment d'un rejet dans l'atmosphère, le gaz SO_2 s'oxyde rapidement en SO_3 et H_2SO_4 et son anion, le SO_4^{2-}. Il peut rester à l'état gazeux, sous forme de SO_2 ou l'un de ses dérivés. Il peut se nucléer pour former des particules ou il peut former des aérosols acides. Aux fins de la présente évaluation, seul le SO_2 sous forme gazeuse sera examiné.

Afin d'évaluer le poids de la preuve, il est nécessaire d'examiner les données scientifiques de toutes les disciplines (toxicologie, évaluations d'exposition contrôlée chez les humains, épidémiologie, etc.) et d'évaluer les données regroupées à l'aide de critères établis pour déterminer la causalité. Les points à considérer sont notamment les suivants :

la *force* des associations, y compris l'ampleur et la précision des estimations de risque et leur signification statistique;

la *robustesse* des associations aux spécifications du modèle et aux ajustements faits pour tenir compte de possibles variables de confusion telles que les conditions météorologiques, les tendances temporelles et la présence de co-polluants;

l'*uniformité* des associations observées entre les diverses études et les divers plans d'étude utilisés par différents chercheurs, à différents moments et lieux;

la *plausibilité biologique* des associations à la lumière de ce que l'on sait sur les effets de ce produit chimique, en renvoyant aux données provenant d'études expérimentales ou d'autres sources présentant des mécanismes biologiques plausibles;

la *cohérence* des relations entre l'exposition au produit chimique et les paramètres connexes entre diverses catégories d'études (études toxicologiques sur des animaux, études d'exposition contrôlée chez les humains et divers types d'études épidémiologiques) de même qu'à l'intérieur d'une même catégorie.

Ces facteurs à considérer, ainsi que d'autres facteurs associés aux critères de Bradford Hill, sont utilisés pour déterminer si l'association du produit chimique avec un effet donné sur la santé ou un ensemble connexe d'effets sur la santé est causale, probablement causale, évocatrice d'une relation causale ou insuffisante pour conclure à un lien de causalité. La définition de chacune de ces déterminations de la causalité est identique aux déterminations de l'EPA des États-Unis qui sont décrites dans le tableau 10.1 ci-dessous :

Tableau 10.1 : Poids de la preuve de l'EPA des États-Unis pour la détermination de la causalité

Lien	Description
Lien de causalité	Les données suffisent pour conclure qu'il existe un lien de causalité entre les expositions aux polluants pertinentes et le résultat sur la santé. Autrement dit, un lien positif a été observé entre le polluant et le résultat dans des études dans lesquelles on pourrait raisonnablement exclure le hasard, les biais et les facteurs de confusion. Les données comprennent, par exemple, des études d'exposition contrôlée chez les humains ou des études d'observation qui ne peuvent pas être expliquées par des alternatives plausibles ou qui sont appuyés par d'autres sources de données (p. ex., études sur les animaux ou renseignements sur des mécanismes d'action). Les données comprennent des études reproduites et de qualité supérieure et constante menées par plusieurs chercheurs.
Probablement un lien de causalité	Les données sont suffisantes pour conclure qu'un lien de causalité existe probablement entre les expositions aux polluants pertinentes et le résultat sur la santé, mais d'importantes incertitudes demeurent. Autrement dit, un lien positif a été observé entre le polluant et le résultat dans des études dans lesquelles on peut raisonnablement exclure le hasard et le biais, mais des problèmes potentiels persistent. Par exemple : a) des études d'observation révèlent des associations positives, mais des expositions à des co-polluants sont difficiles à traiter ou d'autres sources de données (renseignements sur l'exposition contrôlée chez les humains, sur des animaux ou sur des mécanismes d'action) sont limitées ou variables ou b) des preuves provenant de plusieurs études sur les animaux (sexe ou espèce) sont positives, mais limitées ou aucune donnée sur les humains n'est disponible. Les données comprennent généralement des études reproduites et de qualité supérieure menées par plusieurs chercheurs.
Évocateur d'un lien de causalité	Les données sont évocatrices d'un lien de causalité entre des expositions à des polluants pertinentes et le résultat sur la santé, mais elles sont limitées, car le hasard, le biais et la confusion ne peuvent pas être exclus. Par exemple, au moins une étude de qualité supérieure révèle un lien positif, mais les résultats d'autres études sont variables.
Inadéquat pour conclure à un lien de causalité	Les données sont inadéquates pour déterminer si un lien de causalité existe entre des expositions à des polluants pertinentes et le résultat sur la santé. La quantité, la qualité, l'uniformité ou la puissance statistique sont insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions concernant la présence ou l'absence d'un lien entre une exposition pertinente à un polluant et le résultat.

Évocateur de l'absence d'un lien de causalité	Les données sont évocatrices de l'absence de lien de causalité entre des expositions à des polluants pertinentes et le résultat sur la santé. Plusieurs études adéquates, qui examinent tous les niveaux d'exposition connus auxquels les êtres humains sont exposés et qui tiennent compte de sous-populations sensibles, sont uniformes les unes par rapport aux autres et ne révèlent pas de lien positif entre l'exposition et le résultat, à tous les niveaux d'exposition. La possibilité d'une très petite hausse du risque aux niveaux d'exposition étudiés ne peut jamais être exclue.

Référence : (US EPA, 2008, p. 1-11)

Si un lien de causalité, un lien de causalité probable ou un lien de causalité évocateur est déterminé concernant un paramètre de santé nocif, celui-ci sera évalué dans la partie d'évaluation du risque du présent document (section 11.0).

10.1 Exposition et dose chez les Canadiens

Le SO_2 inhalé est très hydrosoluble. Il est rapidement solubilisé dans les voies respiratoires supérieures et peut ensuite être absorbé à travers la muqueuse nasale et les cellules muqueuses de la trachée. Une fois absorbé à travers les cellules muqueuses, le SO_2 est hydrolysé en SO_3^{2-} et en $^{\bullet}SO_3^{2-}$, avec les produits d'équilibre de HSO_3^- et H^+, qui sont absorbés par le sang et répartis dans tout l'organisme. La sulfite oxydase permet d'oxyder le SO_3^{2-} en SO_4^{2-} qui est la principale forme excrétoire du soufre dans l'urine. L'estimation de la demi-vie signalée du SO_3^{2-} chez l'humain est de 15 minutes. La principale voie d'élimination a été déterminée comme étant l'excrétion urinaire, principalement sous la forme de SO_4^{2-}.

10.1.1 Exposition environnementale

Les données provenant des stations du RNSPA pour l'année 2011 (voir les tableaux 5.1, 5.2, 5.3) ont révélé une tendance à des concentrations généralement faibles de SO_2 dans l'air ambiant, accompagnées de pics temporaires courts, comme le reflètent les concentrations beaucoup plus élevées observées avec les durées moyennes plus courtes. Les zones urbaines présentaient des concentrations de SO_2 constamment supérieures à celles des zones rurales. Les zones urbaines résidentielles ont été considérées comme les zones les plus pertinentes pour la majeure partie de la population et elles ont présenté généralement les concentrations les plus élevées, bien que les concentrations enregistrées dans les zones industrielles aient été, comme prévu, légèrement supérieures, dans certains cas.

Des données à l'appui supplémentaires générées par des appareils de mesure des niveaux ambiants Airpointer améliorent les données du RNSPA, car les appareils sont plus sensibles pour l'analyse du SO_2. En effet, ils fournissent une analyse minute par minute qui met mieux en évidence les augmentations des émissions à court terme et la variabilité du SO_2 que les appareils de mesure intégrés qui établissent la moyenne de la concentration au cours d'une période donnée (p. ex., durée moyenne de 1 h). Ces données indiquent également que les concentrations de SO_2 mesurées sont habituellement très proches de la limite de détection, mais qu'il existe des pics de concentration de courte durée. La fréquence et l'intensité des pics de concentration sont liées à la source des émissions de SO_2 et varient en fonction de l'emplacement. La tendance des émissions présentée dans ces données appuie l'hypothèse

selon laquelle des expositions aiguës pendant des périodes chroniques constituent le meilleur paramètre d'exposition des Canadiens à modéliser.

Les données environnementales révèlent que les Canadiens sont exposés au SO_2 à des concentrations qui pourraient entraîner des effets nocifs sur la santé. Ces données appuient également l'hypothèse selon laquelle des expositions aiguës (ou des pics extrêmes pendant des périodes d'exposition chroniques) constituent le meilleur paramètre d'exposition des Canadiens à prendre en considération.

En ce qui concerne les expositions chroniques, la concentration moyenne maximale annuelle de SO_2 provenant des sites du RNSPA en 2011 était de 8,6 ppb pour les zones urbaines. En ce qui concerne les expositions aiguës, la concentration maximale moyenne sur 24 h en zone résidentielle urbaine provenant des sites du RNSPA en 2011 était de 56 ppb et la moyenne maximale résidentielle sur 1 h en zone résidentielle urbaine était de 314 ppb. Les données de l'appareil Airpointer ont révélé une moyenne maximale sur 10 minutes de 322 ppb de SO_2 provenant d'un site situé à proximité d'une industrie. Veuillez noter que la moyenne sur 10 minutes provient d'un échantillon limité (trois villes) et pourrait ne pas représenter toutes les moyennes potentielles sur 10 minutes au Canada.

10.2 Effets sur la santé provenant d'une exposition des Canadiens au SO_2

10.2.1 Effets du niveau d'activités sur l'irritation provenant de l'exposition au SO_2

Les effets irritants du SO_2 sur les voies respiratoires supérieures etles yeux ont été signalés chez des sujets volontaires sains exposés à au moins 1 ppm et effectuant un effort physique. Un niveau d'activité élevé a également été associé à des paramètres respiratoires nocifs chez les sujets asthmatiques. Les données physiologiques appuient l'affirmation selon laquelle l'exercice physique exacerbe les effets irritants du SO_2 en raison d'une augmentation des paramètres de ventilation, d'une augmentation de la perfusion et d'une exposition plus importante au gaz par rapport aux effets qui se produisent chez les personnes au repos. La concentration d'exposition à laquelle l'irritation survient semble être plusélevée que la concentration d'exposition dans l'air ambiant correspondant au percentile maximal canadien (8,6 ppb). Par conséquent, l'irritation pourrait ne pas être un paramètre critique pour l'établissement d'un seuil. Il n'existe aucune preuve d'irritation à des concentrations d'exposition dans l'air ambiant au Canada.

10.2.2. L'odeur comme un paramètre de santé

Le seuil olfactif publié concernant le SO_2 a été signalé à la section 7.1 et représente 0,5 ppm. Les données n'appuient pas l'utilisation du seuil olfactif du SO_2 comme un paramètre de santé réglementaire, car le seuil est plus important que les paramètres d'effet sur la santé les plus sensibles.

10.2.3 Morbidité respiratoire : Exposition à court terme

Il existe plusieurs biomarqueurs cliniques utilisés pour évaluer les effets causés par le SO_2 sur l'appareil respiratoire : VEMS, DEP et sR_{aw}. Le volume expiratoire maximal par seconde, tel que le VEMS, est une mesure du volume d'air qui peut être expiré par la force en une seconde,

après une inspiration complète. Il s'agit du critère le plus fréquent relatif à l'hyperréactivité des voies respiratoires chez l'humain. Lorsqu'une diminution importante du VEMS se produit à la suite d'une exposition à un produit chimique, on peut conclure que celui-ci nuit à la ventilation bronchique par l'intermédiaire d'une bronchoconstriction. De même, le DEP est une mesure de la vitesse maximale d'expiration d'une personne qui mesure le débit d'air dans les bronches à l'aide d'un débitmètre. Une diminution du DEP révèle habituellement une constriction des bronches. Enfin, la sR_{aw} est une méthode pléthysmographique passive qui sert à déterminer la résistance des voies aériennes en mesurant la variation de pression d'un débit d'air au cours d'une respiration courante (Bisgaard and Nielsen, 2005). Il reflète essentiellement les dimensions générales des voies aériennes.

Il existe une grande variabilité interindividuelle des mesures de référence concernant ces biomarqueurs qu'il faut examiner avec soin, car cette variabilité pourrait entraîner des variations en pourcentage des mesures des biomarqueurs indépendantes des expositions au SO_2.

En outre, il existe une grande variabilité interindividuelle de la réactivité de ces biomarqueurs au SO_2. Par exemple, les variations du VEMS et de la SR_{aw} sont très variables chez les sujets, notamment à de faibles concentrations de SO_2 (van Thriel et al., 2010; Johns and Linn, 2011). En effet, même au sein de la sous-population sensible de sujets asthmatiques, certaines personnes asthmatiques ont subi des effets respiratoires nocifs accompagnés de symptômes respiratoires à des concentrations inférieures à 0,4 ppm de SO_2, tandis que chez d'autres, aucune réaction visible à des concentrations proches de 1 ppm ou supérieures à cette valeur n'a été observée (Johns and Linn, 2011). Du point de vue canadien, une observation faite par l'EPA des États-Unis (2008) est importante. L'agence a indiqué que la plupart des études d'exposition contrôlée chez les humains ont été menées à une température comprise entre 20 et 25 °C et à une humidité relative de 70 à 85 %, et qu'il existe des preuves d'effets respiratoires exacerbés du SO_2 lorsque l'exposition se produit dans des conditions ambiantes froides ou sèches (Linn et al., 1983; Bethel et al., 1984). Des conditions ambiantes froides et sèches sont représentatives des hivers canadiens. Il faut donc tenir compte de la sensibilité saisonnière dans cette analyse. De plus, certains ouvrages ont évalué l'effet de la température sur les résultats de l'exposition au SO_2. Il est important de prendre note, dans la mesure du possible, de la définition d'un jour ou d'un mois « chaud » ou « froid », car elle varie fortement dans le monde. Par exemple, un jour froid à Taïwan est systématiquement associé à une température inférieure à 23 ou 24 °C. Au Canada, cela correspondrait à une journée chaude, étant donné qu'une journée froide est potentiellement définie comme étant inférieure à 15 °C et que les températures en hiver peuvent être bien inférieures à -20 °C. En gardant à l'esprit ces différences, il est possible d'appliquer de façon précise les données thermiques ou temporelles à une évaluation de la sensibilité canadienne.

10.2.3.1 Inflammation des voies respiratoires, dommages oxydatifs et apoptose cellulaire

L'EPA des États-Unis (2008) a indiqué qu'au moment de sa publication, les preuves étaient insuffisantes pour conclure que l'exposition au SO_2 à des concentrations ambiantes était associée à une inflammation des voies respiratoires. Des études toxicologiques effectuées chez le cobaye, en revanche, ont indiqué que des expositions répétées au SO_2 à des concentrations d'à peine 0,1 ppm pourraient exacerber des réactions inflammatoires chez des animaux allergiques (sensibilisés).(Riedel et al., 1988; Park et al., 2001).

Les ouvrages publiés depuis le document de 2008 de l'EPA des États-Unis indiquaient que dans des conditions expérimentales où les niveaux d'exposition au SO_2 sont élevés, des effets oxydatifs directs entraînant une peroxydation élevée des lipides des tissus pulmonaires (Meng et al., 2003; Ergonul et al., 2007; Xie et al., 2007) causaient des lésions inflammatoires des tissus pulmonaires des rongeurs (Meng et al., 2003). Dans l'ensemble, ces résultats, ainsi que d'autres analyses en laboratoire (Meng and Liu, 2007; Ergonul et al., 2007; Xie et al., 2007) indiquent que l'exposition au SO_2 peut causer des dommages oxydatifs des poumons chez la souris avec une exposition prolongée. Cependant, ces effets ayant été observés à des concentrations d'exposition plus élevées, on ne sait pas exactement si ces effets oxydatifs nocifs se produiraient dans des conditions d'exposition normale dans l'air ambiant.

Une inflammation à médiation cellulaire, notamment par des neutrophiles activés, pourrait jouer un rôle dans l'inflammation décrite comme se produisant dans les tissus pulmonaires après des expositions au SO_2, dans des conditions expérimentales, chez des animaux de laboratoire sains et malades. Des analyses in vitro des réactions neutrophiles ont montré que l'exposition des neutrophiles au Na_2SO_3 induisait une production de superoxyde par des mécanismes d'éclatement oxydatif en fonction de la concentration (Beck-Speier et al., 1994; Labbé et al., 1998). Ces effets correspondaient aux effets directs sur le neutrophile et n'étaient pas le résultat d'une durée de vie modifiée des neutrophiles par inhibition de l'apoptose (Labbé et al., 1998). Des analyses in vivo du liquide du LBA après des expositions de rongeurs au SO_2 étayaient l'observation de réactions inflammatoires à médiation cellulaire qui augmentaient le nombre de neutrophiles (McLeod et al., 2007; Cai et al., 2008; Bai and Meng, 2010), les taux d'ET-1 et de TGF-β1 dans le liquide du LBA par rapport aux concentrations avant l'exposition (ces résultats étaient supérieurs dans des conditions d'exposition au SO_2 avant la provocation par l'OVA). Une évaluation toxicologique de l'inflammation des voies respiratoires chez des souris sensibilisées à l'OVA et exposées à 50 ppb de SO_2 a pu démontrer des lésions épithéliales des voies respiratoires provenant d'une inflammation neutrophilique après des expositions durant seulement 1 h/j pendant une période de 3 jours (Cai et al., 2008). Les auteurs ont également indiqué que le SO_2 exacerbait l'inflammation allergique chronique des voies respiratoires et favorisait l'apparition d'une fibrose sous-épithéliale, peut-être en raison d'une régulation positive de l'ET-1 et du TGF-β1 qui sont tous deux connus pour avoir une activité profibrotique (Cai et al., 2008). Comme pour les autres effets inflammatoires, la documentation montre qu'une régulation positive des gènes pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, iNOS, ICAM-1) se produit chez les animaux sains et malades exposés à des concentrations élevées de SO_2. Ces effets, observés dans une plage d'exposition supérieure aux concentrations ambiantes habituelles, se sont révélés proportionnels à la concentration.

Dans un groupe composé de 16 humains, on a observé que des expositions allant jusqu'à 2 ppm de SO_2 n'entraînaient aucun lien entre le SO_2 et les marqueurs d'inflammation des voies respiratoires, y compris la FeNO (Raulf-Heimsoth et al., 2010). La seule analyse récente (Liu et al., 2009b) évaluant l'effet de l'exposition au SO_2 sur les marqueurs de stress oxydatif et d'inflammation des voies respiratoires chez les enfants a signalé des résultats contradictoires concernant le stress oxydatif (augmentation des substances réactives à l'acide thiobarbiturique, mais aucune association avec le 8-isoprostane) et aucun lien entre le SO_2 et la FeNO et l'IL-6, en utilisant une durée moyenne de trois jours (concentration médiane de SO_2 : 5,6 ppb). De plus, Moon *et al.* (2009) ont montré que dans des villes industrialisées et très peuplées, l'incidence de symptômes respiratoires supérieurs (p. ex., écoulement nasal, éternuements) et

l'apparition d'une irritation oculaire et du prurit augmentaient chez les enfants d'écoles élémentaires à de faibles concentrations, variant de 2,17 à 5,80 ppb de SO_2.

Une analyse des réactions apoptotiques a révélé une augmentation significative des niveaux d'expression de l'ARNm et des protéines c-Myc, Ki-ras et p53, ainsi qu'une diminution des niveaux d'expression de p16 et de Rb à des concentrations d'exposition élevées (20 ppm) (Qin and Meng, 2010). Les auteurs ont choisi d'évaluer les protéines c-Myc et Ki-ras, car elles sont connues pour avoir une activité proto-oncogène. Ils ont étudié les protéines p53, p16 et Rb, en raison de leur rôle en tant que gènes suppresseurs de tumeur. Les expositions allant jusqu'à 11 ppm de SO_2 produisaient une augmentation proportionnelle à la concentration du rapport bax/bcl-2, ce qui indique un passage à des conditions pro-apoptotiques, la capacité oxydative ayant été dépassée. Cette observation a été appuyée par une autre étude indiquant que des niveaux d'exposition plus élevés induisent également une apoptose (Bai and Meng, 2005). À des concentrations plus faibles (2 ppm), un environnement anti-apoptotique était signalé avec une expression élevée de l'ARNm et des protéines anti-apoptotiques (bcl-2) et une diminution de l'expression de l'ARNm et des protéines pro-apoptotiques (p53 et bax) mRNA (Xie et al., 2009). Cette observation était non significative par rapport aux témoins négatifs, ce qui indique qu'à une faible concentration, des environnements cellulaires normaux (anti-apoptotiques) sont maintenus. De même, les tissus pulmonaires des rats provoqués par l'OVA, en tant que modèles de maladie de l'asthme, présentaient une expression de l'ARNm et des protéines anti-apoptotiques significativement élevée et une diminution de l'expression de l'ARNm pro-apoptotique par rapport aux témoins négatifs (Xie et al., 2009). Il convient de noter que les témoins positifs (rats exposés à l'OVA uniquement) étaient aussi significativement élevés par rapport aux témoins négatifs (Xie et al., 2009). Il est donc impossible d'exclure que la réaction était due à une sensibilisation allergique provenant de l'exposition à l'OVA et non de l'exposition au SO_2. Ces résultats combinés sont équivoques et il ne semble pas exister de preuve de SO_2 favorisant l'apoptose ou influençant l'expression des oncogènes lorsque ces gènes particuliers ont été évalués.

Cependant, la preuve d'un passage proportionnel à la concentration d'un environnement de cellules anti-apoptotiques à un environnement de cellules pro-apoptotiques est fournie par une étude évaluant la régulation positive de l'expression et de l'activité des protéases caspases (Bai and Meng, 2010). Les caspases sont des protéases dirigées par l'aspartate et dépendantes de la cystéine qui interviennent dans l'apoptose, la nécrose et l'inflammation cellulaire. Plus précisément, la caspase 9 semble jouer un rôle dans le passage proportionnel à la concentration d'environnements cellulaires normaux à des environnements pro-apoptotiques. Des taux plus élevés de cellules apoptotiques ont été observés une semaine après des expositions par inhalation, des résultats significatifs ayant été obtenus aux deux concentrations les plus élevées (Bai and Meng, 2010).

Dans des études évaluant d'autres paramètres, une augmentation de l'expression du gène ICAM-1 (modulation de l'inflammation) dans les bronches et une régulation positive concomitante de l'expression du gène MUC5AC chez des rats asthmatiques provoqués par l'OVA et exposés à 2 ppm de SO_2 ont été observées, ce qui devrait entraîner une production accrue de muqueuses (Li et al., 2007). Dans des paramètres d'exposition similaires, des rats asthmatiques sensibilisés ont présenté une expression élevée du facteur de croissance endothélial et de son récepteur, ainsi des taux élevés de COX-2 dans les poumons et la trachée par rapport aux témoins positifs (Li et al., 2008).

Il importe de souligner qu'à l'exception de l'étude d'exposition contrôlée chez l'humain, les ordres de grandeur des concentrations ambiantes des expositions évaluées dans le cadre des études épidémiologiques sur les humains étaient inférieurs à ceux des études toxicologiques sur les animaux indiqués ci-dessus. Par conséquent, le poids de la preuve n'appuie pas un lien de causalité entre les concentrations *ambiantes* de SO_2 et une inflammation ou une apoptose sévère dans les voies respiratoires d'humains en bonne santé ou malades, car les niveaux d'exposition auxquels ces réactions surviennent sont des ordres de grandeur supérieurs à la concentration d'exposition dans l'air ambiant examinée dans la présente évaluation. La plausibilité biologique n'est pas bien démontrée. Les données sont ***inadéquates pour conclure à un lien de causalité*** entre une exposition au SO_2 dans l'air ambiant et une inflammation neutrophilique ou un éclatement oxydatif chez l'humain.

10.2.3.2 Mesures de la fonction pulmonaire et hospitalisation chez les adultes

L'EPA des États-Unis (2008) a conclu qu'il existe un lien de causalité entre la morbidité respiratoire chez les adultes et l'exposition à court terme au SO_2. Les données les plus probantes quant à ce lien de causalité provenaient d'études d'exposition contrôlée chez les humains qui indiquaient des symptômes respiratoires et une diminution de la fonction pulmonaire à la suite d'expositions maximales au SO_2 d'une durée de 5 à 10 minutes. Ces effets ont été systématiquement observés dans toutes les études portant sur des sujets asthmatiques effectuant une activité physique d'intensité légère à modérée (Sheppard et al., 1981; Bethel et al., 1985; Linn et al., 1987, 1988, 1990). Une diminution significative sur le plan statistique de la fonction pulmonaire chez des sujets asthmatiques subissant une augmentation du taux de ventilation ainsi que des symptômes respiratoires (p. ex., respiration sifflante et serrement de poitrine) ont été clairement démontrés après une exposition à une concentration de SO_2 comprise entre 0,4 et 0,6 ppm. Certaines études ont également signalé une diminution modérée à importante des paramètres respiratoires de sujets asthmatiques (5 à 30 %) à des expositions comprises entre 0,2 et 0,3 ppm de SO_2, et bien que ces résultats n'aient pas été significatifs sur le plan statistique, ils révèlent un spectre d'effets plus large et plus faible.

L'EPA des États-Unis (2008) a aussi constaté que dans la sous-population d'asthmatiques, principalement représentée par des asthmatiques en bonne santé par ailleurs, l'ampleur de la réduction de la fonction pulmonaire et le pourcentage de sujets touchés étaient toujours liés à une augmentation de l'exposition au SO_2 à des concentrations comprises entre 0,2 et 1 ppm (Linn et al., 1983, 1984, 1987, 1988, 1990; Bethel et al., 1985; Gong Jr. et al., 1995; Trenga et al., 1999). Il est à noter que la gravité de l'asthme d'un sujet n'était pas un indice de la sensibilité du sujet au SO_2. Par conséquent, les données concernant la sensibilité relative à la population générale d'asthmatiques ne peuvent pas nécessairement s'appliquer aux sujets asthmatiques les plus sensibles dans la population.

Depuis le document de 2008, plusieurs études épidémiologiques évaluant l'effet d'une exposition aiguë au SO_2 chez les adultes ont été publiées, des études sur les animaux évaluant des paramètres similaires. Les résultats de ces analyses montrent les effets à des concentrations d'exposition plus faibles. Dans une étude sur des sujets adultes en bonne santé, Steinvil *et al.* (2009) ont signalé un lien négatif statistiquement significatif entre le SO_2 à 2,8 ppb et le VEMS ou la CVF (décalage de 3 à 6 jours). Ils ont constaté que le SO_2 était le polluant atmosphérique le plus puissant ayant une incidence sur les paramètres de la fonction pulmonaire à court terme par rapport aux $PM_{10,}$ au CO, au NO_2 et à l'O_3. Des résultats similaires, mais qui n'étaient pas statistiquement significatifs ont été présentés par Son *et al.*

(2010) qui ont signalé un lien négatif significatif entre le SO_2 et la CVF, mais pas le VEMS à une concentration d'exposition moyenne de 8,6 ppb. De plus, des études d'exposition contrôlée chez les humains ont systématiquement observé une diminution de la fonction pulmonaire (VEMS, sR_{aw}) à des niveaux d'exposition au SO_2 variant de 0,2 à 1 ppm (van Thriel et al., 2010; Johns and Linn, 2011). Malheureusement, il est difficile d'obtenir une courbe concentration–réponse claire pour ces données en raison de niveaux de variabilité élevés chez les sujets et entre eux (au moment d'une exposition et pendant les mesures de référence), notamment aux concentrations d'exposition au SO_2 plus faibles.

Dans des études d'exposition contrôlée chez les humains, les sujets asthmatiques exposés au SO_2 à des concentrations supérieures à 0,4 ppm (pendant 5 à 10 minutes, à un taux de ventilation élevé) présentaient une diminution de la fonction pulmonaire et des symptômes de l'asthme par rapport à des concentrations d'exposition plus faibles dans les mêmes conditions (Johns and Linn, 2011). Les mêmes données ont révélé qu'à des concentrations plus faibles (jusqu'à 0,2 ppm dans des études de laboratoire et 0,1 ppm avec des expositions par l'intermédiaire d'un embout), le début d'une diminution de la fonction pulmonaire ou de symptômes de l'asthme était isolé, ce qui indique des variations interindividuelles parmi les sujets asthmatiques. Selon les auteurs, ces variations étaient dues à des polymorphismes génétiques qui rendent certains sujets asthmatiques plus sensibles au SO_2 que d'autres. Une autre hypothèse, fondée sur l'examen à la section 9.1.3, avance que les sujets asthmatiques sensibles à une exposition au SO_2 peuvent présenter des phénotypes de récepteurs nociceptifs vagaux différents par rapport à la population générale ou aux sujets asthmatiques non sensibles. Une nouvelle analyse approfondie de plusieurs études d'exposition contrôlée chez les humains, à l'aide d'un modèle MLG multi-niveaux, a fourni les preuves d'une bronchoconstriction importante parmi les sujets asthmatiques après des expositions à 0,3 ppm de SO_2 (Johns and Linn, 2011). Les données épidémiologiques concernant les effets du SO_2 sur le DEP étayent un lien positif entre le SO_2 (moyenne quotidienne = 1,73 ppb) et le DEP à des décalages de 4 et 6 jours et des variations du DEP moyen quotidien à un décalage de 4 jours pour les sujets asthmatiques âgés de 13 à 78 ans (Wiwatanadate and Liwsrisakun, 2011). Une corrélation faible a été constatée entre le SO_2 et les co-polluants $PM_{2,5}$, PM_{10}, CO, NO_2 et O_3. À l'aide d'un modèle à un seul polluant, les mêmes auteurs ont indiqué que le SO_2 à un décalage de 5 jours présentait une association positive faible, mais statistiquement significative, avec les symptômes de l'asthme durant la nuit. De même, Canova *et al.* (2010) ont indiqué qu'une augmentation de l'exposition au SO_2, soit une hausse de 4 ppb avec une moyenne sur 24 heures de 1,36 ppb, était associée à une tendance vers une diminution du DEP durant la soirée. Les résultats devenaient significatifs lorsqu'un modèle à deux polluants était utilisé pour le CO et le SO_2. Une étude de cohorte distincte a pu montrer que le risque d'asthme augmentait de 4 % après une exposition à 39,8 ppb de SO_2 (moyenne sur 24 h, décalage d'1 jour) (Feo Brito et al., 2007). Aucun lien avec une incidence de l'asthme n'a été signalé pour les personnes exposées à 2,4 ppb (moyenne sur 24 h) selon la même étude.

En 2008, l'EPA des États-Unis (2008) a indiqué que des études sur les visites au service d'urgence et les hospitalisations dues à l'asthme révélaient une association non-significative mais positive avec des concentrations de SO_2 dans l'air ambiant. Plus récemment, une étude canadienne n'a trouvé aucun lien entre les visites au service d'urgence pour de l'asthme et une augmentation de la concentration de SO_2 de 5,1 ppb à des décalages de 0, 1 jour ou de 2 jours (Stieb et al., 2009). Des résultats similaires ont été signalés dans une étude japonaise à des concentrations moyennes de SO_2 (moyenne sur 24 h) de 5,3 ppb (Abe et al., 2009). Fait

intéressant, deux études évaluant les effets du statut socioéconomique, la pollution atmosphérique et les consultations médicales dues àl'asthme ont montré que les sujets asthmatiques dont le statut socioéconomique était plus faible étaient plus susceptibles de consulter un médecin après une exposition à une concentration accrue de SO_2 (7 ppb dans une étude canadienne, 3,3 ppb dans une étude coréenne [décalage de 3 jours]) (Kim et al., 2007; Burra et al., 2009). Étant donné que des effets nocifs sont signalés dans l'étude d'exposition contrôlée chez les humains et les ensembles de données épidémiologiques après des périodes de décalage plus longues, il est possible que les effets dus au statut socioéconomique soient plus marqués après un décalage de 4 jours; une amélioration de la conception des études donnerait lieu à une interprétation plus claire des données.

Les résultats des effets d'une exposition au SO_2 sur les hospitalisations dues à une MPOC étaient équivoques. Deux études épidémiologiques ont signalé des résultats à l'appui d'un lien entre le SO_2 et les visites au service d'urgence ou les hospitalisations dues à une MPOC. Dans la première étude, une augmentation de 2,20 % des visites au service d'urgence pour une bronchite chronique, un emphysème et d'autres MPOC a été signalée par augmentation de 4 ppb de l'exposition au SO_2 (Migliaretti et al., 2007). La deuxième étude a indiqué qu'une augmentation de l'exposition de 0,38 ppb (1 $\mu g/m^3$) entraînait une augmentation significative des visites au service d'urgence dues à une bronchite chronique après des décalages de 1 jour à 7 jours (Leitte et al., 2009). Trois autres études n'ont signalé aucun effet (Stieb et al., 2009; Milutinović et al., 2009; Peacock et al., 2011).

L'EPA des États-Unis (2008), après l'examen de plusieurs études, a décelé des liens positifsnon-significatifs entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et l'hospitalisation ainsi que les visites au service d'urgence pour toutes les maladies respiratoires, en particulier chez des adultes plus âgés (≥ 65 ans). Plus récemment, une étude italienne a signalé un lien positif entre les visites au service d'urgence et le SO_2 à des concentrations de 1,3 ppb pendant les saisons chaudes (pas durant d'autres saisons) avec une légère augmentation du rapport des cotes de 1,068 par hausse de 3,82 ppb de SO_2 (Tramuto et al., 2011). De même, en Inde (Jayaraman, 2008), les admissions à l'hôpital dues à des maladies respiratoires augmentaient avec une hausse de 1,082 du RR par augmentation de 3,82 ppb de SO_2. Cependant, l'importance statistique de cet effet disparaissait après le contrôle des co-polluants CO, NO_2, O_3, de la MPS et des particules inhalables. La grippe semble ne pas jouer un grand rôle dans l'hospitalisation due à une maladie respiratoire (il a seulement été démontré que la grippe influençait l'hospitalisation due à une MPOC) dans une étude évaluant les admissions à l'hôpital par augmentation de 3,82 ppb de la concentration moyenne de SO_2 (6,8 ppb) à un décalage de 0 à 1 jour (Wong et al., 2010a). À l'inverse, une étude réalisée en Chine (Leitte et al., 2011) n'a indiqué que des liens non significatifs entre la concentration de SO_2 (décalage de 0 jour et décalage de 5 jours) et les visites au service d'urgence pour l'ensemble des troubles respiratoires pour chaque hausse de 38,2 ppb d'un intervalle interquartile. Aucun lien n'a été signalé entre les expositions au SO_2 et les hospitalisations dues à une bronchiolite sévère causée par le virus respiratoire syncytial (Segala et al., 2008), à une maladie respiratoire (Chen *et al.*, 2010) et à une pneumonie (Cheng et al., 2007; Chiu et al., 2009) dans les ouvrages plus récents.

Des problèmes liés à l'interprétation des ouvrages épidémiologiques existent. Premièrement, il demeure difficile de déterminer le rôle des co-polluants de confusion tels que les $PM_{2,5}$ et les PM_{10} sur les effets signalés. Deuxièmement, il reste difficile d'établir un lien sans équivoque

entre les concentrations moyennes sur 24 heures de SO_2 habituellement évaluées dans les études épidémiologiques et les expositions maximales dans les études d'exposition contrôlée chez les humains (US EPA, 2008). Pour traiter ces problèmes, il importe d'examiner les données des études d'exposition contrôlée chez les humains conjointement avec les ouvrages épidémiologiques. Les études d'exposition contrôlée chez les humains étayent les observations épidémiologiques qui montrent que des concentrations de SO_2 de 0,3 à 0,4 ppm entraînent une diminution de la fonction pulmonaire et des symptômes de l'asthme après des délais relativement courts (p. ex., décalages de 3 à 6 jours). Les ouvrages épidémiologiques appuient le rôle du SO_2 dans l'exacerbation d'états sous-jacents existants, les augmentations dans l'environnement étant supérieures aux concentrations de fond ayant une incidence sur le DEP et influençant les visites au service d'urgence. Par conséquent, les bienfaits pour la santé de réductions même faibles de la concentration de SO_2 dans l'air ambiant peuvent être déduits et ont été avancés dans des ouvrages récents (Hedley et al., 2002).

Dans l'ensemble, les données contenues dans le document de 2008 de l'EPA des États-Unis et les ouvrages depuis 2008 fournissent la preuve d'***un lien de causalité*** entre l'exposition au SO_2 et la morbidité respiratoire chez les adultes, plus spécifiquement au niveau de perturbations de la fonction pulmonaire. L'observation selon laquelle les sujets asthmatiques pourraient être une sous-population sensible, réagissant à des concentrations plus faibles de SO_2 est toujours valide.

10.2.3.3 Mesures de la fonction pulmonaire et hospitalisation chez les enfants

En 2008, l'EPA des États-Unis (2008) a écrit que les données épidémiologiques, dans leur ensemble, étaient insuffisantes pour conclure qu'une exposition à court terme au SO_2 dans l'air ambiant a un effet indépendant sur la fonction pulmonaire dans la sous-population d'enfants. De nombreuses études épidémiologiques avaient observé des liens entre l'exposition à court terme (≥ 1 h, généralement moyenne sur 24 h) au SO_2 et les effets nocifs sur la santé respiratoire chez les enfants. Les liens entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et plusieurs troubles respiratoires étaient généralement cohérents, la grande majorité des études montrant des associations positives. À l'époque, toutefois, la causalité ne pouvait pas être déterminée pour un effet indépendant du SO_2 sur la fonction pulmonaire chez les enfants (en tant que sous-population sensible) (US EPA, 2008), principalement en raison de limites analytiques liées aux co-polluants.

De nombreuses études épidémiologiques récentes ont examiné le lien entre la concentration de SO_2 et les paramètres de la fonction pulmonaire chez les enfants asthmatiques. Une étude récente a fourni la preuve de périodes d'exposition diurne et de mesures du VEMS significatives (Dales et al., 2009). Plus précisément, une association avec un VEMS et des concentrations de SO_2 le jour (moyenne sur 24 h = 6 ppb) a été observée chez de jeunes Canadiens âgés de 9 à 14 ans. Cependant, aucune corrélation entre les mesures du VEMS durant la soirée ou le matin n'a été établie. Une augmentation des rapports des cotes relatifs au serrement de poitrine pendant des jours où les concentrations de SO_2 (≥ 8,8 ppb) étaient plus élevées a été signalée. Les chercheurs ont constaté que le SO_2 était faiblement lié à tous les co-polluants évalués ($PM_{2,5}$, O_3 et NO_2) (Dales et al., 2009). Une autre analyse des mêmes données a indiqué que l'augmentation d'un intervalle interquartile des concentrations (5,4 ppb) moyennes de SO_2 sur 3 jours était associée à une diminution du $D.M.E._{25–75\,\%}$ des mesures de la CVF (Liu et al., 2009b). Une étude similaire examinant des enfants asthmatiques de l'étude ICAS a constaté que l'exposition au SO_2 (90e percentile, moyenne sur 5 jours = ~12 ppb) (décalage de 0 jour à

4 jours) était associée à un VEMS et un DEP par rapport aux concentrations au 10e percentile, mais qu'elle n'avait pas d'effet sur les symptômes de l'asthme ou l'absentéisme scolaire (O'Connor et al., 2008). Une méta-analyse réalisée en Chine a évalué le VEMS, la CVF et le débit expiratoire maximal à mi-expiration par rapport aux polluants dans l'air ambiant (Liu and Zhang, 2009). Les concentrations mesurées de SO_2 variaient de 13 à 350 ppb. Une diminution significative de la CVF et du $VEMS_1$ a été signalée à mesure que les concentrations de SO_2 augmentaient, notamment dans les plages de concentrations faibles. Aucune corrélation importante entre la concentration de SO_2 et le débit expiratoire maximal à mi-expiration n'a été observée. De même, une étude par panel portant sur des enfants âgés de 4 à 11 ans a constaté que des expositions au SO_2 (décalage de 4 jours) faisaient diminuer le DEP durant la soirée, mais augmenter le DEP moyen quotidien, malgré l'absence d'association avec le DEPau matin (Wiwatanadate and Trakultivakorn, 2010). L'association perdurait, même après correction pour tenir compte des co-polluants O_3 (SO_2 était faiblement associé à tous les co-polluants [$PM_{2,5}$, PM_{10}, CO, O_3, NO_2]). La période de décalage signalée dans ces études montre que les expositions aiguës au SO_2 sont les plus préoccupantes pour les variations des mesures de la fonction pulmonaire, notamment le VEMS et la CVF, et que les effets nocifs semblent être proportionnels à la concentration pour des plages de concentrations faibles.

Des résultats variables ont été signalés dans des études examinant les effets du SO_2 sur les visites d'enfants au service d'urgence. Chez les sujets asthmatiques, un lien a été établi entre l'augmentation d'un intervalle interquartile de 5 ppb de la concentration de SO_2 et l'augmentation du pourcentage annuel d'admissions pour l'asthme (Samoli et al., 2011). La concentration moyenne signalée de SO_2 était de 6,4 ppb et les effets les plus graves étaient observés au printemps. Ces effets n'étaient pas significatifs après le contrôle des PM_{10}, ce qui indique que les PM_{10} sont un facteur de confusion important. Cette même absence de résultats significatifs a également étéobservée dans une étude italienne (concentration moyenne de SO_2 de 3,6 ppb) (Bedeschi et al., 2007). Par contre, une étude australienne (Jalaludin et al., 2008) a observé une augmentation des visites au service d'urgence d'enfants asthmatiques âgés de 1 à 14 ans avec un décalage de 0 à 1 jour et une étude taïwanaise (Yeh et al., 2011) a montré que les variations saisonnières des hospitalisations dues à l'asthme après des expositions au SO_2 étaient plus importantes chez les enfants d'âge préscolaire et d'écoles élémentaires, mais qu'elles n'avaient aucun effet sur les taux d'admission relatifs aux adolescents. L'EPA des États-Unis (2008), après l'examen de plusieurs études, a décelé des liens positifs entre les concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et les hospitalisations ainsi que les visites au service d'urgence dues à toutes les maladies respiratoires, en particulier chez les enfants. Plus récemment, Mansourian *et al.* (2011) ont indiqué que le SO_2 était associé à une augmentation statistiquement significative du nombre d'admissions à l'hôpital pour troubles respiratoires à des concentrations de 0,059 ppb. Cependant, des corrélations significativement élevées avec les PM_{10} et le CO ont été signalées et des modèles à polluants multiples n'ont pas été évalués. Il est donc difficile de déterminer si les résultats étaient dus au SO_2 seul. Une étude australienne (Lam, 2007) n'a signalé aucune observation significative concernant les paramètres respiratoires et les visites au service d'urgence après une exposition à 0,35 ppm chez des enfants de moins de six ans. Cependant, une étude iranienne (Mansourian et al., 2011) a montré que les admissions à l'hôpital pour troubles respiratoires augmentaient après une exposition à une concentration moyenne sur 24 heures de SO_2 de 0,059 ppb. Dans le cas de l'étude iranienne, les PM_{10} et le CO présentaient des corrélations plus élevées, bien que les modèles à polluants multiples n'aient pas été évalués.

Des problèmes liés à l'interprétation des ouvrages épidémiologiques, comme cela a été mentionné à la section 10.2.3.2, persistent. Premièrement, il demeure difficile de déterminer le rôle des co-polluants de confusion tels que les $PM_{2,5}$ et les PM_{10} sur les effets signalés. Deuxièmement, il reste difficile d'établir un lien sans équivoque entre les concentrations moyennes sur 24 heures de SO_2 habituellement évaluées dans les études épidémiologiques et les expositions maximales dans les études d'exposition contrôlée chez les humains (US EPA, 2008). Aucune donnée d'exposition contrôlée chez les humains n'est disponible pour faciliter l'interprétation des données épidémiologiques. Contrairement aux ouvrages portant sur des sujets adultes, la documentation épidémiologique n'étaye pas actuellement le rôle du SO_2 dans l'exacerbation d'états sous-jacents existants ou dans l'influence sur les visites d'enfants au service d'urgence, sans égard aux autres polluants atmosphériques connus, bien qu'il soit probable que la fraction de pollution du SO_2 y contribue. La documentation épidémiologique ne relève pas de changements dans la fonction pulmonaire, le paramètre le plus sensible étant le VEMS, après des expositions au SO_2, à des concentrations d'à peine 6 ppb. Les influences saisonnières et les profils d'activité, toutefois, semblent jouer un rôle important dans l'apparition d'effets nocifs pour les enfants après des expositions à des concentrations de SO_2 dans l'air ambiant.

Les données épidémiologiques sont ***évocatrices d'un lien de causalité*** entre l'exposition au SO_2 et la morbidité respiratoire chez les enfants. Des liens systématiquement positifs continuent d'être signalés entre l'augmentation régulière de la concentration de SO_2 d'à peine 5,4 ppb et la morbidité (comme une diminution du VEMS et de la CVF). Les liens observés sont, pour la plupart, suffisamment fiables pour être maintenus après correction afin de tenir compte des co-polluants. Cependant, ils sont touchés par des caractéristiques d'études telles que les modèles de distribution spatiale, ainsi que les tendances saisonnières ou diurnes et les profils d'activité.

La documentation semble indiquer que le SO_2 pourrait faire augmenter les visites au service d'urgence ou les hospitalisations dues à l'asthme, mais les problèmes liés à des facteurs de confusion et des co-polluants tels que les PM_{10} n'ont pas été bien caractérisés. Il semble que le temps passé à l'extérieur, lié à des profils d'activité printaniers, influence les tendances saisonnières des visites au service d'urgence et des hospitalisations dues à l'asthme.

10.2.4 Morbidité respiratoire : Exposition chronique

Une préoccupation majeure dans l'évaluation des effets sur la santé liés au SO_2 dans des études épidémiologiques à long terme est la corrélation élevée entre les niveaux de polluants observés, notamment entre les moyennes à long terme concernant le SO_2 et les matières particulaires. Le manque de données disponibles pour l'évaluation de l'effet confusionnel (potentiel) relié aux co-polluants a limité la capacité de l'EPA des États-Unis (2008) à effectuer une détermination de la causalité en se fondant sur ces études. Il a conclu que les données disponibles tirées des études épidémiologiques et toxicologiques sur les animaux étaient inadéquates pour conclure que des effets respiratoires découlent d'une exposition à long terme au SO_2 à des concentrations ambiantes.

Plus récemment, l'étude ISAAC, qui examinait des concentrations moyennes annuelles de SO_2 de 4,8 ppb en 2002, a décelé des liens significatifs entre le SO_2 et la prévalence de symptômes récents de l'asthme grave, de la toux sèche nocturne, de la rhinite et de la rhinoconjonctivite (Arnedo-Pena et al., 2009). Une étude épidémiologique distincte a constaté qu'une exposition à

une augmentation de 4 ppb du SO_2 (médianes annuelles variant de 1,5 à 3,6 ppb) entraînait une réduction du VEMS moyen (Forbes et al., 2009a). Ces résultats n'étaient pas étayés par de nombreuses autres études. Une évaluation canadienne des enfants asthmatiques dans la cohorte de l'étude ISAAC (Sahsuvaroglu et al., 2009) n'a révélé aucun lien significatif entre les expositions chroniques au SO_2 et les symptômes de l'asthme. De même, une étude taïwanaise (Hwang and Lee, 2010) menée auprès d'enfants âgés de 12 à 14 ans n'a trouvé aucun lien entre les concentrations de SO_2 (moyenne sur 3 ans de 4,3 ppb) et les symptômes bronchiques chez les enfants asthmatiques et non asthmatiques. De plus, l'étude NHIS a révélé que les concentrations de SO_2 de 3,9 ppb (moyenne annuelle) n'étaient pas associées à une allergie respiratoire ou un rhume des foins chez les enfants (Parker et al., 2009).

Une étude canadienne examinant des patients âgés (> 65 ans) a signalé que le SO_2 n'était pas associé à des hospitalisations dues à une pneumonie (Neupane et al., 2010). De plus, une étude britannique examinant des personnes présentant le génotype PiZZ (déficit en -1-antitrypsine) a constaté qu'une augmentation du SO_2 de 0,4 ppb (moyenne du SO_2 par baisse annuelle = 1,6 ppb) n'était pas associée à des variations moyennes du VEMS ou du coefficient de transfert de gaz (Wood et al., 2010). Une étude japonaise (Shima, 2007) a signalé une CRP sérique et une respiration sifflante plus élevées après une exposition au SO_2 variant de 4,3 à 6,3 ppb (moyenne annuelle), mais n'a pas révélé d'association avec des symptômes de l'asthme. Cependant, ces résultats semblent avoir été confondus par un signal du NO_2.

Les données sur les humains et les animaux concernant la morbidité respiratoire provenant d'expositions chroniques au SO_2 depuis le rapport de l'EPA des États-Unis demeurent peu convaincantes quant à une quelconque association. Les données épidémiologiques récentes, très limitées ne révèlent aucun lien cohérent entre une exposition à long terme au SO_2 et une fonction pulmonaire, des symptômes respiratoires de l'asthme ou de l'allergie. Deux études ont fait état d'un lien entre une exposition au SO_2 et les symptômes de l'asthme ou le VEMS, respectivement. Une autre étude a révélé un lien entre une exposition au SO_2 et la CRP, mais elle a signalé des corrélations élevées entre le SO_2 et les co-polluants. Toutes les autres études examinées n'ont signalé aucun lien évident entre les expositions chroniques au SO_2 et la morbidité respiratoire.

Le nombre limité d'études épidémiologiques, la nature équivoque des résultats liés à des expositions chroniques et le manque d'études de toxicité animale concernant les expositions à long terme au SO_2 rendent le poids de la preuve ***inadéquat pour conclure à un lien de causalité*** entre la morbidité respiratoire et l'exposition à long terme au SO_2 à des concentrations ambiantes.

10.2.5 Effets cardiovasculaires : Exposition à court terme

L'EPA des États-Unis (2008) a conclu que malgré certains résultats positifs, les données provenant d'études épidémiologiques et d'exposition contrôlée chez les humains concernant la variabilité de la fréquence cardiaque chez des sujets en bonne santé ainsi que chez ceux présentant de l'asthme ou une MCV n'étaient pas cohérentes. Des modes d'action plausibles (p. ex., réactions irritantes induites de façon vagale et lésions oxydatives) qui pourraient expliquer les effets à court terme du SO_2 sur l'appareil cardiovasculaire ont été résumés dans le document de l'EPA. La prise en compte de ces modes d'action, à la lumière des résultats provenant d'études supplémentaires toxicologiques sur les animaux, épidémiologiques et d'exposition contrôlée chez les humains a permis de constater que les données, dans leur

ensemble, sont inadéquates pour conclure à un lien de causalité. L'incohérence des preuves, le manque de cohérence entre les disciplines et au sein de celles-ci, ainsi que les limites inhérentes à l'épidémiologie d'observation (p. ex., contrôle inadéquat d'expositions à des co-polluants) ont contribué à la décision prise précédemment par l'EPA.

Les ouvrages épidémiologiques limités récents n'ont pas permis de faire beaucoup progresser la science, si ce n'est que la tendance décrite dans la documentation est maintenant à un SO_2 ayant un léger effet sur les mesures de la morbidité cardiovasculaire. Plus précisément, les chercheurs ont observé une diminution de 5,26 % de la vitesse de l'onde pulsatoireavec une augmentation de 1,91 ppb de l'exposition au SO_2 (Lenters et al., 2010)) et une faible corrélation entre les variations de pression artérielle à des expositions de 5,1 ppb (Choi et al., 2007) et des variations du pouls à l'augmentation d'un intervalle interquartile de 3 ppb de l'exposition au SO_2 (Goldberg et al., 2008). D'autres résultats, tels que les effets du SO_2 sur l'accident vasculaire cérébral et les maladies des vaisseaux sanguins, étaient moins évidents. Une étude canadienne a révélé un RR accru d'accidents vasculaires cérébraux chez des adultes âgés de 20 à 64 ans (10,3 %) correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile de 2,3 ppb du SO_2 (Szyszkowicz, 2008). Cependant, une étude asiatique (Wong et al., 2010a) n'a pas trouvé d'association significative avec l'accident vasculaire cérébral pour chaque augmentation de 3,82 ppb de la concentration de SO_2. Wong *et al.* (2010a) ont fait état d'un risque en excès de 1,25 % de cardiopathie chez les personnes âgées d'au moins 65 ans pour chaque augmentation de 3,82 ppb de SO_2. Dales *et al.* (2010) ont trouvé un lien significatif entre les RR de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire pour chaque augmentation de 5,85 ppb de la concentration de SO_2. Cependant, les RR diminuaient en s'approchant d'une adéquation dans des analyses multi-polluants. Les auteurs ont indiqué que les personnes âgées d'au moins 64 ans présentaient des RR d'effets nocifs plus élevés que celles qui avaient moins de 64 ans.

Deux études ont révélé un risque accru de visites au service d'urgence ou d'hospitalisations pour troubles cardiovasculaires après une exposition au SO_2. Ito *et al.* (2011) ont signalé un risque en excès d'environ 1,2 % d'hospitalisations due à une MCV à un décalage de 0 jour avec chaque augmentation d'un intervalle interquartile de 6 ppb du SO_2. De plus, ils Guo et al., (2009) ont observé un rapport des cotes qui s'est faiblement accru de 1,013 relatif aux visites au service d'urgence liées à une MCV dans des analyses multi-polluants avec le NO_2. Une étude multi-villes sur les visites au service d'urgence pour des problèmes cardiaques (angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, dysrythmie ou trouble de la conduction) a relevé un lien positif entre le SO_2 et l'incidence d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde et une association négative avec l'arythmie cardiaque (Stieb *et al.*, 2009). Une étude a mis en évidence un risque accru d'admission à l'hôpital due à une MVC liée au SO_2. Cependant, les résultats sont devenus non significatifs dans des analyses multi-polluants (Chen *et al.*, 2010). D'autres études n'ont pas trouvé de liens entre le SO_2 et l'ICC (Yang, 2008), les visites au service d'urgence dues à des arythmies cardiaques (Santos *et al.*, 2008), les infarctus transmuraux (Rich *et al.*, 2010), les admissions à l'hôpital dues à un infarctus du myocarde (Hsieh *et al.*, 2010), les admissions à l'hôpital dues à un arrêt cardiaque (Silverman *et al.*, 2010), les admissions à l'hôpital dues à une cardiopathie ischémique ou à une maladie cérébrovasculaire (Bell *et al.*, 2008a) ou un arrêt cardiaque hors hôpital (Dennekamp *et al.*, 2010). Lorsqu'une mortalité provenant d'une MCV était signalée, les estimations de mortalité étaient liées à de courtes périodes de décalage (décalage de 0, 1 jour) et semblaient être proportionnelles à la concentration.

Aucun lien significatif, en particulier après correction pour tenir compte de co-polluants, n'a été constaté entre le SO_2 et les biomarqueurs d'inflammation et de coagulation, tels que l'IL-6, la CRP, l'ICAM-1 soluble, la phospholipase A_2 associée à une lipoprotéine, l'homocystéine plasmatique totale, le fibrinogène et le facteur von Willebrand (Peters et al., 2007; Rückerl et al., 2007; Baccarelli et al., 2007; Hildebrandt et al., 2009; Steinvil et al., 2009; Thompson et al., 2010; Brüske et al., 2011). Aucun lien de causalité n'a été établi entre les expositions au SO_2 et les marqueurs de l'inflammation de MCV.

Des problèmes en matière d'interprétation de la documentation épidémiologique persistent. Il demeure difficile de déterminer le rôle des co-polluants de confusion tels que les $PM_{2,5}$ et les PM_{10} sur les effets signalés. De plus, il reste difficile d'établir un lien sans équivoque entre les concentrations moyennes sur 24 heures de SO_2 habituellement évaluées dans les études épidémiologiques et les expositions maximales dans les études d'exposition contrôlée chez les humains (US EPA, 2008). Aucune donnée d'études d'exposition contrôlée chez les humains n'est disponible pour faciliter l'interprétation des données épidémiologiques. D'après la nature équivoque des résultats concernant d'autres paramètres cardiovasculaires, les données épidémiologiques sont ***inadéquates pour conclure à un lien de causalité*** entre une exposition à court terme au SO_2 et les effets cardiovasculaires. Des liens systématiquement positifs entre l'augmentation régulière de la concentration de SO_2 d'à peine 1,91 ppb et une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque chez l'adulte continuent d'être signalés. Cependant, on ne dispose pas de suffisamment de données pour conclure à un lien de causalité.

10.2.6 Effets cardiovasculaires : Exposition chronique

L'EPA des États-Unis (2008) n'a pas tiré de conclusions sur les effets de l'exposition à long terme au SO_2 et la santé cardiovasculaire en raison de données limitées.

Les deux études publiées de 2008 à 2011, qui évaluaient les expositions chroniques au SO_2 et les événements cardiovasculaires ne fournissaient pas de renseignements sur le sujet, en raison de l'ambiguïté des résultats. À l'heure actuelle, il n'est pas possible de tirer de conclusions, en raison du manque de cohérence dans les renseignements disponibles combiné à une insuffisance globale de données.

10.2.7 Mortalité : Exposition à court terme

L'EPA des États-Unis (2008) a conclu que les données épidémiologiques sur les effets de l'exposition à court terme au SO_2 sur la mortalité non accidentelle, toutes causes confondues, et sur la mortalité cardiopulmonaire sont évocatrices d'un lien de causalité à des concentrations ambiantes. Des liens toujours positifs ont été signalés entre le SO_2 et la mortalité dans la documentation épidémiologique. Cependant, les liens observés n'étaient pas assez solides pour être conservés après correction pour tenir compte de co-polluants.

Plusieurs études épidémiologiques évaluant le lien entre le SO_2 et la mortalité ont été publiées de 2007 à 2011. Toutes les études présentées sont des études épidémiologiques en séries chronologiques, à l'exception de deux méta-analyses. La présente section mettra l'accent précisément sur les paramètres de mortalité toutes causes confondues, de mortalité d'origine respiratoire et de mortalité d'origine cardiovasculaire. Si d'autres paramètres de mortalité importants ont été relevés dans les études, ils seront mentionnés à des fins d'information. Deux études européennes n'ont signalé aucun effet significatif de la concentration de SO_2 sur les

estimations de mortalité (Neuberger et al., 2007; Stanković et al., 2007). Cependant de nombreuses autres études ont révélé des effets.

Une étude américaine (Ito et al., 2011) a présenté des données montrant l'absence de risque en excès de mortalité d'origine cardiovasculaire après l'augmentation d'un intervalle interquartile de 6 ppb du SO_2 pour toutes les saisons. À l'inverse, une étude asiatique évaluant les variations saisonnières de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité d'origine cardiovasculaire a constaté que les estimations de mortalité augmentaient en hiver lorsque l'exposition au 75e percentile était comparée à celle au 25e percentile (Liang et al., 2009). La concentration moyenne signalée sur 24 heures de SO_2 était de 1,84 ppb en hiver et aucune augmentation significative du risque n'a été déclarée concernant d'autres saisons. De plus, ces chercheurs ont observé une tendance à un risque accru des estimations de mortalité d'origine respiratoire et cardiovasculaire dans un sous-ensemble de personnes âgées (d'au moins 65 ans) dans les modèles à polluants multiples et à un seul polluant pendant l'hiver. La nature contradictoire de ces résultats pourrait refléter des différences en matière de normes du logement entre l'Asie et l'Amérique du Nord. Aux fins du présent rapport, on accordera davantage d'importance aux normes de l'Amérique du Nord, car elles illustrent mieux les paramètres d'exposition propres aux Canadiens. En ce qui concerne les résultats nord-américains, les estimations de risque n'ont pas été touchées par les concentrations mesurées de SO_2 stratifiées par saison.

Une étude australienne a révélé une forte hausse de la mortalité toutes causes confondues allant jusqu'à 22,3 % pour chaque augmentation de 1 ppb de SO_2 suivant un décalage de 0 jour, avec une augmentation de 12,1 % de la mortalité toutes causes confondues lorsque la concentration moyenne quotidienne de SO_2 dépassait 3,15 ppb (Hu et al., 2008). De même, une étude latino-américaine (Cakmak et al., 2011) évaluant la mortalité toutes causes confondues a discerné un risque accru de 1,089 correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile du SO_2. L'intervalle interquartile des concentrations était présenté pour chaque ville et variait de 5,76 à 10,4 ppb. Les résultats classés selon l'âge ont révélé un risque accru proportionnel au vieillissement de la population, la différence de l'estimation de risque entre les personnes âgées de moins de 64 ans et celles d'au moins 85 ans étant statistiquement significative. L'étude la plus intéressante était peut-être celle menée par Kowalska *et al.* (2008) qui ont effectué une analyse des différences des estimations de risque concernant une région de Pologne qui avait fait l'objet d'une diminution de la concentration de SO_2 au fil du temps. On a constaté une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité cardiorespiratoire pour chaque hausse de 1 ppb de SO_2, mais les estimations du RR signalées concernant cette étude ont démontré que les estimations étaient plus faibles pour la période plus récente, probablement en raison d'une diminution des concentrations de SO_2 dans l'air ambiant. Cela indique que les diminutions des concentrations ambiantes (en tant que moyennes sur 24 heures) au fil des ans (de 21,76 ppb à 13,44 ppb) ont entraîné des avantages pour la santé mesurés au regard des effets de mortalité, même lorsqu'elles étaient comparées aux pics de concentration atmosphérique.

Plusieurs études asiatiques fondées sur la cohorte de l'étude PAPA ont évalué les paramètres de la mortalité toutes causes confondues, d'origine respiratoire et cardiovasculaire. Les résultats étaient dignes d'intérêt. Ils ont démontré que les estimations des effets de mortalité du SO_2 peuvent être hautement spécifiques sur le plan spatial et que des associations peuvent être faussées lorsque l'analyse est effectuée sur de vastes zones spatialement distinctes. En ce

qui concerne les analyses de l'étude PAPA, les concentrations moyennes signalées sur 24 heures de SO_2 variaient de 5,04 à 16,79 ppb et les co-polluants PM_{10}, NO_2 et O_3 étaient évalués. Les méta-analyses (Wong et al., 2010b; Kan et al., 2010) ont montré que les estimations du risque des effets aléatoires combinés n'ont relevé aucune association significative concernant les paramètres de mortalité en utilisant les résultats de cinq villes. Les analyses propres à chaque ville ont donné des résultats différents. Par exemple, des analyses propres aux villes concernant Shanghai (Chine) et Taipei (Taïwan) ont constaté qu'une augmentation de 3,82 ppb de SO_2 n'était pas significativement associée à des effets de mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire et d'origine respiratoire (Kan et al., 2008, 2010). Une analyse distincte propre aux villes concernant Wuhan (Chine) a révélé une augmentation significative des paramètres de la mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire et d'origine respiratoire après une hausse de 3,82 ppb de SO_2 (décalage de 0 à 1 jour) (Qian et al., 2010). Dans les modèles à polluants multiples, les effets estimés étaient plus marqués pour le SO_2 seul que lorsque les co-polluants étaient évalués, ce qui indique qu'un certain effet confusionnel avait lieu. Une évaluation plus approfondie de l'étude PAPA (Vichit-Vadakan et al., 2010) a signalé une hausse significative en pourcentage du risque en excès relatif à la mortalité d'origine respiratoire chez les enfants de moins d'un an (50,2 %) correspondant à l'augmentation d'un intervalle interquartile (2,10 ppb) de la concentration de SO_2. On ne savait pas exactement si ces résultats étaient représentatifs dans l'ensemble de la cohorte de l'étude PAPA.

Une étude utilisant les données de l'étude PAPA, mais qui ne fait pas partie officiellement du rapport de l'étude PAPA, a évalué le risque de la mortalité toutes causes confondues, d'origine cardiovasculaire ou d'origine respiratoire sur les populations à Hong Kong, Shanghai et Wuhan (Chine) et à Bangkok (Thaïlande) (Wong et al., 2008b). Les chercheurs ont signalé un risque en excès significatif qui variait de 0,87 % à 1,61 % pour la mortalité toutes causes confondues, de 1,28 % à 2,11 % pour la mortalité d'origine respiratoire, et de 0,91 % à 1,47 % pour la mortalité d'origine cardiovasculaire avec chaque hausse de 3,82 ppb de la concentration moyenne de SO_2 (décalage de 0 à 1 jour). Les moyennes déclarées sur 24 heures variaient de 5,04 à 14,96 ppb et les co-polluants PM_{10}, NO_2 et O_3 ont été évalués.

D'autres analyses asiatiques étayent les résultats de l'étude PAPA (Wong et al., 2008a; Ou et al., 2008; Liang et al., 2009) en signalant une augmentation significative du risque relatif de mortalité pour certains paramètres à l'aide de modèles de régression à un seul polluant. Deux études ont évalué le risque de mortalité accrue avec une hausse de 3,82 ppb de la concentration de SO_2 chez les personnes dont le statut socioéconomique est plus faible (Wong et al., 2008a; Ou et al., 2008). Les deux études ont signalé un lien significatif entre le SO_2 et la mortalité toutes causes confondues et d'origine cardiovasculaire dans cette sous-population.

Les données asiatiques combinées révèlent que les estimations des effets peuvent être spécifiques sur le plan spatial et que des associations peuvent être faussées lorsque l'analyse est effectuée sur de vastes zones spatialement distinctes. L'analyse de chaque ville évaluée séparément, au lieu de fournir des estimations groupées, donne lieu à une augmentation statistiquement significative des effets de mortalité. Lorsque les données étaient regroupées, comme dans les méta-analyses de l'étude PAPA, les estimations du risque des effets aléatoires combinés n'ont révélé aucune association significative en ce qui concerne les paramètres de mortalité. Ce contraste observé avec les analyses des mêmes données pour chaque évaluée séparémentsous-entend que les données provenant d'analyses localisées pourraient avoir un

poids plus important que celles qui englobent plusieurs zones spatialement distinctes. Cet effet spatial diffère de ce qui est observé pour d'autres polluants atmosphériques, mais il pourrait être attribué à la nature spécifique de la source du rejet de SO_2, associée aux réactions environnementales rapides qui transforment le SO_2 de l'état gazeux en particule. Par ailleurs, l'absence d'association observée dans les études multi-villes pourrait illustrer les limites de l'analyse (p. ex., différences en matière d'emplacements des appareils de mesure, de disponibilité et de qualité des données concernant des modificateurs d'effets potentiels).

Les preuves les plus récentes de liens entre le SO_2 et la mortalité par cancer du poumon sont ambiguës. Il semble que l'incidence de mortalité par cancer du poumon peut être élevée après des expositions chroniques au SO_2 à des concentrations plus élevées dans l'environnement (p. ex. > 19 ppb). Cependant, cette observation n'a été faite que dans des pays asiatiques (Katanoda et al., 2011; Cao et al., 2011) et aucun lien n'a été établi entre le SO_2 et le déclenchement d'un cancer du poumon. Les études de cohortes européennes (Beelen et al., 2008a, 2008b) n'ont pas révélé une augmentation de la mortalité par cancer du poumon pour chaque augmentation de 7,63 ppb de la concentration de SO_2. Dans des études indiquant que le risque de mortalité par cancer du poumon augmentait, les niveaux de risque signalés étaient une augmentation de 4,2 % (Chine) ou un taux de risque de 1,26 (Japon) par augmentation de 3,82 ppb de SO_2 (Katanoda et al., 2011; Cao et al., 2011). L'étude chinoise (Cao et al., 2011) ne tenant pas compte desdes $PM_{2,5}$ comme étant le facteur de confusion le plus courant, il s'agissait ici d'une préoccupation majeure. Compte tenu de cette omission dans l'analyse, il est difficile de déterminer la pertinence des résultats. Dans l'étude japonaise, la matière particulaire était étudiée comme un co-polluant. Cependant, la concentration des $PM_{2,5}$ était estimée au lieu d'être mesurée directement. L'estimation était calculée en appliquant le rapport MPS sur $PM_{2,5}$ de 0,7 aux données de la MPS (Katanoda et al., 2011). Une autre préoccupation relative à la pertinence de la prise en compte des $PM_{2,5}$ se rapporte aux différences en matière d'analyse de la MPS entre les sites et aux données limitées sur la composition de la MPS au fil du temps. On ne sait donc pas exactement si le rapport MPS sur $PM_{2,5}$ offre une représentation précise de la concentration de $PM_{2,5}$ et l'interprétation de ces résultats est difficile, notamment en raison du taux de risque très élevé (qui n'est pas étayé par d'autres analyses utilisant des techniques épidémiologiques plus solides).

Les résultats d'études multi-villes semblent indiquer que les estimations des effets de mortalité d'origine cardiovasculaire et respiratoire étaient généralement plus importantes que celles de la mortalité toutes causes confondues, bien que dans certains cas, les effets n'étaient pas statistiquement significatifs. L'EPA des États-Unis (2008) a indiqué que le manque de signification statistique pourrait être dû à une diminution de la puissance statistique dans l'examen des associations spécifiques et de la cause des effets evalués. Dans ces études, les estimations des effets concernant la mortalité d'origine respiratoire étaient évocatrices d'une association plus forte du SO_2 avec la mortalité d'origine respiratoire qu'avec la mortalité d'origine cardiovasculaire. Ce résultat était conforme aux effets plus importants observés du SO_2 sur la morbidité respiratoire que sur la morbidité cardiovasculaire. Les résultats d'une étude multi-villes ont également laissé croire que les estimations du risque en excès de mortalité liée au SO_2 pourraient être confuses à cause des co-polluants, rendant difficile l'attribution définitive des effets au SO_2 seul.

Les estimations des effets de mortalité fluctuaient d'un modèle à polluants multiples à l'autre et cette fluctuation des estimations des effets provenant d'études multi-villes semble indiquer un

effet confusionnel entre le SO_2 et la matière particulaire ou le NO_2. L'interprétation des résultats du modèle à polluants multiples exige donc la prudence, en raison de la confusion des résultats par les co-polluants et de l'influence des variations d'erreur de mesure. Des données très limitées étaient disponibles pour déterminer les effets d'interaction possibles entre le SO_2 et la matière particulaire ou d'autres co-polluants.

Dans l'ensemble, les données épidémiologiques continuent de fournir la preuve de l'effet d'une exposition à court terme au SO_2 sur la mortalité toutes causes confondues et cardiopulmonaire. Des associations positives continuent d'être signalées entre l'augmentation régulière de la concentration de SO_2 d'à peine 1 ppb et la mortalité. En outre, les bienfaits pour la santé de diminutions même faibles de la concentration de SO_2 dans l'air ambiant ont été illustrés (Kowalska et al., 2008). Les liens observés sont, pour la plupart, suffisamment fiables pour être maintenus après correction pour tenir compte de co-polluants. Cependant, ils sont touchés par des caractéristiques d'études telles que les modèles de distribution spatiale et les tendances saisonnières. Ainsi, les données épidémiologiques sont fortement ***évocatrices d'un lien de causalité*** entre l'exposition à court terme au SO_2 et la mortalité toutes causes confondues et cardiopulmonaire à des concentrations ambiantes.

10.2.8 Mortalité : Exposition chronique

L'EPA des États-Unis (2008) a conclu que les données épidémiologiques disponibles concernant les effets sur la mortalité d'une exposition à long-terme au SO_2 sont inadéquates pour conclure à un lien de causalité à l'heure actuelle. Comme avec les évaluations précédentes, un lien peut être établi entre l'exposition à long terme au SO_2 et la mortalité, mais il y avait des préoccupations relatives à la question cherchant à savoir si le lien observé était dû au SO_2 seul.

Cinq études de cohortes évaluant l'effet de l'exposition au SO_2 pendant des périodes chroniques ont été relevées. Les résultats d'une analyse spatiale concernant la cohorte de l'ACS ont révélé des liens (avec des taux de risques ajustés) faibles, mais statistiquement significatifs, entre les variations croissantes de 5 ppb de la concentration de SO_2 et la mortalité toutes causes confondues (1,02), la mortalité cardiopulmonaire (1,02) et la cardiopathie ischémique (1,04) (Krewski et al., 2009). Malheureusement, la concentration moyenne de SO_2 dans l'air utilisée pour cette analyse était de 9,71 ppb, d'après les niveaux de 1980. Il a donc été difficile de déterminer si ces effets sont encore représentatifs de la population canadienne.

Des liens entre l'exposition au SO_2 et la mortalité cardiorespiratoire ont été évalués concernant les résidents de Brisbane (Australie). Pour une concentration signalée de SO_2 dans l'air ambiant de 5,4 ppb, le RR de mortalité cardiorespiratoire associé à une augmentation de 1 ppb de la concentration moyenne annuelle de SO_2 était de 1,047 dans les modèles à un seul polluant et à polluants multiples (Wang et al., 2009). L'analyse fondée sur l'étude de suivi intitulée China National Hypertension Follow-up Survey a révélé une forte augmentation du risque en pourcentage de mortalité d'origine cardiovasculaire (3,2 %), d'origine respiratoire (3,2 %) ou de mortalité toutes causes confondues (1,8 %) associé à une hausse de 3,82 ppb du SO_2 dans le modèle ajusté (Cao et al., 2011). Les associations du SO_2 avec ces indices de mortalité n'ont pas changé de façon notable après l'ajout de co-polluants aux modèles, à savoir les matières particulaires totales en suspension ou le NO_X.

Une étude rétrospective de cohortes concernant des personnes âgées de 35 à 103 ans n'a relevé aucun lien entre le SO_2 et la mortalité d'origine cérébrovasculaire ou cardiovasculaire

(Zhang et al., 2011). L'étude était basée à Shenyang (Chine), une ville fortement industrialisée, avec une concentration annuelle moyenne signalée de SO_2 de 24,05 ppb (fourchette : 9,92 à 40,46 ppb). Les auteurs ont toutefois indiqué que les effets du SO_2 pourraient avoir été masqués par des concentrations élevées de polluants tels que le NO_2 et les PM_{10}. Cependant, un résultat similaire a été présenté par Katanoda *et al.* (2011) qui ont signalé une incidence accrue non statistiquement significative de la mortalité due à une MPOC et à l'exposition au SO_2.

Les résultats équivoques décrits ci-dessus concernant les mesures de la mortalité associée à une exposition à long terme au SO_2, qui sont pris en compte avec la documentation qui existait déjà, sont ***inadéquats pour conclure à un lien de causalité*** à l'heure actuelle. Cependant, une nouvelle tendance appuie les effets nocifs sur la santé, mesurés en tant qu'effets de mortalité, après une augmentation du SO_2 d'à peine 1 ppb par rapport aux concentrations ambiantes. Comme avec les évaluations précédentes, un lien peut être établi entre une exposition à long terme au SO_2 et la mortalité, mais des préoccupations demeurent quant à savoir si les liens observés sont plausibles aux concentrations ambiantes signalées pour le Canada ou s'ils sont dus au SO_2 seul ou au SO_2 sous forme de polluant chronique, plutôt qu'à des pics transitoires d'exposition au SO_2.

10.2.9 Cancérogénicité et génotoxicité

L'EPA des États-Unis (2008) a constaté que le SO_2 et son métabolite, le SO_3^{2-}, n'étaient pas mutagènes. Ils ne s'avèrent pas non plus causer des dommages in vitro à l'ADN. L'examen de la documentation toxicologique et des données épidémiologiques a indiqué que le SO_2 à des concentrations élevées pouvait causer des dommages à l'ADN, mais que la carcinogenèse, la co-carcinogenèse (benzo[a]pyrène, matières particulaires en suspension, particules de gaz d'échappement diesel, diéthylamide nitreux) ou l'incidence de tumeurs ne sont pas manifestes. Les données épidémiologiques tirées d'études examinant les liens entre l'exposition à long terme au SO_2 dans l'air ambiant, le risque d'incidence du cancer du poumon et la mortalité étaient non probantes.

Des études menées chez l'animal ont donné un aperçu limité des effets possibles du SO_2 sur la génotoxicité et la cancérogénicité. À des niveaux d'exposition d'ordres de grandeur supérieurs à ceux indiqués dans la documentation épidémiologique, aucun effet génotoxique du SO_2 n'est observé (Ziemann et al., 2010). Le dioxyde de soufre à des concentrations également élevées pourrait toutefois avoir une incidence sur la régulation du cycle cellulaire normal. Une étude a montré une régulation positive possible des proto-oncogènes et une régulation négative des gènes suppresseurs de tumeur, bien que le gène suppresseur de tumeur le plus pertinent, p53, ait fait l'objet d'une régulation positive (Qin and Meng, 2010). La régulation positive de p53, une principale protéine régulatrice des cellules, a probablement lieu en réaction à une prolifération cellulaire accrue et à la mise en place de mécanismes régulateurs négatifs qui entrent en jeu durant une homéostasie normale. Le résultat général de la régulation positive de proto-oncogènes et de la régulation négative de gènes suppresseurs de tumeur, signalé dans l'analyse de la carcinogenèse (voir la section 7) ainsi que dans l'analyse respiratoire (voir la section 9), pourrait fournir une plausibilité biologique de mortalité par cancer du poumon due à la cancérogénicité liée à une exposition observée dans les études épidémiologiques asiatiques, lorsque des personnes étaient exposées à des concentrations élevées de SO_2 et de co-polluants. Dans son ensemble, la probabilité de modifications de gènes associés au cancer manque de clarté à l'heure actuelle.

Les données sur les humains et les animaux concernant la cancérogénicité ou la génotoxicité du SO_2 depuis le rapport de l'EPA des États-Unis n'étayent pas un lien de causalité. Bien que certaines études épidémiologiques menées sur des humains aient fait état d'une mortalité accrue par cancer du poumon après des expositions chroniques au SO_2, des préoccupations portant sur la conception des études, le manque de données épidémiologiques ou toxicologiques à l'appui, ce qui n'indique pas que le SO_2 est impliqué dans le déclenchement du cancer du poumon, et des concentrations de SO_2 dans l'air ambiant supérieures à la concentration d'exposition maximale canadienne (8,6 ppb), d'après les données du RNSPA, rendent le poids de la preuve ***inadéquat pour conclure à un lien de causalité*** à l'heure actuelle. Cette détermination concorde avec le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) qui a mentionné le SO_2 comme un produit chimique de groupe 3 (IARC, 1997); ce qui signifie qu'il ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour les humains, compte tenu des preuves limitées ou inadéquates.

10.2.10 Effets sur la reproduction et le développement

Compte tenu du nombre limité d'études traitant de l'accouchement prématuré, du RCIU, des anomalies congénitales, des hospitalisations néonatales et de la mortalité infantile, l'EPA des États-Unis (2008) n'a pas tiré de conclusions concernant les effets du SO_2 sur ces résultats. Les points à prendre en compte au moment de l'évaluation des ensembles de données sur la reproduction et le développement ont été énoncés par l'agence et sont toujours applicables. Les limites des études épidémiologiques examinant les registres de naissance ont été passées en revue (Buescher et al., 1993; Piper et al., 1993). Les auteurs ont indiqué que les données sur les registres de naissancediffèrent en ce qui a trait à la fiabilité, selon des variables spécifiques. Les variables fiables comprenaient le poids de naissance, l'âge de la mère, la race et la situation sur le plan des assurances. L'âge gestationnel, la parité et le type d'accouchement (par voie basse par rapport à une césarienne) ont été jugés raisonnablement fiables, mais les complications obstétricales et les facteurs de mode de vie de la mère, tels que le tabagisme et la consommation d'alcool, ne se sont pas avérés fiables. La prise en compte de facteurs de confusion potentiels a aussi été déterminée comme un problème de conception des études. La plupart de ces études tenaient compte, de façon adéquate, du niveau d'instruction de la mère, de la parité, de l'âge et du sexe de l'enfant, mais beaucoup ne tenaient pas compte du statut socioéconomique, des expositions professionnelles, des degrés de pollution à l'intérieur, du tabagisme de la mère, de la consommation d'alcool, des soins prénataux ou des expositions à des températures concomitantes, bien que la croissance fœtale soit associée à tous ces facteurs. Par conséquent, les comparaisons entre les études doivent être établies avec prudence. Bien que la plupart des études aient analysé l'exposition moyenne au SO_2 pendant toute la durée de la grossesse, beaucoup ont aussi tenu compte de l'exposition au cours de trimestres en particulier ou durant d'autres périodes (p. ex., premier et dernier mois de gestation). Les périodes d'exposition propres à un moment précis ont été mises en œuvre pour s'assurer qu'il existe des mécanismes biologiques ou des points temporels d'exposition critiques qui sont les plus pertinents pour les expositions à la pollution atmosphérique et les effets nocifs sur l'issue de la grossesse.

Des tendances en matière d'épidémiologie ont toutefois été déterminées par l'EPA des États-Unis (2008), y compris des liens positifs entre une exposition au SO_2 et une insuffisance de poids à la naissance (Wang et al., 1997; Bobak, 2000; Ha et al., 2001; Maisonet et al., 2001; Lee et al., 2003; Liu et al., 2003; Yang et al., 2003; Gouveia et al., 2003; Mohorovic, 2004; Lin et al., 2004; Dugandzic et al., 2006; Bell et al., 2007). Plus précisément, un RR de 1,14 a été

signalé pour chaque augmentation de 5 ppb de la concentration de SO_2 (Dugandzic et al., 2006) Ce résultat est similaire à celui relevé dans une étude canadienne menée par Liu *et al.* (2003) qui ont indiqué qu'une exposition maternelle durant le premier mois de grossesse était associée à un risque 1,11 fois plus élevé d'insuffisance de poids à la naissance à des concentrations d'exposition de 4,9 ppb (moyenne sur 24 h). De même, des liens dignes d'intérêt relatifs à un RR de naissance prématurée pour chaque augmentation de 5 ppb de la concentration de SO_2 (1,04) ont été présentés. Liu *et al.* (2003) ont signalé un rapport des cotes relatif aux naissances prématurées de 1,09 (IC à 95 % : 1,01 à 1,19) avec une augmentation de 5 ppb du SO_2. De plus, une étude sur les anomalies congénitales cardiaques et les fentes buccales (Gilboa et al., 2005) a constaté que le rapport des cotes concernant les communications interventriculaires isolées était de 2,16 après une exposition maternelle à des concentrations d'au moins 2,7 ppb de SO_2 durant les semaines 3 à 8 de la grossesse.

Les études plus récentes qui évaluent les effets sur la reproduction et le développement du SO_2 ont fourni des renseignements concernant les effets du SO_2 sur l'embryon humain qui pourraient entraîner un accouchement prématuré, une insuffisance de poids à la naissance, des malformations congénitales, une mortalité infantile postnatale et une incidence accrue de l'asthme après des expositions *in utero*. Un examen effectué par Shah et Balkhair (2011) offre une excellente description des problèmes liés à l'intégration de données sur l'exposition dans l'air provenant de l'épidémiologie tératogénique, de reproduction et de développement signalées pour une exposition donnée durant la gestation. Comme avec les modèles de pollution atmosphérique, il existe des problèmes liés à la modélisation de modèles à un seul polluant et à polluants multiples, aux co-polluants, à l'interprétation de données de surveillance et à l'uniformité dans l'ensemble des registres de naissance (notamment la façon dont les issues de la grossesse sont recensées). Cependant, avec les expositions reproductives, le type et la période spécifiques d'exposition revêtent une plus grande importance, car les effets nocifs varieront grandement selon l'âge gestationnel. Par conséquent, un des défis les plus importants associé aux expositions durant la gestation consiste à savoir comment établir la moyenne des données. La plupart des études établissent la moyenne d'une exposition pour une période donnée. Cependant, pour les expositions durant la gestation, les effets d'expositions chroniques modérées sur le fœtus pourraient être extrêmement différents des effets d'une exposition chronique à un niveau faible avec des pics extrêmes. Lorsque la moyenne de ces deux expositions est établie, celles-ci peuvent être qualifiées d'expositions « modérées ». Il s'agit d'un défi de taille et cela rend l'intégration et la synthèse de l'analyse pour ces études beaucoup plus difficiles que pour les études épidémiologiques classiques sur la pollution atmosphérique.

10.2.10.1 Naissance prématurée

Des études récentes ont relevé un lien positif entre une naissance prématurée et une exposition au SO_2 à des concentrations supérieures à 3 ppb (Jalaludin et al., 2007; Jiang et al., 2007), tandis qu'une absence d'association ou des associations négatives ont été observées dans d'autres études (Brauer *et al.*, 2008b; Darrow *et al.*, 2009). Les résultats ont fourni des sources de données contradictoires, mais les raisons possibles de ces différences entre les associations positives et négatives sont liées à la durée d'exposition évaluée et aux effets des co-polluants qui pourraient ne pas être pris en considération dans des données qui utilisent toutes les naissances, y compris celles qui ne sont pas à proximité de stations de surveillance. Les données les plus probantes quant à un effet du SO_2 sur les naissances prématurées concernaient les expositions en fin de trimestre, une étude chinoise relevant une augmentation de 11,89 % des naissances prématurées par hausse de 3,82 ppb des concentrations moyennes

sur huit semaines de SO_2 (pour les expositions durant au moins huit semaines avant la naissance) (Jiang et al., 2007). Ces effets n'ont été signalés que pour les huit dernières semaines avant la naissance (pas pour des moments antérieurs ou dans des études qui ne classaient pas l'exposition par trimestre), ce qui indique que des expositions chroniques de huit semaines ou plus au SO_2 pourraient avoir une incidence sur des accouchements prématurés. Bien que seules quelques études examinant ces conséquences aient été relevées, la documentation, dans son ensemble, indique qu'une augmentation des expositions au SO_2 pourrait influencer le risque d'accouchement prématuré. Chez les mammifères, y compris les humains, le placenta en fin de grossesse est sensible aux signaux inflammatoires placentaires qui pourraient réguler le moment de l'accouchement naturel (Cella et al., 2010; Mittal et al., 2011; Li et al., 2011; Voltolini et al., 2012). On a constaté que le dioxyde de soufre induisait des voies inflammatoires chez les humains, habituellement après une agression oxydative. Puisque la réaction placentaire décrite ici ne devrait se produire que lorsque la capacité antioxydante du placenta est saturée en fin de gestation, il est fortement possible que cet effet apparaisse en réaction à des expositions aiguës de niveau élevé survenant au cours d'une période chronique et que les expositions aiguës soient le meilleur paramètre d'exposition à prendre en considération chez les Canadiens. Dans son ensemble, et compte tenu de l'incertitude relative au mécanisme par lequel une naissance prématurée serait liée à une exposition au SO_2, le poids de la preuve est peu ***évocateur d'un lien de causalité*** entre le SO_2 et la naissance prématurée au cours du dernier trimestre de la gestation.

10.2.10.2 Cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales surviennent chez environ 1 bébé canadien sur 100 à 150 (Health Canada, 2002) et comptent parmi les anomalies structurelles les plus couramment diagnostiquées au Canada. Elles sont la cause majeure de décès attribuables à des anomalies congénitales au Canada. Le taux national de mortalité infantile directement dû à des cardiopathies congénitales pour les trois années combinées, de 1996 à 1998, était de 4,7 par 10000 naissances vivantes (Health Canada, 2002). La plupart des cardiopathies congénitales isolées sont dues à une hérédité multifactorielle, comme cela est déterminé par l'Agence de la santé publique du Canada dans son document intitulé *Les anomalies congénitales au Canada : Rapport sur la santé périnatale, 2002* (Health Canada, 2002). Il est toutefois important de tenir compte de l'existence de facteurs de risque environnementaux connus et du fait que le SO_2 pourrait être un des polluants impliqués dans le déclenchement de ces anomalies. Plusieurs études appuient l'observation selon laquelle des expositions au SO_2 au cours du premier trimestre de gestation sont liées à des cardiopathies congénitales, plus précisément la coarctation aortique et la tétralogie de Fallot. Ces effets ont été associés à des concentrations de SO_2 dans l'air ambiant, dont la moyenne a été établie au cours des semaines 3 à 8 de la gestation, et qui varient de 1,3 à 5,7 ppb. De plus, les effets pourraient être proportionnels à la concentration, étant donné que certaines études ont relevé un risque accru avec une augmentation des concentrations de SO_2 (Vrijheid et al., 2011).

Dans plusieurs des études épidémiologiques évaluant les cardiopathies congénitales, le rapport des cotes relatif aux anomalies congénitales a été calculé pour le SO_2 à l'aide de quartiles d'exposition au SO_2. Dans l'exemple de Rankin *et al.* (2009), il a été signalé par rapport au quartile le plus faible au cours des trois premiers mois de grossesse. L'étude menée par Dadvand *et al.* (2011a) a utilisé une approche similaire au moyen de laquelle deux ensembles de modèles de régression logistique ont été créés pour des variables continues et catégorielles (extraites sous forme de quartiles) relatives à un niveau d'exposition pendant les semaines 3 à

8 de la grossesse. Le premier quartile était considéré comme le groupe de référence et les quartiles suivants ont été comparés à celui-ci afin d'estimer le rapport des cotes et d'étudier les relations concentration-réponse dans les quartiles d'exposition successifs. Cette approche moins traditionnelle de « statistiques descriptives » fournit très peu d'information concernant l'interprétation quantitative. Plus précisément, il est impossible de déterminer l'exposition moyenne (les médianes et les quartiles ont été signalés, mais cela ne donne pas une bonne indication de l'exposition moyenne; ils ne constituent que des indicateurs des valeurs aux 25e, 50e et 75e percentiles). Compte tenu de la variabilité de l'approche d'exposition, on a déterminé que seules les expositions moyennes permettaient une comparaison valable entre les ensembles de données dans cette documentation précise. Il est donc impossible d'interpréter ces études par rapport à d'autres études dans les ouvrages scientifiques. Par conséquent, les résultats de ces études ont été inclus dans l'examen du poids de la preuve, mais exclus de l'analyse de caractérisation des risques à l'heure actuelle. Malgré certaines préoccupations quant à la méthodologie, l'incidence de ces cardiopathies congénitales à la suite d'expositions au SO_2 est régulièrement signalée dans la documentation. Le poids de la preuve, examiné en parallèle avec la plausibilité biologique (abordée à la section 9) et les scénarios d'exposition correspondant à l'expérience canadienne, est peu ***évocateur d'un lien de causalité*** entre les expositions au SO_2 et les cardiopathies congénitales.

10.2.10.3 Bec-de-lièvre et fente palatine

Une étude a relevé un lien positif entre l'apparition d'un bec-de-lièvre, avec ou sans présentation d'une fente palatine, et une exposition au SO_2 supérieure à 7 ppb, y compris un risque élevé et statistiquement significatif au quartile d'exposition le plus élevé (Marshall et al., 2010). Aucune autre étude examinant des résultats similaires n'a été mise en évidence. Les résultats de cette étude sont au mieux équivoques, car il a été démontré que l'incidence de fente palatine faisait l'objet d'une diminution non statistiquement significative. Le bec-de-lièvre et la fente palatine surviennent par le même mécanisme au cours du développement embryonnaire. Par conséquent, une augmentation de l'incidence de l'une des anomalies avec une diminution de l'incidence de l'autre anomalie est difficile à interpréter en matière de causalité sans des analyses supplémentaires examinant, par exemple, la déficience nutritionnelle en tant que cofacteur. Malgré certaines préoccupations relatives à la cohérence des effets entre l'incidence de bec-de-lièvre et de fente palatine et des concentrations d'exposition accrues de SO_2, et le manque d'études évaluant des paramètres similaires, il est important d'examiner ce paramètre à la lumière d'autres malformations congénitales. Comme cela a été abordé à la section 9, même si le bec-de-lièvre et la fente palatine résultent du même mécanisme, celui-ci est de nature temporelle. Si l'exposition *in utero* à une agression toxique varie même de quelques heures, il est probable que l'effet différera de façon significative, variant d'un effet grave à une absence totale d'effet. Lorsque les preuves sont évaluées avec d'autres malformations congénitales qui ont des mécanismes similaires, tels que les cardiopathies congénitales, elles étayent théoriquement un lien de causalité. Cependant, compte tenu du caractère hypothétique relatif au mécanisme de l'action tératogène sur l'apparition d'une fente palatine et d'un bec-de-lièvre à l'heure actuelle, les preuves sont insuffisantes pour conclure à un lien causal en ce qui concerne l'effet du SO_2 sur l'incidence de bec-de-lièvre ou de fente palatine.

10.2.10.4 Autres paramètres

Les données incohérentes concernant la diminution du poids à la naissance (Brauer et al., 2008b; Bell et al., 2008; Naschimento and Moreira, 2009; Darrow et al., 2011) et la mortalité

infantile postnatale (Hajat et al., 2007; Woodruff et al., 2008; Son et al., 2008), les données limitées relatives à la diminution du tour de taille et au diamètre bipariétal du fœtus (Hansen et al., 2008) ainsi qu'aux effets d'une exposition *in utero* au SO_2 et à l'asthme chez les enfants (Clark et al., 2010) n'ont pas permis la détermination de la causalité, car les bases de données respectives étaient ***inadéquates pour conclure à un lien de causalité.***

10.3 Examen de la plausibilité biologique

La plausibilité biologique étudie si l'effet consigné dans la documentation a un mécanisme biologique possible ou connu afin d'expliquer pourquoi les chercheurs ont observé ces résultats et si ce mécanisme est susceptible d'être actif aux concentrations d'exposition canadiennes maximales dans l'air ambiant décrites dans le présent document. On a jugé que la plausibilité biologique faisait partie de l'analyse générale des risques pour la santé, dans la mesure du possible. Des conclusions formelles concernant la plausibilité biologique sont présentées dans les sections ci-dessous.

10.3.1 Population générale

D'après un examen des mécanismes potentiels d'action toxique fourni a la section 9 et appuyé par la modélisation de l'exposition individuelle à la section 8, la plausibilité biologique suivante des effets observés dans la documentation toxicologique et épidémiologique au sein de la population générale a été déterminée pour les paramètres suivants :

- Modifications de la morbidité respiratoire chez des adultes en bonne santé, des adultes asthmatiques et des enfants en bonne santé
    - Risque accru de symptômes de l'asthme
    - Risque accru de bronchoconstriction
    - Risque accru de changements de la fonction pulmonaire (comme une diminution de la CVF et du VEMS)
- Risque accru de mortalité due à une exposition à court terme, notamment chez les personnes âgées
- Risque accru de naissance prématurée pour les bébés exposés *in utero*
- Risque accru de malformation cardiaque congénitale pour les bébés exposés *in utero*

La plausibilité biologique concernant d'autres paramètres, tels que le bec-de-lièvre ou la fente palatine et une baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque, est théoriquement possible. Cependant, les cinétiques épidémiologique et mécaniste par lesquelles ces effets sont causés ne sont pas évidentes à l'heure actuelle. Par conséquent, la preuve d'une plausibilité biologique à l'heure actuelle n'a qu'un caractère indicatif.

10.3.2 Sous-populations sensibles

La plausibilité biologique d'une sensibilité accrue aux effets nocifs provenant d'expositions au SO_2 a été établie pour les sous-populations suivantes, selon les concentrations d'exposition canadiennes dans l'air ambiant :

- Sujets asthmatiques
- Embryon ou fœtus en formation
- Enfants
- Personnes âgées
- Personnes atteintes d'une perte de leur fonction olfactive

11.0 Caractérisation des risques

La présente section ne caractérisera que les risques d'effets nocifs pour la santémentionnés à la section 10 pour lesquels le poids de la preuve révèle un lien de causalité, un lien de causalité probable ou une suggestion dede lien de causalité. Un résumé des résultats de la section 10 est présenté dans le tableau 11.1 ci-dessous.

Tableau 11.1 : Résumé des conclusions de l'évaluation des effets sur la santé humaine

Paramètre	Durée de l'exposition	Effets	Conclusion de l'EPA des États-Unis (2008)	Conclusion de Santé Canada
Morbidité respiratoire	Court terme	Symptômes respiratoires, fonction pulmonaire, inflammation des voies respiratoires, hyperréactivité des voies respiratoires, visites au service d'urgence ou hospitalisations	Lien de causalité (Aucune conclusion distincte sur la sous-population d'enfants)	Lien de causalité (adultes)
				Évocatrice d'un lien de causalité (enfants)
	Long terme	Symptômes respiratoires et fonction pulmonaire	Inadéquate pour conclure à un lien de causalité	Inadéquate pour conclure à un lien de causalité
Morbidité cardiovasculaire	Court terme	Visites au service d'urgence/hospitalisations	Inadéquate pour conclure à un lien de causalité	Inadéquate pour conclure à un lien de causalité
	Long terme	Marqueurs sanguins, rigidité artérielle	Aucune conclusion	Aucune conclusion
Mortalité	Court terme	Non accidentelle et cardiopulmonaire	Évocatrice d'un lien de causalité	Évocatrice d'un lien de causalité
	Long terme	Non accidentelle et cardiopulmonaire	Inadéquate pour conclure à un lien de causalité	Inadéquate pour conclure à un lien de causalité
Cancérogénicité		Dommages à l'ADN, carcinogenèse, co-carcinogenèse ou promotion de tumeurs, incidence du cancer du poumon	Inadéquate pour conclure à un lien de causalité	Inadéquate pour conclure à un lien de causalité
Développement		Cardiopathies congénitales	Aucune conclusion	Peu évocateur d'un lien de causalité
Reproduction/ développement		Accouchement prématuré	Aucune conclusion	Peu évocateur d'un lien de causalité
		RCIU, bec-de-lièvre et fente palatine, hospitalisation néonatale et mortalité infantile	Aucune conclusion	Inadéquats pour conclure à un lien de causalité
Résultats prénataux et issues néonatales		IPN	Inadéquats pour conclure à un lien de causalité	Inadéquats pour conclure à un lien de causalité

11.1 Caractérisation de l'l'exposition

Depuis 1970, les concentrations totales de SO_2 ont diminué de 96 % au Canada. Cela s'explique en grande partie par des programmes de réduction de la pollution qui ont limité les émissions de SO_2 et favorisé l'utilisation d'autres combustibles (à faible teneur en soufre).

Les données environnementales révèlent que les Canadiens sont exposés au SO_2 à des concentrations qui pourraient entraîner des effets nocifs sur la santé. Ces données appuient également l'hypothèse selon laquelle des expositions aiguës (ou des pics extrêmes pendant des durées d'exposition chroniques) constituent le paramètre le plus eficace pour évaluer l'exposition des Canadiens. Étant donné que des données sont disponibles pour plusieurs points temporels, l'approche suivante a été adoptée pour modéliser les scénarios d'exposition individuelle les plus pertinents.

11.1.1 Exposition chronique

En ce qui concerne les expositions chroniques, les moyennes annuelles maximales ont été sélectionnées à partir des données du RNSPA présentées dans le tableau 5.3 pour représenter le pire scénario concernant les expositions en milieux urbain et rural. La valeur d'exposition utilisée était une moyenne annuelle maximale relative aux zones urbaines de 8,6 ppb de SO_2.

11.1.2 Exposition aiguë

En ce qui concerne les expositions aiguës et à court terme, les moyennes maximales sur 24 h, 1 h et 10 minutes figurant dans les tableaux 5.1, 5.2 et 5.4 ont été utilisées. Les valeurs employées correspondaient à la moyenne quotidienne maximale des zones urbaines résidentielles provenant des données du RNSPA (2011) de 56 ppb de SO_2, à la moyenne maximale sur 1 h des zones urbaines résidentielles provenant du RNSPA (2011) de 314 ppb de SO_2 et à la moyenne maximale sur 10 min d'un site industriel provenant des données de l'appareil Airpointer (2009–2011) de 322 ppb de SO_2.

11.1.3 Exposition à l'intérieur

La grande majorité des échantillons prélevés pour le SO_2 dans les études sur l'air intérieur de Santé Canada à Montréal (Québec), Halifax (Nouvelle-Écosse) et Edmonton (Alberta) étaient inférieurs au niveau de détection. Par conséquent, la limite de détection de 1,2 ppb a été utilisée pour calculer une estimation d'exposition dans le pirescénario ce qui a servi à modéliser l'exposition individuelle.

11.1.4 Modèles d'exposition individuelle

Les résultats générés par les modèles à dose appliquée CAPEM2 et du Plan de gestion des produits chimiques (section 8) montrent qu'il existe des différences de doses individuelles (présentées comme des charges corporelles de sulfite sérique selon le groupe d'âge) provenant d'une exposition similaire au SO_2. Cela peut être mieux expliqué par des différences du rapport de poids corporel sur le volume d'inhalation et, dans une certaine mesure, sur les profils d'activité. Afin decomparer avec les charges corporelles signalées de sulfite sérique chez les humains, la valeur maximale chez l'adulte pour chaque durée moyenne a été utilisée pour des analyses. En se fondant sur la charge corporelle de concentration de sulfite sérique connue (15,86 μg/kg p.c.) et sur l'hypothèse selon laquelle 99 % du SO_2 exposé est métabolisé en sulfite sérique, l'augmentation prévue de la charge corporelle de SO_2, sous forme de sulfite sérique, représente 30 %, 150 % et 154 % pour les expositions mesurées en tant que valeur

maximale des moyennes sur 24 h, des moyennes sur 1 h et moyennessur 10 minutes, respectivement. Dans le cas d'expositions chroniques, l'augmentation prévue de la charge corporelle de sulfite sérique d'un adulte était de 2 % et de 1,7 % pour les expositions mesurées en tant que moyennes annuelles pour les stations du RNSPA urbaines ou rurales, respectivement.

Les résultats obtenus à l'aide de ces modèles ne peuvent pas être directement utilisés pour une évaluation épidémiologique ou toxicologique des effets du SO_2. Cependant, ils sont pertinents pour l'interprétation des effets épidémiologiques observés. À l'heure actuelle, les concentrations de sulfite sérique ne peuvent être prises en compte qu'au regard des effets systémiques de l'exposition au SO_2. D'après les résultats des modèles d'expositions aiguës et chroniques, il semblerait que seules les expositions aiguës telles que modélisées par le modèle du Plan de gestion des produits chimiques entraînent une augmentation des charges corporelles prévues pouvant avoir une incidence sur la santé humaine. Parmi les effets décrits à la section 7, les effets aigus systémiques à examiner sont notamment des effets cardiaques et certains effets *in utero* qui semblent être liés à des pics d'exposition plutôt qu'à des expositions chroniques. Il convient de noter que la plupart des effets sur les poumons sont dus à une action directe du SO_2 sur le système nerveux du poumon et ne seraient pas bien corrélés avec des effets systémiques causés par des charges corporelles accrues de sulfite sérique. Un examen de ces effets à l'aide de modèles d'exposition systémique ne peut donc pas être justifié.

Par conséquent, le degré de confiance relatif au fait que certains effets aigus signalés dans la littérature scientifique pourraient être liés à des effets systémiques d'exposition au SO_2 est modéré malgré, que dans la plupart des cas, le faible signal est comparable au même résultatobtenus pour d'autres polluants. Par conséquent, nous pouvons étudier la plausibilité biologique de divers mécanismes ou modes d'action en ayant davantage l'assurance que ces effets sont réalistes, d'après l'augmentation prévue des charges corporelles de SO_2.

11.2 Caractérisation du risque pour la santé humaine

La caractérisation du risque pour les humains après une exposition au SO_2 ne sera effectuée que dans les cas où il existe une suggestion d'un lien de causalité ouune association positive. Au moment d'évaluer cette section, il est important de garder à l'esprit qu'il existe plusieurs facteurs qui pourraient influencer la sensibilité et la vulnérabilité individuelles (voir la section 9.4) ainsi que des facteurs environnementaux qui pourraient avoir une incidence sur la sévérité des effets nocifs sur la santé des Canadiens.

11.2.1 Morbidité respiratoire

11.2.1.1 Mesures de la fonction pulmonaire et hospitalisation chez les adultes

Les données contenues dans le document de 2008 de l'EPA des États-Unis, ainsi que dans la littérature scientifique depuis 2007, sont évocatrices d'un lien de causalité entre l'exposition au SO_2 et la morbidité respiratoire chez les adultes qui est mesuré sous forme de changements de la fonction pulmonaire. L'observation selon laquelle les sujets asthmatiques pourraient être une sous-population sensible, réagissant à des concentrations plus faibles de SO_2 est toujours valide.

L'EPA des États-Unis a évalué trois expériences d'exposition contrôlée menées sur des sujets asthmatiques. Dans la première expérience, on a signalé que, chez 22 % des sujets

asthmatiques exposés, la concentration de SO_2 nécessaire pour produire un doublement de la sR_{aw} par rapport à une exposition à l'air pur était inférieure à 0,5 ppm. Deux sujets ont subi une réduction modérée de la fonction pulmonaire après une exposition au SO_2 à des concentrations d'au moins 0,3 ppm pendant 10 minutes. Plus récemment, on a signalé que des symptômes respiratoires (essoufflement, respiration sifflante et serrement de poitrine) augmentaient selon la concentration. On a aussi fait observer qu'une concentration accrue du SO_2 avait des effets plus importants sur les variations de la sR_{aw} et du VEMS que le niveau accru d'activité physique. Plus précisément, une exposition à 0,5 ppm de SO_2 pendant une activité physique légère provoquait une réaction symptomatique plus grave qu'une activité physique intense dans un air pur. De même, des corrélations importantes ont été signalées entre la diminution du VEMS et l'augmentationl'augmentation des symptômes respiratoires après des expositions (0,5 ppm) au SO_2 pendant 10 minutes administrée au moyen d'un embout. Il est à noter que la gravité de l'asthme chez les sujets n'était pas un indice de la sensibilité de ces derniers au SO_2.

Dans la littérature scientifique couvrant ce type d'investigation, une des études toxicologiques plus pertinentes sur les animaux a signalé des lésions épithéliales des voies respiratoires provenant d'une inflammation neutrophilique chez des souris provoquées par l'OVA après des expositions à 50 ppb de SO_2 pendant seulement 1 h/j au cours d'une période de trois jours. Des études épidémiologiquesont proposé l'hypothèse selon laquelle il existe des effets sur la fonction pulmonaire après des expositions au SO_2 à court terme à des concentrations aussi faibles qu'une moyenne sur 24 h de 1,73 ppb, mais aucun effet n'a été observé sur les hospitalisations dues à de l'asthme avec une augmentation de la concentration de SO_2 de 5,1 ppb à des décalages de 0, 1 jour ou de 2 jours. La concentration canadienne maximale pour une durée moyenne de 24 h est de 56 ppb et elle représente le pire scénarioconcernant les expositions à court terme dans la présente évaluation. Étant donné que le niveau d'exposition canadien dans le pire scénario (56 ppb) est supérieur à la dose avec effet critique observé dans les études épidémiologiques (1,73 ppb), cela laisse supposer un risque pour la population canadienne (en particulier pour les personnes vivant à proximité de sources d'émissions) de SO_2 et de ses effets nocifs sur la santé. Ces expositions pourraient être influencées par des co-polluants ou des facteursconfondants qui correspondent tous les deux aux scénarios d'exposition de la population canadienne générale dans des conditions d'exposition dans l'air ambiant.

Les effets des co-polluants et des facteursconfondants ne peuvent pas être complètement écartés dans les études épidémiologiques. Par conséquent, la concentration minimale avec effet nocif observé est de 0,4 ppm, une concentration responsable de la diminution de la fonction pulmonaire et et d'une ventilation accrue. Cette concentration minimale est tirée d'études d'exposition contrôlée chez les sujets asthmatiques exposés au SO_2 pendant 5 à 10 minutes (voir chapitre 7). Cette valeur de la concentration minimale avec effet nocif observé,et non les données épidémiologiques ou toxicologiques, doit être utilisée pour établir une CRf, car elle est calculée à partir de données expérimentales contrôlées chez les humains. Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, on a signalé dans des études d'exposition contrôlée chez les humains que des personnes réagissaient à des concentrations plus faibles (c.-à-d. 0,2 ppm); cette valeur a été comparée à la concentration maximale canadienne pour la durée moyenne de 10 minutes (0,322 ppm). Étant donné que le niveau d'exposition canadien (322 ppb) du pire scénario est supérieur à la dose avec effet pour certains participants dans les études d'exposition contrôlée chez les humains (200 ppb), cela laisse supposer un risque pour

la population canadienne, notamment les sujets asthmatiques, en ce qui concerne les effets nocifs provenant du SO_2.

Incertitude : Le niveau de certitude selon lequel ces effets sont observés chez les humains est élevé, car ils sont fondés sur des études d'exposition contrôlée chez les humains. Le niveau de certitude selon lequel des Canadiens sont exposés au SO_2 dans l'air à des concentrations qui pourraient causer ces effets est élevé. La plausibilité biologique de morbidité respiratoire chez les adultes a été démontrée dans les études épidémiologiques et dans desrapports d'études d'exposition contrôlée chez les humains. En outre, les mécanismes par lesquels le SO_2 provoque ou pourrait provoquer des réactions asthmatiques ont été bien décrits. Aucun effet important de facteurs confondants n'est anticipé concernant lala réaction asthmatique, étant donné que la plupart des études sont raisonnablement bien contrôlées et conçues pour tenir compte des facteurs confondants.

11.2.1.2 Mesures de la fonction pulmonaire et hospitalisation chez les enfants

Les données contenues dans le document de l'EPA des États-Unis, ainsi que dans la littérature scientifique depuis 2007, sont évocatrices d'un lien de causalité entre l'exposition au SO_2 et la morbidité respiratoire chez les enfants. Lalittérature laisse entendre aussi que le SO_2 pourrait avoir une influence négative sur les visites au service d'urgence ou les hospitalisations dues à de l'asthme, mais les problèmes concernant les facteurs confondants et les co-polluants tels que les PM_{10} n'ont pas été bien caractérisés. Il semble que le temps passé à l'extérieur, lié à des profils d'activité printaniers, influence les tendances saisonnières des visites au service d'urgence et des hospitalisations dues à de l'asthme.

Lalittérature scientifique portant sur des études épidémiologiques relève des changements de la fonction pulmonaire (le paramètre le plus sensible étant le VEMS) chez les sujets asthmatiques après des expositions au SO_2 à des concentrations aussi faibles qu'une moyenne sur 24 h de 6 ppb avec un intervalle interquartile compris entre 2,3 ppb et 8,8 ppb. La concentration maximale canadienne pour une durée moyenne de 24 heures est de 56 ppb et elle représente le pire scénario d'exposition à court terme pour cette évaluation. Étant donné que le niveau du pire scénario d'exposition canadienest supérieur à la dose avec effet critique, cela laisse supposer l'existence d'un risque pour la population canadienne (en particulier pour les personnes vivant à proximité de sources d'émissions) en ce qui concerne le SO_2 et ses effets nocifs sur la santé. Le temps passé à l'extérieur (lié à des profils d'activité printaniers) influence les tendances saisonnières des visites au service d'urgence et des hospitalisations dues à de l'asthme. Ces expositions pourraient aussi être influencées par des co-polluants ou des facteurs confondant qui sont impliqués tous les deuxdans les scénarios d'exposition de la population canadienne générale dans des conditions d'exposition dans l'air ambiant. Les effets des co-polluants et des facteursconfondants ne peuvent pas être totalement écartés dans les études épidémiologiques, mais aucune donnée d'études d'exposition contrôlée chez les humains n'était disponible pour étayer ces observations. Contrairement aux études portant sur des sujets adultes, les rapports épidémiologiques n'étayent pas actuellement le rôle du SO_2 dans l'exacerbation de maladies sous-jacentes chez les enfants ou concernant son influence surle nombre de visites au service d'urgence, sans égard aux autres polluants atmosphériques connus, bien qu'il soit probable que le SO_2 y contribue. Une CRf pour les adultes tiendra compte de l'incertitudeliée aux différences d'âge dans la population, et cela devrait donner lieu à une CRf assurant la protection des enfants, ainsi que de tous les autres membres de la population.

Le niveau de certitude selon lequel des Canadiens sont exposés au SO_2 dans l'air à des concentrations qui pourraient causer ces effets est élevé. Le degré de confiance concernant la concentration d'exposition nécessaire pour provoquer des réactions asthmatiques est moyen. La plausibilité biologique de ces paramètres a été démontrée et elle est étayée par des rapports épidémiologiques etdes études d'exposition contrôlée chez les humains. En outre, les mécanismes par lesquels le SO_2 provoque ou pourrait provoquer des réactions respiratoires indésirables ont été bien décrits.

11.2.2 Mortalité

11.2.2.1 Mortalité due à une exposition aiguë

L'EPA des États-Unis a conclu que les données épidémiologiques sur les effets de l'exposition à court terme au SO_2 sur la mortalité non accidentelle, toutes causes confondues, et sur la mortalité cardiopulmonaire sont évocatrices d'un lien de causalité à des concentrations ambiantes. Lalittérature scientifique depuis 2007 étaye ce lien, mais pas jusqu'au point d'établir un lien de causalité. Néanmoins, les données épidémiologiques sont évocatrices d'un lien de causalité entre l'exposition au SO_2 et la mortalité toutes causes confondues et cardiopulmonaire à des concentrations ambiantes.

Les données épidémiologiques continuent de fournir la preuve de l'effet d'une exposition à court terme au SO_2 sur la mortalité toutes causes confondues et cardiopulmonaire. Des associations positives continuent d'être signalées entre les expositions quotidiennes moyennes au SO_2 d'à peine 1 ppb et la mortalité dans lesétudes épidémiologiques. En outre, les bienfaits pour la santé de la diminution même faible de la concentration de SO_2 dans l'air ambiant ont été avancés. La concentration maximale canadienne pour la durée moyenne de 24 heures est de 56 ppb et elle représente le pire scénario d'exposition à court terme pour cette évaluation. Étant donné que le niveau du pire scénario d'exposition canadien (56 ppb) est supérieur à laconcentration avec effet critique (1 ppb), cela laisse supposer l'existence d'un risque pour la population canadienne (en particulier pour les personnes vivant à proximité de sources d'émissions) en ce qui concerne les effets nocifs provenant du SO_2.

Les liens observés sont, pour la plupart, suffisamment fiables pour être maintenus après correction pour tenir compte de co-polluants. Cependant, ils sont touchés par des caractéristiques d'études telles que les modèles de distribution spatiale et dépendent des tendances saisonnières. Des expositions expérimentales pourraient être influencées par des co-polluants ou des facteurs confondants qui influencent tous les deux le scénario d'exposition de la population canadienne générale dans des conditions d'exposition dans l'air ambiant. Les données concernant la mortalité sont fondées sur une augmentation de concentration de SO_2 par niveau de 1 ppb. La CRf pour les adultes doit assurer la protection contre une réponse de mortalité. Le risque de mortalité provenant d'une augmentation des émissions aiguës devra être contrôlé par d'autres mesures.

Incertitude : Le niveau de certitude selon lequel ces effets sont pertinents pour les humains est élevé, car ils sont fondés sur des études épidémiologiques. Le niveau de certitude selon lequel des Canadiens sont exposés au SO_2 dans l'air à des concentrations qui pourraient causer ces effets est élevé. Aucune interférence importante par des facteurs confondants n'est anticipée en ce qui concerne ces réponses nocives, étant donné que la plupart des études sont bien contrôlées et bien conçues pour tenir compte des facteurs confondants. Cependant, l'interprétation des résultats provenant de modèles à un seul polluanten comparaison à ceux

avec polluants multiples est complexifiée par une interaction potentielle entre les co-polluants et par les degrés différents d'erreurs de mesure de ces polluants. Seules quelques études ont examinéspécifiquement les interactions possibles entre les co-polluants, et il s'agit d'une source d'incertitude de niveau moyen.

11.2.3 Effets sur le développement in utero

11.2.3.1 Malformation cardiaque congénitale et naissance prématurée

Comme cela a été abordé à la section 7.7, l'EPA des États-Unis a présenté une étude révélant un rapport des cotes de 2,16 concernant les communications interventriculaires isolées après une exposition maternelle d'au moins 2,7 ppb de SO_2 au cours des semaines 3 à 8 de la grossesse. D'autres renseignements depuis 2008 ont permis de conclure que l'exposition au SO_2 est peu évocatrice d'un lien de causalité avec des malformations cardiaques congénitales.

Des études récentes indiquent que des malformations congénitales peuvent survenir d'une manière concentration-dependente, certaines études révélant un risque croissant avec chaque hausse de 1 ppb de SO_2. Il est possible que des populations vulnérables, par exemple celles vivant à proximité de sources d'émissions et de pics d'émissions de SO_2, soient exposées à des concentrations de SO_2 dont les niveaux pourraient poser un risque.

L'EPA des États-Unis (2008) a indiqué qu'il existait certaines preuves de naissances prématurées provenant d'une étude canadienne, mais les renseignements étaient insuffisants pour permettre une évaluation approfondie. Des renseignements complémentaires publiés depuis 2007, qui sont peu évocateurs d'un lien de causalité entre le SO_2 et les naissances prématurées au cours du dernier trimestre de la gestation, ont été relevés.

Des données épidémiologiques plus récentesrapportent un lien entre l'exposition au SO_2 et des naissances prématurées à des concentrations moyennes quotidiennes d'à peine 3,6 ppb. Les données les plus probantes quant à un effet du SO_2 sur les naissances prématurées concernaient les expositions en fin de trimestre, notamment au cours des huit dernières semaines avant la naissance. Cela indique que des expositions chroniques d'au moins huit semaines au SO_2 pourraient avoir une incidence sur des accouchements prématurés. Les concentrations d'exposition signalées dans lalittérature scientifique sont inférieures à la concentration d'exposition annuelle maximale canadienne dans l'air ambiant (8,6 ppb) provenant des données du RNSPA, ce qui indique un risque potentiel pour la population canadienne.

Incertitude quant aux paramètres in utero : Le niveau de certitude selon lequel ces effets sont pertinents pour les humains est élevé, car ils sont fondés sur des études épidémiologiques. Le niveau de certitude selon lequel des Canadiens sont exposés au SO_2 dans l'air à des concentrations qui pourraient causer ces effets est élevé. En ce qui concerne les malformations cardiaques congénitales, il n'ya pas de certitude quant à la toxicité réelle de la concentration, en raison du manque de données examinant une exposition en temps réel au cours de la grossesse. La certitude selon laquelle la période d'importance est située entre les semaines 3 et 8 de la gestation est modérée, mais la certitude relative au moment exact auquel les effets critiques surviennent est faible. De plus, la certitude quant aux mécanismes par lesquels ces effets ont lieu est faible, bien que le niveau de confiance concernant la plausibilité biologique des mécanismes hypothétiques par lesquels ces effets pourraient survenir soit modéré. En ce qui concerne les naissances prématurées, un certain niveau d'incertitude quant à la toxicité du

SO_2 existe, en raison de données contradictoires rapportées dans la littérature scientifique et les effets possibles des co-polluants. Ces contradictions sont probablement liées à l'évaluation du moment de l'expositionet aux effets de co-polluants qui pourraient ne pas être pris en considération dans les données qui utilisent toutes les naissances, y compris celles qui ne sont pas localisées près de stations de surveillance., Le niveau de confiance modéré à l'égard de la plausibilité biologique de ces effets , variera selon l'afflux de données concernant le possible mécanisme d'actionpar lequel ces effets pourraient survenir.

11.2.4 Calcul d'une concentration de référence pour la santé humaine

En s'appuyant largement sur les études d'exposition contrôlée chez les humains sur cinq à dix minutes, l'évaluation a déterminé que les données de causalité les plus probantes provenaient principalement des expositions à court terme au SO_2 et de la morbidité respiratoire. Il existait moins de preuves de causalité ou un nombre insuffisant d'études d'exposition contrôlée chez les humains pour calculer directement les concentrations de référence pour les périodes de 1 heure, de 24 heures ou pour les périodes annuelles, bien que le calcul d'une valeur provenant de données épidémiologiques ait pu être envisagé. Les effets des co-polluants et des facteursconfondants ne peuvent pas être totalement écartés dans les études épidémiologiques. Par conséquent, la concentration de référence (CRf) est fondée sur la concentration minimale avec effet nocif observé (CMENO) statistiquement significative de 0,4 ppm entraînant une diminution de la fonction pulmonaire d'après des études d'exposition contrôlée menées chez des sujets asthmatiques exposés au SO_2 pendant cinq à dix minutes, avec une ventilation accrue (US EPA, 2008; Johns et Linn, 2011; OMS, 2005).

Bien que les études sus-mentionnées aient exposé une sous-population sensible (p. ex., des sujets asthmatiques), une sensibilité accrue a été observée chez certains participants réagissant à des concentrations plus faibles (p. ex., 0,2 ppm dans des études de chambres d'inhalation et 0,1 ppm dans des expositions administrées au moyen d'un embout [Johns et Linn, 2011]). D'autres études n'ont pas rapporté de seuil plus faiblechez des sujets asthmatiques (Horstman *et al.*, 1986; EPA des États-Unis, 2008; John et Linn, 2011; OMS, 2005). De plus, les études ont généralement été réalisées à température ambiante, alors qu'une certaine augmentation de laréponse biologique a été remarquée lorsque le dioxyde de soufre est administré dans un air sec et froid (OMS, 2005). Les études comportent généralement des échantillons de petite taille (p. ex., 15 à 20 sujets) et les participants sont habituellement de jeunes adultes qui sont par ailleurs en bonne santé. Par conséquent, on s'attend à ce qu'une sensibilité accrue de la population en raison de facteurs génétiques ou d'autres facteurs, tels que l'âge et la présence de la maladie, entraîne un seuil de réponse plus faible.

Des niveaux beaucoup plus faibles auxquels des effets sont observés dans les études épidémiologiques qui incluent des populations d'étude plus importantes, et donc une plus grande diversité génétique, d'âges et d'états de santé, démontrent le potentiel pour des effets nocifs à des doses plus faibles que celles utilisées dans les études d'exposition controlée. Des études épidémiologiques étayent les effets sur la morbidité respiratoire survenant après des expositions à court terme à des concentrations aussi faibles qu'une moyenne sur 24 h de 1,73 ppb ou qu'une moyenne maximale sur 24 h de 4 ppb. Une étude canadienne a signalé des effets à une concentration quotidienne maximale moyenne sur 1 h de 62 ppb. Il convient de noter que des études épidémiologiques révèlent souvent des corrélations entre plusieurs polluants, ce qui rend difficile la détermination d'un lien causal entre un polluant atmosphérique spécifique et l'effet observé. Dans l'analyse de l'EPA des États-Unis, on a relevé des études qui

observaient des liens positifs statistiquement significatifs entre le SO_2 dans l'air ambiant et des visites au service d'urgence et des hospitalisations liées à des troubles respiratoires dans des modèles à polluants multiples, avec des concentrations maximales quotidiennes sur 1 h de matière particulaire au 99e percentile comprises entre 75 et 150 ppb. Plusieurs autres études ont relevé des associations positives jusqu'à une concentration maximale quotidienne sur 1 h au 99e percentile de 50 ppb (US EPA, 2010). Il existe une autre incertitude liée à l'incidence potentielle de pics temporaires de concentrations plus élevées de SO_2 concernant d'autres réponses que la morbidité respiratoire, notamment les effets sur la mortalité, la reproduction et le développement. Afin de tenir compte des incertitudes mentionnées ci-dessus et si l'on considère les données à l'appui provenant de l'épidémiologie, un facteur d'incertitude de 6 a été appliqué pour aboutir à une CRf sur dix minutes de 67 ppb qui devrait assurer la protection de la santé humaine, y compris celle de sous-populations sensibles telles que les sujets asthmatiques.

12.0 Conclusions

D'après les renseignements disponibles, il existe un risque d'effets nocifs sur la santé pour la population canadienne provenant de l'exposition à des concentrations de SO_2 dans l'air ambiant. Les données étayent un lien de causalité entre l'exposition aux concentrations de SO_2 dans l'air ambiant et la morbidité respiratoire chez les adultes, notamment dans la sous-population d'asthmatiques. De même, la documentation appuie un lien positif entre l'exposition au SO_2 et la morbidité respiratoire chez les enfants.

Les renseignements disponibles semblent indiquer un lien de causalité entre les expositions au SO_2 et la mortalité toutes causes confondues et cardiopulmonaire à des concentrations d'exposition dans l'air ambiant, notamment chez les personnes de plus de 40 ans (association la plus forte établie chez les personnes âgées).

Toutefois, les preuves additionnelles sont peu évocatrices d'un lien de causalité entre les effets sur la reproduction et le développement et l'exposition au SO_2.

12.1 Incidences sur la santé publique

Bien que l'ampleur du risque d'effets sur la santé, pour lesquels des associations positives ont été établies en matière d'épidémiologie par rapport aux expositions au SO_2, soit relativement faible, elle présente des incidences importantes sur la santé publique en raison du nombre de personnes potentiellement touchées.

Les sous-populations qui semblent présenter une sensibilité accrue aux effets nocifs représentent une proportion importante de la population, les sujets asthmatiques et les personnes âgées représentant à eux seuls 8,9 % et 14,8 % des Canadiens, respectivement (Statistics Canada, 2011; ASC, 2012). De même, en ce qui a trait au nombre de décès liés au SO_2, Judek *et al.* (2004) ont estimé que 8 % de la mortalité non accidentelle totale dans les divisions de recensement urbaines au Canada entre 1998 et 2000 était due à la pollution atmosphérique (décrite par un modèle à polluants multiples de particules, d'O_3, de NO_2, de SO_2 et de CO), et que cela était en grande partie dû à une exposition à long terme aux particules fines dans l'air ambiant dont le signal de corrélation au SO_2 est marqué.

Les effets sur les foetus exposés *in utero* sont moins manifestes en ce qui a trait à l'influence exprimée en pourcentage sur les Canadiens, notamment par rapport à l'implication d'une incidence accrue de naissances prématurées, ce qui a des répercussions économiques connues (Public Health Agency of Canada, 2008; Santé Canada, 2008).

12.2 Recommandations

Il est recommandé de réviser les objectifs nationaux de la qualité de l'air ambiant actuels ou de présenter de nouvelles normes ou de nouveaux objectifs relatifs à la qualité de l'air ambiant en tenant compte de ce qui suit :

1. En s'appuyant largement sur les études d'exposition contrôlée chez les humains sur cinq à dix minutes, les données de causalité les plus probantes étaient situées entre les

expositions à court terme au SO_2 et la morbidité respiratoire. Une concentration de référence pour la santé humaine de 67 ppb sur dix minutes a été relevée dans le cadre de l'évaluation.

2. La littérature scientifique plus récente apporte des preuves supplémentaires de données évocatrices d'un lien de causalité entre les risques de mortalité non accidentelle et cardiopulmonaire et les expositions à court terme au SO_2.
3. D'autres paramètres (liés à la reproduction et au développement) ont été trouvés en se fondant sur la documentation plus récente. Bien qu'on les ait aussi qualifiés de paramètres peu évocateurs d'un lien de causalité avec les expositions au SO_2, la base de données est limitée.
4. Des pics temporaires d'expositions sont liés à la morbidité respiratoire et sont soupçonnés pour la plupart des autres paramètres, y compris ceux liés à la reproduction et au développement. Les données de surveillance canadiennes actuelles dont les valeurs sont élevées appuient le fait que l'exposition canadiennes appuient le fait que les expositions les plus elevées des Canadiens sont des pics temporaires de concentration. La modélisation des expositions individuelles et mécanistes appuie aussi le fait que les pics temporaires d'exposition sont pertinents pour les effets sur la santé observés.
5. Il existe des « preuves inadéquates pour conclure à un lien de causalité » entre les expositions à long terme au SO_2 et les effets sur la santé.

.

12.3 Besoins en matière de recherches

Davantage de recherches sont nécessaires concernant les sujets suivants :

1) Évaluation épidémiologique des effets nocifs sur la santé du SO_2
2) Évaluation d'exposition contrôlée chez les humains du SO_2 à des concentrations dans l'air ambiant pour appuyer des observations épidémiologiques et faciliter la détermination de concentrations seuils
3) Renseignements sur la manière dont la température influe sur la réaction humaine à une exposition au SO_2
4) Effets de variations phénotypiques des terminaisons nerveuses des voies respiratoires sur la sensibilité au SO_2 inhalé (p. ex., activation de canaux ioniques sensibles à l'acide par rapport aux fibres C)
5) Effets de variations phénotypiques des terminaisons nerveuses des voies respiratoires sur les réactions asthmatiques, notamment en ce qui a trait aux options thérapeutiques relatives au traitement qui suit une exposition à des polluants
6) Confirmation du mécanisme par lequel le SO_2 (pourrait induire) induit des changements touchant la variabilité de la fréquence cardiaque (p. ex., activation des sinus respiratoires)
7) Effets de l'exposition *in utero* au SO_2 sur le placenta en fin de grossesse, en ce qui a trait aux naissances prématurées
8) Effets de l'exposition *in utero* au SO_2 sur le développement embryonnaire (p. ex., migration des cellules crêtes neurales et différenciation), plus précisément :

a. Incidence de malformations cardiaques congénitales au Canada

b. Incidence de fermeture palatine au Canada

c. Incidence de l'asthme chez les enfants après la naissance

9) Effets de l'exposition *in utero* au SO_2 sur le comportement postnatal et l'apprentissage chez les enfants

10) Pertinence d'une inflammation neurogène, à la suite d'expositions au SO_2, pour la morbidité respiratoire chez l'humain

11) Effets du statut socioéconomique sur les visites au service d'urgence dues à de l'asthme après de plus longues périodes de décalage.

13.0 Glossaire

$^{\bullet}OH$	radical hydroxyle
8-isoPGF$_2$	8-isoprostaglandine F2
a	année
Ach	acétylcholine
ACS	American Cancer Society
ADN	acide désoxyribonucléique
ARNm	acide ribonucléique (ARN) messager
atm- m^3/mol	atmosphère par mètre cube par mole
atm	atmosphère
ATPase	adénosine triphosphatase
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
bax	gène pro-apoptotique
bcl-2	gène anti-apoptotique
BNP	peptide B-natriurétique
CAMP	Childhood Asthma Management Program (étude)
CAPEM	Modèle canadien d'exposition personnelle à la pollution atmosphérique
CI	Intervalle de confiance
cm^2	centimètre carré
cm^3	centimètre cube
c-Myc	proto-oncogène
CO	monoxyde de carbone
COX-2	cyclo-oxygénase-2
CRf	concentration de référence
CRP	protéine C-réactive
CVF	capacité vitale forcée
D.M.E.$_{25–75\ \%}$	débit maximal expiratoire entre 25 % et 75 % de la capacité vitale forcée
DCI	défibrillateur cardioverteur implantable ou implanté
Déficit en AAT	déficit en alpha 1-antitrypsine
DEMME	débit expiratoire maximal à mi-expiration
DEP	débit expiratoire de pointe

EGF	facteur de croissance endothélial
EPAHC	Enquête sur les profils d'activité humaine au Canada
ET	écart-type
ET-1	endothéline-1
FeNO	monoxyde d'azote exhalé
FIV	fécondation vitro
FN	fumée noire
g/L	gramme par litre
g/mol	gramme par mole
H^+	ion hydrogène
H_2O	eau
H_2O_2	peroxyde d'hydrogène
H_2SO_3	acide sulfureux
H_2SO_3	acide sulfurique
HO_2	hydroperoxyle
Hox	gène à *homéoboîte*
HOXA	gène à *homéoboîte-A*
HRB	hyperréactivité bronchique
HSO_3^-	bisulfite
HSO_3	hydrogénosulfite
ICAM-1	molécule d'adhésion intracellulaire-1
ICAS	étude Inner-City Asthma Study
ICC	insuffisance cardiaque congestive
IgE	immunoglobuline E
IL-1β	interleukine-1 bêta
IL-6	interleukine-6
IL-8	interleukine-8
INCHEM	Base de données de l'Organisation mondiale de la santé
iNOS	Oxyde nitrique synthase induite
Intervalle QT	temps nécessaire pour qu'une dépolarisation ventriculaire et une repolarisation aient lieu
IPN	insuffisance de poids à la naissance
IQR	intervalle interquartile

ISAAC	Étude internationale sur l'asthme et les allergies
Kg p.c.	kilogramme-poids corporel
Kco	Coefficient de transfert du monoxide de carbone
Kg	kilogramme
Ki-ras	proto-oncogène
kPa	kilopascals
L/min	litre par minute
L/mm	litre par millimètre
LLBA	liquide de lavage broncho-alvéolaire
LLN	liquide de lavage nasal
M_1	récepteur muscarinique 1
M_2	récepteur muscarinique 2
M_3	récepteur muscarinique 3
m^3/j	mètre cube par jour
MAG	modèle additif généralisé
MCV	maladie cardiovasculaire
mg/m^3	milligramme par mètre cube
mL	millilitre
MLG	modèle linéaire généralisé
mmol/kg p.c.	millimole par kilogramme poids corporel
MP_{10}	matière particulaire d'une taille aérodynamique inférieure à 10 micromètres
MPI	matières particulaires inhalables
MPOC	maladie pulmonaire obstructive chronique
MPS	matière particulaire en suspension
N_2O_5	pentaoxyde de diazote
NAAQS	norme nationale américaine de qualité de l'air ambiant
NATA	National Air Toxics Assessment
NCICAS	National Cooperative Inner-City Asthma Study
NCX	pompes d'échange sodium-calcium en mode avant
NH_3	ammoniac
NHIS	National Health Interview Survey
nmol/mL	nanomole par millilitre

No CAS	Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
NO	oxyde nitrique
NO_2	dioxyde d'azote
NO_2^-	nitrite
NO_3	trioxyde d'azote
NO_x	oxydes de diazote
O	oxygène moléculaire
O_2	oxygène
O_3	ozone
OMS	Organisation mondiale de la santé
OVA	ovalbumine
p16	gène suppresseur de tumeur
p53	gène suppresseur de tumeur
PAPA	Public Health and Air Pollution in Asia (étude)
PEACE	Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe (étude)
PGPC	Plan de gestion des produits chimiques
pH	pouvoir de l'hydrogène
PiZZ	génotype entraînant un déficit en AAT
PM	matière particulaire
$PM_{2.5}$	matière particulaire d'une taille aérodynamique inférieure à 2,5 micromètres
ppb	parties par milliard
ppm	parties par million
RAL	récepteurs à adaptation lente
Rb	gène suppresseur de tumeur
RC	rapport des cotes
RCIU	retard de croissance intra-utérin
RE	risque en excès
R-EGF	récepteur du facteur de croissance épidermique
RNSPA	Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique
RR	risque relatif
$R\text{-}S\text{-}SO_3^-$	S-sulfonate
RSV	virus respiratoire syncytial

$S_2O_3^{2-}$	thiosulfate
SERCA	calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique
SO_2	dioxyde de soufre
SO_3	anhydride sulfurique
SO_3^{2-}	radical d'anhydride sulfurique
SO_3^{2-}	sulfite
SO_4^{2-}	sulfate
SOX	enzyme sulfite oxydase
SO_x	oxydes de soufre
SRTBA	substances réactives à l'acide thiobarbiturique
SSE	statut socioéconomique
SU	service d'urgence
TGF-β1	facteur de croissance transformant bêta 1
TNF-	facteur de nécrose tumorale alpha
TPS	total des particules en suspension
TRPA1	récepteur ankyrine 1 à potentiel de récepteur transitoire
TRPV1	canal cationique à potentiel de récepteur transitoire, sous-famille V, membre 1
TRPV4	canal cationique à potentiel de récepteur transitoire, sous-famille V, membre 4
μg/kg p.c./j	microgramme par kilogramme de poids corporel par jour
$\mu g/m^3$	microgramme par mètre cube
μM	micromolaire (micromoles par litre)
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VEMS	volume expiratoire maximal par seconde (volume d'air qui peut être expiré en une seconde, après avoir pris une inspiration profonde)
VFC	variabilité de la fréquence cardiaque

14.0 Références

Abe T, Tokuda Y, Ohde S, Ishimatsu S, Nakamura T, and Birrer RB. 2009. The relationship of short-term air pollution and weather to ED visits for asthma in Japan. Am J Emerg Med 27:153–59.

Anderson RH, Armstrong B, Hajat S, Harrison R, Monk V, Poloniecki J, Timmis A, and Wilkinson P. 2010. Air pollution and activation of implantable cardioverter defibrillators in London. Epidemiology 21:405-413.

Arain MA, Blair R, Finkelstein N, Brook J, and Jerrett M. 2009. Meteorological influences on the spatial and temporal variability of NO_2 in Toronto and Hamilton. Can Geogr 53:165–90.

Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Urueña IC, Monge RB, Suárez-Varela MM, Canflanca IM, Garrido JB, Quirós AB, López-Silvarrey Varela Á, Hernández GG, Ontoso IA, and Díaz CG. 2009. Air pollution and recent symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in schoolchildren aged between 6 and 7 years. Arch Bronconeumol (English edition) 45:224–29.

Arts JH, de Heer C, and Woutersen RA. 2006. Local effects in the respiratory tract: relevance of subjectively measured irritation for setting occupational exposure limits. Int Arch Occup Environ. Health 79:283–98.

Arts JHE, Jacobs EJ, and Kuper CF. 2010. Pre-exposure to sulfur dioxide attenuates most allergic reactions upon trimellitic anhydride challenge in sensitized Brown Norway rats. Inhal Toxicol 22:179–91.

ASC. The Asthma Society of Canada. 2012. About Asthma (www.asc.ca/adults/about/).

Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, and Ponce De Leon A. 1999. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. Eur Respir J 13:257–65.

ATS. American Thoracic Society. 2000. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 161:665–73.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1998. Toxicological Profile for Sulfur Dioxide.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2011. Medical Management Profile for Sulphur Dioxide.

Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I, Grillo P, Hou L, Lanzani G, Mannucci PM, Bertazzi PA, and Schwartz J. 2007. Air pollution, smoking, and plasma homocysteine. Environ Health Perspect 115:176–81.

Bai J and Meng Z. 2005. Effects of sulfur dioxide on apoptosis-related gene expressions in lungs from rats. Regul Toxicol Pharmacol 43:272–79.

Bai J and Meng Z. 2010. Effect of sulfur dioxide on expression of proto-oncogenes and tumor suppressor genes from rats. Environ Toxicol 25:272–83.

Balmes JR, Fine JM, and Sheppard D. 1987. Symptomatic bronchoconstriction after short-term inhalation of sulfur dioxide. Am Rev Respir Dis 136:1117–21.

Barnes PJ. 1996. Neuroeffector mechanisms: The interface between inflammation and neuronal responses. J Allergy Clin Immunol 98:S73–83.

Barnes PJ. 2001. Neurogenic inflammation in the airways. Respir Physiol 125:145–54.

Barnes P. 1992. Neural mechanisms in asthma. Br Med Bull 48:149–68.

Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, Neller AH, Best TL, Petroeschevsky AL, and Simpson RW. 2005. Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. Am J Respir Crit Care Med 171:1272–78.

Barrett K, Boitano S, Barman S, and Brooks H. 2012. Ganong's Review of Medical Physiology (USA: McGraw-Hill Companies, Inc).

Beck-Speier I, Lenz A, and Godleski JJ. 1994. Responses of human neutrophils to sulfite. J Toxicol Environ Health 41:285–97.

Bedeschi E, Campari C, Candela S, Collini G, Caranci N, Frasca G, Galassi C, Francesca G, and Vigotti MA. 2007. Urban air pollution and respiratory emergency visits at pediatric unit, Reggio Emilia, Italy. J Toxicol Environ Health A 70:261–65.

Beelen R, Hoek G., van den Brandt PA., Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, Armstrong B, and Brunekreef B. 2008a. Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk. Epidemiology 19:702–10.

Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, Jerrett M, Hughes E, Armstrong B, and Brunekreef B. 2008b. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). Environ Health Perspect 116:196–202.

Bell ML, Ebisu K, and Belanger K. 2007. Ambient air pollution and low birth weight in Connecticut and Massachusetts. Environ Health Perspect 115:1118–25.

Bell ML, Levy JK, and Lin Z. 2008a. The effect of sandstorms and air pollution on cause-specific hospital admissions in Taipei, Taiwan. Occup Environ Med 65:104–11.

Bell ML, Ebisu K, and Belanger K. 2008b. The relationship between air pollution and low birth weight: effects by mother's age, infant sex, co-pollutants, and pre-term births. Environ Res Lett 3: article 44003.

Berglind N, Bellander T, Forastiere F, Von Klot S, Aalto P, Elosua R, Kulmala M, Lanki T, Löwel H, Peters A, et al. 2009. Ambient air pollution and daily mortality among survivors of myocardial infarction. Epidemiology 20:110–18.

Bessac BF and Jordt S-E. 2008. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. Physiology 23:360–70.

Bessac BF and Jordt S-E. 2010. Sensory detection and responses to toxic gases: Mechanisms, health effects, and countermeasures. Proc Am Thorac Soc 7:269–77.

Bethel RA, Sheppard D, and Epstein J. 1984. Interaction of sulfur dioxide and dry cold air in causing bronchoconstriction in asthmatic subjects. J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol 57:419–23.

Bethel RA, Sheppard D, and Geffroy B. 1985. Effect of 0.25 ppm sulfur dioxide on airway resistance in freely breathing, heavily exercising, asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 131: 659–61.

Bibevski S, and Dunlap ME. 2011. Evidence for impaired vagus nerve activity in heart failure. Heart Fail Rev. 16:129–35.

Bisgaard H and Nielsen KG. 2005. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. Chest 128:355–62.

Bissonnette E. Personal telephone communication between Dr. Bissonnette and Health Canada, June 6, 2012, 2:20 p.m.

Bobak M. 2000. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. Environ Health Perspect 108:173–76.

Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS, Vonk JM, Gerritsen J, Hoek G, Brunekreef B, Rijcken B, and Schouten JP. 1999. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. Lancet 353:874–78.

Boezen HM, Vonk JM, van der Zee SC, Gerritsen J, Hoek G, Brunekreef B, Schouten JP., and Postma DS. 2005. Susceptibility to air pollution in elderly males and females. Eur Respir J 25:1018–24.

Brauer M, Koutrakis P, and Spengler JD. 1989. Personal exposures to acidic aerosols and gases. Environ Sci Technol 23:1408–12.

Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, and Karr C. 2008b. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. Environ Health Perspect 116:680–86.

Briet M, Collin C, Laurent S, Tan A, Azizi M, Agharazii M, Jeunemaitre X, Alhenc-Gelas F, and Boutouyrie P. 2007. Endothelial function and chronic exposure to air pollution in normal male subjects. Hypertension 50:970–76.

Brown KW, Sarnat JA, Suh HH, Coull BA, and Koutrakis P. 2009. Factors influencing relationships between personal and ambient concentrations of gaseous and particulate pollutants. Sci Total Environ 407:3754–65.

Brüske I, Hampel R, Baumgärtner Z, Rückerl R, Greven S, Koenig W, Peters A, and Schneider A. 2011. Ambient air pollution and lipoprotein-associated phospholipase A2 in survivors of myocardial infarction. Environ Health Perspect 119:921–26.

Buels KS, and Fryer AD. 2012. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. Handb Exp Pharmacol 208:317–41.

Buescher PA, Taylor KP, Davis MH, and Bowling JM. 1993. The quality of the new birth certificate data: a validation study in North Carolina. Am J Public Health 83:1163–65.

Burnett RT, Stieb D, Brook JR, Cakmak S, Dales R, Raizenne M, Vincent R, and Dann T. 2004. Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. Arch Environ Health 59:228–36.

Burra TA, Moineddin R, Agha MM, and Glazier RH. 2009. Social disadvantage, air pollution, and asthma physician visits in Toronto, Canada. Environ Res 109:567–74.

Cai C, Xu J, Zhang M, Chen X-D, Li L, Wu J, Lai H-W, and Zhong N-S. 2008. Prior SO_2 exposure promotes airway inflammation and subepithelial fibrosis following repeated ovalbumin challenge. Clin Exp Allergy 38:1680–87.

Cakmak S, Dales RE, Angelica Rubio M, and Blanco Vidal C. 2011. The risk of dying on days of higher air pollution among the socially disadvantaged elderly. Environ Res 111:388–93.

Campbell ME, Li Q, Gingrich SE, Macfarlane RG, and Cheng S. 2005. Should people be physically active outdoors on smog alert days? Can J Public Health 96:24–28.

Canadian Council of Ministers of the Environment. 1999. Canadian National Ambient Air Quality Objectives: Process and Status.

Canova C, Torresan S, Simonato L, Scapellato ML, Tessari R, Visentin A, Lotti M, and Maestrelli P. 2010. Carbon monoxide pollution is associated with decreased lung function in asthmatic adults. Eur Respir J 35: 266–72.

Cao J, Yang C, Li J, Chen R, Chen B, Gu D, and Kan H. 2011. Association between long-term exposure to outdoor air pollution and mortality in China: a cohort study. J Hazard Mater 186:1594–1600.

Cella M, Farina MG, Dominguez Rubio AP, Di Girolamo G, Ribeiro ML, and Franchi AM. 2010. Dual effect of nitric oxide on uterine prostaglandin synthesis in a murine model of preterm labour. Br J Pharmacol 161:844–55.

Chan T-C, Chen M-L, Lin I-F, Lee C-H, Chiang P-H, Wang D-W, and Chuang J-S. 2009. Spatiotemporal analysis of air pollution and asthma patient visits in Taipei, Taiwan. Int J Health Geogr 8:26–36.

Chappell Jr JH, Wang XD, and Loeken MR. 2009. Diabetes and apoptosis: neural crest cells and neural tube. Apoptosis 14:1472–83.

Chen L-A, Doddridge BG, Dickerson RR, Chow JC, Mueller PK, Quinn J, and Butler WA. 2001. Seasonal variations in elemental carbon aerosol, carbon monoxide and sulfur dioxide: Implications for sources. Geophys Res Lett 28:1711–14.

Chen R, Chu C, Tan J, Cao J, Song W, Xu X, Jiang C, Ma W, Yang C, Chen B, Gui Y, and Kan H. 2010. Ambient air pollution and hospital admission in Shanghai, China. J Hazard Mater 181:234–40.

Chen TM, Shofer S, Gokhale J, and Kuschner WG. 2007. Outdoor air pollution: overview and historical perspective. Am J Med Sci 333:230–34.

Cheng MF, Tsai SS, Wu TN, Chen PS, and Yang CY. 2007. Air pollution and hospital admissions for pneumonia in a tropical city: Kaohsiung, Taiwan. J Toxicol Environ Health A 70: 2021–26.

Chiu H-F, Cheng M-H., and Yang C-Y. 2009. Air pollution and hospital admissions for pneumonia in a subtropical City: Taipei, Taiwan. Inhal Toxico. 21:32–37.

Choi J-H, Xu Q-S, Park S-Y, Kim J-H, Hwang S-S, Lee K-H, Lee H-J, and Hong Y-C. 2007. Seasonal variation of effect of air pollution on blood pressure. J Epidemiol Community Health 61:314–18.

Chou Y-L, Scarupa MD, Mori N, and Canning BJ. 2008. Differential effects of airway afferent nerve subtypes on cough and respiration in anesthetized guinea pigs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295:R1572–84.

Chu X-P, Papasian CJ, Wang JQ, and Xiong Z-G. 2011. Modulation of acid-sensing ion channels: molecular mechanisms and therapeutic potential. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 3:288–309.

Chuang K, Chan C, Su T, Lee C, and Tang C. 2007. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. Am J Resp Crit Care Med 176:370–76.

Chuang K, Yan Y, Chiu S, and Cheng T. 2011. Long-term air pollution exposure and risk factors for cardiovascular diseases among the elderly in Taiwan. Occup Environ Med 20:64–68.

Chuang KJ, Coull BA, Zanobetti A, Suh H, Schwartz J, Stone PH, Litonjua A, Speizer FE, and Gold DR. 2008. Particulate air pollution as a risk factor for ST-segment depression in patients with coronary artery disease. Circulation 118:1314–20.

Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, and Brauer M. 2010. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. Environ Health Perspect 118:284–90.

Concejão Martins L, De Oliveira Latorre MDRD, Do Nascimento Saldiva PH, and Ferreira Braga AL. 2002. Air pollution and emergency room visits due to chronic lower respiratory diseases in the elderly: an ecological time-series study in São Paulo, Brazil. J Occup Environ Med 44:622–27.

Conner MW, Lam HF, and Rogers AE. 1985. Lung injury in guinea pigs caused by multiple exposures to submicron zinc oxide mixed with sulfur dioxide in a humidified furnace. J Toxicol Environ Health 16:101–14.

Constantin D, Bini A, Meletti E, Moldeus P, Monti D, and Tomasi A. 1996. Age-related differences in the metabolism of sulphite to sulphate and in the identification of sulphur trioxide radical in human polymorphonuclear leukocytes. Mech Ageing Dev 88:95–109.

Crawhall JC. 1985. A review of the clinical presentation and laboratory findings in two uncommon hereditary disorders of sulfur amino acid metabolism, beta-mercaptolactate cysteine disulfideuria and sulfite oxidase deficiency. Clin Biochem 18:139–42.

Dadvand P, Rankin J, Rushton S, and Pless-Mulloli T. 2011a. Ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based study. Environ Res 111:435–41.

Dadvand P, Rankin J, Rushton S, and Pless-Mulloli T. 2011b. Association between maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based spatiotemporal analysis. Am J Epidemiol 173:171–82.

Dales R, Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb DM, and Brook JR. 2004. Air pollution and sudden infant death syndrome. Pediatrics 113:e628–31.

Dales RE, Cakmak S, and Smith Doiron M. 2006. Gaseous air pollutants and hospitalization for respiratory disease in the neonatal period. Environ Health Perspect 114:1751–54.

Dales R, Chen L, Frescura AM, Liu L, and Villeneuve PJ. 2009. Acute effects of outdoor air pollution on forced expiratory volume in 1 s: a panel study of schoolchildren with asthma. Eur Respir J 34:316–23.

Dales RE, Cakmak S, and Vidal CB. 2010. Air pollution and hospitalization for venous thromboembolic disease in Chile. J Thromb Haemost 8:669–74.

Dallak MA, Pirie LJL, and Davies A. 2007. The influence of pulmonary receptors on respiratory drive in a rabbit model of pulmonary emphysema. Respir Physiol Neurobiol 156:33–39.

Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Waller LA, Correa A, Marcus M, Mulholland JA, Russell AG, and Tolbert PE. 2009. Ambient air pollution and preterm birth: a time-series analysis. Epidemiology 20:689–98.

Darrow LA, Klein M, Strickland MJ, Mulholland JA, and Tolbert PE. 2011. Ambient air pollution and birth weight in full-term infants in Atlanta, 1994–2004. Environ Health Perspect 119:731–37.

de Paula Santos U, Ferreira Braga AL, Artigas Giorgi DM, Amador Pereira LA, Grupi CJ, Lin CA, Bussacos MA, Trevisan Zanetta DM, Hilário Do Nascimento Saldiva P, and Terra Filho M. 2005. Effects of air pollution on blood pressure and heart rate variability: A panel study of vehicular traffic controllers in the city of São Paulo, Brazil. Eur Heart J 26:193–200.

De Swert KO and Joos GF. 2006. Extending the understanding of sensory neuropeptides. Eur J Pharmacol 533:171–81.

Demerjian KL. 2000. A review of national monitoring networks in North America. Atmos Environ 34:1861–84.

Dennekamp M, Akram M, Abramson MJ, Tonkin A, Malcolm R, Fridman M, and Erbas B. 2010. Outdoor air pollution as a trigger for out-of-hospital cardiac arrests. Epidemiology 21:494–500.

Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, Trigg CJ, Tarraf H, and Davies RJ. 1994. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. Lancet 344:1668–71.

Dockery DW, Pope III CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris Jr BG, and Speizer FE. 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. New Engl J Med 329:1753–59.

Dockery DW, Cunningham J, Damokosh AI, Neas LM, Spengler JD, Koutrakis P, Ware JH, Raizenne M, and Speizer FE. 1996. Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms. Environ Health Perspect 104:500–05.

Dolk H, Armstrong B, Lachowycz K, Vrijheid M, Rankin J, Abramsky L, Boyd PA, and Wellesley D. 2010. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies in England, 1991–1999. Occup Environ Med 67:223–27.

Dominici F, McDermott A, Daniels M, Zeger S, and Samet J. 2003. Mortality among residents of 90 cities. In: Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. 9-24. Health Effects Institute (http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=21).

Doty RL, Shaman P, and Applebaum SL. 1984. Smell identification ability: changes with age. Science 226:1441–43.

Douglas GJ, Price JF, and Page CP. 1994. A method for the long-term exposure of rabbits to environmental pollutant gases. Eur Respir J 7:1516–26.

Du S-X, Jin H-F, Bu D-F, Zhao X, Geng B, Tang C-S, and Du J-B. 2008. Endogenously generated sulfur dioxide and its vasorelaxant effect in rats. Acta Pharmacol. Sin. 29:923–30.

Dugandzic R, Dodds L, Stieb D, and Smith-Doiron M. 2006. The association between low level exposures to ambient air pollution and term low birth weight: a retrospective cohort study. Environ Health Global Access Sci Sour 5:3.

El-Dars, FMS, Mohamed AMF, and Aly HAT. 2004. Monitoring ambient sulfur dioxide levels at some residential environments in the Greater Cairo Urban Region–Egypt. Environ Monit Assess 95:269–86.

Elliott P, Shaddick G, Wakefield JC, De Hoogh C, and Briggs DJ. 2007. Long-term associations of outdoor air pollution with mortality in Great Britain. Thorax 62:1088–94.

Environment Canada. 2001. National Air Pollution Surveillance (NAPS) Network - Annual Summaries for 2000 7/AP/33/B.EPS 7/AP/33 (http://publications.gc.ca/site/eng/106036/publication.html).

Environment Canada. 2010a. The Canadian Air and Precipitation Monitoring Network (CAPMoN).2011 (http://www.ec.gc.ca/rs-mn/default.asp?lang=En&n=752CE271-1).

Environment Canada. 2010b. National Air Pollution Surveillance Program (NAPS).2011 (http://www.ec.gc.ca/rnspa-naps/).

Environment Canada. 2011. National Air Pollution Surveillance Program (NAPS) (http://www.ec.gc.ca/rnspa-naps/).

Environment Canada. 2012. Interactive Indicator Map: ambient levels of sulphur dioxide at monitoring stations, Canada, 2010 (http://www.ec.gc.ca/indicateurs-indicators/default.asp?lang=En&n=130FFF78-1).

Environment Canada. 2013. National Pollutant Release Inventory. 2011 Sulphur oxides (SOx) emissions for Canada (http://www.ec.gc.ca/inrp-npri/donnees-data/ap/index.cfm?lang=En).

Ergonul Z, Erdem A, Balkanci ZD, and Kilinc K. 2007. Vitamin E protects against lipid peroxidation due to cold-SO_2 coexposure in mouse lung. Inhal Toxicol 19:161–68.

Farhat SCL, Paulo RLP, Shimoda TM, Conceição GMS, Lin CA, Braga ALF, Warth MPN, and Saldiva PHN. 2005. Effect of air pollution on pediatric respiratory emergency room visits and hospital admissions. Braz J Med Biol Res 38:227–35.

Feo Brito F, Mur Gimeno P, Martinez C, Tobias A, Suarez L, Guerra F, Borja JM, and Alonso AM. 2007. Air pollution and seasonal asthma during the pollen season. A cohort study in Puertollano and Ciudad Real (Spain). Clin Transl Allergy 62:1152–57.

Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S, Le Moual N, Cantagrel A, Annesi-Maesano I, Charpin D., Declercq C, Neukirch F, Paris C, et al. 2005. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. Occup Environ Med 62:453–60.

Forbes LJL, Kapetanakis V, Rudnicka AR, Cook DG, Bush T, Stedman JR, Whincup PH, Strachan DP, and Anderson HR. 2009a. Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults. Thorax 64:657–63.

Frye C, Hoelscher B, Cyrys J, Wjst M, Wichmann H-E, and Heinrich J. 2003. Association of lung function with declining ambient air pollution. Environ Health Perspect. 111:383–87.

Gilbert S. 2003. Developmental Biology (Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associated, Inc.).

Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, Langlois PH, Savitz DA, Loomis D, Herring AH, and Fixler DE. 2005. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000. Am J Epidemiol 162:238–52.

Global Tox. 2010. Literature Review of Human Exposure to Sulphur Dioxide (SO_2), Nitrogen Dioxide (NO_2) and Carbon Monoxide (CO). Contractor report, unpublished.

Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherry R, and Verrier R. 2000. Ambient pollution and heart rate variability. Circulation 101:1267–73.

Gold D, Schwartz J, Litonjua A, Verrier R, and Zanobetti A. 2003. Ambient pollution and reduced heart rate variability. In: Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. Health Effects Institute (http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=21).

Goldberg MS, Giannetti N, Burnett RT, Mayo NE, Valois M-F, and Brophy JM. 2008. A panel study in congestive heart failure to estimate the short-term effects from personal factors and environmental conditions on oxygen saturation and pulse rate. Occup Environ Med 65:659–66.

Golder Associates. 2010. User's Guide: Canadian Air Personal Exposure Model (CAPEM Version 3).

Gong Jr H, Lachenbruch PA, Harber P, and Linn WS. 1995. Comparative short-term health responses to sulfur dioxide exposure and other common stresses in a panel of asthmatics. Toxicol Ind Health 11:467–87.

Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS, Sheppard L, and Kaufman JD. 2004. Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 169:816–21.

Gouveia N, Hajat S, and Armstrong B. 2003. Socioeconomic differentials in the temperature-mortality relationship in São Paulo, Brazil. Int J Epidemiol 32:390–97.

Gouveia N, Bremner SA, and Novaes HM. 2004. Association between ambient air pollution and birth weight in Sao Paulo, Brazil. J Epidemiol Community Health 58:11–17.

Government of Canada. (2012). Canadian smog science assessment highlights and key messages. (http://www.ec.gc.ca/Publications/AD024B6B-A18B-408D-ACA2-59B1B4E04863%5CCanadianSmogScienceAssessmentHighlightsAndKeyMessages.pdf)

Groneberg D, Quarcoo D, Frossard N, and Fischer A. 2004. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. Allergy 59:1139–52.

Gunnison AF, Zaccardi J, Dulak L, and Chiang G. 1981. Tissue distribution of S-sulfonate metabolites following exposure to sulfur dioxide. Environ Res 24:432–43.

Gunnison AF, Sellakumar A, Snyder EA, and Currie D. 1988. The effect of inhaled sulfur dioxide and systemic sulfite on the induction of lung carcinoma in rats by benzo[a]pyrene. Environ Res 46:59–73.

Guo Y, Jia Y, Pan X, Liu L, and Wichmann H. 2009. The association between fine particulate air pollution and hospital emergency room visits for cardiovascular diseases in Beijing, China. Sci Total Environ 407:4826–30.

Guo Y, Tong S, Zhang Y, Barnett AG, Jia Y, and Pan X. 2010. The relationship between particulate air pollution and emergency hospital visits for hypertension in Beijing, China. Sci Total Environ 408:4446–50.

Ha E-H, Hong Y-C, Lee B-E, Woo B-H, Schwartz J, and Christiani DC. 2001. Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? Epidemiology 12:643–48.

Hajat S, Anderson HR, Atkinson RW, and Haines A. 2002. Effects of air pollution on general practitioner consultations for upper respiratory diseases in London. Occup Environ Med 59:294–99.

Hajat S, Armstrong B, Wilkinson P, Busby A, and Dolk H. 2007. Outdoor air pollution and infant mortality: analysis of daily time-series data in 10 English cities. J Epidemiol Community Health 61:719–22.

Hansen CA, Barnett AG, and Pritchard G. 2008. The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. Environ Health Perspect 116:362–69.

Health Canada. 1976. Criteria for National Air Quality Objectives—Sulphur Dioxide, Suspended Particulates, Carbon Monoxide, Oxidants (Ozone) and Nitrogen Dioxide. Reports to the Federal-Provincial Committee on Air Pollution (1971 and 1973) by The Subcommittee on Air Quality Objectives.

Health Canada. 1987. Federal-Provincial Advisory Committee on Air Quality. Unpublished document.

Health Canada. 2002. Congenital Anomalies in Canada: A perinatal health report, 2002 (http://publications.gc.ca/collections/Collection/H39-641-2002E.pdf).

Health Canada. 2005. Perinatal Tracking and Reporting.

Health Canada. 2008. Healthy Canadians: A Federal Report on Comparable Health Indicators 2008. (http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/pubs/system-regime/2008-fed-comp-indicat/index-eng.php).

Hedley AJ, Wong C-M, Thach TQ, Ma S, Lam T-H, and Anderson HR. 2002. Cardiorespiratory and all-cause mortality after restrictions on sulphur content of fuel in Hong Kong: An intervention study. Lancet 360:1646–52.

Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Pitz M, Cyrys J, Wjst, M, Neas L, and Wichmann H-E. 2002. Improved air quality in reunified Germany and deceases in respiratory symptoms. Epidemiology 13:394–401.

Henneberger A, Zareba W, Ibald-Mulli A, Rückerl R, Cyrys J, Couderc JP, Mykins B, Woelke G, Wichmann HE, and Peters A. 2005. Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients. Environ Health Perspect 113:440.

Herbarth O, Fritz G, Krumbiegel P, Diez U, Franck U, and Richter M. 2001. Effect of sulfur dioxide and particulate pollutants on bronchitis in children—a risk analysis. Environ Toxicol 16:269–76.

Hildebrandt K, Rückerl R, Koenig W, Schneider A, Pitz M, Heinrich J, Marder V, Frampton M, Oberdörster G, and Wichmann HE. 2009. Short-term effects of air pollution: a panel study of blood markers in patients with chronic pulmonary disease. Part Fibre Toxicol 6:25.

Hirsch T, Weiland SK, Von Mutius E, Safeca AF, Gräfe H, Csaplovics E, Duhme H, Keil U, and Leupold W. 1999. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. Eur Respir J 14:669–77.

Hobbs CA, Cleves MA, Zhao W, Melnyk S, and James SJ. 2005. Congenital heart defects and maternal biomarkers of oxidative stress. Am J Clin Nutr 82:598–604.

Horal M, Zhang Z, Stanton R, Virkamäki A, and Loeken MR. 2004. Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 70:519–27.

Horstman D, Roger LJ, Kehrl H, and Hazucha. 1986. Airway sensitivity of asthmatics to sulfur dioxide. Toxicol Ind Health 2:289–98.

Hosein R, Corey P, Silverman F, Ayiomamitis A, Urch RB, and Alexis N. 1991. Predictive models based on personal, indoor and outdoor air pollution exposure. Indoor Air 1:457–64.

Hsieh YL, Yang YH Wu TN, and Yang CY. 2010. Air pollution and hospital admissions for myocardial infarction in a subtropical city: Taipei, Taiwan. J Toxicol Environ Health A 73:757–65.

Hu W, Mengersen K, McMichael A, and Tong S. 2008. Temperature, air pollution and total mortality during summers in Sydney, 1994-2004. Int J Biometeorol 52:689–96.

Hwang B-F Lee Y-L, Lin, Y-C, Jaakkola JJK, and Guo YL. 2005. Traffic related air pollution as a determinant of asthma among Taiwanese school children. Thorax 60:467–73.

Hwang B-F and Lee YL. 2010. Air pollution and prevalence of bronchitic symptoms among children in Taiwan. Chest 138:956–64.

IARC. International Agency for Research on Cancer. 1997. Summaries and Evaluations: Sulfur Dioxide and some Sulfites, Bisulfites and Metabisulfites (Group 3). In: World Health Organization, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 54: Occupational Exposures to Mists and Vapours from Strong Inorganic Acids; and Other Industrial Chemicals (http://monographs.iarc.fr/ ENG/Monographs/vol54/volume54.pdf).

Ibald-Mulli A, Stieber J, Wichmann H-, Koenig W, and Peters A. 2001. Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. Am J Public Health 91:571–77.

Imai M, Yoshida K, and Kitabatake M. 1986. Mortality from asthma and chronic bronchitis associated with changes in sulfur oxides air pollution. Arch Environ Health 41:29–35.

Indian Institute of Science. 2011. Profile for Sulfur Dioxide. (http://ces.iisc.ernet.in/energy/ HC270799/HDL/ENV/enven/vol361.htm).

Ito K, Thurston GD, and Silverman RA. 2007. Characterization of $PM_{2.5}$, gaseous pollutants, and meteorological interactions in the context of time-series health effects models. J Expo Sci Environ Epidemiol 17:S45–60.

Ito K, Mathes R, Ross Z, Nádas A, Thurston G, and Matte T. 2011. Fine particulate matter constituents associated with cardiovascular hospitalizations and mortality in New York City. Environ Health Perspect 119:467–73.

Iwasawa S, Kikuchi Y, Nishiwaki Y, Nakano M, Michikawa T, Tsuboi T, Tanaka S, Uemura T, Ishigami A, Nakashima H, Takebayashi T, Adachi M, Morikawa A, Maruyama K, Kudo S, Uchiyama I, and Omae K. 2009. Effects of SO_2 on respiratory system of adult Miyakejima resident 2 years after returning to the island. JOccup Health 51:38–47.

Jaffe DH, Singer ME, and Rimm AA. 2003. Air pollution and emergency department visits for asthma among Ohio Medicaid recipients, 1991–1996. Environ Res 91:21–28.

Jalaludin B, Mannes T, Morgan G, Lincoln D, Sheppeard V, and Corbett S. 2007. Impact of ambient air pollution on gestational age is modified by season in Sydney, Australia. Environ Health 6:16.

Jalaludin B, Khalaj B, Sheppeard V, and Morgan G. 2008. Air pollution and ED visits for asthma in Australian children: A case-crossover analysis. Int Arch Occup Environ Health 81:967–74.

Jayaraman G. 2008. Air pollution and associated respiratory morbidity in Delhi. Health Care Manag Sci 11:132–38.

Jeong C-H, Hopke PK, Chalupa D, and Utell M. 2004. Characteristics of nucleation and growth events of ultrafine particles measured in Rochester, NY. Environ Sci Technol 38:1933–40.

Jerrett M, Burnett RT, Goldberg MS, Sears M, Krewski D, Catalan R, Kanaroglou P, Giovis C, and Finkelstein N. 2003. Spatial analysis for environmental health research: concepts, methods, and examples. J Toxicol Environ Health A 66:1783–1810.

Ji AJ, Savon SR, and Jacobsen DW. 1995. Determination of total serum sulfite by HPLC with fluorescence detection. Clin Chem 41:897–903.

Jiang LL, Zhang YH, Song GX, Chen GH, Chen BH, Zhao NQ, and Kan HD. 2007. A time series analysis of outdoor air pollution and preterm birth in Shanghai, China. Biomed Environ Sci 20:426–31.

Johns DO, Svendsgaard D, and Linn WS. 2010. Analysis of the concentration-respiratory response among asthmatics following controlled short-term exposures to sulfur dioxides. Inhal Toxicol 22:1184–93.

Johns DO, and Linn WS. 2011. A review of controlled human SO_2 exposure studies contributing to the US EPA integrated science assessment for sulfur oxides. Inhal Toxicol 23:33–43.

Judek S, Jessiman B, and Stieb D. 2004. Estimated number of excess deaths in Canada due to air pollution. Unpublished document dated August 30, 2004, from Air Health Effects Division, Health Canada. Available at http://www.metrovancouver.org/about/publications/Publications/AirPollutionDeaths.pdf.

Kan H, London SJ, Chen G, Zhang Y, Song G, Zhao N, Jiang L, and Chen B. 2008. Season, sex, age, and education as modifiers of the effects of outdoor air pollution on daily mortality in Shanghai, China: The Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA) study. Environ Health Perspect 116:1183–88.

Kan H, Chen B, Zhao N, London SJ, Song G, Chen G, Zhang Y, Jiang L, and HEI Health Review Committee. 2010. A time-series study of ambient air pollution and daily mortality in Shanghai, China. Health Eff Inst Res Rep 154 Part 1:17–78.

Katanoda K, Sobue T, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Nakatsuka H, Takezaki T, Nakayama T, Nitta H, Tanabe K, and Tominaga S. 2011. An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. J Epidemiol 21:132–43.

Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwarte J, Balducci F, Medina S, Rossi G, Wojtyniak B, Sunyer J, Bacharova L, et al. 1997. Short term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: Results from time series data from the APHEA project. Br Med J 314:1658–63.

Katz M. 1963. Air pollution in Canada—current status report. Am J Public Health 53:173–84.

Kelm M. 2002. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282:H1–H5.

Keleş N, Ilicali C, and Değer K. 1999. The effects of different levels of air pollution on atopy and symptoms of allergic rhinitis. Am J Rhinol 13:185–90.

Kim SY, O'Neill MS, Lee JT, Cho Y, Kim J, and Kim H. 2007. Air pollution, socioeconomic position, and emergency hospital visits for asthma in Seoul, Korea. Int Arch Occup Environ Health 80:701–10.

Kirby ML and Waldo KL. 1995. Neural crest and cardiovascular patterning. Circ Res 77:211–15.

Kollarik M, Ru F, and Undem B.J. 2007. Acid-sensitive vagal sensory pathways and cough. Pulm Pharmacol Ther 20:402–11.

Komarnisky LA, Christopherson RJ, and Basu TK. 2003. Sulfur: its clinical and toxicologic aspects. Nutrition 19:54–61.

Kowalska M, Hubicki L, Zejda JE, Ośródka L, Krajny E, and Wojtylak M. 2007. Effect of ambient air pollution on daily mortality in Katowice Conurbation, Poland. Pol J Environ Stud 16:227–32.

Kowalska M, Zejda JE, Skrzypek M, Ośródka L, Klejnowski K, Krajny E, Wojtylak M, and Hubicki L. 2008. Air pollution and daily mortality in urban Katowice, 1994–95 and 2001–02. Pol J Environ Stud 17:733–38.

Krewski D, Burnett R, Goldberg M, Hoover K, Siemiatycki J, Jerrett M, Abrahamowicz M, and White W. 2000. Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality: A special report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project. Health Effects Institute, Boston, MA. (http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=6).

Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, Ma R, Hughes E, Shi Y, Turner MC, Pope III CA, Thurston G, Calle EE, et al. 2009. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. Res Rep Health Eff Inst. 5-114.

Kucharewicz I, Bodzenta-łukaszyk A, and Bucko W. 2008. Experimental asthma in rats. Pharmacol Rep 60:783–88.

Labbé P, Pelletier M, Omara FO, and Girard D. 1998. Functional responses of human neutrophils to sodium sulfite (Na_2SO_3) in vitro. Hum Exp Toxicol 17:600–05.

Lam DLT. 2007. The association between climatic factors and childhood illnesses presented to hospital emergency among young children. Int J Environ Health Res 17:1–8.

Leaderer BP, Naeher L, Jankun T, Balenger K, Holford TR, Toth C, Sullivan J, Wolfson JM, and Koutrakis P. 1999. Indoor, outdoor, and regional summer and winter concentrations of PM_{10}, $PM_{2.5}$, SO_4^{2-}, H^+, NH_4^+, NO_3^-, NH_3, and nitrous acid in homes with and without kerosene space heaters. Environ Health Perspect 107:223–31.

Lee BE, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Hong YC, Kim H, and Lee JT. 2003. Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. Hum Reprod 18:638–43.

Lee J-T, Son J-Y, Cho Y-S. 2007. A comparison of mortality related to urban air particles between periods with Asian dust days and without Asian dust days in Seoul, Korea, 2000–2004. Environ Res 105:409–13

Lee P-C, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Sharma RK, and Ritz B. 2011. Particulate air pollution exposure and c-reactive protein during early pregnancy. Epidemiology 22:524–31.

Leech JA, Nelson WC, Burnett RT, Aaron S, Raizenne ME. 2002. It's about time: a comparison of Canadian and American time-activity patterns. J Expo Anal Environ Epidemiol 12:427–32.

Leem J-H, Kaplan BM, Shim YK, Pohl HR, Gotway CA, Bullard SM, Rogers JF, Smith MM, and Tylenda CA. 2006. Exposures to air pollutants during pregnancy and preterm delivery. Environ Health Perspect 114:905–10.

Legro RS, Sauer MV, Mottla GL, Richter KS, Li X, Dodson WC, and Liao D. 2010. Effect of air quality on assisted human reproduction. Hum Reprod 25:1317–24.

Leitte AM, Petrescu C, Franck U, Richter M, Suciu O, Ionovici R, Herbarth O, and Schlink U. 2009. Respiratory health, effects of ambient air pollution and its modification by air humidity in Drobeta-Turnu Severin, Romania. Sci Total Environ 407:4004–11.

Leitte AM, Schlink U, Herbarth O, Wiedensohler A, Pan XC, Hu M, Richter M, Wehner B, Tuch T, and Wu Z. 2011. Size-segregated particle number concentrations and respiratory emergency room visits in Beijing, China. Environ Health Perspect 119:508.

Lenters V, Uiterwaal CS, Beelen R, Bots ML, Fischer P, Brunekreef B, and Hoek G. 2010. Long-term exposure to air pollution and vascular damage in young adults. Epidemiology 21:512.

Li R and Meng Z. 2007. Effects of SO_2 derivatives on expressions of MUC5AC and IL-13 in human bronchial epithelial cells. Arch Toxicol 81:867–74.

Li R, Chase M, Jung S-K, Smith PJS, and Loeken MR. 2005. Hypoxic stress in diabetic pregnancy contributes to impaired embryo gene expression and defective development by inducing oxidative stress. Am J Physiol Endocrinol Metab 289:E591–99.

Li R, Meng Z, and Xie J. 2007. Effects of sulfur dioxide on the expressions of MUC5AC and ICAM-1 in airway of asthmatic rats. Regul Toxicol Pharmacol 48:284–91.

Li R, Meng Z, and Xie J. 2008. Effects of sulfur dioxide on the expressions of EGF, EGFR, and COX-2 in airway of asthmatic rats. Arch Environ Contam Toxicol 54:748–57.

Li R, Ackerman WE, Summerfield TL, Yu L, Gulati P, Zhang J, Huang K, Romero R, and Kniss DA. 2011. Inflammatory gene regulatory networks in amnion cells following cytokine stimulation: translational systems approach to modeling human parturition. PLoS ONE 6 (6):e20560.

Li W, and Olshansky B. 2011. Inflammatory cytokines and nitric oxide in heart failure and potential modulation by vagus nerve stimulation. Heart Fail Rev 16:137–45.

Liang W-M, Wei H-Y, and Kuo H-W. 2009. Association between daily mortality from respiratory and cardiovascular diseases and air pollution in Taiwan. Environ Res 109:51–58.

Liao D, Duan Y, Whitsel EA, Zheng Z-J, Heiss G, Chinchilli VM, and Lin H-M. 2004. Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: a population-based study. Am J Epidemiol 159:768–77.

Lin CA, Martins MA, Farhat SCL, Arden Pope III C, Conceição GMS, Anastácio VM, Hatanaka M, Andrade WC, Hamaue WR, Böhm GM, and Saldiva PHN. 1999. Air pollution and respiratory illness of children in Sao Paulo, Brazil. Paediatr Perinat Epidemiol 13:475–88.

Lin C-M, Li C-Y, Yang G-Y, and Mao I-F. 2004. Association between maternal exposure to elevated ambient sulfur dioxide during pregnancy and term low birth weight. Environ Res 96:41–50.

Lin M, Stieb DM, and Chen Y. 2005. Coarse particulate matter and hospitalization for respiratory infections in children younger than 15 years in Toronto: a case-crossover analysis. Pediatrics 116:e235–40.

Linn WS, Venet TG. and Shamoo DA. 1983. Respiratory effects of sulfur dioxide in heavily exercising asthmatics: a dose–response study. Am Rev Respir Dis 127:278–83.

Linn WS, Avol EL, and Shamoo DA. 1984. Asthmatic's responses to 6-hr sulfur dioxide exposures on two successive days. Arch Environ Health 39:313–19.

Linn WS, Avol EL, Peng R-C, Shamoo DA, and Hackney JD. 1987. Replicated dose–response study of sulfur dioxide effects in normal, atopic, and asthmatic volunteers. Am J Respir Crit Care Med 136:1127–35.

Linn WS, Avol EL, Shamoo DA, Peng R-C, Spier CE, Smith MN, and Hackney JD. 1988. Effect of metaproterenol sulfate on mild asthmatics' response to sulfur dioxide exposure and exercise. Arch Environ Health 43:399–406.

Linn WS, Shamoo DA, Peng R-C, Clark KW, Avol EL, and Hackney JD. 1990. Responses to sulfur dioxide and exercise by medication-dependent asthmatics: Effect of varying medication levels. Arch Environ Health 45:24–30.

Lipfert FW, Perry HMJ, Miller JP, Baty JD, Wyzga RE, and Carmody SE. 2000. The Washington University-EPRI veterans' cohort mortality study: preliminary results. Inhal Toxicol 12:41–73.

Lipfert F, Baty J, Miller J, and Wyzga R. 2006a. $PM_{2.5}$ constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U.S. military veterans. Inhal Toxicol 18:645–57.

Lipfert FW, Wyzga RE, Baty JD, and Miller JP. 2006b. Traffic density as a surrogate measure of environmental exposures in studies of air pollution health effects: Long-term mortality in a cohort of US veterans. Atmos Environ 40:154–69.

Liu C-C, Tsai S-F, Chiu H-S, Wu T-N, Chen C-C, and Yang C-Y. 2009a. Ambient exposure to criteria air pollutants and risk of death from bladder cancer in Taiwan. Inhal Toxicol 21:48–54.

Liu L and Zhang J. 2009. Ambient air pollution and children's lung function in China. Environ Int 35:178-186.

Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattoni G, Wheeler A, and Dales R. 2009b. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. Environ Health Perspect 117:668.

Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, and Burnett RT. 2003. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. Environ Health Perspect 111:1773–78.

Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, and Burnett RT. 2007. Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. J Expo Sci Environ Epidemiol 17:426–32.

Maisonet M, Bush TJ, Correa A, and Jaakkola JJK. 2001. Relation between ambient air pollution and low birth weight in the northeastern United States. Environ Health Perspect 109:351–56.

Mansourian M, Javanmard S, Poursafa P, and Kelishadi R. 2011. Air pollution and hospitalization for respiratory diseases among children in Isfahan, Iran. Ghana Med J 44: No. 4.

Marshall EG, Harris G, and Wartenberg D. 2010. Oral cleft defects and maternal exposure to ambient air pollutants in New Jersey. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 88:205–15.

McLeod RL, Jia Y, McHugh NA, Fernandez X, Mingo GG, Wang X, Parra LE, Chen J, Brown D, Bolser DC, Kreutner W, and Hey JA. 2007a. Sulfur-dioxide exposure increases TRPV1-mediated responses in nodose ganglia cells and augments cough in guinea pigs. Pulm Pharmacol Ther 20:750–57.

Meggs WJ. 1993. Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. Environ Health Perspect 101:234.

Meng Z and Liu Y. 2007. Cell morphological ultrastructural changes in various organs from mice exposed by inhalation to sulfur dioxide. Inhal Toxicol 19:543–51.

Meng Z, Zhang B, Ruan A, Sang N, and Zhang J. 2002. Micronuclei induced by sulfur dioxide inhalation in mouse bone-marrow cells in vivo. Inhal Toxicol 14:303–09.

Meng Z, Qin G, Zhang B, Geng H, Bai Q, Bai W, and Liu C. 2003. Oxidative damage of sulfur dioxide inhalation on lungs and hearts of mice. Environ Res 93:285–92.

Meng Z, Li R, and Zhang X. 2005a. Levels of sulfite in three organs from mice exposed to sulfer dioxide. Inhal Toxicol 17:309–13.

Meng Z, Qin G, and Zhang B. 2005b. DNA damage in mice treated with sulfur dioxide by inhalation. Environ Mol Mutagen 46:150–55.

Meng Z, Li J, Zhang Q, Bai W, Yang Z, Zhao Y, and Wang F. 2009. Vasodilator effect of gaseous sulfur dioxide and regulation of its level by Ach in rat vascular tissues. Inhal Toxicol 21:1223–28.

Mescher A. 2010. Junqueira's Basic Histology, Chapter 12: Blood (USA: McGraw-Hill Companies, Inc).

Michaud J-P, Grove JS, and Krupitsky D. 2004. Emergency department visits and "vog"-related air quality in Hilo, Hawai'i. Environ Res 95:11–19.

Migliaretti G, Dalmasso P, and Gregori D. 2007. Air pollution effects on the respiratory health of the resident adult population in Turin, Italy. Int J Environ Health Res 17:369–79.

Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, and Kaufman JD. 2007. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. New Engl J Med 356:447–58.

Milutinović S, Nikić D, Stosić L, Stanković A, and Bogdanović D. 2009. Shortterm association between air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Niš, Serbia. Cent Eur J Public Health 17:8–13.

Min KB, Min JY, Cho SI, and Paek D. 2008. The relationship between air pollutants and heart-rate variability among community residents in Korea. Inhal Toxicol 20:435–44.

Mittal P, Romero R, Tarca AL, Draghici S, Nhan-Chang C-L., Chaiworapongsa T, Hotra J, Gomez R, Kusanovic JP, Lee D-C, Kim CJ, and Hassan SS. 2011. A molecular signature of an arrest of descent in human parturition. Am J Obstet Gynecol 204:177.e15–177.e33.

Mohorovic L. 2004. First two months of pregnancy—Critical time for preterm delivery and low birthweight caused by adverse effects of coal combustion toxics. Early Hum Dev 80:115–23.

Moolgavkar SH, Luebeck EG, and Anderson EL. 1997. Air pollution and hospital admissions for respiratory causes in Minneapolis-St. Paul and Birmingham. Epidemiology 8:364–70.

Moon JS, Kim YS, Kim JH, Son BS, Kim DS, and Yang W. 2009. Respiratory health effects among schoolchildren and their relationship to air pollutants in Korea. Int J Environ Health Res 19:31–48.

Mortimer KM, Neas LM, Dockery DW, Redline S, and Tager IB. 2002. The effect of air pollution on inner-city children with asthma. Eur Respir J 19:699–705.

Munn RE, and Katz M. 1959. Daily and seasonal pollution cycles in the Detroit-Windsor area. Int J Air Pollut 2:51–76.

Nafstad P, Håheim LL, Oftedal B, Gram F, Holme I, Hjermann I, and Leren P. 2003. Lung cancer and air pollution: A 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. Thorax 58:1071–76.

Nafstad P, Håheim L, Wisløff T, Gram F, Oftedal B, Holme I, Hjermann I, and Leren P. 2004. Urban air pollution and mortality in a cohort of Nowegian men. Environ Health Perspect 112:610–15.

Nascimento LFC and Moreira DA. 2009. Are environmental pollutants risk factors for low birth weight? Cad Saude Publica 25:1791–96.

Neuberger M, Rabczenko D, and Moshammer H. 2007. Extended effects of air pollution on cardiopulmonary mortality in Vienna. Atmos Environ 41:8549–56.

Neupane B, Jerrett M, Burnett RT, Marrie T, Arain A, and Loeb M. 2010. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. Am J Respir Crit Care Med 181;47–53.

Nie A and Meng Z. 2005a. Study of the interaction of sulfur dioxide derivative with cardiac sodium channel. Biochim Biophys Acta Biomembr 1718:67–73.

Nie A and Meng Z. 2005b. Sulfur dioxide derivative modulation of potassium channels in rat ventricular myocytes. Arch Biochem Biophys 442:187–95.

Nie A, and Meng Z. 2006. Modulation of L-type calcium current in rat cardiac myocytes by sulfur dioxide derivatives. Food Chem Toxicol 44:355–63.

Nyberg F, Gustavsson P, Järup L, Bellander T, Berglind N, Jakobsson R, and Pershagen G. 2000. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. Epidemiology 11:487–95.

O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, Kattan M, Mitchell H, Crain EF, Evans III R, Gruchalla R, Morgan W, and Stout J. 2008. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. J Allergy Clin Immunol 121:1133–39. e1.

Oda T, Akaike T, Hamamoto T, Suzuki F, Hirano T, and Maeda H. 1989. Oxygen radicals in influenza-induced pathogenesis and treatment with pyran polymer-conjugated SOD. Science 244:974–76.

Orazzo F, Nespoli L, Ito K, Tassinari D, Giardina D, Funis M, Cecchi A, Trapani C, Forgeschi G, and Vignini M. 2009. Air pollution, aeroallergens, and emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities. Environ Health Perspect 117:1780.

Ou C-Q, Hedley AJ, Chung RY, Thach T-Q, Chau Y-K, Chan K-P, Yang L, Ho S-Y, Wong C-M, and Lam T-H. 2008. Socioeconomic disparities in air pollution-associated mortality. Environ Res 107:237–44.

Palmans E, Kips JC, and Pauwels RA. 2000. Prolonged allergen exposure induces structural airway changes in sensitized rats. Am J Respir Crit Care Med 161:627–35.

Pani L, Horal M, and Loeken MR. 2002. Polymorphic susceptibility to the molecular causes of neural tube defects during diabetic embryopathy. Diabetes 51:2871–74.

Park J-K, Kim Y-K, Lee S-R, Cho S-H, Min K-U, and Kim Y-Y. 2001. Repeated exposure to low levels of sulfur dioxide (SO_2) enhances the development of ovalbumin-induced asthmatic reactions in guinea pigs. Ann Allergy Asthma Immunol 86:62–67.

Park K, Kim J-S, and Park SH. 2009. Measurements of hygroscopicity and volatility of atmospheric ultrafine particles during ultrafine particle formation events at urban, industrial, and coastal sites. Environ Sci Technol 43:6710–16.

Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, and Schwartz J. 2005. Effects of air pollution on heart rate variability: The VA normative aging study. Environ Health Perspect 113:304–09.

Parker JD, Akinbami LJ, and Woodruff TJ. 2009. Air pollution and childhood respiratory allergies in the United States. Environ Health Perspect 117:140–47.

Pauluhn J, and Mohr U. 2005. Experimental approaches to evaluate respiratory allergy in animal models. Exp Toxicol Pathol 56:203–34.

Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, Marston L, Seemungal TA, Strachan DP, and Wedzicha JA. 2011. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. Thorax 66:591–96.

Peel JL, Tolbert PE, Klein M, Metzger KB, Flanders WD, Todd K, Mulholland JA, Ryan PB, and Frumkin H. 2005. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. Epidemiology 16:164–74.

Pénard-Morand C, Charpin D, Raherison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, and Annesi-Maesano I. 2005. Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. Clin Exp Allergy 35:1279–87.

Pereira Filho MA, Pereira LAA, Arbex FF, Arbex M, Conceicao GM, Santos UP, Lopes AC, Saldiva PHN, Braga ALF, and Cendon S. 2008. Effect of air pollution on diabetes and cardiovascular diseases in Sao Paulo, Brazil. Braz J Med Biol Res 41:526–32.

Pereira LA, Loomis D, Conceicao GM, Braga AL, Arcas RM, Kishi HS, Singer JM, Bohm GM, and Saldiva PH. 1998. Association between air pollution and intrauterine mortality in Sao Paulo, Brazil. Environ Health Perspect 106:325–29.

Peters A, Schneider A, Greven S, Bellander T, Forastiere F, Ibald-Mulli A, Illig T, Jacquemin B, Katsouyanni K, and Koenig W. 2007. Air pollution and inflammatory response in myocardial infarction survivors: gene-environment interactions in a high-risk group. Inhal Toxicol 19:161–75.

Peters J, Hedley AJ, Wong CM, Lam TH, Ong SG, Liu J, and Spiegelhalter DJ. 1996. Effects of an ambient air pollution intervention and environmental tobacco smoke on children's respiratory health in Hong Kong. Int J Epidemiol 25:821–28.

Pikhart H, Bobak M, Gorynski P, Wojtyniak B, Danova J, Celko MA, Kriz B, Briggs D, and Elliott P. 2001. Outdoor sulphur dioxide and respiratory symptoms in Czech and Polish school children: A small-area study (SAVIAH). Int Arch Occup Environ Health 74:574–78.

Piper JM, Mitchel Jr EF, Snowden M, Hall C, Adams M, and Taylor P. 1993. Validation of 1989 Tennessee birth certificates using maternal and newborn hospital records. Am J Epidemiol 137, 758–68.

Pope III CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, and Heath Jr CW. 1995. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. Am J Respir Crit Care Med 151:669–74.

Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, and Thurston GD. 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. J Am. Med Assoc 287:1132–41.

Public Health Agency of Canada. 2008. Canadian Perinatal Health Report - 2008. (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/cphr-rspc/index-eng.php).

Qian Z, Lin HM, Chinchilli VM, Lehman E, Duan Y, Craig TJ, Wilson WE, Liao D, Lazarus SC, ad Bascom R. 2009a. Interaction of ambient air pollution with asthma medication on exhaled nitric oxide among asthmatics. Arch Enviro Occup Health 64:168–76.

Qian Z, Lin HM, Chinchilli VM, Lehman EB, Stewart WF, Shah N, Duan Y, Craig TJ, Wilson WE, Liao D, Lazarus SC,and Bascom R. 2009b. Associations between air pollution and peak expiratory flow among patients with persistent asthma. J Toxicol Environ Health A 72:39–46.

Qian Z, He Q, Lin HM, Kong L, Zhou D, Liang S, Zhu Z, Liao D, Liu W, Bentley CM, et al. 2010. Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): Association of daily mortality with ambient air pollution, and effect modification by extremely high temperature in Wuhan, China. Health Eff Inst Res Rep 154 Part 2:91–217.

Qin G and Meng Z. 2010. Expression of oncogenes and tumor suppressor genes in lungs of rats exposed to sulfur dioxide and benzo(a)pyrene. Inhal Toxicol 22:322–29.

Rajarathnam U, Sehgal M, Nairy S, Patnayak RC, Chhabra SK, Kilnani, Ragavan KV. 2011. Time-series study on air pollution and mortality in Delhi. Health Eff Inst Res Rep 157 (http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=623).

Ramadour M, Burel C, Lanteaume A, Vervloet D, Charpin D, Dutau H, Charpin D, Brisse F, and Vervloet D. 2000. Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants. Allergy 55:1163–69.

Rankin J, Chadwick T, Natarajan M, Howel D, Pearce MS, and Pless-Mulloli T. 2009. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. Environ Res 109:181–87.

Raulf-Heimsoth M, Hoffmeyer F, van Thriel C, Blaszkewicz M, Bünger J, and Brüning T. 2010. Assessment of low dose effects of acute sulphur dioxide exposure on the airways using non-invasive methods. Arch Toxicol 84;121–27.

Rich DQ, Kipen HM, Zhang J, Kamat L, Wilson AC, and Kostis JB. 2010. Triggering of transmural infarctions, but not nontransmural infarctions, by ambient fine particles. Environ Health Perspect 118:1229.

Riedel F, Kramer M, Scheibenbogen C, and Rieger CHL. 1988. Effects of SO_2 exposure on allergic sensitization in the guinea pig. J Allergy Clin Immunol. 82:527–34.

Roemer W, Hoek G, Brunekreef B, Haluszka J, Kalandidi A, and Pekkanen J. 1998. Daily variations in air pollution and respiratory health in a multicentre study: The PEACE project. Eur Respir J 12;1354–61.

Roest PAM, Van Iperen L, Vis S, Wisse LJ, Poelmann RE, Steegers-Theunissen RPM, Molin DGM, Eriksson UJ, and Gittenberger-De Groot AC. 2007. Exposure of neural crest cells to elevated glucose leads to congenital heart defects, an effect that can be prevented by N-acetylcysteine. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 79:231–35.

Routledge HC, Manney S, Harrison RM, Ayres JG, and Townend JN. 2006. Effect of inhaled sulphur dioxide and carbon particles on heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in human subjects. Heart 92:220–27.

Ruan A, Min H, Meng Z, and Lü Z. 2003. Protective effects of seabuckthorn seed oil on mouse injury induced by sulfur dioxide inhalation. Inhal Toxicol 15:1053–58.

Rückerl R, Greven S, Ljungman P, Aalto P, Antoniades C, Bellander T, Berglind N, Chrysohoou C, Forastiere F, and Jacquemin B. 2007. Air pollution and inflammation (interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen) in myocardial infarction survivors. Environ Health Perspect 115:1072.

Rusznak C, Devalia JL, and Davies RJ. 1996. Airway response of asthmatic subjects to inhaled allergen after exposure to pollutants. Thorax 51:1105–08.

Sagiv SK, Mendola P, Loomis D, Herring AH, Neas LM, Savitz DA, and Poole C. 2005. A time-series analysis of air pollution and preterm birth in Pennsylvania, 1997–2001. Environ Health Perspect 113:602–06.

Sahsuvaroglu T, Jerrett M, Sears MR, McConnell R, Finkelstein N, Arain A, Newbold B, and Burnett R. 2009. Spatial analysis of air pollution and childhood asthma in Hamilton, Canada: comparing exposure methods in sensitive subgroups. Environ Health 8:14.

Samet JM, Dominici F, Zeger SL, Schwartz J, and Dockery DW. 2000. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part I: Methods and methodologic issues. Health Eff Inst Res Rep 94-1:5–14.

Samoli E, Schwartz J, Analitis A, Petasakis Y, Wojtyniak B, Touloumi G, Spix C, Balducci F, Medina S, Rossi G, et al. 2003. Sensitivity analyses of regional differences in short-term effects of air pollution on daily mortality in APHEA cities. In: Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. Health Effects Institute (http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=21).

Samoli E, Nastos P, Paliatsos A, Katsouyanni K, and Priftis K. 2011. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: Evidence of association and effect modification. Environ Res 111:418–24.

Santos UP, Terra-Filho M, Lin CA, Pereira LAA, Vieira TCB, Saldiva PHN, and Braga ALF. 2008. Cardiac arrhythmia emergency room visits and environmental air pollution in Sao Paulo, Brazil. J Epidemiol Community Health 62:267–72.

Sarnat JA, Koutrakis P, and Suh HH. 2000. Assessing the relationship between personal particulate and gaseous exposures of senior citizens living in Baltimore, MD. J Air Waste Manag Assoc 50:1184–98.

Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, and Suh HH. 2001. Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? Environ Health Perspect 109:1053–61.

Sarnat JA, Brown KW, Schwartz J, Coull BA, and Koutrakis P. 2005. Ambient gas concentrations and personal particulate matter exposures: Implications for studying the health effects of particles. Epidemiology 16:385–95.

Sarnat SE, Coull BA, Schwartz J, Gold DR, and Suh HH. 2006. Factors affecting the association between ambient concentrations and personal exposures to particles and gases. Environ Health Perspect 114:649–54.

Scanlon PD, Seltzer J, and Ingram Jr RH. 1987. Chronic exposure to sulfur dioxide. Physiologic and histologic evaluation of dogs exposed to 50 or 15 ppm. Am Rev Respir Dis 135:831–39.

Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, Slaughter JC, Koenig JQ, and Shapiro GG. 2006. Ambient air pollution and asthma exacerbations in children: An eight-city analysis. Am J Epidemiol 164:505–17.

Schwab JJ, Spicer JB, and Demerjian KL. 2009. Ozone, trace gas, and particulate matter measurements at a rural site in southwestern New York State: 1995–2005. J Air Waste Manag Assoc 59:293–309.

Schwartz J, Dockery DW, Neas LM, Wypij D, Ware JH, Spengler JD, Koutrakis P, Speizer FE, and Ferris Jr. BG. 1994. Acute effects of summer air pollution on respiratory symptom reporting in children. Am J Respir Crit Care Med 150:1234–42.

Schwartz PJ. 2011. Vagal stimulation for heart diseases: From animals to men— an example of translational cardiology. Circ J 75:20–27.

Schwartz PJ and De Ferrari GM. 2011. Sympathetic-parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. Heart Fail Rev 16:101–07.

Segala C, Poizeau D, Mesbah M, Willems S, and Maidenberg M. 2008. Winter air pollution and infant bronchiolitis in Paris. Environ Res 106:96–100.

Shah PS and Balkhair T. 2011. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. Environ Int 37:498–516.

Shapiro R. 1977. Genetic effects of bisulfite (sulfur dioxide). Mutat Res 39:149–75.

Sheppard D, Saisho A, Nadel JA, and Boushey HA. 1981. Exercise increases sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. Am Rev Respir Di. 123:486–91.

Shima M. 2007. Air pollution and serum C-reactive protein concentration in children. J Epidemiol 17:169–76.

Silverman F, Corey P, and Mintz S. 1982. A study of effects of ambient urban air pollution using personal samplers: a preliminary report. Environ Int 8:311–16.

Silverman RA, Ito K, Freese J, Kaufman BJ, De Claro D, Braun J, and Prezant DJ. 2010. Association of ambient fine particles with out-of-hospital cardiac arrests in New York City. Am J Epidemiol 172:917–23.

Smith LG, Busch RH, Buschbom RL, Cannon WC, Loscutoff SM, and Morris JE. 1989. Effects of sulfur dioxide or ammonium sulfate exposure, alone or combined, for 4 or 8 months on normal and elastase-impaired rats. Environ Res 49:60–78.

Son JY, Cho YS, and Lee JT. 2008. Effects of air pollution on postneonatal infant mortality among firstborn infants in Seoul, Korea: case-crossover and time-series analyses. Arch Environ. Occup Health 63:108–13.

Son J, Bell ML, and Lee J. 2010. Individual exposure to air pollution and lung function in Korea: spatial analysis using multiple exposure approaches. Environ Res 110:739–49.

Stanković A, Nikić D, Nikolić M, and Bogdanović D. 2007. Short-term effects of air pollution on cardiovascular mortality in elderly in Niš, Serbia. Cent Eur J Public Health 15:95–98.

Statistics Canada (2011). Canadian Census Data, 2011. (http://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/index-eng.cfm).

Steinvil A, Fireman E, Kordova-Biezuner L, Cohen M, Shapira I, Berliner S, and Rogowski O. 2009. Environmental air pollution has decremental effects on pulmonary function test parameters up to one week after exposure. Am J Med Sci 338:273.

Stieb DM, Szyszkowicz M, Rowe BH, and Leech JA. 2009. Air pollution and emergency department visits for cardiac and respiratory conditions: a multi-city time-series analysis. Environ Health 8:25.

Strickland MJ, Klein M, Correa A, Reller MD, Mahle WT, Riehle-Colarusso TJ, Botto LD, Flanders WD, Mulholland JA, Siffel C, Marcus M, and Tolbert PE. 2009. Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986-2003. Am J Epidem 169:1004-1014.

Studnicka M, Hackl E, Pischinger J, Fangmeyer C, Haschke N, Kühr J, Urbanek R, Neumann M, and Frischer T. 1997. Traffic-related NO_2 and the prevalence of asthma and respiratory symptoms in seven year olds. Eur Respir J 10:2275–78.

Szyszkowicz M. 2008. Ambient air pollution and daily emergency department visits for ischemic stroke in Edmonton, Canada. Int J Occup Med Environ Health 21:295–300.

Thompson AMS, Zanobetti A, Silverman F, Schwartz J, Coull B, Urch B, Speck M, Brook JR, Manno M, and Gold DR. 2010. Baseline repeated measures from controlled human exposure studies: associations between ambient air pollution exposure and the systemic inflammatory biomarkers IL-6 and fibrinogen. Environ Health Perspect 118:120.

Tramuto F, Cusimano R, Cerame G, Vultaggio M, Calamusa G, Maida CM, and Vitale F. 2011. Urban air pollution and emergency room admissions for respiratory symptoms: a case-crossover study in Palermo, Italy. Environ Health 10:31.

Trenga CA, Koenig JQ, and Williams PV. 1999. Sulphur dioxide sensitivity and plasma antioxidants in adult subjects with asthma. Occup Environ Med 56:544–47.

Trout L, Corboz MR, and Ballard ST. 2001. Mechanism of substance P-induced liquid secretion across bronchial epithelium. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281:L639–45.

Tümpel S, Maconochie M, Wiedemann LM, and Krumlauf R. 2002. Conservation and diversity in the cis-regulatory networks that integrate information controlling expression of *HoxA2* in hindbrain and cranial neural crest cells in vertebrates. Dev Biol 246:45–56.

Tunnicliffe W, Hilton M, Harrison R, and Ayres J. 2001. The effect of sulphur dioxide exposure on indices of heart rate variability in normal and asthmatic adults. Eur Respir J 17:604–08.

UK Department of Health. 1992. Sulphur dioxide, acid aerosols and particulates. Second report of the Advisory Group on the medical aspects of air pollution episodes (http://www.comeap.org.uk/images/stories/Documents/Mappe/mappe%20so2%20report.pdf).

US EPA. 1994. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry. (http://hero.epa.gov/index.cfm?action= search.view&reference_id=6488).

US EPA. 2004. Air Quality Criteria for Particulate Matter (Final Report, Oct 2004). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA 600/P-99/002aF-bF, 2004.2011.

US EPA. 2008. Integrated Science Assessment for Sulphur Oxides - Health Criteria. (http://www.epa.gov/ncea/isa/).

US EPA. 2010. Primary National Ambient Air Quality Standard for Sulfur Dioxide; Final rule. Federal Register , Part II

US EPA. 2012. Integrated Science Assessment of Ozone and Related Photochemical Oxidants. (http://www.epa.gov/ncea/isa/).

US FDA. 2000. Redbook 2000. Chapter IV, C.1.d Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. In Redbook 2000, (United States: US FDA) pp. Section 1: Introduction.

van der Zee SC, Hoek G, Boezen HM, Schouten JP, Van Wijnen JH, and Brunekreef B. 1999. Acute effects of urban air pollution on respiratory health of children with and without chronic respiratory symptoms. Occup Environ Med 56:802–12.

van der Zee SC, Hoek G, Boezen MH, Schouten JP, Van Wijnen JH, and Brunekreef B. 2000. Acute effects of air pollution on respiratory health of 50-70 yr old adults. Eur Respir J 15:700–09.

van Thriel C, Schäper M., Kleinbeck S, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Nies E, Raulf-Heimsoth M, and Brüning T. 2010. Sensory and pulmonary effects of acute exposure to sulfur dioxide (SO_2). Toxicol Lett 196:42–50.

Vichit-Vadakan N, Vajanapoom N, Ostro B, and HEI Health Review Committee. 2010. Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): Estimating the effects of air pollution on mortality in Bangkok, Thailand. Health Eff Inst Res Rep 154 Part 3: (http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=348).

Villeneuve PJ, Doiron M-S, Stieb D, Dales R, Burnett RT, and Dugandzic R. 2006. Is outdoor air pollution associated with physician visits for allergic rhinitis among the elderly in Toronto, Canada? Allergy 61:750–58.

Villeneuve PJ, Chen L, Rowe BH, and Coates F. 2007. Outdoor air pollution and emergency department visits for asthma among children and adults: a case-crossover study in northern Alberta, Canada. Environ Health Res 6:40–55.

Voltolini C, Battersby S, Etherington SL, Petraglia F, Norman JE, and Jabbour HN. 2012. A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor. Endocrinology 153:395–403.

Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, and Nieuwenhuijsen M. 2011. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect 119:598–606.

Wagner U, Staats P, Fehmann H-C, Fischer A, Welte T, and Groneberg DA. 2006. Analysis of airway secretions in a model of sulfur dioxide induced chlronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Occup Med Toxicol 1:12–22.

Wang C. 2005. Inhaled Particles: Interface Science and Technology (Burlington: Academic Press).

Wang X, Ding H, Ryan L, and Xu X. 1997. Association between air pollution and low birth weight: a community-based study. Environ Health Perspect 105:514–20.

Wang X-B, Jin H-F, Tang C-S, and Du J-B. 2011. The biological effect of endogenous sulfur dioxide in the cardiovascular system. Eur J Pharmacol 670:1–6.

Wang XY, Hu W, and Tong S. 2009. Long-term exposure to gaseous air pollutants and cardio-respiratory mortality in Brisbane, Australia. Geospat Health 3:257–63.

Weisser-Thomas J, Piacentino III V, Gaughan JP, Margulies K, and Houser SR. 2003. Calcium entry via Na/Ca exchange during the action potential directly contributes to contraction of failing human ventricular myocytes. Cardiovasc Res 57:974–85.

Wellenius GA, Yeh GY, Coull BA, Suh HH, Phillips RS, and Mittleman MA. 2007. Effects of ambient air pollution on functional status in patients with chronic congestive heart failure: a repeated-measures study. Environ Health 6:26.

Wheeler AJ, Smith-Doiron M, Xu X, Gilbert NL, and Brook JR. 2008. Intra-urban variability of air pollution in Windsor, Ontario—Measurement and modeling for human exposure assessment. Environ Res 106:7–16.

Whitehead GS, Walker JKL, Berman KG, Foster WM, and Schwartz DA. 2003. Allergen-induced airway disease is mouse strain dependent. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285:L32–42.

WHO. 2005. Air Quality Guidelines Global Update. (http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_aqg/en/index.html).

WHO INCHEM. Sulfur Dioxide and Sulfites (WHO Food Additives Series 21). 2011. (http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je15.htm).

Wilson AM, Wake CP, Kelly T, and Salloway JC. 2005. Air pollution, weather, and respiratory emergency room visits in two northern New England cities: an ecological time-series study. Environ Res 97:312–21.

Wiwatanadate P and Trakultivakorn M. 2010. Air pollution-related peak expiratory flow rates among asthmatic children in Chiang Mai, Thailand. Inhal Toxicol 22:301–08.

Wiwatanadate P and Liwsrisakun C. 2011. Acute effects of air pollution on peak expiratory flow rates and symptoms among asthmatic patients in Chiang Mai, Thailand. Int J Hyg Environ Health 214:246–50.

Wolff RK, Griffith WC, Henderson RF, Hahn FF, Harkema JR, Rebar AH, Eidson AF, and McClellan RO. 1989. Effects of repeated inhalation exposures to 1-nitropyrenel, benzo[a]pyrene, Ga_2O_3 particles, and SO_2 alone and in combinations on particle clearance, bronchoalveolar lavage fluid composition, and histopathology. J Toxicol Environ Health 27:123–38.

Wong C-M, Ou C-Q, Chan K-P, Chau Y-K, Thach T-Q, Yang L, Chung RY-N, Thomas, GN, Peiris JSM, Wong T-W, Hedley AJ, and Lam T-H 2008a. The effects of air pollution on mortality in socially deprived urban areas in Hong Kong, China. Environ Health Perspect 116:1189–94.

Wong C-M, Vichit-Vadakan N, Kan H, Qian Z, Vajanapoom N, Ostro B, Wong CM, Thach T-Q, Chau PYK, Chan K-P, et al. 2008b. A multicity study of short-term effects of air pollution on mortality. Environ Health Perspect 116:1195–1202.

Wong C-M, Thach TQ, Chau PYK, Chan EK, Chung RY-N, Ou C-Q, Yang L, Peiris JS, Thomas GN, Lam T-H, Wong T-W, and Hedley, AJ. 2010a. Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): Interaction between air pollution and respiratory viruses: time-series study of daily mortality and hospital admissions in Hong Kong. Health Eff Inst Res Rep 154 Part 4:283–362.

Wong C-M, Vichit-Vadakan N, Vajanapoom N, Ostro B, Thach T-Q, Chau PYK, Chan EK, Chung RY-N, Ou C-Q, Yang L, et al. 2010b. Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): a combined analysis of four studies of air pollution and mortality. Health Eff Inst Res Rep 154 Part 5:377–418.

Wood AM, Harrison RM, Semple S, Ayres JG, and Stockley RA. 2010. Outdoor air pollution is associated with rapid decline of lung function in α-1-antitrypsin deficiency. Occup Environ Med 67:556–61.

Woodruff TJ, Darrow LA, and Parker JD. 2008. Air pollution and postneonatal infant mortality in the United States, 1999–2002. Environ Health Perspect 116:110–15.

World Health Organization. 2006. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global Update 2005. Summary of Risk Assessment. (http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_aqg/en/).

Xie J, Fan R, and Meng Z. 2007. Protein oxidation and DNA-protein crosslink induced by sulfur dioxide in lungs, livers, and hearts from mice. Inhal Toxicol 19:759–65.

Xie J, Li R, Fan R, and Meng Z. 2009. Effects of sulfur dioxide on expressions of p53, bax and bcl-2 in lungs of asthmatic rats. Inhal Toxicol 21:952–57.

Xu X, Ding H, and Wang X. 1995. Acute effects of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery: a community-based cohort study. Arch Environ Health 50:407–15.

Yang C-Y. 2008. Air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in a subtropical city: Taipei, Taiwan. J Toxicol Environ Health A 71:1085–90.

Yang C-Y, Tseng Y-T, and Chang C-C. 2003. Effects of air pollution on birth weight among children born between 1995 and 1997 in Kaohsiung, Taiwan. J Toxicol Environ Health A 66:807–16.

Yang C-Y, Chen C-C, Chen C-Y, and Duo H-W. 2007. Air pollution and hospital admissions for asthma in a subtropical city: Taipei, Taiwan. J Toxicol Environ Health A 70:111–17.

Yeh KW, Chang CJ, and Huang JL. 2011. The association of seasonal variations of asthma hospitalization with air pollution among children in Taiwan. Asian Pac J Allergy Immunol 29:34–41.

Yun Y, Hou L, and Sang N. 2011. SO_2 inhalation modulates the expression of pro-inflammatory and pro-apoptotic genes in rat heart and lung. J Hazard Mater 185:482–88.

Zhang P, Dong G, Sun B, Zhang L, Chen X, Ma N, Yu F, Guo H, Huang H, Lee YL, Tang N, and Chen J. 2011. Long-term exposure to ambient air pollution and mortality due to cardiovascular disease and cerebrovascular disease in Shenyang, China. PLoS ONE 6:10.1371/journal.pone.0020827.

Zhang Q and Meng Z. 2012. The negative inotropic effects of gaseous sulfur dioxide and its derivatives in the isolated perfused rat heart. Environ Toxicol 27:175–84.

Zhu W, and Gilmour MI. 2009. Comparison of allergic lung disease in three mouse strains after systemic or mucosal sensitization with ovalbumin antigen. Immunogenetics 61:199–207.

Ziemann C, Hansen T, Pohlmann G, Farrar D, Pohlenz-Michel C, Tillmann T, and Mangelsdorf I. 2010. Genotoxicity testing of sulfur dioxide (SO_2) in a mouse bone marrow micronucleus test complemented with hematological endpoints. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen 697:38–46.

Annexe A : Modèle canadien d'exposition personnelle à la pollution atmosphérique (CAPEM)

Santé Canada a mis au point le modèle canadien d'exposition personnelle à la pollution atmosphérique afin de déterminer l'exposition canadienne aux produits chimiques dans le cadre de différents scénarios d'exposition aux combustibles. Le modèle peut s'appliquer à d'autres scénarios, y compris l'exposition aux contaminants atmosphériques tels que le SO_2. Le modèle utilisé dans la présente évaluation a été mis à jour en 2010 par Golder Associates et correspond au modèle CAPEM2.

A.1 Structure du modèle

Le modèle CAPEM2 est conçu pour quantifier une série d'expositions à des produits chimiques probables que les résidents canadiens pourraient recevoir par l'inhalation de l'air ambiant et de l'air d'un microenvironnement défini. Le modèle utilise des données sur la concentration de produits chimiques dans un microenvironnement en association avec des données sur la répartition des activités en fonction du temps selon l'âge, et applique les taux d'inhalation et les poids corporels appropriés afin d'élaborer les répartitions d'expositions potentielles au moyen d'une série de méthodes de calcul. Les profils d'activité en fonction du temps sont primordiaux pour estimer les expositions potentielles aux produits chimiques dans l'air, étant donné que la concentration d'un produit chimique dans l'air peut fortement dépendre de l'endroit, ce qui fait que l'exposition est étroitement liée au temps passé dans divers lieux. De plus, le niveau d'activité physique dans un environnement particulier déterminera le taux d'inhalation. Il représente donc un facteur important dans l'estimation d'expositions potentielles.

Les groupes de récepteurs, les profils d'activité en fonction du temps, les taux d'inhalation, les répartitions de poids corporel et les équations d'exposition utilisés dans le modèle CAPEM2 pour estimer l'exposition potentielle sont décrits ci-dessous.

Le modèle CAPEM2 utilise une approche probabiliste pour estimer les expositions par inhalation. Avec chaque itération du modèle, le modèle CAPEM2 définit ce qui suit : les microenvironnements rencontrés à une date donnée, le temps (min/j) passé dans ces microenvironnements, le niveau d'activité du récepteur au sein de chaque microenvironnement et les taux d'inhalation connexes, ainsi que le poids corporel du récepteur. À l'aide de ces données, le modèle CAPEM2 estime l'exposition provenant du temps passé dans les microenvironnements rencontrés chaque jour. Afin de déterminer l'exposition quotidienne par inhalation de chaque groupe de récepteurs, le modèle CAPEM2 ajoute les expositions provenant de chaque microenvironnement rencontré pendant ce jour.

L'équation générale décrivant le modèle est la suivante :

$$\text{Dose journalière d'exposition (mg/kg/j)} = \Sigma AC_i \times IHR_i \times ET_i \times FC \times 1/P.C. \qquad (1)$$

où

AC_i = concentration atmosphérique de vapeurs chimiques dans le microenvironnement i ($\mu g/m^3$)

IHR = taux d'inhalation propre au niveau d'activité dans le microenvironnement i (L/min)

ET_i = temps passé dans le microenvironnement i (min/j)

FC = facteur de conversion (mg/μg)

$P.C.$ = poids corporel (kg)

Le modèle CAPEM2 a été élaboré dans un environnement Monte Carlo en utilisant la version 4.5 de l'application @Risk.

A.1.1 Groupes de récepteurs

Le modèle CAPEM2 a été conçu pour estimer l'exposition potentielle aux produits chimiques provenant en particulier d'utilisations de carburant pour automobiles, bien qu'il puisse être utilisé pour d'autres scénarios d'exposition par inhalation. Les récepteurs potentiels comprennent tous les groupes d'âge et sexes. Les récepteurs masculins et féminins évalués à l'aide du modèle CAPEM2 englobent les groupes d'âge suivants : 0 à 0,5 an; 0,5 à 4 ans; 5 à 11 ans, 12 à 19 ans, 20 à 59 ans et 65 ans et plus. Les données d'entrée sont conçues pour être représentatives des deux sexes. Par conséquent, les données de sortie peuvent s'appliquer aux hommes et aux femmes.

A.1.2 Profils d'activité en fonction du temps

Le modèle CAPEM2 évalue les expositions propres à un groupe d'âge aux produits chimiques dans l'air dans les microenvironnements suivants : à l'intérieur d'une maison, sous la douche, à l'intérieur (hors du domicile), à l'extérieur, dans un véhicule, dans un garage à l'extérieur et sur un îlot de pompes d'une station-service. Aux fins de la présente évaluation, seules les catégories suivantes ont été prises en considération :

- À l'intérieur d'une maison
- À l'intérieur (hors du domicile)
- À l'extérieur
- Dans un véhicule

Le modèle CAPEM2 utilise des répartitions probabilistes de données sur l'activité en fonction du temps selon l'âge concernant six groupes d'âge qui ont été calculées à partir de données d'enquêtes sur la population recueillies par Santé Canada et signalées dans l'enquête intitulée *It's About Time: Enquête sur les profils d'activité humaine au Canada* (Leech *et al.*, 2002). La base de données des activités en fonction du temps utilisée comprenait des données pondérées en fonction de la population de quatre villes canadiennes (Edmonton, Toronto, St. John's et Vancouver) pour l'hiver et l'été.

Les groupes d'âge évalués par Santé Canada dans les enquêtes sur la population correspondaient à ceux inclus dans le modèle CAPEM2. Pour chaque groupe d'âge, l'enquête fournissait des renseignements concernant le temps passé par les répondants dans chaque microenvironnement à des niveaux d'activité précis. La plage de temps était comprise entre 0 et 1440 min/j. Le temps passé dans un microenvironnement durant chaque itération du modèle CAPEM2 était calculé en incluant dans l'échantillon de l'enquête une fonction de répartition de probabilité cumulative à l'aide du programme de la version 4.5 de l'application @Risk.

Les profils d'activité peuvent varier selon le sexe. Cela pourrait entraîner différentes expositions aux polluants environnementaux. La taille de l'échantillon dans l'enquête sur l'activité en fonction du temps n'ayant pas été suffisante pour déterminer précisément l'activité en fonction du temps propre au sexe de certains groupes d'âge, les données de sortie du modèle CAPEM2 ne sont pas liées au sexe.

A.1.3 Taux d'inhalation

Les niveaux d'activité déterminent les taux d'inhalation liés à l'âge utilisés dans le modèle d'exposition. Par définition, le niveau d'activité relatif au temps passé sous la douche, dans un garage à l'extérieur et à l'extérieur, sur un îlot de pompes d'une station-service est jugé faible. De même, la conduite d'un véhicule est prédéterminée comme une activité très faible. En ce qui concerne les autres microenvironnements (à l'intérieur d'une maison, à l'intérieur [hors du domicile] et à l'extérieur), *l'Enquête sur les profils d'activité humaine au Canada* a fourni des renseignements concernant divers niveaux d'activité. Le tableau A.1 résume les niveaux d'activité concernant lesquels des données d'enquête sont fournies et le microenvironnement auquel ces activités sont associées.

Tableau A.1 : Résumé des niveaux d'activité selon l'environnement

Environnement	Niveaux d'activité possibles
À l'intérieur d'une maison	**Repos, très faible, faible, faible à modéré, élevé**
À l'intérieur (hors du domicile)	**Repos, très faible, faible, faible à modéré, élevé**
À l'extérieur	**Repos, très faible, faible, faible à modéré, élevé**
Sous la douche	**Faible**
Garage à l'extérieur	**Faible**
Extérieur – Îlot de pompes d'une station-service	**Faible**
Dans un véhicule	**Très faible**

Le modèle CAPEM2 utilise une répartition de taux d'inhalation qui correspondent aux niveaux d'activité présentés dans le tableau A.1. Le tableau A.2 résume les répartitions utilisées pour définir les taux d'inhalation en fonction du niveau d'activité.

Tableau A.2 : Résumé des taux d'inhalation liés à l'âge et à l'activité

		Taux d'inhalation lié à l'activité (L/min)					
		Âge du groupe de récepteurs (en années)					
		0 à 0,5	**0,5 à 4**	**5 à 11**	**12 à 19**	**20 à 59**	**≥ 60**
		Type de distribution					
Niveau d'activité	**Statistique de distribution**	**Normale**	**log-normale**	**log-normale**	**log-normale**	**log-normale**	**log-normale**
Repos	Moyenne	1,05	3,8	6,6	7,4	7,5	7.2
	ET*	0,42	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3
Très faible	Moyenne	2,05	6.0	10.2	10,8	10,9	10,0
	ET	0,82	1,5	1,3	1,3	1,4	1,3
Faible	Moyenne	2,05	8,0	13,7	15,1	14,0	14,2
	ET	0,82	1,6	1,3	1,3	1,3	1,3
Faible à modéré	Moyenne	3,44	14,9	16,1	20,6	26,0	26,8
	ET	1,38	1,4	1,3	1,2	1,2	1,2
Élevé	Moyenne		22,8	37,4	46,9	44,5	54,3
	ET		5,4	8,9	7,4	9,7	9,2

*écart-type

A.1.4 Distributions du poids corporel

Les distributions du poids corporel liées selon l'âge utilisées dans le modèle CAPEM2 provenaient du document de Santé Canada intitulé *Exposure Factors for Assessing Total Daily Intake of Priority Substances by the General Population of Canada*. Un résumé de ces distributions du poids corporel selon l'âge figure dans le tableau A3.

Tableau A.3 : Résumé des distributions du poids corporel

	Poids corporel (kg)			
Âge (en années)	**Type de distribution**	**Intrants de distribution**	**Valeurs des intrants**	**Écart-type (ET)**
0 à 0,5	log-normale	Moyenne, ET	7,7	1,4
0,5 à 4	log-normale	Moyenne, ET	15,4	1,4
5 à 11	log-normale	Moyenne, ET	30,6	1,5
12 à 19	log-normale	Moyenne, ET	59,1	1,2
20 à 59	log-normale	Moyenne, ET	69,5	1,2
≥ 60	log-normale	Moyenne, ET	70,3	1,2

A.1.5 Concentrations de substances chimiques

L'exposition aux produits chimiques est liée à la concentration de substances chimiques dans le milieu étudié et le taux d'absorption de ce milieu. Bien que le modèle CAPEM2 puisse évaluer des expositions dans l'air et l'eau, seule l'exposition potentielle par inhalation a été examinée dans cette étude. Le modèle CAPEM2 n'utilise actuellement que des estimations ponctuelles (déterministes) des concentrations de substances chimiques. Les versions futures pourraient inclure les distributions de substances chimiques dans le milieu.

A.2 Étapes du modèle CAPEM2

Le modèle CAPEM2 applique un nombre défini par l'utilisateur d'itérations et, avec chaque itération, les durées d'exposition, les taux d'inhalation, les poids corporels et les taux d'ingestion d'eau sont choisis de façon aléatoire à partir de la distribution d'intrants possibles. La première étape d'exécution du modèle consiste à définir le nombre d'itérations pour l'exécution du modèle et à saisir la concentration de substances chimiques de chaque milieu. Puis le modèle détermine les activités à effectuer dans une itération donnée, en se fondant sur la fraction de répondants de l'enquête qui ont participé à une activité particulière. La durée et le niveau d'activité des activités effectuées sont sélectionnés à l'aide de données sur l'activité en fonction du temps provenant de l'Enquête sur les profils d'activité humaine au Canada (EPAHC). Pour chaque niveau d'activité, un taux d'inhalation est choisi à l'aide des données résumées dans le tableau A2.

Les profils d'activité en fonction du temps disponibles n'étant pas liés entre eux, le modèle peut sélectionner des durées d'activité en fonction du temps qui représentent, au total, plus ou moins, une journée entière (1440 minutes). Pour compenser cela, le modèle utilise une fonction de mise à l'échelle linéaire afin de réduire ou d'augmenter les durées d'activité. La durée totale de toutes les activités représente donc 1440 min/j. Cette étape particulière de mise à l'échelle n'apparaît pas à la figure A1, mais elle survient dans chaque itération du modèle.

Une fois que les activités, les niveaux d'activité et les taux d'inhalation ont été sélectionnés, le modèle choisit un poids corporel correspondant à l'âge. Les données sélectionnées par le modèle sont utilisées en tant qu'intrants dans l'équation pour calculer une exposition propre à une substance chimique pour la voie d'exposition par l'atmosphère. Le modèle sélectionne ensuite un taux de consommation d'eau quotidienne correspondant à l'âge et, à l'aide de ces données, conjointement avec le poids corporel, il calcule une exposition propre à une substance chimique pour la voie d'exposition par ingestion. (Il convient de noter que la consommation d'eau potable n'a pas été prise en considération dans le cadre de ce projet.) Enfin, les expositions par inhalation et ingestion sont ajoutées pour produire une exposition générale propre à une substance chimique pour cette itération. Le modèle calcule une nouvelle série d'expositions potentielles pour chaque itération afin de produire une distribution d'expositions potentielles aux substances chimiques pour chaque groupe d'âge, puis il crée des feuilles de calcul d'extrants sous Microsoft Excel qui résument les résultats de l'analyse des expositions.

A.3 Quantification de l'exposition pondérée en fonction du temps

L'exposition pondérée en fonction du temps est une expression des niveaux relatifs quotidiens auxquels une personne serait exposée. Elle représente la moyenne sur 24 h de la concentration d'un composé dans un microenvironnement particulier multipliée par le temps passé dans ce microenvironnement particulier (équation [2]). La somme du temps passé dans les différents microenvironnements doit correspondre à 1440 minutes (24 h).

L'équation générale est la suivante :

Exposition pondérée en fonction du temps =

$(C\ ME_x \times TA\ ME_x) + (C\ MEy \times TA\ MEy)$ …../1440 min (2)

où

$C\ ME_x$ = Concentration dans un microenvironnement x (µg/m^3)
$TA\ ME_x$ = Temps passé dans un microenvironnement x (min/j)

Annexe B : Tableaux

Tableau B.1 : Concentrations dans l'air ambiant et dans l'air extérieur + de SO_2

Référence	Description de l'étude	Saison	Concentrations moyennes (ppb)*	Résumé des résultats/remarques
(Leaderer et al., 1999)	Virginie et Connecticut (États-Unis). Août 1994 à janvier 1998. Décomposeur en verre à structure en nid d'abeille/échantillonneur accueillant une cartouche filtrante conçus à l'université Harvard utilisés. Les mesures ont été prises pendant une durée de 24 h. Des échantillons dans l'air intérieur, extérieur et ambiant ont été recueillis à partir de 281 domiciles de familles non-fumeurs avec ou sans appareils de chauffage au kérosène.	Hiver (mois compris comme des mois d'hiver non signalés)	À l'extérieur du domicile : 4 ± 2,15	Les concentrations à l'intérieur sont présentées aux fins de comparaison. Les concentrations mesurées à l'extérieur étaient supérieures à celles mesurées à l'intérieur pendant l'hiver, dans les domiciles sans appareil de chauffage au kérosène. Les concentrations mesurées à l'extérieur étaient supérieures à celles mesurées à l'intérieur durant l'été. Les concentrations ambiantes et à l'extérieur étaient similaires pendant l'été.
		Été (mois compris comme des mois d'été non signalés)	À l'extérieur du domicile : 1,3 ± 1,7 Concentrations ambiantes (site régional) : 1,2 ± 0,6	
(Chen et al., 2001)	Fort Meade (Maryland). Juin 1999 à juillet 2000. Emploi d'un Instrument par fluorescence UV pulsée d'utilisation commerciale modifié. Des mesures sur 24 h ont été prises relativement à quatre périodes intensives. Les variations saisonnières des concentrations mesurées à l'extérieur ont été étudiées dans une zone fortement peuplée et industrialisée. Des mesures ont été prises sur un site, dans un vaste champ ouvert, à 2 km de la grande autoroute la plus proche.	Automne 1999 (octobre)	2,7 ± 2,2	Les concentrations de SO_2 les plus élevées ont été observées vers midi. En outre, pendant la période de l'étude, les concentrations de SO_2 les plus importantes sont survenues durant l'hiver**.**
		Hiver 2000 (janvier)	4,3 ± 2,3	
		Printemps 2000 (avril)	2,7 ± 1,8	
		Été 2000 (juillet)	3,4 ± 2,9	
(Environment Canada, 2001)	Canada (différentes villes) 2000. Données concernant un grande nombre de villes dans l'ensemble du pays obtenues auprès d'Environnement Canada.	Toutes les saisons	Fourchette médiane (moyenne sur 24 h) : 0 à 10	**Données obtenues auprès du Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique.**

Référence	Description de l'étude	Saison	Concentrations moyennes (ppb)*	Résumé des résultats/remarques
(Campbell et al., 2005)	Sequoia National Park (Californie). 1999. Décomposeur à structure en nid d'abeille/échantillonneur de pollution atmosphérique accueillant une cartouche filtrante. Des mesures ont été prises pendant deux longues périodes de 24 h, chaque mois. Des mesures ont été prises sur cinq sites dans le parc.	Été (mai, juin, juillet, août, septembre, octobre, novembre)	Fourchette médiane : 0,23 à 0,5 (0,6 à 1,3 µg/m^3)	Les concentrations de SO_2 dans le parc étaient faibles et elles diminuaient de manière significative à mesure que l'altitude et la distance par rapport à la zone de la source de pollution augmentaient. Les concentrations de SO_2 étaient beaucoup plus faibles à la fin du mois de septembre.
(Campbell et al., 2005)	Toronto (Ontario). 1997 à 2000. Stations de surveillance fixes. Moyennes horaires en fonction de la saison et des niveaux de l'indice de la qualité de l'air (IQA). Les données horaires existantes sur la pollution ont été obtenues auprès de quatre sites de surveillance du RNSPA gérés par le ministère de l'Environnement.	Hiver (décembre, janvier, février)	5,5 ± 0,5	La différence entre les concentrations mesurées en hiver et en été était importante ($p < 0,0001$). Les concentrations de SO_2 ont atteint leur plus haut niveau juste après la mi-journée.
		Été (juin, juillet, août)	4,2 ± 0,7	
(Wheeler et al., 2008)	Windsor (Ontario). 2004. Badges à diffusion passive 3M utilisés. Les mesures ont été recueillies durant les quatre saisons pendant des périodes intégrées de deux semaines. Cinquante-quatre échantillonneurs ont été fixés dans l'ensemble de la ville, sur des lampadaires.	Hiver (février)	6,9 ± 1,9	Les concentrations de SO_2 étaient généralement plus importantes en hiver que durant les autres saisons. Des corrélations importantes ($p < 0,0001$) entre des polluants, pour toutes les saisons, ont été observées. Les mesures pendant l'hiver semblent être les plus représentatives des concentrations annuelles et l'été semble être la saison la moins représentative. Les sites de surveillance se trouvaient dans des zones destinées à déterminer la variabilité spatiale et saisonnière des polluants atmosphériques.
		Printemps (mai)	4,8 ± 0,8	
		Été (août)	6,7 ± 1,3	
		Automne (octobre)	4 ± 0,8	

Référence	Description de l'étude	Saison	Concentrations moyennes (ppb)*	Résumé des résultats/remarques
(Brown et al., 2009)	Boston, MA. 1999 à 2000. Badges à diffusion passive et appareil de mesure fluorescent pulsé utilisés. Les mesures dans l'air ambiant ont été prises à partir d'une station fixe de surveillance de l'air ambiant située à la Harvard School of Public Health (Boston). Les concentrations ambiantes sur 24 h ont été mesurées. L'échantillonnage a été mené pendant sept jours consécutifs. Vingt-huit et trente-cinq mesures ont été effectuées pour l'hiver et l'été, respectivement, à partir de 15 maisons.	Hiver 1999 à 2000 (novembre, décembre, janvier)	Concentrations ambiantes : 11,3 ± 5,9	L'étude a examiné la relation entre les concentrations de SO_2 liées à l'exposition individuelle et dans l'air ambiant.
		Été 2000 (juin, juillet)	Concentrations ambiantes : 3,6 ± 1,1	
(Schwab et al., 2009)	New York (New York). 1995 à 2005. L'analyseur par fluorescence pulsée (modèle 43BS) de Thermo Environmental a été utilisé. Les données ont été recueillies sous forme de moyennes min/h. Les concentrations mesurées à l'extérieur ont été effectuées sur un site rural dans l'État de New York (Pinnacle State Park).	Toutes les saisons	Fourchette médiane : 0,8 à 6,8	Les concentrations ont été estimées à partir de la figure 3. Les concentrations moyennes de SO_2 les plus élevées ont été mesurées durant les mois d'hiver. Une diminution de la concentration de SO_2 a été observée entre 2000 et le début de l'année 2005.

* Les concentrations indiquées entre parenthèses représentent les unités d'origine dans lesquelles les concentrations ont été déclarées.

[+] Aux fins du présent tableau, les termes « concentration dans l'air ambiant » désignent une mesure prise à partir d'un appareil de mesure d'une station centrale fixe (p. ex., réseaux de surveillance) et les termes « concentration mesurée à l'extérieur » se rapportent à une mesure prise à l'extérieur (p. ex., à l'extérieur d'un domicile) qui pourrait être effectuée au moyen de diverses méthodes de mesure.