ÉVALUATION SCIENTIFIQUE CANADIENNE DES EFFETS SUR LA SANTÉ DES PARTICULES FINES ($PM_{2,5}$)

Santé Canada Health Canada

Canada

Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:
Canadian Health Science Assessment for Fine Particulate Matter ($PM_{2.5}$)

Pour obtenir plus d'information, 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-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2022

Date de publication : mars 2022

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.: H144-100/2022F-PDF
ISBN: 978-0-660-41743-1
Pub.: 210612

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE 1

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION 9
- 1.1. Contexte de la politique canadienne sur la qualité de l'air 9
- 1.2. Objectifs et critères d'inclusion 10
- 1.3. Contenu du rapport 11
- 1.4. Cadre du poids de la preuve pour la détermination de la causalité 11
- 1.5. Avantages et limites des études épidémiologiques environnementales 13
- 1.6. Avantages et limites des études expérimentales 14
- 1.7. Communication des résultats 15

CHAPITRE 2 : RÉSUMÉ ET POIDS DE LA PREUVE POUR LES EFFETS SUR LA SANTÉ ASSOCIÉS AUX $PM_{2,5}$ AMBIANTES 17
- 2.1. Mortalité toutes causes confondues 17
- 2.2. Effets cardiovasculaires et métaboliques 25
- 2.3. Effets respiratoires 43
- 2.4. Effets cancérogènes 53
- 2.5. Effets sur la reproduction et le développement 57
- 2.6. Effets neurologiques 63
- 2.7. Autres effets sur la santé 66

CHAPITRE 3 : SOUS-GROUPES DE POPULATION PRÉSENTANT UNE SENSIBILITÉ ACCRU 67
- 3.1. Facteurs de risque conférant une sensibilité : confiance élevée 68
- 3.2. Facteurs de risque conférant une sensibilité : confiance faible 72
- 3.3. Résumé 77

CHAPITRE 4 : FORME DE LA COURBE CONCENTRATION-RÉPONSE 78
- 4.1. Exposition à court terme 78
- 4.2. Exposition à long terme 80
- 4.3. Répercussions de la forme de la courbe concentration-réponse 82

CHAPITRE 5 : TOXICITÉ DES $PM_{2,5}$ EN FONCTION DE LEUR COMPOSITION ET DE LEUR SOURCE 83

CHAPITRE 6 : FACTEUR DE CONFUSION ET MODIFICATION DE L'EFFET PAR D'AUTRES POLLUANTS 85
- 6.1. Confusion 85
- 6.2. Modification de l'effet 86

CHAPITRE 7 : NOUVEAUX EFFETS SUR LA SANTÉ ET BESOINS EN MATIÈRE DE RECHERCHE 87
7.1. Nouveaux effets sur la santé 87
7.2. Besoins en matière de recherche 88

CHAPITRE 8 : CONCLUSIONS 91
8.1. Conclusions sur la solidité des données probantes et sur le lien de causalité 91

CHAPITRE 9 : RÉFÉRENCES 95

APPENDIX A 118

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACS	American Cancer Society
ADN	Acide désoxyribonucléique
APOE	Apolipoprotéine E
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messager
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CAC	Calcium dans les artères coronaires
CCME	Conseil canadien des ministres de l'Environnement
CEB	Cérébrovasculaire
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CNBSS	Étude nationale canadienne sur le dépistage du cancer du sein
CO	Monoxyde de carbone
CPI	Cardiopathie ischémique
CRP	Protéine C-réactive
CSERCan	Cohorte santé et environnement du recensement canadien
EIMC	Épaisseur intima-média carotidienne
ESCC	Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes
ESCS	Évaluation scientifique canadienne du smog
GSH	Glutathion
GSTM1	Glutathion S-transférase mu 1
H6CS	Harvard Six Cities Study
HDL	Lipoprotéine de haute densité
ICAM-1	Molécule d'adhésion intercellulaire de type 1
ICC	Insuffisance cardiaque congestive
IL-1ß	Interleukine-1ß
IL-6	Interleukine-6
IMC	Indice de masse corporelle
LDL	Lipoprotéine de basse densité
miARN	Micro-ARN
NCQAA	Normes canadiennes de qualité de l'air ambiant
NHS	Nurses' Health Study

NMD	Réactivité médiée par la nitroglycérine
NO_2	Dioxyde d'azote
NO_3^-	Nitrate
O_3	Ozone
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAC	Particule ambiante concentrée
PM	Matière particulaire
PM_{10}	PM de 10 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian
$PM_{10-2,5}$	PM grossières, PM dont le diamètre aérodynamique médian est compris entre 2,5 et 10 µm
$PM_{2,5}$	PM fines, PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian
SGQA	Système de gestion de la qualité de l'air
SO_2	Dioxyde de soufre
SO_4^{2-}	Sulfate
T1	Premier trimestre
T2	Deuxième trimestre
T3	Troisième trimestre
TNF-α	Facteur de nécrose tumorale-α
UFP	Particules ultrafines, PM dont le diamètre aérodynamique médian est inférieur à 0,1 µm
US EPA	Environmental Protection Agency des États-Unis
V_2O_5	Pentoxyde de vanadium
VCAM-1	Molécule d'adhésion cellulaire vasculaire de type 1
VLDL	Lipoprotéine de très basse densité
VDD	Vasodilatation débit-dépendante
VFC	Variabilité de la fréquence cardiaque

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1.1 : Poids de la preuve pour la détermination de la causalité – effets sur la santé* 12

TABLEAU 2.1 : Revue systématique avec méta-analyse de l'association entre les $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues 25

TABLEAU 8.1 : Conclusions antérieures et actualisées sur le lien de causalité entre les effets sur la santé et l'exposition à court et à long terme aux concentrations ambiantes de $PM_{2,5}$. 93

LISTE DES FIGURES

FIGURE 2.1 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par incrément normalisé (10 µg/m³ pendant 24 h) de la concentration de $PM_{2,5}$ dans l'air ambiant à court terme dans des modèles monopolluants dans le cadre d'études épidémiologiques 19

FIGURE 2.2 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant (sauf indication contraire) dans les études de cohorte canadiennes 21

FIGURE 2.3 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant (sauf indication contraire) dans la cohorte de l'American Cancer Society 22

FIGURE 2.4 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant dans la cohorte H6CS 23

FIGURE 2.5 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant d'autres études de cohortes américaines 24

FIGURE 2.6 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité cardiovasculaire par incrément normalisé (10 µg/m^3 pendant 24 h) de la concentration ambiante à court terme de 2,5 dans les modèles à un seul polluant d'études épidémiologiques 27

FIGURE 2.7 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour toutes les admissions à l'hôpital liées aux maladies cardiovasculaires par incrément normalisé (10 µg/m^3 pendant 24 h) de la concentration ambiante à court terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant d'études épidémiologiques 29

FIGURE 2.8 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m^3) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans le modèle à un seul polluant (sauf indication contraire) dans les études de cohorte 37

FIGURE 2.9 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité liée à des troubles respiratoires par incrément normalisé (10 µg/m^3 pendant 24 h) de la concentration ambiante à court terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant d'études épidémiologiques 45

FIGURE 2.10 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour l'ensemble des hospitalisations liées à des troubles respiratoires par incrément normalisé (10 µg/m^3 pendant 24 h) de la concentration ambiante à court terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant d'études épidémiologiques 47

FIGURE 2.11 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité par cancer du poumon par augmentation normalisée (10 µg/m^3 pendant 24 h) de la concentration de $PM_{2,5}$ dans les études épidémiologiques 55

FIGURE 4.1 : Formes linéaires et supralinéaires de la courbe entre les concentrations de $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé (morbidité ou mortalité). 79

SOMMAIRE

Les effets de la pollution atmosphérique sur la santé ont fait l'objet d'études approfondies et sont bien documentés dans la littérature scientifique évaluée par des pairs. Les organisations internationales et nationales, dont Santé Canada, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA), l'Union européenne et le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), s'accordent pour dire que la pollution atmosphérique, même à de faibles niveaux, a des effets néfastes sur la santé et peut entraîner une mortalité prématurée, une augmentation des hospitalisations, des symptômes respiratoires, des effets cardiovasculaires, etc.

Selon le projet 2019 sur la charge mondiale de morbidité, la pollution de l'air, en particulier les particules fines présentes dans l'air ambiant (particules fines extérieures) ($PM_{2,5}$), est l'une des principales causes environnementales de décès et de maladie dans le monde et au Canada (IHME, 2021). Bien que le Canada se classe parmi les pays où la qualité de l'air est la meilleure au monde, Santé Canada (2021) estime que 15 300 (42/100 000) décès prématurés par an au Canada sont liés à la pollution de l'air ambiant par les $PM_{2,5}$, le dioxyde d'azote (NO_2) et l'ozone troposphérique (O_3), dont 10 000 sont dus aux $PM_{2,5}$. En ce qui concerne les résultats annuels en matière de morbidité, le nombre de jours en présence de symptômes d'asthme est estimé à 1,72 million, tandis que le nombre de jours en présence de symptômes respiratoires aigus s'élève à 24,8 millions. L'évaluation économique totale des effets sur la santé attribuables à la pollution atmosphérique au Canada est de 120 milliards de dollars par an (en dollar canadien de 2016) (Santé Canada, 2021). Cela est vrai malgré le fait que les niveaux de pollution atmosphérique au Canada sont considérés comme faibles par rapport à ceux d'autres pays développés (OMS, 2021).

Le présent rapport résume la science de la santé pour les $PM_{2,5}$ dans le contexte de la pollution de l'air ambiant au Canada. Le principal objectif de ce rapport est de mettre à jour les conclusions sur les $PM_{2,5}$ de l'*Évaluation scientifique canadienne du smog. Volume 2 : Effets sur la santé* (Santé Canada, 2013), que l'on appelle ESCS dans le présent rapport. En outre, le présent rapport fournit des détails sur les sous-groupes de population présentant une sensibilité accrue et une meilleure caractérisation de la forme des relations entre la concentration et la réponse, en particulier pour les faibles concentrations de $PM_{2,5}$. Il constitue la base de la gestion continue des risques liés aux $PM_{2,5}$, y compris l'établissement des Normes canadiennes de qualité de l'air ambiant (NCQAA). Ce rapport cerne également les effets émergents sur la santé et les lacunes dans les données afin d'orienter les recherches futures.

CONCLUSIONS SUR LA CAUSALITÉ

Ce rapport passe en revue les études épidémiologiques et toxicologiques publiées entre 2007 et 2016, inclusivement. Les conclusions sur le lien de causalité entre les résultats en matière de santé (c.-à-d. la morbidité et la mortalité prématurée) et l'exposition aux $PM_{2,5}$ sont tirées d'après le cadre du poids de la preuve pour la détermination de la causalité des effets sur la santé humaine. Les conclusions de l'ESCS et du présent rapport sont résumées dans le tableau ES-1.

Conclusions sur les liens de causalité

TABLEAU ES-1 : Conclusions antérieures et actualisées sur le lien de causalité entre les résultats en matière de santé et l'exposition à court et à long terme aux $PM_{2,5}$ ambiantes.

Résultats en matière de santé	Durée d'exposition aux $PM_{2,5}$	Conclusion de l'ESCS sur le lien de causalité	Conclusion actualisée sur le lien de causalité
Mortalité toutes causes confondues	Court terme	Causal	Causal
	Long terme	Causal	Causal
Effets cardiovasculaires	Court terme	Mortalité : causal Morbidité : causal	Mortalité : causal Morbidité : causal
	Long terme	Mortalité : causal Morbidité : suggestif	Mortalité : causal Morbidité : probablement causal*
Effets respiratoires	Court terme	Mortalité : causal Morbidité : causal	Mortalité : causal Morbidité : causal
	Long terme	Mortalité : inadéquat Morbidité : suggestif	Mortalité : suggestif* Morbidité : probablement causal*
Effets cancérogènes	Long terme	Mortalité par cancer du poumon : probablement causal	Morbidité et mortalité liées au cancer du poumon : probablement causal
Effets neurologiques	Court terme	Aucune conclusion n'a été tirée	Inadéquat*
	Long terme	Aucune conclusion n'a été tirée	Suggestif*
Effets sur la reproduction et la croissance	Long terme	Résultat combiné : suggestif (prise en compte de toutes les tailles de fraction des PM)	Reproduction : inadéquat* Développement : suggestif

* Représente un changement dans la conclusion de causalité tirée de l'ESCS (Évaluation scientifique canadienne du smog) (Santé Canada, 2013). Le cadre du poids de la preuve pour la détermination de la causalité est abordé dans la section 1.4 de ce rapport.

Mortalité toutes causes confondues

Le vaste ensemble de données épidémiologiques publiées depuis l'ESCS continue de confirmer que l'exposition à court et à long terme aux $PM_{2,5}$ est fortement associée à la mortalité toutes causes confondues (tout décès prématuré non considéré comme étant dû à un accident ou à un homicide). La mortalité toutes causes confondues ainsi que la mortalité par causes précises sont prises en compte dans ce rapport afin de réduire le risque de biais et d'incertitude et de définir les organes cibles et les maladies précises. Les données provenant des associations de mortalité par causes précises et la progression de la maladie provenant des associations de morbidité ont apporté une cohérence et une plausibilité biologique à la base de données sur la mortalité toutes causes confondues. Il a été conclu que le lien entre les $PM_{2,5}$ (exposition à court et à long terme) et la mortalité toutes causes confondues était **causal**, confirmant à nouveau le lien de causalité établi dans l'ESCS.

Effets cardiovasculaires

Exposition à court terme

Des études épidémiologiques ont apporté des preuves solides et cohérentes que l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ est associée à la mortalité cardiovasculaire et aux visites à l'hôpital en raison d'effets indésirables sur la santé cardiovasculaire. Les causes de décès plus spécifiques associées à l'exposition aux $PM_{2,5}$ comprennent l'infarctus du myocarde (crise cardiaque), l'insuffisance cardiaque congestive, les maladies cérébrovasculaires (y compris les accidents vasculaires cérébraux) et, dans une certaine mesure, le diabète. Les effets nocifs sur la santé comprennent les effets mettant la vie en danger et nécessitant des soins urgents. Les affections cardiovasculaires cliniques, telles que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), l'infarctus du myocarde et, dans une moindre mesure, les admissions liées aux maladies cérébrovasculaires (MCV), ont été associées à l'exposition aux $PM_{2,5}$. Les études épidémiologiques, les études d'exposition humaine contrôlée et les études toxicologiques apportent une cohérence et une plausibilité biologique à ces associations au niveau de la population. Ainsi, les preuves collectives soutiennent un lien de **causalité** entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la morbidité et la mortalité liées aux maladies cardiovasculaires, confirmant à nouveau le lien de causalité établi dans l'ESCS.

Exposition à long terme

En ce qui concerne l'exposition à long terme, l'importante base de données épidémiologiques continue d'étayer la conclusion de l'ESCS selon laquelle l'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée à la mortalité cardiovasculaire globale et à la mortalité par causes précises (cardiopathie ischémique [CPI], y compris l'infarctus du myocarde, avec quelques preuves de maladie cérébrovasculaire [MCV] et de mortalité liée à un arrêt cardiaque). La base de données sur la morbidité dans l'ESCS était petite, et les données de l'époque suggéraient que l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à un épaississement accru de la paroi artérielle, un indicateur d'athérosclérose (accumulation de plaques dans les vaisseaux sanguins). Avec l'expansion de la base de données sur la morbidité depuis l'ESCS, il a été constaté que l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée aux admissions à l'hôpital liées aux maladies cardiovasculaires, au développement de maladies cardiovasculaires et à des modifications des fonctions cardiaques et des paramètres liés à la progression de la maladie. Les problèmes de santé associés comprennent l'athérosclérose, la CPI, y compris l'infarctus du myocarde, l'ICC, la MCV, l'hypertension, la maladie vasculaire périphérique (rétrécissement ou blocage d'un vaisseau sanguin en dehors du cœur) et peut-être le diabète, bien que des résultats mitigés aient été signalés pour certains résultats particuliers. La cohérence et la plausibilité biologique de ces associations sont fournies par des études toxicologiques, notamment en ce qui concerne les altérations du tissu cardiaque, l'hypertension, la formation de plaques et l'athérosclérose, et par un petit ensemble de données humaines qui a examiné les associations avec des marqueurs subcliniques. Dans l'ensemble, l'augmentation substantielle du nombre de preuves renforce la confiance à l'égard de la base de données.
La conclusion sur le lien de causalité entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la morbidité cardiovasculaire est maintenant **probablement causale**, alors que l'ESCS avait conclu que les preuves n'étaient qu'une suggestion de la causalité. Le **lien de causalité** entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité cardiovasculaire constatée dans l'ESCS est reconfirmé.

Effets respiratoires

Exposition à court terme

La base de données épidémiologiques fait systématiquement état d'associations entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et l'augmentation de la mortalité respiratoire, avec un risque accru chez les personnes souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'exposition aux $PM_{2,5}$ est fortement associée à une augmentation des visites à l'hôpital pour des problèmes respiratoires, en particulier pour l'exacerbation de l'asthme ou de la BPCO et la pneumonie. Des études épidémiologiques ont également fait état d'associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la réduction de la fonction pulmonaire et l'augmentation de l'inflammation des voies respiratoires. En outre, la cohérence et la plausibilité biologique sont également fournies par des études toxicologiques, puisque des augmentations des lésions pulmonaires et des réponses allergiques accrues accompagnant le stress oxydatif et l'inflammation ont été observées chez des animaux exposés aux $PM_{2,5}$. Ainsi, les preuves générales soutiennent un **lien de causalité** entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la morbidité et la mortalité liées aux maladies respiratoires, confirmant à nouveau le lien de causalité établi dans l'ESCS.

Exposition à long terme

En ce qui concerne l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$, une base de données épidémiologiques restreinte, mais croissante indique qu'il existe une association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité globale par voie respiratoire et par BPCO. Les résultats en matière de morbidité associés à l'exposition aux $PM_{2,5}$ comprenaient une réduction de la fonction pulmonaire, l'apparition d'affections respiratoires chroniques et les visites à l'hôpital qui y sont liées, ainsi qu'une augmentation des symptômes respiratoires. La base de données globale présente certaines limites, en particulier la force et la cohérence des associations dans l'ensemble des données sur la mortalité respiratoire, par rapport à celles de la mortalité toutes causes confondues ou cardiovasculaire. En outre, la base de données toxicologiques est limitée à des études d'exposition à plus court terme. Néanmoins, il existe des preuves de plausibilité et de cohérence biologiques, principalement pour le diagnostic de l'asthme et la réduction de la fonction pulmonaire. Le poids de la preuve soutient un **lien de causalité probable** entre la morbidité respiratoire et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$, entraînant un développement accru de l'asthme, des exacerbations de l'asthme et une réduction de la fonction pulmonaire, en particulier chez les enfants et les asthmatiques. Il s'agit d'un changement par rapport à l'ESCS, qui avait estimé que les preuves suggéraient seulement un lien de causalité. Les preuves d'une relation entre la mortalité respiratoire et l'exposition aux $PM_{2,5}$ sont également **suggestives, mais pas suffisantes pour déduire un lien de causalité**, alors que l'ESCS avait précédemment estimé que les preuves étaient insuffisantes pour tirer une quelconque conclusion concernant la causalité.

Effets cancérogènes

Plusieurs vastes études de cohorte épidémiologiques canadiennes et américaines ont systématiquement signalé une augmentation de l'incidence du cancer du poumon et de la mortalité après une exposition aux particules fines ($PM_{2,5}$). La base de données toxicologiques contribue à la cohérence des résultats épidémiologiques, de nombreuses études indiquant des preuves de stress oxydatif, d'inflammation et de génotoxicité directe et indirecte. Ces mécanismes sont connus pour induire des mutations et sont essentiels à l'initiation et au développement du cancer; ainsi, ils fournissent une plausibilité biologique aux diverses études épidémiologiques observant un risque

accru de développement du cancer du poumon. Toutefois, aucune étude exhaustive de cancérogénicité à long terme n'est disponible. En ce qui concerne les autres types de cancers (y compris le cancer du sein), en raison de l'absence d'études publiées de haute qualité, les facteurs de confusion éventuels et les importants intervalles de confiance (imprécision) des résultats empêchent de tirer une conclusion précise. Dans l'ensemble, la base de données continue d'appuyer une **relation de cause à effet probable** entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la morbidité et la mortalité liées au cancer du poumon, alors que l'ESCS disposait de suffisamment de renseignements pour conclure à une relation de cause à effet probable pour la mortalité liée au cancer du poumon uniquement.

Effets neurologiques

Exposition à court terme

Un nombre limité d'études ont examiné la relation entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets neurologiques. Une seule étude épidémiologique a analysé l'incidence de l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ sur les troubles neurologiques. L'étude a fait état d'associations entre les $PM_{2,5}$ et les admissions à l'hôpital pour la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la démence. Quelques études toxicologiques apportent une plausibilité biologique à ce résultat, car elles montrent une augmentation des biomarqueurs liés à l'inflammation et au stress dans le cerveau des souris, ce qui peut conduire à des troubles neurologiques plus graves. En raison de la petite taille de la base de données, il est impossible d'évaluer la cohérence, la robustesse ou la force des résultats. Dans le cadre de l'ESCS, il a été impossible de tirer une conclusion de causalité pour ce résultat, et les preuves sont **insuffisantes pour faire des inférences causales** entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les résultats neurologiques.

Exposition à long terme

La base de données des études épidémiologiques sur l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la neurotoxicité ne cesse de croître, mais sa taille demeure relativement limitée. Quelques études de cohorte ont signalé des associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et le risque de maladies neurodégénératives, de réduction des fonctions cognitives et de réduction du volume de substance blanche. En outre, les modifications de la morphologie du cerveau et l'augmentation du stress oxydatif, de l'inflammation et des biomarqueurs de la dégénérescence neurologique fournissent une plausibilité biologique aux résultats épidémiologiques. Certaines études toxicologiques font également état de modifications du comportement qui sont cohérentes avec certaines de ces associations. Dans le cadre de l'ESCS, il a été impossible de tirer une conclusion de causalité pour ce résultat; toutefois, **quoique les preuves soient insuffisantes pour faire des inférences, elles pointent vers une relation de cause à effet** entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les résultats neurologiques.

Effets sur la reproduction et la croissance

L'ESCS a conclu que quoique les preuves soient insuffisantes pour faire des inférences, elles pointent vers une relation de cause à effet quant aux résultats de reproduction et de croissance pour toutes les tailles de particules fines (PM). L'ESCS n'a examiné qu'un nombre limité d'études sur les effets des $PM_{2,5}$ sur la reproduction et la croissance. Par conséquent, dans le rapport de l'ESCS, une seule conclusion a été tirée pour ces deux groupes d'effets sur la santé.

Dans la présente mise à jour, la taille de la base de données sur la reproduction est relativement petite. Les preuves épidémiologiques se sont principalement concentrées sur les associations avec les problèmes de santé de la mère pendant la grossesse (c.-à-d. les troubles hypertensifs et le diabète gestationnel). Certaines études indiquent une association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la fertilité, mais dans l'ensemble, les résultats sont contradictoires. La petite base de données toxicologiques fournit quelques éléments de vraisemblance et de cohérence biologiques, en fonction des modifications du tissu placentaire et de la qualité du sperme observées chez des animaux de laboratoire exposés aux $PM_{2,5}$. Toutefois, des incertitudes subsistent quant à la force, la robustesse, la constance et la cohérence des associations et, par conséquent, on juge que les données probantes **ne permettent pas d'inférer un lien de causalité** entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les résultats de reproduction.

La base de données épidémiologiques établit un lien cohérent entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant la grossesse et les résultats de poids à la naissance. Il existe également une cohérence avec la base de données toxicologiques; on observe notamment une diminution du poids des fœtus. Les associations étaient solides, mais d'autres études sont requises pour examiner si d'autres facteurs peuvent être en jeu (p. ex. pour cerner toute période de susceptibilité ou fenêtre critique d'exposition), notamment en ce qui concerne le rôle que jouent d'autres polluants de l'air ambiant. Malgré la petite taille des ensembles de données épidémiologiques concernant les malformations congénitales et la mortinatalité, la base de données toxicologiques présente une certaine vraisemblance et cohérence biologiques, puisque le stress oxydatif et l'inflammation semblent jouer un rôle dans les mécanismes conduisant à des malformations cardiaques, pulmonaires et neurologiques chez la progéniture d'animaux de laboratoire exposés aux $PM_{2,5}$. Dans l'ensemble, **quoique les preuves soient insuffisantes pour faire des inférences, elles pointent vers une relation de cause à effet** entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets sur la croissance.

AUTRES FACTEURS

Sous-groupes de population présentant une sensibilité accrue

Un certain nombre de sous-groupes de population présentent une sensibilité accrue aux $PM_{2,5}$. Le fait d'être porteur de certaines variantes de gènes jouant un rôle dans la défense contre le stress oxydatif, le jeune âge, le tabagisme et la présence de problèmes de santé préexistants, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'asthme, l'obésité et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), sont des facteurs susceptibles d'accroître le risque d'effets néfastes sur la santé (effets cardiovasculaires, visites à l'hôpital, mortalité prématurée et exacerbation de l'asthme) en cas d'exposition aux $PM_{2,5}$. Ensemble, ces facteurs touchent une grande partie de la population canadienne, accroissant ainsi les risques pour la santé de l'exposition aux $PM_{2,5}$.

Forme de la courbe concentration-réponse

Certaines études épidémiologiques examinées dans le présent rapport traitent précisément de la forme de la relation concentration-réponse entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les résultats de santé. La forme de la relation concentration-réponse pour l'exposition à court et à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité et les visites médicales (c.-à-d. les admissions à l'hôpital, les visites aux urgences) semble approximativement linéaire, sans preuve évidente d'un seuil à des concentrations ambiantes très

faibles. Une relation concentration-réponse linéaire désigne une ligne droite où la réponse varie de manière linéaire en fonction de la concentration. Dans certaines études épidémiologiques canadiennes, les analyses ont porté sur les concentrations annuelles, qui sont inférieures aux normes canadiennes de qualité de l'air ambiant établies pour les $PM_{2,5}$, dans la fourchette de 3 à 6 µg/m^3 de $PM_{2,5}$. Cela confirme l'idée selon laquelle il n'existe aucun seuil entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et divers paramètres de santé à des niveaux proches du niveau de pollution naturelle. Quelques études ont en outre suggéré une pente plus forte aux concentrations inférieures de $PM_{2,5}$ qu'aux concentrations supérieures. Sans seuil de pollution apparent et compte tenu des effets sur la santé observés aux concentrations ambiantes mesurées au Canada, la réduction des concentrations déjà faibles de $PM_{2,5}$ peut produire un avantage substantiel pour la santé de la population canadienne.

Composition et source

De nombreux composants des $PM_{2,5}$, notamment le carbone élémentaire, le carbone noir, le sulfate (SO_4^{2-}), le nitrate (NO_3^-) et le carbone organique, ont été associés à des effets néfastes sur la santé. Certaines études ont commencé à recenser les composants clés qui peuvent représenter des marqueurs de sources précises de $PM_{2,5}$ et leurs associations avec les résultats de santé. Les niveaux d'exposition à la masse de la $PM_{2,5}$ étaient souvent corrélés à ses composants. Les associations entre les composants des $PM_{2,5}$ et les résultats de santé étaient parfois semblables à celles liées à la masse des $PM_{2,5}$. Dans l'ensemble, à l'heure actuelle, aucune conclusion générale quant au rôle précis de chaque composant distinct sur les effets sur la santé des $PM_{2,5}$ ne peut être formulée en raison des importantes variations qualitatives et quantitatives des constituants (c.-à-d. les métaux, les composés organiques). Alors que les preuves continuent de faire état d'associations robustes et cohérentes avec la masse des $PM_{2,5}$, des preuves liées aux associations avec les composants distincts et la source précise des $PM_{2,5}$ continuent d'émerger.

Effets d'autres polluants

On ne dispose que d'une petite base de données sur la modification des effets sur la santé en cas d'exposition combinée avec d'autres polluants. Certaines données indiquent que l'O_3 peut renforcer les effets néfastes des $PM_{2,5}$, notamment en ce qui concerne les conséquences cardiovasculaires et respiratoires. Toutefois, la petite taille de la base de données et les problèmes liés à la modélisation statistique des copolluants, notamment les erreurs de mesure entre copolluants, la colinéarité et les analyses spatiales, p. ex. empêchent de tirer des conclusions sur ces interactions complexes.

Nouveaux effets sur la santé et besoins en matière de recherche

De nouveaux effets sur la santé ont été recensés dans le cadre des recherches menées depuis l'ESCS. En particulier, des relations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets métaboliques (p. ex. le diabète), les résultats de reproduction et de croissance (p. ex. les troubles hypertensifs de la mère, le poids à la naissance inférieur) et les résultats neurologiques (p. ex. les maladies neurodégénératives et les troubles cognitifs) ont été démontrées dans le cadre d'études épidémiologiques et toxicologiques nouvelles, quoique limitées. Les sections du présent rapport consacrées aux effets cardiovasculaires examinent les études sur la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets métaboliques, en raison de son interrelation avec les maladies cardiovasculaires. Aucune conclusion de causalité précise n'a été tirée pour les effets métaboliques, car la base de données bibliographiques est limitée; toutefois, les quelques études disponibles viennent étayer les conclusions sur les effets cardiovasculaires.

Dans le cas des effets des $PM_{2,5}$ sur la reproduction et la croissance, la littérature ne cesse de croître, notamment en ce qui concerne les études épidémiologiques sur la croissance (p. ex. les résultats de naissance), ce qui a permis de tirer des conclusions de causalité distinctes quant aux effets sur la reproduction et la croissance. Il existe également des preuves de résultats négatifs sur le système immunitaire, les reins, la rate, le thymus et le foie, mais elles n'ont joué aucun rôle pour les conclusions sur les relations de cause à effet, car la base de données était trop petite. Il est biologiquement vraisemblable que l'exposition aux $PM_{2,5}$ puisse avoir une incidence sur de nombreux systèmes de l'organisme, car l'induction du stress oxydatif, de l'inflammation et des modifications de l'expression épigénétique et génique sont des effets toxiques qui peuvent se produire dans tous les tissus.

CONCLUSION

Le poids collectif de la preuve continue d'appuyer la conclusion selon laquelle l'exposition aux $PM_{2,5}$ a une incidence sur la santé humaine pour un vaste éventail de résultats. Parmi les effets sur la santé examinés dans le cadre du présent rapport figurent la mortalité, les hospitalisations et les visites aux urgences. Les relations de cause à effet entre l'exposition à court et à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues ont été confirmées. Les relations de cause à effet entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets cardiovasculaires et respiratoires (morbidité et mortalité) ont également été confirmées. On a conclu à l'existence de relations de cause à effet probables entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les effets de morbidité cardiovasculaire et respiratoire ainsi que la morbidité et la mortalité liées au cancer du poumon. De nouvelles études suggèrent également que l'exposition aux $PM_{2,5}$ peut avoir d'autres effets sur la santé, comme des effets neurologiques, métaboliques et sur la croissance, accroissant ainsi l'incidence éventuelle sur la santé publique. Cet argument est étayé par le mécanisme d'action non spécifique des $PM_{2,5}$.

CHAPITRE 1 : **INTRODUCTION**

Les particules fines (PM) sont un mélange complexe de petites particules liquides et solides en suspension dans l'air, classées par taille. Les PM peuvent être émises directement (PM primaires) ou formées dans l'atmosphère (PM secondaires) par des réactions mettant en jeu différents précurseurs gazeux, notamment les oxydes d'azote, le dioxyde de soufre (SO_2), les composés organiques volatils et l'ammoniac. Les PM primaires et les précurseurs gazeux menant à la formation de PM secondaires proviennent à la fois de sources naturelles (p. ex. le sol balayé par le vent, les embruns de sel marin, la poussière volcanique) et de sources anthropiques (p. ex. la combustion de combustibles fossiles, divers procédés industriels, l'activité agricole, la poussière des routes), au Canada et à l'étranger. Les principales particules préoccupantes pour la santé humaine sont celles qui peuvent pénétrer dans les voies respiratoires; elles sont classées par taille : PM_{10} (≤10 µm de diamètre aérodynamique moyen en masse), PM grossières (de 10 à 2,5 µm, $PM_{10\text{-}2,5}$), PM fines (≤2,5 µm, $PM_{2,5}$) et particule microscopique (≤0,1 µm).

1.1. CONTEXTE DE LA POLITIQUE CANADIENNE SUR LA QUALITÉ DE L'AIR

La pollution atmosphérique, en particulier celle due aux $PM_{2,5}$, constitue l'une des principales causes environnementales de décès et de maladie, tant à l'échelle mondiale qu'au Canada, selon le projet 2019 sur la charge mondiale de morbidité (IHME, 2021). Malgré des niveaux de pollution atmosphérique relativement faibles par rapport à d'autres pays, Santé Canada estime que 15 300 décès prématurés par an au Canada sont liés à la pollution de l'air ambiant par les $PM_{2,5}$, le dioxyde d'azote (NO_2) et l'ozone troposphérique (O_3). Sur ce nombre, on estime que 10 000 décès prématurés par an sont dus aux $PM_{2,5}$ (Santé Canada, 2021).

La gestion de la qualité de l'air ambiant au Canada constitue une responsabilité partagée entre les gouvernements fédéral, provinciaux, territoriaux et, dans certains cas, municipaux; elle est rendue possible par un ensemble d'engagements et d'initiatives qui ont évolué au cours de nombreuses décennies.

Bien que les gouvernements provinciaux et territoriaux soient les premiers responsables de nombreux aspects de la lutte contre la pollution atmosphérique dans leur domaine de compétence, les mesures fédérales sont intégrées à celles des autres niveaux de gouvernement. La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999* (LCPE) confère au gouvernement fédéral un large pouvoir pour s'attaquer aux émissions atmosphériques de substances qui ont des effets négatifs sur la santé humaine et l'environnement. La LCPE est axée sur la prévention de la pollution et la protection de l'environnement et de la santé humaine afin de promouvoir le développement durable. Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada partagent la responsabilité, en vertu de la LCPE, d'évaluer et de gérer les menaces que peuvent représenter les polluants. La matière particulaire respirable inférieure ou égale à 10 microns (dont les $PM_{2,5}$ sont un composant) figure sur la liste des substances toxiques (annexe 1) de la LCPE. Santé Canada concentre ses efforts sur la compréhension

des risques pour la santé associés à la pollution de l'air et sur l'avancement de la science afin de fournir aux décideurs de tous les niveaux de gouvernement et au public l'information nécessaire pour protéger la santé humaine. Les membres d'Environnement et Changement climatique Canada sont responsables des politiques du gouvernement du Canada pour prévenir la pollution atmosphérique, améliorer la qualité de l'air et éviter les effets négatifs sur la santé et l'environnement. Ils élaborent et administrent des normes, des lignes directrices, des règlements et des instruments de gestion des risques afin de réduire les rejets et de surveiller les niveaux de contaminants atmosphériques dans l'environnement, ainsi que de promouvoir et de faire respecter les lois et règlements environnementaux.

Normes canadiennes de qualité de l'air ambiant pour les $PM_{2,5}$

L'un des éléments clés du SGQA est l'établissement de NCQAA pour certains polluants atmosphériques : $PM_{2,5}$, O_3, NO_2 et SO_2. Les NCQAA sont élaborées dans le cadre d'un processus de collaboration auquel participent les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux et les intervenants (associations industrielles, organisations non gouvernementales et autochtones). Dans le cadre de ce processus, des NCQAA ont été élaborées pour les $PM_{2,5}$ pour 2015 et 2020, avec une révision future des NCQAA prévue en fonction de l'évolution de la compréhension des effets sur la santé et l'environnement, ainsi que de l'analyse des tendances des émissions et des concentrations ambiantes. Les NCQAA 2020 sur 24 heures et annuelles pour les $PM_{2,5}$ sont respectivement de 27 µg/m^3 et 8,8 µg/m^3, ce qui correspond respectivement aux scénarios d'exposition à court terme et chronique. Les conclusions de ce rapport serviront à définir les futures NCQAA pour les $PM_{2,5}$.

1.2. OBJECTIFS ET CRITÈRES D'INCLUSION

Objectifs

Ce document passe en revue les informations publiées depuis l'achèvement de l'ESCS afin de réexaminer les conclusions antérieures et de mettre en évidence les développements scientifiques qui se trouvent dans la base de données des effets sur la santé.

Critères d'inclusion

La recherche documentaire pour ce rapport a été menée en utilisant plusieurs méthodes de recherche. Tout d'abord, une liste de références (jusqu'en octobre 2015) a été obtenue auprès de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (US EPA) par le biais d'une communication personnelle, alors qu'elle mettait à jour son évaluation scientifique intégrée pour les PM. Leur recherche a reposé sur les bases de données PubMed et Web of Science (US EPA, 2019). De plus, la Bibliothèque de la santé de Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada ont effectué des recherches dans les bases de données Scopus, Embase et Medline afin de trouver d'autres études évaluées par des pairs et publiées entre 2007 et la fin de 2016. Les conclusions générales de l'ESCS ont également été mentionnées et utilisées comme point de référence pour les comparer aux conclusions actualisées du présent rapport. L'ESCS détaille les articles scientifiques publiés avant la fin de l'année 2006. Cette mise à jour comprend des informations scientifiques évaluées par des pairs et publiées depuis le début de 2007 jusqu'à la fin de 2016.

Les $PM_{2,5}$ ambiantes sont un mélange complexe contenant de nombreux composants. Ce document se concentre principalement sur les effets sur la santé de l'exposition à la masse des $PM_{2,5}$, mais il fournit également des informations sur les composants et les sources. Les fractions granulométriques

supérieures à $PM_{2,5}$ ne sont pas prises en compte. En outre, les études portant spécifiquement sur des fractions de taille inférieure à celle des $PM_{2,5}$, comme les particules ultrafines, ne sont pas prises en compte. Ce rapport passe en revue les études épidémiologiques environnementales, les études expérimentales menées chez l'homme et les études expérimentales toxicologiques menées chez l'animal et *in vitro*. Les preuves épidémiologiques sont ensuite classées par durée d'exposition. L'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ fait référence à des heures jusqu'à 1 mois d'exposition et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ fait référence à 1 mois jusqu'à des années d'exposition. Des critères d'inclusion supplémentaires spécifiques aux catégories d'études sont décrits ci-dessous.

1.3. CONTENU DU RAPPORT

Ce rapport résume et intègre les renseignements scientifiques relatifs aux effets sur la santé induits par l'exposition aux $PM_{2,5}$ tels que rapportés dans les études épidémiologiques environnementales, les études expérimentales sur l'homme et les études toxicologiques dans le cadre de l'approche du poids de la preuve pour la détermination de la causalité. Le cadre de causalité est discuté plus en détail dans la section 1.4. Ce rapport évalue le lien de causalité entre les concentrations ambiantes de $PM_{2,5}$ auxquelles les Canadiens sont exposés et les résultats pour la santé. Elle met également en évidence les sous-groupes de population présentant un risque accru d'effets des $PM_{2,5}$ sur la santé et examine la forme des liens concentration-réponse entre les $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé. Les effets émergents sur la santé et les besoins de recherche sont également définis. Ensemble, ces renseignements sont utilisés pour tirer des conclusions sur le risque que les $PM_{2,5}$ ambiantes représentent pour la santé humaine.

1.4. CADRE DU POIDS DE LA PREUVE POUR LA DÉTERMINATION DE LA CAUSALITÉ

Pour évaluer le poids de la preuve du lien entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets néfastes sur la santé, il est nécessaire d'examiner les différentes sources de données probantes et d'évaluer les données probantes dans leur ensemble en utilisant les critères établis pour la détermination de la causalité. Les données relatives aux différentes catégories de résultats en matière de santé sont présentées de manière intégrée en rapportant ensemble les résultats des études épidémiologiques, d'exposition humaine contrôlée et toxicologiques disponibles. Ces preuves collectives sont ensuite évaluées pour diverses catégories de résultats en matière de santé à la lumière de considérations telles que les critères de Bradford-Hill, qui ont traditionnellement été utilisés pour évaluer la probabilité que les associations observées soient causales.

Ces considérations comprennent :

- la *force de l'association*, y compris l'ampleur et la précision des estimations du risque et leur importance statistique;
- la *robustesse* des associations aux spécifications du modèle et à l'ajustement des facteurs de confusion potentiels tels que les conditions météorologiques, les tendances temporelles et les polluants co-occurrents;

- la *cohérence* des associations signalées dans les différentes études et conceptions d'études menées par des chercheurs différents dans des lieux et à des moments différents;
- la *cohérence* de la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les paramètres connexes dans et entre les études toxicologiques, les études d'exposition humaine contrôlée et divers types d'études épidémiologiques;
- la *plausibilité biologique* des associations à la lumière de ce que l'on sait de la dosimétrie des $PM_{2,5}$ et des types d'effets observés et des mécanismes d'action potentiels connexes, en se fondant largement sur des études toxicologiques et des études d'exposition humaine contrôlée.

Le gradient biologique a été analysé au chapitre 4 (forme du lien concentration-réponse). La séquence temporelle a été prise en compte en incluant les études de cohorte et en leur accordant davantage de poids. En utilisant le cadre du poids de la preuve pour la détermination de la causalité du *Preamble to the Integrated Science Assessments* (US EPA, 2015), les considérations ci-dessus sont utilisées pour tirer des conclusions concernant le poids de la preuve pour un effet sur la santé donné ou un ensemble connexe d'effets sur la santé (voir les détails au Tableau 1.1).

TABLEAU 1.1 : Poids de la preuve pour la détermination de la causalité – effets sur la santé*

Lien	Description
Lien de causalité	Les données probantes sont suffisantes pour conclure à l'existence d'un lien de causalité avec les expositions aux polluants pertinents (c.-à-d. les doses ou les expositions se situant généralement dans un ou deux ordres de grandeur des niveaux actuels). Autrement dit, il a été démontré que le polluant a des effets sur la santé dans des études où le hasard, les biais et les facteurs de confusion ont pu être exclus avec une confiance raisonnable. Par exemple : a) des études d'exposition humaine contrôlée qui démontrent des effets constants; ou b) des études d'observation qui ne peuvent être expliquées par d'autres phénomènes plausibles ou qui sont soutenues par d'autres sources de preuves (p. ex. des études toxicologiques ou des renseignements sur le mode d'action). Les données probantes comprennent de multiples études de haute qualité.
Probablement un lien de causalité	Les données probantes suffisent à conclure à l'existence probable d'un lien de causalité avec les expositions aux polluants concernés, mais des incertitudes importantes subsistent. Autrement dit, il a été démontré que le polluant a des effets sur la santé dans des études où le hasard et le biais peuvent être exclus avec une confiance raisonnable, mais que des problèmes potentiels subsistent. Par exemple : a) des études d'observation montrent une association, mais les expositions aux copolluants sont difficiles à prendre en compte et d'autres sources de données (exposition humaine contrôlée, informations sur les animaux ou sur le mode d'action) sont limitées ou incohérentes; ou b) des preuves toxicologiques animales provenant de plusieurs études de différents laboratoires démontrent des effets, mais les données humaines sont limitées ou inexistantes. Les données probantes comprennent généralement de multiples études de haute qualité.
Suggestif, mais ne suffit pas pour en déduire un lien de causalité.	Les données probantes suggèrent un lien de causalité avec les expositions aux polluants concernés, mais sont limitées. Par exemple : a) au moins une étude épidémiologique de grande qualité montre une association avec un résultat sanitaire donné, mais les résultats d'autres études sont contradictoires; ou b) une étude toxicologique bien menée, comme celles réalisées dans le cadre du National Toxicology Program, montre des effets sur des espèces animales.
Inadéquat pour en déduire un lien de causalité	Les données probantes sont insuffisantes pour déterminer l'existence d'un lien de causalité avec les expositions aux polluants concernés. La quantité, la qualité, la cohérence ou la puissance statistique des études disponibles sont insuffisantes pour permettre de conclure à la présence ou à l'absence d'un effet.
Probablement pas un lien de causalité	Les données probantes indiquent l'absence de lien de causalité avec les expositions aux polluants concernés. Plusieurs études adéquates, couvrant toute la gamme des niveaux d'exposition auxquels les êtres humains sont connus pour être confrontés et prenant en compte les populations à risque, sont mutuellement cohérentes en ne montrant aucun effet à aucun niveau d'exposition.

* Modifié à partir de l'US EPA, 2015

1.5. AVANTAGES ET LIMITES DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ENVIRONNEMENTALES

Les études épidémiologiques environnementales fournissent les données probantes les plus complètes et les plus pertinentes des effets néfastes de la pollution atmosphérique par les $PM_{2,5}$ sur la santé humaine. Elles étudient les réponses dans la population générale, ce qui tient compte de l'hétérogénéité des populations humaines (y compris les sous-groupes sensibles et le statut de la maladie). Dans ces études, l'exposition aux $PM_{2,5}$ se produit en tant que composante du mélange ambiant de polluants dans des conditions « réelles ». Ces études représentent une composante majeure du poids de la preuve sur le lien entre la santé de la population et l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans l'air ambiant. Ces études prennent normalement en compte les caractéristiques des participants, comme l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le statut socioéconomique et le tabagisme, ainsi que des variables écologiques et temporelles pour tenir compte des facteurs de confusion. Ces études examinent à la fois les résultats cliniques en matière de santé, notamment la mortalité, les visites à l'hôpital et le diagnostic de maladies symptomatiques, et les résultats subcliniques, comme les modifications de la pression artérielle, de la fonction pulmonaire ou des biomarqueurs physiologiques. Les analyses intègrent souvent un échantillon de très grande taille, avec un grand nombre de participants dans une même ville, dans différentes villes ou à l'échelle nationale. L'utilisation de données humaines évite de devoir extrapoler à partir de données animales, qui ne représentent pas toujours les résultats pertinents pour la santé humaine et les scénarios d'exposition ambiante (Raffaele *et al.*, 2011). Cependant, les études épidémiologiques environnementales sont fondées sur l'observation, et l'accent est mis sur le niveau de la population plutôt que sur celui de l'individu.

Analyses de copolluants et multipolluants

L'air ambiant contient des polluants en plus des $PM_{2,5}$. Les études épidémiologiques qui effectuent des analyses de monopolluants en se concentrant uniquement sur les $PM_{2,5}$ ne tiennent pas toujours compte de l'influence potentielle d'autres polluants atmosphériques. Par conséquent, il peut être difficile de savoir si les associations sont dues aux seules $PM_{2,5}$ ou si les $PM_{2,5}$ servent de substitut à des polluants atmosphériques covariables. Des analyses de copolluants ($PM_{2,5}$ et un autre polluant atmosphérique) et de multipolluants ($PM_{2,5}$ et deux autres polluants atmosphériques ou plus) sont souvent réalisées dans le cadre d'études d'épidémiologie environnementale pour répondre à cette préoccupation. Les analyses de multipolluants ne sont pas aussi courantes, car le modèle peut devenir instable pour plusieurs raisons : corrélation de plusieurs polluants, erreurs de mesure différentielles entre les polluants et fait que certains polluants (p. ex. les oxydes de soufre, les oxydes d'azote) sont des précurseurs connus des PM secondaires$_{2,5}$ (Tolbert *et al.*, 2007). Cela déplace généralement les estimations de l'effet vers la valeur nulle (estimations de l'effet de plus faible ampleur par rapport aux analyses menées en l'absence d'erreur) (Raffaele *et al.*, 2011). Ainsi, de nombreuses données épidémiologiques se sont concentrées sur des analyses portant sur un seul ou plusieurs polluants.

Données de substitution pour l'exposition aux $PM_{2,5}$

L'utilisation de dispositifs de surveillance centraux pour représenter l'exposition de la population dans les études épidémiologiques était une pratique courante dans le cadre des études citées dans l'ESCS (Santé Canada 2013). Bien qu'il s'agisse de mesures réelles, les postes de surveillance peuvent également introduire une incertitude dans les résultats, car ces derniers peuvent se trouver à une distance importante des personnes et des populations et ne tiennent pas compte du fait que les personnes se déplacent au sein d'un éventail de micro-environnements pour mener diverses

activités. De nouvelles méthodes permettant de produire des surfaces spatiales d'exposition ont depuis progressé (Sorek-Hamer *et al.*, 2016; Hoek, 2017). Certaines des limites liées à l'utilisation des seules données de surveillance centrale ont été compensées par l'élaboration de surfaces d'exposition hybrides, dans lesquelles les données de surveillance centrale sont complétées par des modèles de régression de l'utilisation du territoire et, dans certains cas, par l'intégration de données de télédétection par satellite et de modèles de transport des polluants chimiques pour estimer les niveaux de $PM_{2,5}$ à une échelle plus précise. La méthode hybride des surfaces d'exposition permet une couverture accrue et omniprésente des zones urbaines et rurales pour les études visant les populations importantes. Cette approche a permis de constater que les populations vivant dans les zones rurales sont généralement exposées à des concentrations de $PM_{2,5}$ plus faibles que celles vivant dans les centres urbains. Dans certaines études par panel comprenant un petit nombre de participants, les variations de l'exposition quotidienne peuvent être mesurées à l'aide de méthodes de surveillance personnelle pour chaque participant. Pour les vastes études par panel, une surveillance centrale ou des méthodes hybrides de surface d'exposition sont adoptées pour permettre une taille d'échantillon de participants plus importante.

De nombreuses maladies, comme l'athérosclérose, les cardiopathies ischémiques et le cancer, affichent une progression lente et de longues périodes de latence (c.-à-d. qu'il peut s'écouler des décennies avant le diagnostic ou l'apparition des symptômes). En raison de l'absence de données sur l'exposition passée aux $PM_{2,5}$, les études épidémiologiques sur l'exposition à long terme ont souvent tendance à utiliser des données d'exposition plus récentes pour étudier les associations avec ces maladies. Par ailleurs, certains chercheurs ont mené une analyse de rétrotrajectoire de l'exposition afin de tenter de caractériser l'exposition de la population avant les résultats de santé. Dans les deux cas, les données d'exposition constituent des substituts convenables, car on ne disposait pas de données empiriques sur les $PM_{2,5}$.

1.6. AVANTAGES ET LIMITES DES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

Études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé

Les études expérimentales chez les humains permettent d'étayer les résultats de santé observés dans les études épidémiologiques environnementales. Les études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé fournissent des mécanismes physiopathologiques biologiquement vraisemblables qui sous-tendent les associations observées dans les études épidémiologiques. En contrôlant l'exposition, ces études fournissent des preuves irréfutables que les $PM_{2,5}$ peuvent avoir des effets sur la santé, ce qui confirme ce qui est rapporté dans les études d'observation. Toutefois, les études expérimentales chez l'humain se limitent généralement à l'examen de réponses physiologiques à court terme, légères, réversibles et subtiles. Ces études sont généralement menées sur de petits groupes de personnes relativement saines; elles ne comprennent pas les personnes qui pourraient être les plus à risque et ne sont pas nécessairement représentatives de la population générale. Ainsi, ces études ne sont pas en mesure de saisir l'éventail des effets et les profils des populations touchées. La gamme de concentrations d'exposition dans ces types d'études est supérieure aux niveaux ambiants généralement observés au Canada, mais demeure dans la gamme de niveaux ambiants pouvant être observés dans certains autres pays. Ces niveaux sont jugés convenables dans les contextes expérimentaux, car ils permettent d'observer des effets indésirables subcliniques réversibles, pendant une courte période d'exposition.

Études toxicologiques

Contrairement aux études sur un échantillon humain contrôlé, les animaux de laboratoire sont exposés à des concentrations semblables ou supérieures de $PM_{2,5}$ ambiantes concentrées (PAC), parfois pendant des périodes plus longues. Le contrôle de l'exposition, des copolluants, du régime alimentaire et de l'homogénéité génétique entre les groupes exposés limite le risque de biais et de confusion qui peut survenir dans les études épidémiologiques. Toutefois, les effets sur la santé observés chez les animaux ne sont pas toujours représentatifs de la grande variabilité de l'état et des troubles de santé de la population humaine. Des modèles animaux sensibles, élaborés pour imiter des sensibilités et des troubles de santé propres aux humains, ont été utilisés pour étudier le rôle des $PM_{2,5}$ dans la progression de certains troubles de santé ou de certains dysfonctionnements des systèmes de l'organisme. Ces modèles sont également utiles pour étudier les mécanismes d'action jouant un rôle dans l'effet des $PM_{2,5}$, fournissant une plausibilité biologique pour les effets observés chez l'humain.

1.7. COMMUNICATION DES RÉSULTATS

L'American Statistical Association a publié une déclaration officielle pour clarifier l'utilisation et l'interprétation correctes des résultats des tests statistiques (Wasserstein et Lazar, 2016). Certains volets importants comprennent notamment :

- les résultats des analyses statistiques ne doivent pas être considérés comme une dichotomie (significatif ou non significatif), mais plutôt comme une mesure continue;
- un intervalle de confiance est plus informatif qu'une valeur p, car il couvre une plage où l'estimation de l'effet réel peut se situer dans l'intervalle de confiance supérieur et inférieur;
- l'absence de signification statistique de résultats et d'études distincts ne signifie pas une absence d'effet : la totalité des preuves doit être prise en compte (p. ex. l'analyse combinée d'études distinctes pouvant même aboutir à une association statistiquement significative et à des preuves convaincantes d'un effet) (Greenland *et al.*, 2016).

Ces volets importants sont intégrés au présent rapport. Dans la mesure du possible, la présente mise à jour tient compte des évaluations du risque les plus élevées (significatives ou non) rapportées dans chaque étude distincte et modifiées pour toutes les principales covariables au sein des analyses statistiques quantitatives. Pour améliorer la comparabilité des évaluations du risque entre les études, ces risques relatifs sont présentés sous la forme d'une augmentation uniforme de l'exposition. Des diagrammes de Forest sont présentés dans le présent rapport. Ils ont été construits pour fournir des renseignements sur les évaluations du risque pour un effet sur la santé donné par concentration normalisée (10 $\mu g/m^3$) de $PM_{2,5}$, en supposant une association linéaire entre la concentration de $PM_{2,5}$ et des effets précis sur la santé. En outre, des évaluations du risque modifiées ont été présentées à partir des principaux modèles des études afin de contrôler les covariables pertinentes liées à l'âge, à l'état de santé, au comportement, à la situation sociodémographique et à la géographie. Les diagrammes de Forest visent à fournir une représentation visuelle des études citées. Santé Canada n'a pas mené de méta-analyse des études citées.

Les données présentées ci-après passent en revue les renseignements les plus pertinents, accompagnées d'un examen de la signification de ces résultats quant à la causalité. Comme la base de données est vaste, toutes les références ne sont pas citées; certaines études clés sont mises en évidence.

Les biomarqueurs de l'inflammation (p. ex. les niveaux de fibrinogène, d'interleukine, de protéine C-réactive) et les effets métaboliques (p. ex. le diabète, la sensibilité à l'insuline, les lipides circulants) sont décrits dans les sections sur les effets cardiovasculaires, étant donné la nature jumelée de ces résultats avec le système cardiovasculaire. Les résultats de santé liés à la croissance qui relèvent d'organes ou de systèmes précis (c.-à-d. cardiovasculaire, respiratoire, neurologique) sont décrits en détail dans le chapitre correspondant à l'organe ou au système visé et sont brièvement présentés dans la section consacrée à la croissance.

CHAPITRE 2 : **RÉSUMÉ ET POIDS DE LA PREUVE POUR LES EFFETS SUR LA SANTÉ ASSOCIÉS AUX $PM_{2,5}$ AMBIANTES**

Les sections suivantes présentent un résumé et une évaluation des résultats collectifs des études épidémiologiques environnementales, des études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé et des études toxicologiques expérimentales. Les relations de cause à effet sont évaluées à l'aide du cadre relatif au poids de la preuve pour la détermination de la causalité examinée à la section 1.4.

2.1. MORTALITÉ TOUTES CAUSES CONFONDUES

Exposition à court terme aux $PM_{2,5}$

Conclusion de l'ESCS

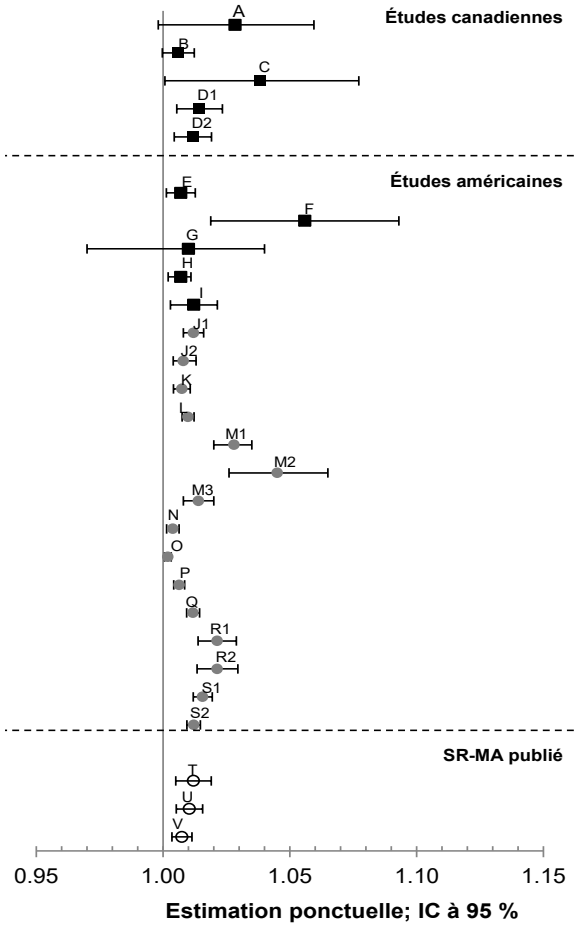
L'ESCS a conclu qu'il existe une relation de cause à effet entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues, qui tient compte des décès attribuables à des causes naturelles (également appelés non accidentels) et à des causes externes comme les accidents et les homicides. L'évaluation de la causalité était fondée sur les données des bases de données épidémiologiques sur la mortalité – bases de données sur la mortalité toutes causes confondues, cardiovasculaire et respiratoire. En outre, la plausibilité biologique quant à la progression de la maladie était tirée de la morbidité et des preuves toxicologiques. Les études épidémiologiques ont généralement été menées dans des zones urbaines, au moyen de dispositifs de surveillance au sol fournissant les données d'exposition. L'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues était robuste, puisque des associations significatives subsistaient après ajustement en fonction des copolluants.

Données probantes de la présente mise à jour

Dans la présente mise à jour, il a été assumé que la mortalité toutes causes confondues était équivalente à la mortalité non accidentelle, car la majorité de la mortalité toutes causes confondues est attribuable à une cause naturelle et la plupart des publications font état de la mortalité non accidentelle (bien que quelques études plus anciennes fassent état de la mortalité toutes causes confondues). Des études épidémiologiques visant plusieurs villes menées au Canada et aux États-Unis continuent de faire état d'associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues (Figure 2.1). Cela comprend les résultats découlant de l'analyse de participants résidant dans différents États et villes des États-Unis (Zanobetti et Schwartz, 2009; Krall *et al.*, 2013; Lippmann *et al.*, 2013; Dai *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2016). Une revue systématique avec méta-analyse a également fait état que l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ est associée à une augmentation significative du risque de mortalité prématurée toutes causes confondues (Levy *et al.*, 2012; Atkinson *et al.*, 2014; Mills *et al.*, 2016). Les progrès relatifs à la méthodologie d'exposition ont

mené à la création de surfaces d'estimation de l'exposition aux $PM_{2,5}$ couvrant de plus grandes zones géographiques, permettant ainsi d'intégrer des populations couvrant une grande région (c.-à-d. des provinces, des États ou un pays entier), au lieu de ne tenir compte que des personnes résidant à proximité des dispositifs de surveillance au sol (généralement en milieu urbain). Les données probantes publiées depuis l'ESCS montrent que l'association positive entre les $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues ne se limite pas aux centres urbains, mais se retrouve également dans les zones suburbaines, exurbaines, rurales et semi-rurales. En outre, une étude portant sur l'incidence éventuelle des copolluants a fait état d'une association positive et significative même après ajustement pour les PM grossières (Zanobetti et Schwartz, 2009). Cette constatation corrobore les résultats précédents observés dans le cadre de l'ESCS. Les preuves épidémiologiques continuent d'appuyer la conclusion selon laquelle l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ est associée à un risque accru de mortalité toutes causes confondues.

FIGURE 2.1 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par incrément normalisé (10 µg/m³ pendant 24 h) de la concentration de $PM_{2,5}$ dans l'air ambiant à court terme dans des modèles monopolluants dans le cadre d'études épidémiologiques



A. Vancouver, C.-B.; Villeneuve *et al.* (2003); âge ≥ 65; décalage de 2 jours; moyenne sur 24 heures (échantillonneurs dichotomiques) = 11,3 µg/m³

B. 12 villes canadiennes; Burnett *et al.* (2004); tous les âges; décalage de 1 jour; moyenne sur 24 heures = 12,8 µg/m³

C. Montréal, Qc; Goldberg *et al.* (2006); personnes âgées de ≥ 65 ans atteintes de diabète (tous types confondus); décalage de 0 à 2 jours; moyenne sur 24 heures = 17,4 µg/m³

D. 8 villes canadiennes; Burnett et Goldberg (2003); tous les âges; décalage de 1 jour; D1 = MAG avec critères de convergence plus stricts, D2 = MLG avec splines naturelles; moyenne sur 24 heures = 13,3 µg/m³

E. Comtés de Los Angeles, CA; Moolgavkar (2003); tous les âges; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures non signalée

F. Comtés de Fulton et DeKalb, GA; Klemm *et al.* (2004); âge ≥ 65; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 19,62 µg/m³

G. Spokane, WA; Slaughter *et al.* (2005); tous les âges; décalage de 1 jour; moyenne sur 24 heures non signalée

H. 9 comtés de la Californie; Ostro *et al.* (2006); âge ≥ 65; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 19,4 µg/m³

I. 27 collectivités américaines; Franklin *et al.* (2007); tous les âges; décalage de 1 jour; moyenne sur 24 heures = 15,7 µg/m³

J. 6 villes américaines; Klemm et Mason (2003); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; J1 = MAG avec des critères de convergence plus stricts, J2 = MLG avec des splines naturelles; moyenne sur 24 heures non signalée

K. 25 villes américaines; Franklin *et al.* (2008); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures non signalée

L. 112 villes américaines; Zanobetti et Schwartz (2009); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 13,22 µg/m³

M. Massachusetts; Kloog *et al.* (2013); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; M1 = aucune restriction fondée sur l'emplacement de l'appareil, M2 = à moins de 20 km d'un appareil de mesure des concentrations ambiantes, M3 = à plus de 20 km d'un appareil de mesure des concentrations ambiantes; moyenne sur 24 heures = 9,8 µg/m³

N. 72 collectivités urbaines américaines; Krall *et al.* (2013); tous les âges; décalage de 1 jour; moyenne sur 24 heures = 13,6 µg/m³

O. 148 villes américaines; Lippmann *et al.* (2013); tous les âges; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures = 7,89 µg/m³

P. 121 villes américaines; Zanobetti *et al.* (2014a); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 12,06 µg/m³

Q. 75 villes américaines; Dai *et al.* (2014); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour

R. État de la Nouvelle-Angleterre; Shi *et al.* (2016); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 à 1 jour; R1 = aucune restriction, R2 = analyses restreintes aux niveaux de $PM_{2,5}$ inférieurs aux normes américaines NAAQS (< 30 µg/m³); moyenne sur 24 heures = 8,21 µg/m³

S. 3 États américains; Lee *et al.* (2016); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; S1 = données modélisées sur les $PM_{2,5}$, S2 = données sur les $PM_{2,5}$basées sur la surveillance; moyenne sur 24 heures = 11,1 µg/m³

T. 11 études (1 au Canada, 8 aux États-Unis, 2 en Europe); Levy *et al.* (2012)

U. 8 études portant sur une ou plusieurs villes des régions de l'OMS; Atkinson *et al.* (2014)

V. 3 études (1 au Canada, 1 aux États-Unis, 1 au Mexique); Mills et al. (2016)

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)

● Études publiées depuis l'ESCS

○ Revue systématique publiée avec méta-analyses

La revue systématique avec méta-analyse de Levy *et al.* (2012) comprend les résultats des études primaires suivantes : Villeneuve *et al.* (2003) et Klemm *et al.* (2004). La revue systématique avec méta-analyse de Mills *et al.* (2016) comprend les résultats de l'étude primaire suivante : Burnett *et al.* (2004). IC = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; MAG = modèle additif généralisé; MLG = modèle linéaire généralisé; km = kilomètre; NAAQS = National Ambient Air Quality Standards; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; SR-MA = revue systématique avec méta-analyse; É.-U. = États-Unis; OMS = Organisation mondiale de la Santé; régions de l'OMS = Région africaine, Région de la Méditerranée orientale, Région européenne, Régions des Amériques, Région de l'Asie du Sud-Est, Région du Pacifique occidental

Conclusion concernant l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues

En résumé, les études épidémiologiques fondées sur la population continuent de faire état d'associations positives et significatives entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues. Les analyses multivilles ainsi que la revue systématique avec méta-analyse ont indiqué que les résultats sont constants entre les études menées à des moments et dans des lieux différents. L'analyse de la mortalité toutes causes confondues présente l'avantage d'éviter les erreurs de classification des causes de décès et de couvrir les décès potentiels associés à l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans des organes et des systèmes qui n'ont pas été bien étudiés. La force et la constance des associations ont été précisées grâce à l'utilisation de surfaces d'exposition améliorées couvrant de plus grandes zones géographiques, ce qui a permis des estimations plus précises de l'exposition aux $PM_{2,5}$ couvrant les populations urbaines et rurales. Les ajustements pour les copolluants n'ont pas modifié l'association significative entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues, ce qui confirme la robustesse des données. Par ailleurs, la cohérence de la relation est étayée par des études faisant état d'une morbidité due à la progression de la maladie et d'une mortalité liée aux effets cardiovasculaires et respiratoires et à une exposition à court terme aux $PM_{2,5}$. Les résultats de ces études sont examinés dans les sections suivantes de ce chapitre. La plausibilité biologique et la cohérence de ces résultats sont bien étayées par les données mécanistiques des études toxicologiques (p. ex. en provoquant un stress oxydatif et une inflammation entraînant des effets cardiovasculaires et respiratoires, ou l'exacerbation de problèmes de santé préexistants qui peuvent finalement entraîner la mortalité), les résultats subcliniques des études épidémiologiques et les études d'exposition humaine contrôlée. Ainsi, cette mise à jour confirme une nouvelle fois l'existence d'une **relation de cause à effet** entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues.

Exposition à long terme aux $PM_{2,5}$

Conclusion de l'ESCS

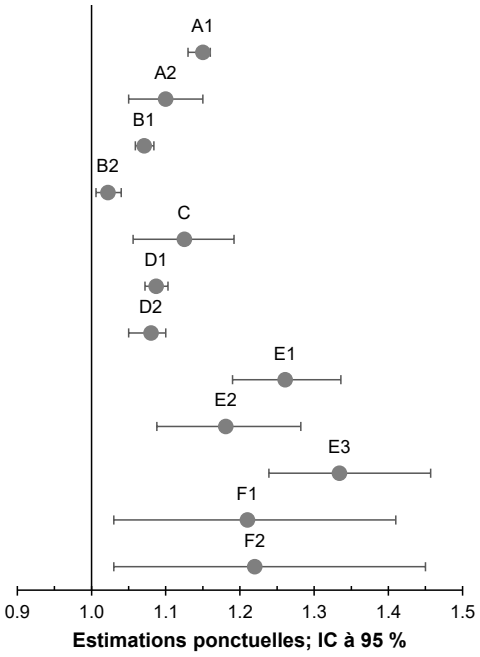
L'ESCS a conclu qu'il existait un lien de causalité entre la mortalité toutes causes confondues et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$. La base de données épidémiologiques était robuste et présentait une association positive et significative constante entre la mortalité toutes causes confondues et l'exposition aux $PM_{2,5}$. Cette relation de cause à effet est bien établie et est largement acceptée par d'autres organismes internationaux (OMS, 2006, 2013; EPA des États-Unis, 2009).

Données probantes de la présente mise à jour

Dans cette mise à jour, toutes les études de cohorte canadiennes ont signalé des associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues (Figure 2.2). De même, deux grandes études de cohorte (American Cancer Society [ACS] et Harvard Six Cities Study [H6CS]) et d'autres études de cohorte américaines de moindre envergure ont continué à confirmer les associations positives et significatives entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues (Figure 2.3; Figure 2.4; Figure 2.5). Dans la plupart des études qui ont effectué des analyses de copolluants ou de multipolluants, qui ont pris en compte O_3, NO_2 ou d'autres fractions de taille des PM, l'association positive entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues est restée forte (Jerrett *et al.*, 2009, 2013; Puett *et al.*, 2009; Crouse *et al.*, 2015; Thurston *et al.*, 2016a). Par ailleurs, deux revues systématiques avec méta-analyse reposant sur des études de cohorte en Amérique du Nord et en Europe ont signalé des associations

positives significatives entre la mortalité toutes causes confondues et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ (Tableau 2.1). Une étude canadienne a suggéré que les survivants d'un infarctus aigu du myocarde pourraient être plus sensibles à l'effet des $PM_{2,5}$ en ce qui concerne la mortalité prématurée (Chen H. *et al.*, 2016). Bien que les niveaux de $PM_{2,5}$ aient diminué au Canada et aux États-Unis au cours des 10 dernières années, les études épidémiologiques canadiennes et américaines ont continué à faire état d'associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues.

FIGURE 2.2 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant (sauf indication contraire) dans les études de cohorte canadiennes



A. CSERCan; échelle nationale; Crouse *et al.* (2012); 10 ans de suivi; A1 = modèle standard à risque proportionnel de Cox, A2 = niché, modèle à effets aléatoires spatiaux de Cox; moyenne annuelle = 8,7 µg/m³

B. CSERCan; échelle nationale; Crouse *et al.* (2015); 16 ans de suivi; modèle standard à risque proportionnel de Cox; B1 = $PM_{2,5}$ seules, B2 = $PM_{2,5}$ ajustées pour O_3 et NO_2; moyenne annuelle = 8,9 µg/m³

C. CSERCan; Ontario; Weichenthal *et al.* (2016a); 18 ans de suivi; modèle standard à risque proportionnel de Cox; moyenne annuelle = 9,8 µg/m³

D. CSERCan; échelle nationale; Cakmak *et al.* (2016); 16 ans de suivi; modèle standard à risque proportionnel de Cox; D1 = $PM_{2,5}$ seules, D2 = $PM_{2,5}$ ajustées pour O_3; plage de moyennes annuelles de 2 à 8,8 µg/m³ pour les différentes zones climatiques*; renseignements obtenus par communication personnelle avec les auteurs le 11 juillet 2019

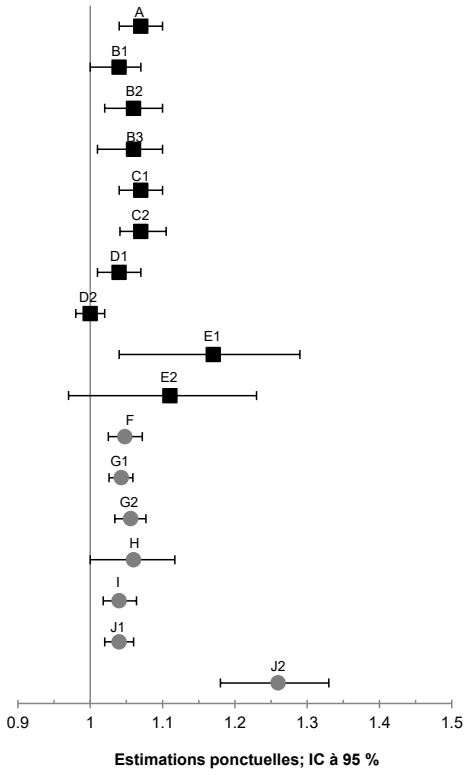
E. ESCC; Pinault *et al.* (2016); jusqu'à 12 ans de suivi; modèle standard à risque proportionnel de Cox; E1 = cohorte complète, E2 = femmes seulement, E3 = hommes seulement; moyenne annuelle = 6,32 µg/m³

F. Ontario; Chen H. *et al.* (2016); patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde; suivi jusqu'à 12 ans; F1 = modèle standard à risque proportionnel de Cox, F2 = niché, modèle à effets aléatoires spatiaux de Cox; moyenne annuelle = 10,7 µg/m³

● Études publiées depuis l'ESCS (Santé Canada, 2013)

* Zones climatiques du Canada : région polaire, côte Est, Grands Lacs et Saint-Laurent, Prairies occidentales, côte Ouest, Prairies orientales, centre Ouest; CSERCan = Cohortes santé et environnement du recensement canadien; ESCC = Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes; IC = intervalle de confiance; IM = infarctus du myocarde; NO_2 = dioxyde d'azote; O_3 = ozone; $PM_{2,5}$ = particules de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian

FIGURE 2.3 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant (sauf indication contraire) dans la cohorte de l'American Cancer Society

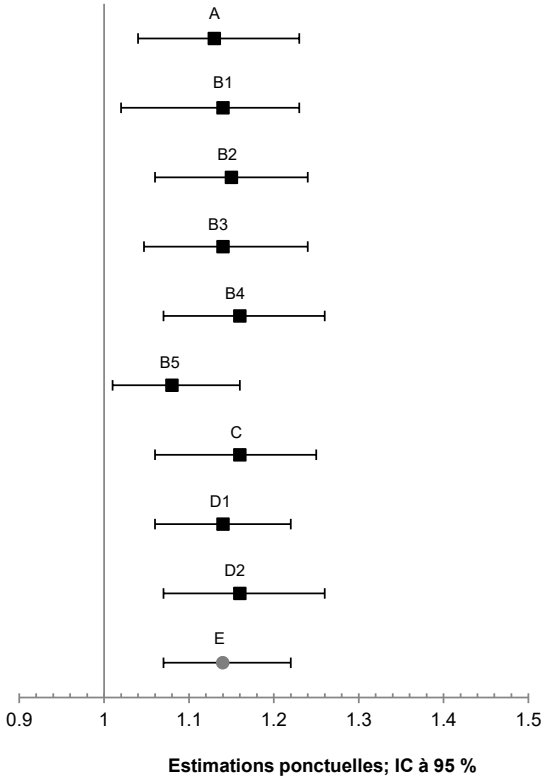


A. Pope *et al.* (1995); étude originale; 1982 à 1989; plage de moyennes annuelles de 9,0 µg/m³ à 33,5 µg/m³
B. Pope *et al.* (2002); analyses étendues : B1 = 1979 à 1983, B2 = 1999–2000, B3 = 1979 à 2000; moyennes annuelles de 21,1 µg/m³ (1979 à 1983), 14,0 µg/m³ (1999–2000) et 17,7 µg/m³ pour toute la période
C. Krewski *et al.* (2000, 2003, 2005); nouvelle analyse; 1982 à 1989; C1 = nouvelle analyse des résultats de l'étude originale, C2 = nouvelle analyse avec un modèle alternatif; la moyenne annuelle varie de 9,0 µg/m³ à 33,5 µg/m³
D. 25 comtés californiens; Enstrom (2005); sujets âgés uniquement; D1 = 1973 à 1982, D2 = 1983 à 2002; moyenne annuelle globale = 23,4 µg/m³
E. Los Angeles, CA; Jerrett *et al.* (2005); 1982 à 2000; E1 = prise en compte de 44 covariables individuelles, E2 = prise en compte de 44 covariables individuelles et de 8 covariables contextuelles; moyenne annuelle non signalée
F. Jerrett *et al.* (2009); nouvelle analyse comprenant 86 MSA; la moyenne annuelle variait de 11,9 µg/m³ à 15,4 µg/m³
G. Krewski *et al.* (2009); analyse étendue; exposition utilisant le modèle RUT comprenant 44 covariables au niveau de l'individu et 7 covariables écologiques; G1 = 1979 à 1983, G2 = 1999–2000; moyenne annuelle = 21,20 µg/m³ pour 1979 à 1983 et 14,02 µg/m³ pour 1999–2000
H. Californie; Jerrett *et al.* (2013); exposition utilisant la RUT; 42 covariables au niveau de l'individu et 7 covariables écologiques; moyenne annuelle = 14,09 µg/m³
I. Lippmann *et al.* (2013); 42 covariables au niveau de l'individu et 6 covariables écologiques; moyenne annuelle = 14,2 µg/m³
J. Turner *et al.* (2016); données d'exposition utilisant un modèle d'interpolation hybride RUT et d'EMB au niveau national; modèles de régression des risques proportionnels de Cox ajustés pour les covariables au niveau de l'individu et écologiques; modèles multipolluants ajustés pour O_3 et NO_2; J1 = $PM_{2,5}$ régionales pour 1999 à 2004, J2 = $PM_{2,5}$ à proximité de la source pour 1982 à 2004; moyenne annuelle = 12,6 µg/m³

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)
● Études publiées depuis l'ESCS

ACS = American Cancer Society; EBM = entropie maximale bayésienne; IC = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; RUT = régression de l'utilisation du territoire; MSAs = metropolitan statistical areas; NO_2 = dioxyde d'azote; O_3 = ozone; $PM_{2,5}$ = particules de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian

FIGURE 2.4 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant dans la cohorte H6CS



A. Dockery *et al.* (1993); étude originale; 1974 à 1991; modèle normalisé à risques proportionnels de Cox; la moyenne annuelle variait de 11,0 à 29,6 µg/m³ dans les six villes américaines (moyenne globale non fournie)

B. Krewski *et al.* (nouvelle analyse de 2000 et 2003); 1974 à 1991; B1 = modèle normalisé à risques proportionnels de Cox, nouvelle analyse des résultats de l'étude originale; B2 = modèle normalisé à risques proportionnels de Cox, nouvelle analyse avec un modèle différent (ensemble de données original); B3 = modèle normalisé à risques proportionnels de Cox, nouvelle analyse avec un modèle différent (ensemble de données étendu); B4 = modèles de régression de Poisson, nouvelle analyse avec des approches analytiques différentes, avec intégration de la dépendance temporelle du tabagisme et de l'IMC (ensemble de données original); B5 = modèles de régression de Poisson avec intégration de la dépendance temporelle des moyennes annuelles de particules fines propres à la ville (ensemble de données original); la moyenne annuelle variait de 9,0 à 33,5 µg/m³ dans les six villes américaines (la moyenne globale n'est pas fournie).

C. Villeneuve *et al.* (2002); 1974 à 1991; modèles de régression de Poisson avec changements temporels des $PM_{2,5}$ et covariables individuelles; la moyenne annuelle variait de 10,9 µg/m³ à 28,6 µg/m³ dans les six villes américaines (moyenne globale non fournie)

D. Laden *et al.* (2006); étude étendue; 1974 à 1998; modèle normalisé à risques proportionnels de Cox; D1 = avec la moyenne annuelle du niveau de $PM_{2,5}$ dans l'année du décès, D2 = avec $PM_{2,5}$ modélisé comme moyenne sur l'ensemble du suivi; la moyenne annuelle variait de 10,2 µg/m³ à 22,0 µg/m³ dans les six villes américaines (moyenne globale non fournie)

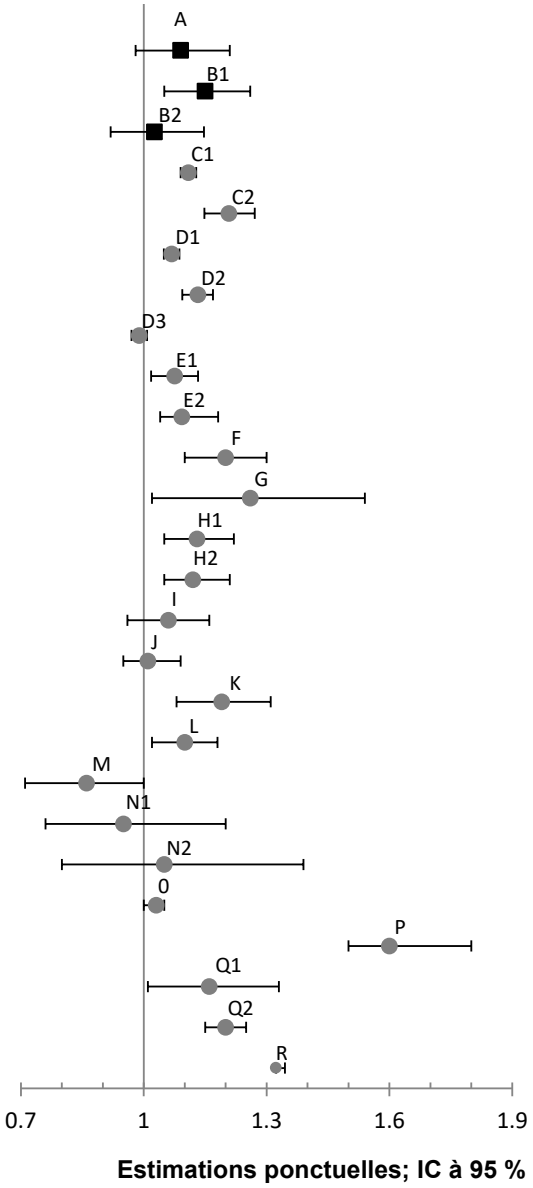
E. Lepeule *et al.* (2012); étude étendue; 1974 à 2009; modèle normalisé à risques proportionnels de Cox; la moyenne annuelle variait de 11,4 µg/m³ à 23,6 µg/m³ dans les six villes américaines (moyenne globale = 15,9 µg/m³)

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)

● Études publiées depuis l'ESCS

IMC = indice de masse corporelle; IC = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; H6CS = Harvard Six Cities Study; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian

FIGURE 2.5 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant d'autres études de cohortes américaines



A. McDonnell *et al.* (2000); sous-ensemble de la cohorte AHSMOG; hommes seulement; Californie; 1973 à 1977; moyenne annuelle = 31,9 µg/m³

B. Lipfert *et al.* (2006); Cohorte de vétérans (hommes seulement); B1 = 1989 à 1996 (moyenne annuelle = 14,3 µg/m³), B2 = 1997 à 2001 (moyenne annuelle = 14,6 µg/m³)

C. Eftim *et al.* (2008); bénéficiaires de la cohorte Medicare (≥65 ans) provenant d'endroits correspondant aux sujets inclus dans l'ACS ou l'H6CS; 50 MSA; 2000 à 2002; C1 = Medicare-ACS (moyenne annuelle = 13,6 µg/m³), C2 = Medicare-SCS (moyenne annuelle = 14,1 µg/m³)

D. Zeger *et al.* (2008); bénéficiaires de la cohorte Medicare (≥65 ans) vivant à 6 miles d'une station de surveillance de l'US EPA; 668 comtés; 2000 à 2005; D1 = régions de l'Est, D2 = régions du Centre, D3 = régions de l'Ouest; médiane globale = 13,2 µg/m³ (moyenne globale non signalée)

E. Shi *et al.* (2016); bénéficiaires de la cohorte Medicare (≥65 ans); États de la Nouvelle-Angleterre; 2003 à 2008; E1 = cohorte complète, E2 = sujets restreints à ceux ayant eu une exposition chronique aux $PM_{2,5}$ <10 µg/m³; moyenne annuelle = 8,12 µg/m³.

F. Kioumourtzoglou *et al.* (2016a); bénéficiaires de la cohorte Medicare (≥65 ans); 207 villes; 2000 à 2010; moyenne annuelle = 12,6 µg/m³

G. Puett *et al.* (2009); sous-ensemble de l'étude NHS (femmes d'âge moyen et âgées); seulement des sujets vivant dans 13 MSA contiguës dans les régions du Nord-Est et du Midwest; 1992 à 2002; moyenne annuelle = 13,9 µg/m³

H. Hart *et al.* (2015); étude NHS (femmes d'âge moyen et âgées); 50 États; 2000 à 2006; H1 = attribution de l'exposition fondée sur l'adresse résidentielle avec des modèles de prévision spatio-temporelle (moyenne annuelle = 12,0 µg/m³), H2 = attribution de l'exposition fondée sur l'adresse résidentielle avec les niveaux du moniteur US EPA le plus proche (moyenne annuelle = 12,7 µg/m³)

I. Ostro *et al.* (2010, 2011); étude CTS (femmes seulement); 2002 à 2007; sujets vivant à 30 km d'un moniteur (moyenne annuelle = 17,5 µg/m³)

J. Lipsett *et al.* (2011); étude CTS (femmes uniquement); 1999 à 2005; affectation de l'exposition; moyenne annuelle = 15,64 µg/m³

K. Ostro *et al.* (2015); étude CTS (femmes seulement); 2001 à 2007; affectation de l'exposition fondée sur l'adresse résidentielle avec un modèle de transport chimique; moyenne annuelle = 17,9 µg/m³

L. Hart *et al.* (2011); industrie du camionnage (hommes seulement); 1985 à 2000; moyenne annuelle = 14,1 µg/m³

M. Puett *et al.* (2011a); cohorte HPFS (tous les hommes); sujets vivant dans 13 MSA contiguës dans les régions du Nord-Est et du Midwest; moyenne annuelle = 17,8 µg/m³

N. Weichenthal *et al.* (2014b); cohorte AHS; Iowa et Caroline du Nord (zones rurales); 1993 et 1997 à 2009; N1 = cohorte complète, N2 = hommes seulement; moyenne annuelle = 9,52 µg/m³

O. Thurston *et al.* (2016a); NIH-AARP; six États américains; 2000 à 2009; la moyenne annuelle varie de 2,9 µg/m³ à 28,0 µg/m³

P. Kloog *et al.* (2013); étude de cohorte fondée sur la population; est du Massachusetts; 2000 à 2008; moyenne annuelle = 9,9 µg/m³

Q. Wang *et al.* (2016); étude de cohorte fondée sur la population; New Jersey; 2004 à 2009; Q1 = approche de différence dans les différences, AOD 1 km-1 km; Q2 = méta-analyse groupée, AOD 1 km-1 km; moyenne annuelle = 11,3 µg/m³

R. Eckel *et al.* (2016); étude de cohorte fondée sur la population; Californie; 1988 à 2009; affectation de l'exposition fondée sur l'adresse résidentielle à l'aide des données de surveillance de l'air; moyenne = 13,7 µg/m³.

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)

● Études publiées depuis l'ESCS

ACS = American Cancer Society; AHS = Agricultural Health Study; AHSMOG = Adventist Health Air Pollution Study; AOD = profondeur optique des aérosols; IC = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; CTS = California Teachers Study; HPFS = Health Professionals Follow-Up Study; H6CS = Harvard Six Cities Study; MSA = Metropolitan Statistical Areas; NIH-AARP = National Institutes of Health-American Association of Retired Persons; NHS = Nurses' Health Study; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; US EPA = United States Environmental Protection Agency.

TABLEAU 2.1 : Revue systématique avec méta-analyse de l'association entre les $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues

Référence	Conception de l'étude, lieu (nombre d'études)	Association avec les $PM_{2,5}$, estimation groupée, IC à 95 % par augmentation de 10 µg/m³ de $PM_{2,5}$
Chen *et al.* (2008)	Six études de cohorte* : États-Unis (cinq), Europe (une)	RR groupé = 1,06; IC à 95 % 1,03, 1,10
Hoek *et al.* (2013)	Onze études de cohorte : Canada (une), États-Unis (huit), Europe (deux)	RR groupé = 1,06; IC à 95 % 1,04, 1,08

* Deux études sur six où la mortalité toutes causes confondues peut avoir inclus des décès accidentels selon Chen *et al.* (2008).
IC = intervalle de confiance; $P_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; RR = risque relatif

Conclusion concernant l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues

En résumé, les études épidémiologiques fondées sur la population, y compris un certain nombre de grandes études de cohorte bien établies, ont systématiquement signalé des associations positives et significatives entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues. Les associations se sont avérées robustes, les ajustements aux copolluants n'ayant généralement pas révélé de confusion. Dans les sections suivantes de ce chapitre, consacrées aux effets cardiovasculaires et métaboliques, respiratoires et cancéreux, des études épidémiologiques et toxicologiques apportent des preuves de plausibilité biologique qui confirment que l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ peut entraîner une mort prématurée due à diverses causes spécifiques. Dans l'ensemble, les preuves continuent d'étayer un **lien de causalité** pour la mortalité toutes causes confondues due à une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$.

2.2. EFFETS CARDIOVASCULAIRES ET MÉTABOLIQUES

Exposition à court terme aux $PM_{2,5}$

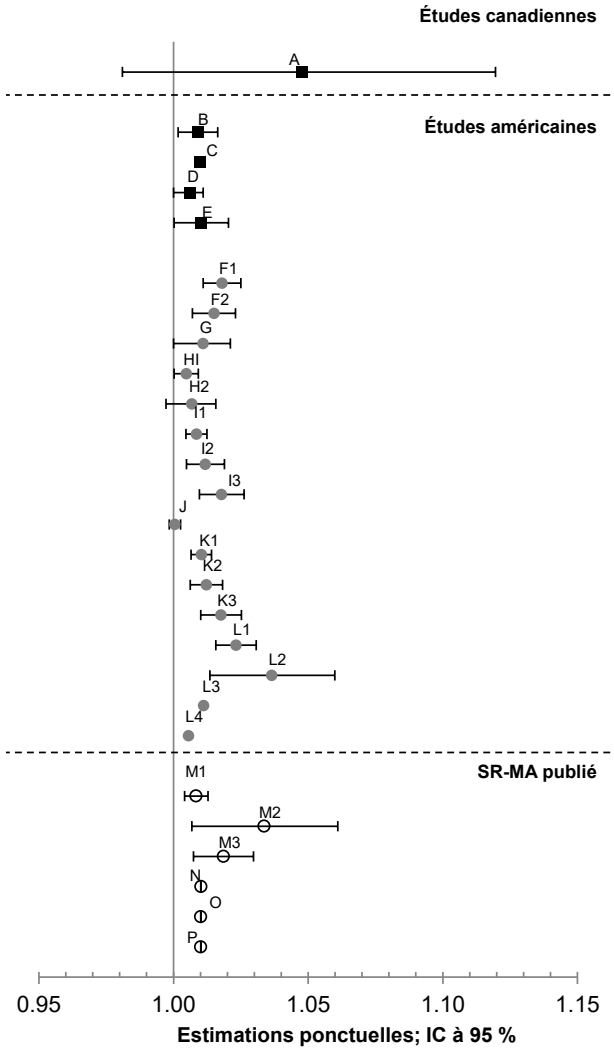
Conclusion de l'ESCS

L'ESCS a conclu qu'il existait un lien de causalité entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Cette conclusion se fonde sur des associations cohérentes et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'augmentation du nombre de visites à l'hôpital (visites aux urgences et admissions) et de la mortalité prématurée, pour les résultats cardiovasculaires. Les associations étaient robustes dans les modèles de copolluants. En outre, les études de panel ont démontré des augmentations de la coagulation vasculaire, de l'inflammation et une altération de la fonction cardiaque chez les participants humains, ce qui a fourni des preuves du fondement mécanistique potentiel des résultats cliniques observés (c.-à-d. les visites à l'hôpital, la mortalité). Les études contrôlées de l'exposition humaine, examinant les effets cardiovasculaires potentiels associés à l'exposition aux PAC des $PM_{2,5}$, étaient relativement rares à cette époque. Des effets cardiaques tels que l'augmentation du fibrinogène sanguin et la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) ont été signalés, mais les résultats n'étaient pas entièrement cohérents. Il a été démontré que les animaux exposés aux $PM_{2,5}$ présentaient une vasoconstriction, des altérations de la coagulation sanguine et l'induction de réflexes neuraux à des concentrations aussi faibles que 5 µg/m³, ce qui fournit une cohérence à la base de données humaine et appuie la conclusion générale de causalité à cette époque. La relation entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets métaboliques n'a pas été examinée en détail.

Données probantes tirées de cette mise à jour – mortalité cardiovasculaire

Depuis la publication de l'ESCS, des études épidémiologiques ont continué à faire état d'associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité cardiovasculaire (Figure 2.6). Des études ont également porté sur la mortalité cardiovasculaire par cause spécifique. Il a été démontré de façon constante que des risques accrus de mortalité par infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive (ICC) et résultats liés aux maladies cérébrovasculaires (y compris les accidents vasculaires cérébraux) étaient associés à l'exposition aux $PM_{2,5}$ (Franklin *et al.*, 2008; Zanobetti et Schwartz, 2009; Dai *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2016). Ces observations ont été rapportées dans des études menées dans plusieurs villes, ce qui augmente probablement la représentativité de la population générale, en tenant compte de l'hétérogénéité de la population, et peut réduire le biais de sélection parfois associé aux études menées dans une seule ville. Les associations observées entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité cardiovasculaire couvraient un large éventail de concentrations (plage moyenne sur 24 heures : 7,89 à 19,44 µg/m^3) et indiquaient une susceptibilité accrue chez certains sous-groupes de la population (p. ex. les sujets ≥ 65 ans ou présentant des troubles cardiovasculaires ou neurologiques existants). La revue systématique avec méta-analyse portant sur d'autres endroits que le Canada et les États-Unis a également confirmé l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et de mortalité liée à l'infarctus du myocarde associée à une exposition de courte durée aux $PM_{2,5}$ (Atkinson *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2014; Shah *et al.*, 2015; Cai *et al.*, 2016). Les données examinées dans cette mise à jour continuent d'offrir des preuves solides et constantes d'associations entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires.

FIGURE 2.6 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité cardiovasculaire par incrément normalisé (10 µg/m³ pendant 24 h) de la concentration ambiante à court terme de 2,5 dans les modèles à un seul polluant d'études épidémiologiques



A. Vancouver, C.-B.; Villeneuve *et al.* (2003); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures (TEOM) = 7,89 µg/m³

B. Comté de Los Angeles, CA; Moolgavkar (2003); tous les âges; décalage de 2 jour; moyenne sur 24 heures non signalée

C. 7 comtés américains; Holloman *et al.* (2004); tous les âges; décalage de 2 jours; aucun IC à 95 % n'est fourni; moyenne sur 24 heures = 9,69 µg/m³*

D. 9 comtés de la Californie; Ostro *et al.* (2006); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 19,44 µg/m³

E. 27 collectivités américaines; Franklin *et al.* (2007); tous les âges; décalage de 1 jour; moyenne sur 24 heures = 15,7 µg/m³

F. 6 villes américaines; Klemm et Mason (2003); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; F1 = MAG avec des critères de convergence plus stricts, F2 = MLG avec des splines naturelles; moyenne sur 24 heures non signalée

G. 6 comtés de la Californie; Ostro *et al.* (2007); tous les âges; décalage de 3 jours; moyenne sur 24 heures = 17,89 µg/m³

H. 25 villes américaines; Franklin *et al.* (2008); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; H1 = toutes les causes cardiovasculaires, H2 = accident vasculaire cérébral; moyenne sur 24 heures non signalée

I. 112 villes américaines; Zanobetti et Schwartz (2009); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; I1 = toutes les causes cardiovasculaires, I2 = IM, I3 = accident vasculaire cérébral; moyenne sur 24 heures = 13,22 µg/m³

J. 148 villes américaines; Lippmann *et al.* (2013); tous les âges; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures = 7,89 µg/m³

K. 75 villes américaines; Dai *et al.* (2014); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; K1 = toutes les causes cardiovasculaires, K2 = IM, K3 = accident vasculaire cérébral; moyenne sur 24 heures = 13,3 µg/m³

L. 3 États américains; Lee *et al.* (2016); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; L1 = toutes les causes cardiovasculaires, L2 = ICC, L3*= IM ($p < 0,05$), L4* = accident vasculaire cérébral ($p < 0,05$); moyenne sur 24 heures = 11,1 µg/m³

M. 3 à 4 études portant sur une ou plusieurs régions de l'OMS; Atkinson *et al.* (2014); M1 = mortalité cardiovasculaire (4 études), M2 = CPI (4 études), M3 = AVC (3 études).

N. 6 études (1 É.-U., 4 Europe, 1 Asie); Wang *et al.* (2014); mortalité par maladie cérébrovasculaire

O. 12 études (3 É.-U., 7 Europe, 1 Amérique du Sud, 1 Asie); Shah *et al.* (2015); mortalité par accident vasculaire cérébral

P. 4 études (2 É.-U., 1 Europe, 1 Asie); Cai *et al.* (2016); mortalité par infarctus du myocarde

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)

● Études publiées depuis l'ESCS

○ Revue systématique publiée avec méta-analyse

* Les intervalles de confiance supérieurs et inférieurs ne sont pas présentés.

La revue systématique avec méta-analyse de Shah *et al.* (2015) comprend les résultats des études primaires suivantes : Franklin *et al.* (2007) et Franklin *et al.* (2008). La revue systématique et la méta-analyse de Cai *et al.* (2016) comprennent les résultats de l'étude primaire suivante : Dai *et al.* (2014) et Zanobetti et Schwartz (2009).

CEB = cérébrovasculaire; ICC = insuffisance cardiaque congestive; IC = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; MAG = modèle additif généralisé; MLG = modèle linéaire généralisé; IM = infarctus du myocarde; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; TEOM = microbalance oscillante à élément conique; SR–MA = revue systématique avec méta-analyse; É.-U. = États-Unis; OMS = Organisation mondiale de la Santé; régions de l'OMS = Région africaine, Région de la Méditerranée orientale, Région européenne, Régions des Amériques, Région de l'Asie du Sud-Est, Région du Pacifique occidental

Données probantes tirées de cette mise à jour – morbidité cardiovasculaire et métabolique

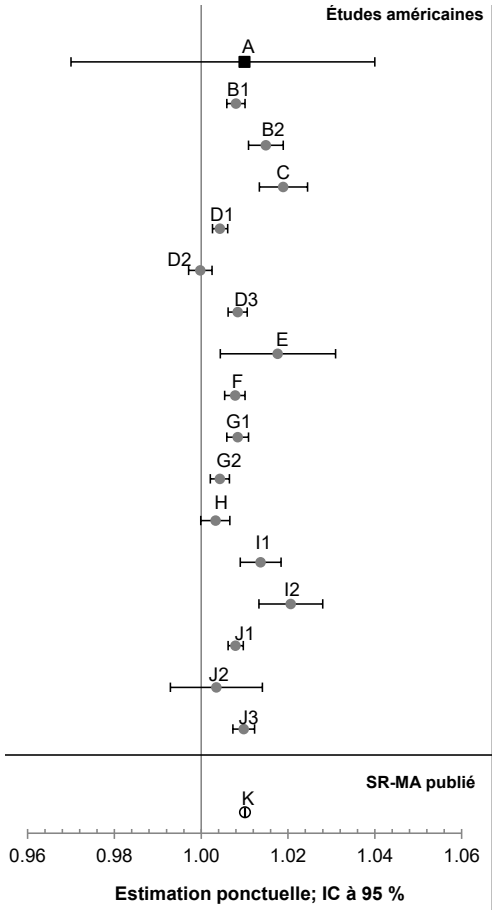
Admissions à l'hôpital liées aux maladies cardiovasculaires

Une relation significative entre les $PM_{2,5}$ et les admissions à l'hôpital pour cause de maladie cardiovasculaire a été démontrée dans la plupart des études épidémiologiques portant sur plusieurs villes (Figure 2.7). Aucune étude canadienne portant sur plusieurs villes n'a été identifiée dans cette mise à jour. Cette relation est soutenue par une revue systématique avec méta-analyse (Atkinson *et al.*, 2014). Cette méta-analyse fait état d'augmentations significatives du nombre d'admissions à l'hôpital pour cause de maladie cardiovasculaire liée à l'exposition aux $PM_{2,5}$.

Depuis la publication de l'ESCS, la littérature est disponible sur les admissions à l'hôpital pour cause de maladie cardiovasculaire. Bien que la base de données soit relativement petite pour chaque résultat individuel, l'apparition globale d'associations positives et largement significatives est évidente, certains résultats présentant des niveaux de risque bien supérieurs à ceux de la catégorisation globale des admissions à l'hôpital pour cause de maladie cardiovasculaire. Les niveaux de risque accrus sont les plus frappants pour l'ICC et l'infarctus du myocarde, avec des données probantes provenant d'études portant sur plusieurs villes (Zanobetti *et al.*, 2009; Lippmann *et al.*, 2013) et d'une revue systématique avec méta-analyse (Atkinson *et al.*, 2014; Cai *et al.*, 2016). De même, des associations positives et surtout significatives ont été observées pour les admissions à l'hôpital liées à la CPI dans des études portant sur plusieurs villes (Lippmann *et al.*, 2013; Kloog *et al.*, 2014) et dans une revue systématique avec méta-analyse (Atkinson *et al.*, 2014). Les preuves épidémiologiques des associations entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les admissions à l'hôpital liées aux résultats liés aux maladies cardiovasculaires sont quelque peu équivoques dans les études primaires (Lippmann *et al.*, 2013; Kloog *et al.*, 2014; Hsu *et al.*, 2017), mais des associations positives plus cohérentes ont été signalées dans deux revues systématiques avec méta-analyse lorsque les études primaires ont été regroupées (Wang *et al.*, 2014; Shah *et al.*, 2015). Il n'est pas clair pourquoi les résultats étaient cohérents pour les résultats liés à l'ICC, à l'infarctus du myocarde et à la CPI, alors qu'ils l'étaient moins pour les résultats liés aux maladies cardiovasculaires. Une hypothèse est que l'erreur de classification de l'exposition pourrait être plus fréquente pour l'apparition des symptômes liés aux maladies cardiovasculaires que pour d'autres résultats, car l'association avec les $PM_{2,5}$ peut être observée dans les heures qui suivent l'exposition (Brook *et al.*, 2010). La classification erronée de l'exposition pourrait avoir atténué l'association, entraînant des résultats plus incohérents pour les résultats liés aux maladies cardiovasculaires.

Un nombre limité d'études portant sur les admissions à l'hôpital liées à l'arythmie cardiaque et aux maladies vasculaires périphériques (thrombose veineuse profonde, maladie artérielle périphérique) ont signalé des associations positives et significatives avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ (Haley *et al.*, 2009; Kloog *et al.*, 2015).

FIGURE 2.7 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour toutes les admissions à l'hôpital liées aux maladies cardiovasculaires par incrément normalisé (10 µg/m³ pendant 24 h) de la concentration ambiante à court terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant d'études épidémiologiques



A. Spokane, É.-U.; Slaughter et al. (2005); tous les âges; décalage de 3 jours; moyenne sur 24 heures non signalée

B. 202 comtés américains; Bell et al. (2008); âge ≥ 65 ans; B1 = toute l'année; B2 = hiver; décalage de 2 jours; moyenne sur 24 heures non signalée

C. 26 collectivités américaines; Zanobetti et al. (2009); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 à 1 j; moyenne sur 24 heures = 15,3 µg/m³

D. 148 villes américaines; Lippmann et al. (2013); âge ≥ 65 ans; D1 = toute l'année; D2 = saison chaude; D3 = saison froide; décalage de 0 j; moyenne sur 24 heures non signalée

E. 4 comtés américains; Bell et al. (2014); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 j; moyenne sur 24 heures = 14,0 µg/m³

F. Mid-Atlantic US (Washington, DC et les États du Delaware, du Maryland, du New Jersey, de la Pennsylvanie, de la Virginie, de New York et de la Virginie occidentale); Kloog et al. (2014); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 11,92 µg/m³

G. 213 comtés américains; Bell et al. (2015); âge ≥ 65 ans; G1 = femmes; G2 = hommes; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures = 12,3 µg/m³

H. 100 comtés urbains américains; Powell et al. (2015) (analyse étendue de Peng et al. [2008]); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 jour; médiane sur 24 heures = 12,6 µg/m³

I. État de New York (ville de New York, Long Island et Hudson), É.-U.; Hsu *et al.* (2017); tous les âges; I1 = toute l'année; I2 = hiver; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures non signalée

J. 708 comtés américains; Bravo *et al.* (2017); CMAQ; J1 =général, J2 = le moins urbain (≤ 40 % de la population dans les zones urbaines), J3 = le plus urbain (> 90 % de la population dans les zones urbaines); décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures = 12,28 µg/m³

K. 4 études portant sur une ou plusieurs villes des régions de l'OMS; Atkinson *et al.* (2014)

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)

● Études publiées depuis l'ESCS

○ Revue systématique publiée avec méta-analyses

IC = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; SR-MA = revue systématique avec méta-analyse; É.-U. = États-Unis; OMS = Organisation mondiale de la Santé; régions de l'OMS = Région africaine, Région de la Méditerranée orientale, Région européenne, Régions des Amériques, Région de l'Asie du Sud-Est, Région du Pacifique occidental

Visites au service d'urgence liées aux maladies cardiovasculaires

Les chercheurs ont également évalué les associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les visites aux urgences liées aux maladies cardiovasculaires (c.-à-d. arythmie, CPI, ICC, infarctus du myocarde/angine, hypertension). Des associations positives ont été observées dans toutes les études disponibles pour l'infarctus du myocarde/l'angine de poitrine (Stieb *et al.*, 2009; Rappold *et al.*, 2012; Ostro *et al.*, 2016; Weichenthal *et al.*, 2016b), à l'exception d'une étude (Weber *et al.*, 2016). Pour d'autres causes spécifiques (CPI, arythmie, hypertension et insuffisance cardiaque), l'ensemble de données est restreint et les données probantes sont souvent équivoques, avec des résultats tant positifs que négatifs et de grands intervalles de confiance. Les études sur les visites aux urgences liées aux maladies cardiovasculaires associées à l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant les incendies de forêt étaient trop peu nombreuses et incohérentes (Alman *et al.*, 2016; Reid *et al.*, 2016) pour tirer une conclusion ferme. Cependant, l'intérêt de la recherche pour cette source d'exposition est probable, étant donné qu'un climat plus chaud intensifiera certains extrêmes météorologiques à l'avenir, notamment l'augmentation du risque d'incendie de forêt (Bush et Lemmen, 2019).

Dans l'ensemble, les études présentent des intervalles de confiance relativement grands par rapport aux études sur les admissions à l'hôpital. Si l'on tient compte de l'ensemble des bases de données sur les admissions à l'hôpital et les visites aux urgences, il existe des preuves irréfutables d'une association positive entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les visites à l'hôpital liées aux maladies cardiovasculaires.

Effets subcliniques

Les études par panel, les études à mesures répétées et les études transversales ont examiné une variété d'effets subcliniques sur la santé (généralement sans signes ni symptômes détectables), la plupart des études étant axées sur des sous-groupes de population potentiellement sensibles. Dans le cas des études transversales, elles ont utilisé des niveaux d'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ (décalage de quelques jours à 0 jour) pour calculer l'association avec les paramètres de santé. L'exposition aux $PM_{2,5}$ a été associée à un risque accru d'arythmie, à une diminution de la VFC et à une augmentation de la pression artérielle chez les personnes âgées et chez celles souffrant de maladies cardiovasculaires ou de diabète de type II (Ren *et al.*, 2010; Hoffmann *et al.*, 2012; Cakmak *et al.*, 2014a; Zanobetti *et al.*, 2014a; Bind *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2016). Des modifications de la fréquence cardiaque associées à l'exposition aux $PM_{2,5}$ ont été observées tant chez les personnes âgées que chez l'ensemble des adultes (Cakmak *et al.*, 2014b). En dehors de certains sous-groupes de population, les changements de la VFC ont également été associés aux niveaux de $PM_{2,5}$ chez des adultes en bonne santé pendant l'exercice (Weichenthal *et al.*, 2011, 2014a; Shutt *et al.*, 2017). Il est important de noter que des changements subcliniques persistants (pression artérielle, VFC, fréquence cardiaque) peuvent se manifester chez les personnes exposées en permanence aux $PM_{2,5}$ et que ces changements sont des facteurs de risque connus d'effets cardiovasculaires indésirables.

D'autres études ont examiné l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les modifications des marqueurs liés aux maladies cardiovasculaires. Des associations ont généralement été signalées dans les sous-groupes de population sensibles, mais pas dans les populations saines. Chez les sujets souffrant de troubles cardiaques et, dans une moindre mesure, chez les personnes diabétiques et les personnes âgées, l'exposition aux $PM_{2,5}$ a été associée à une augmentation des biomarqueurs de la coagulation sanguine (c.-à-d. le fibrinogène, la sélectine plaquettaire soluble) (Delfino *et al.*, 2009; Schneider *et al.*, 2010; Rich *et al.*, 2012). L'action de la coagulation sanguine est vitale pour maintenir

l'hémostase en cas de blessure ou d'infection; cependant, une coagulation sanguine excessive peut entraîner un risque accru de thrombose (caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins) (Xu XR *et al.*, 2016). Chez les adultes et les personnes âgées en bonne santé, l'exposition aux $PM_{2,5}$ était significativement associée à une augmentation des niveaux de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1) et de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) (Bind *et al.*, 2016; Dai *et al.*, 2016a; Pope *et al.*, 2016). VCAM-1 et ICAM-1 sont des marqueurs bien établis du dysfonctionnement endothélial et sont impliqués dans le développement de l'athérosclérose (Hope et Meredith, 2003a, b). Ces résultats sont en outre étayés par des données suggérant que les mesures non invasives des modifications de la fonction endothéliale (diamètre des artères bronchiques, dilatation médiée par le flux endothélium [FMD], réactivité médiée par la nitroglycérine non endothélium [NMD] et indice d'hyperémie réactive) sont associées à l'exposition aux $PM_{2,5}$ chez les personnes âgées (Lanzinger *et al.*, 2014; Zhang X *et al.*, 2016), mais pas chez les personnes en bonne santé (Liu *et al.*, 2014a; Weichenthal *et al.*, 2014a). On soupçonne l'inflammation de jouer un rôle important dans le développement d'effets cardiovasculaires indésirables. Des associations ont été observées entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'augmentation des biomarqueurs inflammatoires systémiques, notamment la protéine C-réactive (CRP), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) (Schneider *et al.*, 2010; Thompson *et al.*, 2010), mais la base de données globale n'était pas entièrement cohérente. Cela peut être dû à l'influence des médicaments ou à une variance génétique. Un petit ensemble de données sur les biomarqueurs liés au stress oxydatif, notamment la 8-épi-prostaglandine urinaire indexée sur la créatinine, la 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine urinaire et la myéloperoxydase sanguine, ont été positivement associés à l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans des études transversales (Ren *et al.*, 2011; Li W *et al.*, 2016). Les biomarqueurs de la capacité antioxydante, tels que la superoxyde dismutase cuivre-zinc et la glutathion peroxydase-1, présentaient une relation inverse avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans des études par panel composées de participants âgés souffrant de CPI (Delfino *et al.*, 2008, 2009). Une capacité antioxydante plus faible indique une probabilité accrue de stress oxydatif. Il a été suggéré que le stress oxydatif à long terme joue un rôle important dans le développement des maladies cardiovasculaires, car il peut augmenter les réponses inflammatoires conduisant à des dommages cellulaires et tissulaires.

Outre les études épidémiologiques environnementales, les études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé ont porté sur les modifications subcliniques du système cardiovasculaire chez des participants en bonne santé, des asthmatiques et des personnes souffrant d'autres problèmes de santé, telles qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et des maladies cardiovasculaires de gravité légère. Ces études ont généralement recruté un nombre relativement faible de participants par rapport aux études d'observation, allant de 4 à 60. L'exposition contrôlée aux $PM_{2,5}$ ambiantes concentrées (PAC) a induit des changements dans la VCF chez les volontaires âgés (Hemmingsen *et al.*, 2015), mais pas chez les volontaires en bonne santé (Fakhri *et al.*, 2009; Huang *et al.*, 2012). L'exposition aux $PM_{2,5}$ ambiantes climatiques a induit des changements dans les biomarqueurs de la fonction vasculaire (réduction de la dilatation médiée par le flux, de la réactivité médiée par la nitroglycérine ou du diamètre des artères bronchiques) chez les adultes en bonne santé, les adultes d'âge moyen en surpoids et les personnes âgées (Brook *et al.*, 2009; Hemmingsen *et al.*, 2015a; Tong *et al.*, 2015). Pour d'autres paramètres de santé subcliniques (fréquence cardiaque, pression artérielle, biomarqueurs liés à la coagulation, au stress oxydatif systématique et à l'inflammation systémique), les résultats sont considérés comme limités et incohérents, tant chez les adultes en bonne santé que chez les personnes souffrant de certains problèmes de santé bénins.

Néanmoins, les changements cardiovasculaires subcliniques observés dans les études épidémiologiques, y compris les données probantes apportées par les études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé, apportent une cohérence précieuse et un solide soutien mécanistique à la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets cardiovasculaires à court terme.

Effets métaboliques

Les chercheurs ont étudié la relation entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets métaboliques. Les études sur la relation avec les effets métaboliques ont été incluses dans cette section, étant donné son interrelation avec les maladies cardiovasculaires. Des associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les admissions à l'hôpital liées au diabète ont été observées dans deux études portant sur plusieurs villes (Zanobetti *et al.*, 2009, 2014a).

Les associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets subcliniques liés au métabolisme ont été examinées. Les paramètres de santé étudiés comprennent les facteurs lipidiques impliqués dans la progression de l'athérosclérose (lipoprotéines de haute densité [HDL], lipoprotéines de basse densité [LDL] et triglycérides) et les biomarqueurs du diabète (taux de glucose et sensibilité à l'insuline). Les LDL sont pro-athérogènes (favorisent la formation de plaques de graisse dans les artères) et les HDL sont anti-athérogènes. Chez les personnes âgées et les Américains d'origine mexicaine, certaines études par panel et transversales ont suggéré que les $PM_{2,5}$ sont associées à une augmentation des LDL sanguins et de la glycémie à jeun et à une réduction de la sensibilité à l'insuline (Brook *et al.*, 2013a; Bind *et al.*, 2016; Chen Z *et al.*, 2016; Peng *et al.*, 2016). Dans certains cas, il a été démontré que l'utilisation de médicaments chez des participants souffrant déjà de troubles cardiovasculaires peut avoir masqué ou réduit l'ampleur de l'association entre le paramètre de santé et les $PM_{2,5}$.

Des études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé ont également examiné les modifications des lipides après une exposition aux $PM_{2,5}$ ambiantes contrôlées (PAC) et ont signalé une augmentation des LDL et des lipoprotéines de très basse densité et une diminution des HDL (Tong *et al.*, 2012; Hazucha *et al.*, 2013). Des taux élevés de lipoprotéines telles que les LDL et les VLDL et une diminution des taux de HDL peuvent entraîner la formation de plaques de graisse dans les artères.

Dans l'ensemble, il existe un nombre restreint, mais croissant d'études épidémiologiques portant sur la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets métaboliques.

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

La relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et divers paramètres de toxicité cardiovasculaire est bien établie chez les animaux de laboratoire documentés par l'ESCS. Les études toxicologiques publiées depuis l'ESCS se sont donc concentrées sur l'exploration des mécanismes par lesquels les $PM_{2,5}$ induisent des effets cardiovasculaires indésirables. Ceci se reflète dans la conception de la plupart des études qui exposent les animaux de laboratoire à une dose unique de $PM_{2,5}$ et les comparent à un groupe témoin exposé à de l'air filtré. La majorité des études portant sur les effets cardiovasculaires des $PM_{2,5}$ ont signalé une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation dans le sang ainsi que dans les tissus cardiovasculaires à la suite d'expositions aiguës ou subchroniques. Des augmentations des cytokines circulantes et de l'oxyde nitrique synthase inductible, ainsi que de l'infiltration de macrophages dans le myocarde et des diminutions des réserves anti-oxydantes dans le myocarde et le tissu adipeux épicardique ont été observées. Des données probantes limitées ont montré qu'une

exposition aiguë *ex vivo* du tissu aortique de souris au sérum de souris qui avaient été exposées à des $PM_{2,5}$ provenant de la poussière de route a induit une altération de la relaxation (vasoconstriction) et une augmentation de l'inflammation et de la vasodilatation du tissu. Les autres effets significatifs observés chez les animaux de laboratoire comprennent un dysfonctionnement endothélial (p. ex. augmentation du taux sérique de VCAM-1) et une réduction des cellules progénitrices endothéliales. De même, les souris et les rats présentaient une vasorelaxation altérée et une vasoconstriction accrue après une exposition de courte durée aux $PM_{2,5}$. Quelques études ont montré que l'expression des gènes (un domaine d'intérêt croissant en ce qui concerne les $PM_{2,5}$) liés à l'inflammation était accrue dans les tissus respiratoires. De plus, les chercheurs ont commencé à étudier les rôles du système endocrinien rénine-angiotensine-aldostérone et du système kinine-kallicréine en tant que voies potentielles des effets cardiovasculaires indésirables induits par les $PM_{2,5}$. Ces deux systèmes sont impliqués dans la régulation de l'inflammation, de la pression sanguine et de la coagulation, et ces études offrent un nouvel éclairage sur les mécanismes potentiels de la toxicité cardiovasculaire induite par les $PM_{2,5}$. On a également constaté que l'exposition subchronique de souris et de rats aux $PM_{2,5}$ ambiantes contrôlées avait des effets directs sur les fonctions cardiovasculaires, tels que des modifications de la fréquence cardiaque et du tonus autonome général, de la longueur des intervalles de l'électrocardiogramme et de la repolarisation ventriculaire, ainsi que de la pression artérielle. Une étude, réalisée par injection intrapéritonéale de PM, suggère que les $PM_{2,5}$ peuvent induire des dommages directs au tissu cardiaque, mesurés par une diminution du nombre de cardiomyocytes et une augmentation du pourcentage de fibroblastes dans le tissu cardiaque. Il a également été démontré que l'exposition des animaux de laboratoire augmentait l'inflammation et le dysfonctionnement des vaisseaux sanguins, conjointement avec une augmentation de la glycémie, une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline. Dans l'ensemble, les études toxicologiques confirment fortement les effets cardiovasculaires observés dans les études épidémiologiques et suggèrent que le stress oxydatif et l'inflammation sont susceptibles de jouer un rôle important dans les effets cardiovasculaires néfastes induits par les $PM_{2,5}$.

Conclusion concernant l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets cardiovasculaires et métaboliques

En résumé, des études épidémiologiques fournissent des données probantes solides et cohérentes que l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ est associée à un risque d'effets cardiovasculaires indésirables entraînant morbidité et mortalité. La base de données couverte par cette évaluation et par l'évaluation précédente de l'ESCS est vaste et est considérée comme adéquate pour évaluer la causalité en ce qui concerne les effets cardiovasculaires. La cohérence de l'association est élevée puisque des relations positives et majoritairement significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets cardiovasculaires ont été observées à plusieurs reprises dans tous les types d'études épidémiologiques examinés, y compris les études de population de plusieurs villes et les études par panel, avec le soutien d'études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé. La robustesse des associations a été bien établie dans la précédente ESCS, où les associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les résultats sanitaires étaient généralement maintenues dans les analyses de copolluants (deux polluants) avec le NO_2, le monoxyde de carbone (CO) ou l'O_3. Le lien de causalité ayant déjà été établi, peu d'études ont effectué des analyses de copolluants ou de multipolluants (plus de deux polluants) dans cette mise à jour. Dans le cas d'une analyse à multipolluants, la forte corrélation entre les polluants tend à rendre le modèle instable et à générer des estimations de risques avec de fortes incertitudes (Oakes *et al.*, 2014). Les données probantes suivent la progression de la maladie en termes de gravité

des effets, ainsi que les signes subcliniques des effets cardiovasculaires, les visites à l'urgence et les admissions à l'hôpital propres à la cause et la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. Des données ont été présentées pour appuyer de nombreux types d'effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, notamment l'infarctus du myocarde, la CPI, l'ICC et les résultats liés aux maladies cérébrovasculaires, y compris l'accident vasculaire cérébral, avec certaines données probantes impliquant l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans les effets sur l'arythmie, les maladies vasculaires périphériques et le diabète. Les données probantes suggèrent donc que l'exposition aux $PM_{2,5}$ peut compromettre la fonction cardiovasculaire de manière non spécifique (c.-à-d. en touchant plusieurs systèmes).

La littérature épidémiologique est appuyée par de nombreuses études sur des animaux de laboratoire démontrant des effets sur l'arythmie et une variété de biomarqueurs suggérant une altération de la fonction cardiovasculaire. Des études toxicologiques ont montré que le stress oxydatif et l'inflammation systémique sont des mécanismes clés par lesquels les $PM_{2,5}$ exercent leurs effets. Les études toxicologiques, ainsi que les études sur l'humain (panel épidémiologique et études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé) qui ont identifié les effets subcliniques de l'exposition (tels que la diminution de la VCF globale, les modifications du nombre de battements moyens de la fréquence cardiaque, l'augmentation de la pression artérielle, les altérations des profils lipidiques, l'intolérance au glucose, l'augmentation de la résistance à l'insuline, les marqueurs d'inflammation, le stress oxydatif et le dysfonctionnement endothélial), fournissent plusieurs sources de données probantes de la cohérence et de la plausibilité biologique des effets néfastes sur la santé induits par les $PM_{2,5}$. L'ensemble des données épidémiologiques et toxicologiques démontre de manière cohérente que l'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée à des effets cardiovasculaires néfastes au sein de la population générale et que certaines personnes sensibles sont plus à risque (chapitre 3).

D'autres chercheurs ont examiné les effets métaboliques potentiels d'une exposition à court terme aux $PM_{2,5}$. La base de données épidémiologiques est constituée d'un petit nombre d'études (études de cohorte et études par panel) faisant état d'associations positives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les admissions à l'hôpital liées au diabète et les modifications des biomarqueurs liés au diabète (taux de glucose, sensibilité à l'insuline, lipides sanguins et inflammation systémique). Des modifications semblables des biomarqueurs liés au diabète ont également été observées chez des animaux de laboratoire exposés aux $PM_{2,5}$ et dans des études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé. La base de données métaboliques est considérée comme petite et inadéquate pour établir sa propre détermination de la causalité à l'heure actuelle. Toutefois, étant donné la nature interconnectée des systèmes cardiovasculaire et métabolique, la base de données métaboliques vient appuyer la détermination de la causalité entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets cardiovasculaires.

Ainsi, les données probantes globales continuent de soutenir les **liens de causalité** entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la morbidité et la mortalité prématurée liées aux troubles respiratoires.

Exposition à long terme aux $PM_{2,5}$

Conclusion de l'ESCS

Dans l'ESCS, des associations positives et significatives ont été observées dans la base de données épidémiologiques entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité cardiopulmonaire (causes cardiovasculaires et respiratoires combinées), la mortalité cardiovasculaire et les causes cardiovasculaires spécifiques, telles que la CPI, l'ICC et l'arrêt cardiaque. Dans la plupart des cas, les associations entre l'exposition

aux $PM_{2,5}$ et la mortalité par causes précises présentaient une magnitude d'association supérieure à celle des associations pour les causes de décès toutes causes confondues, cardiopulmonaires ou cardiovasculaires. Un risque cardiovasculaire accru a également été observé en termes de résultats de morbidité, l'exposition aux $PM_{2,5}$ étant associée à un épaississement accru de la paroi artérielle (un marqueur d'athérosclérose). Un soutien mécanistique a été apporté par des études d'exposition d'un échantillon humain contrôlé, des études par panel humain et des études transversales attribuées avec des estimations de l'exposition à court terme. Toutefois, il a également été reconnu que certains effets à court terme sont adaptatifs et peuvent ne pas évoluer vers des effets plus graves. Des études d'exposition chronique chez des animaux de laboratoire sensibles aux CAP ont apporté un soutien mécanistique clair en faveur d'un rôle des $PM_{2,5}$ dans la progression de l'athérosclérose et la formation et l'instabilité des plaques, ainsi que des impacts sur le système cardiovasculaire. De nombreux effets cardiovasculaires ont été évalués chez des animaux de laboratoire après une exposition chronique par inhalation ou instillation de $PM_{2,5}$, notamment l'arythmie, l'athérosclérose, l'altération de la vasoréactivité, les modifications des taux d'endothéline et les altérations thrombogènes. Ces études ont été réalisées à l'aide de différents types de PM, notamment les PAC, les $PM_{2,5}$ en milieu urbain et les cendres volantes de résidus de combustion d'huile. On a constaté que les expositions chroniques aux $PM_{2,5}$ modifiaient la vasoréactivité chez les animaux. La vasoconstriction et les réponses thrombogènes ont été suggérées comme des mécanismes importants pour les effets cardiovasculaires. Des dommages aux tissus cardiovasculaires et une inflammation ont également été signalés, mais un mécanisme clair de toxicité pour ces effets n'a pas été établi. La plausibilité et la cohérence biologiques globales ont été fournies par les résultats mécanistiques des études toxicologiques pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaires associées à une exposition à long terme. À l'époque, il avait été conclu qu'il existait un lien de causalité entre la mortalité cardiovasculaire et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ sur la base d'associations fortes et significatives dans les études épidémiologiques et de données probantes mécanistiques issues d'études toxicologiques. En ce qui concerne la morbidité cardiovasculaire, les données probantes suggéraient l'existence d'un lien de causalité pour l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ étant donné que la base de données épidémiologiques pour les résultats de la morbidité était relativement petite. La relation entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les effets métaboliques n'a pas été examinée en détail.

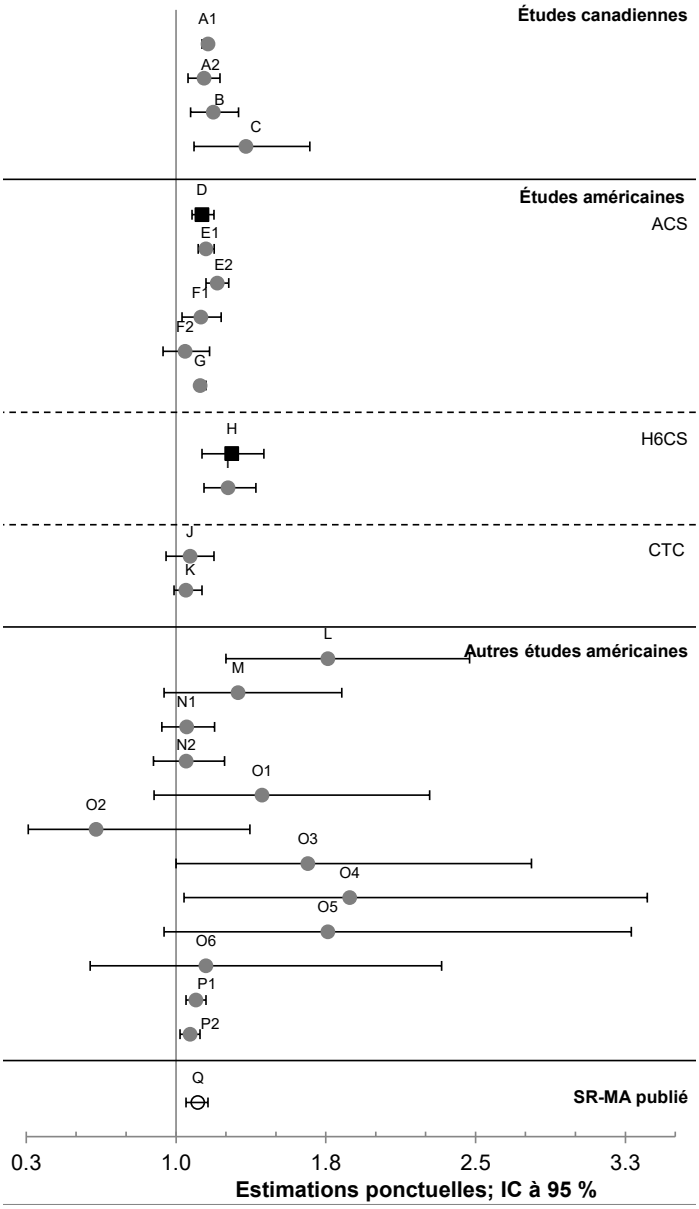
Données probantes tirées de cette mise à jour – mortalité cardiovasculaire et métabolique

Mortalité cardiovasculaire

La base de données sur la mortalité cardiovasculaire liée à l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ s'est considérablement élargie. Les études de cohorte canadiennes et américaines évaluant la mortalité cardiopulmonaire ou toute mortalité liée aux maladies cardiovasculaires ont continué à signaler des associations positives et significatives avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ (Figure 2.8). Les résultats étaient cohérents dans les études de cohorte nationales canadiennes, à savoir la Cohorte santé et environnement du recensement canadien (CSERCan), l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) et la Cohorte santé et environnement de la population de l'Ontario (Crouse *et al.*, 2012; Chen H *et al.*, 2016; Pinault *et al.*, 2016), et dans les principales études de cohorte américaines (ACS, H6CS; Lepeule *et al.*, 2012; Pope *et al.*, 2015). Les résultats étaient également cohérents en utilisant diverses méthodes d'estimation de l'exposition, y compris la surveillance du site central, l'analyse du modèle de transport chimique et la modélisation de la surface d'exposition à l'aide de la régression de l'utilisation du territoire avec ou sans télédétection. Les analyses de

copolluants ou de multipolluants réalisées par un certain nombre d'études ont indiqué que les associations positives et significatives entre les $PM_{2,5}$ et la mortalité cardiovasculaire étaient robustes après ajustement pour l'O_3 ou le NO_2 (Jerrett *et al.*, 2009, 2013; Thurston *et al.*, 2016a), ce qui confirme le rôle des $PM_{2,5}$ comme principal agent causal. L'ozone et le NO_2 présentent également des associations indépendantes dans certaines études. En outre, une revue systématique avec méta-analyse de dix études de cohorte primaires de différents lieux et époques couvrant des études canadiennes, américaines et européennes a indiqué que l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ était associée à un risque significativement accru de mortalité cardiovasculaire/cardiopulmonaire dans ce large éventail d'études (Hoek *et al.*, 2013).

FIGURE 2.8 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité toutes causes confondues par augmentation normalisée (10 µg/m³) de la concentration ambiante à long terme de $PM_{2,5}$ dans le modèle à un seul polluant (sauf indication contraire) dans les études de cohorte



A. CSERCan; échelle nationale; Crouse *et al.* (2012); A1 = modèle normalisé à risques proportionnels de Cox, A2 = niché, modèle à effets aléatoires spatiaux de Cox; 1991 à 2001; moyenne = 8,7 µg/m³ (1987 à 2006)

B. ESCC; partout au Canada; Pinault *et al.* (2016); 2000 à 2011; suivi moyen de 7,6 ans; moyenne = 6,3 µg/m³ (1998 à 2010)

C. Ontario, Canada; Chen H *et al.* (2016); 1999 à 2001; moyenne = 10,7 µg/m³ (2001 à 2010)

D. ACS; à travers les États-Unis; Krewski *et al.* (2005); nouvelle analyse avec une autre méthode pour 1982 à 1998; moyenne = 18,2 µg/m³ (1979 à 1983 pour une autre méthode)

E. ACS; à travers les États-Unis; Jerrett *et al.* (2009); exposition fondée sur la surveillance centrale à proximité; E1 = modèle à un seul polluant, E2 = modèle à copolluant ajusté pour O_3; 1982 à 2000; moyenne = 11,9 à 15,4 µg/m³ (1999–2000)

F. ACS; Californie, É.-U.; Jerrett *et al.* (2013); F1 = modèle à un seul polluant, F2 = modèle à multipolluant ajusté pour O_3, NO_2; 1982 à 2000; moyenne = 14,09 µg/m³ (1998 à 2002)

G. ACS; à travers les États-Unis; Pope *et al.* (2015); 1982 à 2004; moyenne = 12,6 µg/m³ (1991 à 2004)

H. H6CS; États-Unis; Laden *et al.* (2006); étude étendue; 1974 à 1998; moyenne 10,2 à 22,0 µg/m³

I. H6CS; États-Unis; Lepeule *et al.* (2012); données d'exposition fondées sur la surveillance centrale; 1974 à 2009; moyenne = 15,9 µg/m³ (1974 à 2009) (1979 à 1988)

J. CTS; Californie, États-Unis; Lipsett *et al.* (2011); femmes principalement ménopausées au départ; 1995 à 2000; moyenne = 15,64 µg/m³ (1999 à 2005)

K. CTS; Californie, É.-U.; Ostro *et al.* (2015); femmes; affectation de l'exposition fondée sur l'adresse résidentielle avec un modèle de transport chimique; 2001 à 2007; moyenne = 17,9 µg/m³ (2000 à 2007)

L. WHI-OS; zones métropolitaines à travers les États-Unis; Miller *et al.* (2007); femmes post-ménopausées; données d'exposition fondées sur la surveillance centrale à proximité; moyenne annuelle de 1994 à 2002 = 13,5 µg/m³ (2000)

M. WHI-OS; régions métropolitaines des États-Unis; Vedal *et al.* (2013); femmes post-ménopausées; 1994 à 2005; moyenne annuelle = 12,9 µg/m³ (2000)

N. Dans l'ensemble des États-Unis; Hart *et al.* (2011); travailleurs de l'industrie du camionnage; hommes; données d'exposition fondées sur les données de surveillance centrale à proximité; N1 = tous, N2 = exclut les chauffeurs longue distance; 1985 à 2000; moyenne = 14,1 µg/m³ (2000)

O. AHS; principalement Iowa et Caroline du Nord, É.-U.; Weichenthal *et al.* (2014b); agriculteurs, conjoints et applicateurs commerciaux de pesticides; O1 = hommes, O2 = femmes, O3 = hommes, exposition plus précise; O4 = hommes, exposition plus précise, non migrante; O5 = hommes, IMC > 26,5 kg/m²; O6 = hommes, IMC 12 à 26,5 kg/m²; 1993 à 2009; moyenne = 5,7 à 19,2 µg/m³ (2001 à 2006)

P. NIH-AARP Diet and Health Study; six États, deux régions métropolitaines aux États-Unis; Thurston *et al.* (2016a); P1 = modèle à un seul polluant, P2 = modèle à copolluant ajusté pour O_3; 2000 à 2009; moyenne non signalée; plage = 2,9 à 28,0 µg/m³ (2000 à 2009)

Q. 10 études (2 au Canada, 6 aux États-Unis, 2 en Europe); Hoek et al. (2013)

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)

● Études publiées depuis l'ESCS (Santé Canada, 2013)

○ Revue systématique publiée avec méta-analyse

La revue systématique avec méta-analyse par Hoek *et al.* (2013) comprend les résultats des études primaires suivantes : Crouse *et al.* (2012), Lepeule *et al.* (2012), Lipsett *et al.* (2011), Miller *et al.* (2007) et Hart *et al.* (2011). Les estimations de risque rapportées par Krewski *et al.* (2005),

Laden *et al.* (2006) et Jerrett *et al.* (2009, 2013) étaient des RR; toutes les autres étaient des HR. Lipsett *et al.* (2011), Crouse *et al.* (2012) et Pope *et al.* (2015) ont utilisé le terme « maladie circulatoire » pour désigner l'ensemble de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. Pour les études où la mortalité cardiovasculaire n'était pas disponible, Hoek *et al.* (2013) ont utilisé les données de mortalité cardiopulmonaire.

ACS = American Cancer Society; AHS = Agricultural Health Study; CSERCan = Cohortes santé et environnement du recensement canadien; ECS = cohorte de l'Enquête sur la santé des collectivités; CI = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; CTS = California Teachers Study; H6CS = Harvard Six Cities Study; NIH-AARP Diet and Health Study = National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study; NO_2 =dioxyde d'azote; O_3 = ozone; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; SR-MA = revue systématique avec méta-analyse; É.-U. = États-Unis; WHI-OS = Women's Health Initiative-Observational Study

En ce qui concerne les causes spécifiques de mortalité cardiovasculaire, de nombreuses études de cohorte ont fait état d'associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité due à la CPI, notamment les résultats canadiens de CSERCan (Crouse *et al.*, 2012, 2015; Cakmak *et al.*, 2016) et de l'ESCS (Pinault *et al.*, 2016). Les associations significatives étaient généralement robustes aux ajustements pour d'autres copolluants (O_3, NO_2, carbone noir ou $PM_{10-2,5}$) (Puett *et al.*, 2009; Jerrett *et al.*, 2013; Crouse *et al.*, 2015; Cakmak *et al.*, 2016). Certaines études ont suggéré que les femmes pourraient avoir un plus grand risque de CPI après une exposition aux $PM_{2,5}$ que les hommes (Puett *et al.*, 2009, 2011a). Ces résultats sont fondés sur des études de cohorte distinctes pour les hommes et les femmes qui ont été délibérément construites pour être comparables en utilisant la même région géographique, des modèles d'estimation de l'exposition spatio-temporelle identiques, des résultats similaires et des covariables mises à jour tous les deux ans. Toutefois, les participantes à l'étude sur les femmes étaient généralement moins actives physiquement, comptaient plus de fumeuses actuelles et vivaient dans des zones de statut socio-économique inférieur à celui des participants à l'étude sur les hommes.

La relation entre la mortalité par maladie cérébrovasculaire et l'exposition aux $PM_{2,5}$ a également fait l'objet d'une attention accrue. Les résultats des études de cohorte canadiennes étaient incohérents, faisant état d'associations à la fois positives et négatives entre la mortalité par maladie cérébrovasculaire et l'exposition aux $PM_{2,5}$ (Crouse *et al.*, 2012, 2015; Cakmak *et al.*, 2016; Pinault *et al.*, 2016). Les études américaines ont rapporté des associations majoritairement positives, qui dans de nombreux cas étaient significatives (Miller *et al.*, 2007; Pope *et al.*, 2015; Turner *et al.*, 2016). Toutefois, l'ajustement pour d'autres copolluants (O_3 ou NO_2) a eu tendance à atténuer les associations (Jerrett *et al.*, 2013). L'association entre la mortalité par maladie cérébrovasculaire et l'exposition aux $PM_{2,5}$ n'était pas aussi forte ou cohérente que celle observée pour les maladies cardiovasculaires. Les raisons de cette divergence ne sont pas bien comprises (hypothèses discutées dans la section 7.2). Outre ces résultats propres à une cause qui ont été étudiés par différents chercheurs, l'ensemble de données de l'ACS a effectué des analyses de sous-groupes de la mortalité due à l'hypertension (Pope *et al.*, 2015) et de la mortalité due aux arythmies, à l'ICC et à l'arrêt cardiaque (Pope *et al.*, 2015; Turner *et al.*, 2016) et a signalé des associations positives avec l'exposition aux $PM_{2,5}$.

Mortalité métabolique

La mortalité liée au diabète (analyses combinées du diabète de type 1 et de type 2) en association avec une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est un nouveau domaine de recherche. De grandes études de cohorte canadiennes et américaines (CSERCan, ACS, H6CS) ont fait état d'associations positives et pour la plupart significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité due au diabète (Brook *et al.*, 2013b; Crouse *et al.*, 2015; Pope *et al.*, 2015; Turner *et al.*, 2016). En outre, des analyses de copolluants et de multipolluants qui comprenaient l'exposition à l'O_3 et au NO_2 menées sur l'ensemble de données CSERCan ont signalé des associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité métabolique (Crouse *et al.*, 2015). Dans les études canadiennes

qui ont examiné la catégorie plus large de la mortalité cardiométabolique (couvrant les causes cardiovasculaires et métaboliques), des associations positives et significatives ont également été observées dans les analyses portant sur un seul polluant (Crouse *et al.*, 2016; Pinault *et al.*, 2016); aucune analyse portant sur les copolluants ou les multipolluants n'a été réalisée.

Dans l'ensemble, ces études de cohorte fournissent des données probantes cohérentes en faveur d'une association positive entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité cardiovasculaire, y compris la mortalité cardiopulmonaire, la mortalité liée à toutes les maladies cardiovasculaires et la mortalité liée à la CPI, avec quelques données probantes pour la mortalité liée à la maladie cérébrovasculaire et à l'arrêt cardiaque. Des données préliminaires suggèrent une association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité liée au diabète.

Données probantes tirées de cette mise à jour – morbidité cardiovasculaire et métabolique

Morbidité cardiovasculaire

La base de données sur la morbidité s'est également considérablement élargie depuis la publication de l'ESCS. Un nombre croissant d'études épidémiologiques ont évalué les mesures subcliniques de l'athérosclérose et leurs associations avec une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$. Les mesures de l'épaisseur intimale médiane de la carotide (EIMC) (un indicateur de l'épaississement de la paroi artérielle) et du calcium des artères coronaires (CAC) (un indicateur de l'accumulation de calcium dans la plaque) sont des critères d'évaluation courants et fournissent des indications précoces du développement de maladies cardiovasculaires. Dans les études transversales, l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ a été associée à une augmentation des mesures de l'EIMC chez les adultes et les personnes âgées, mais pas chez les enfants ou les jeunes adultes (Adar *et al.*, 2013; Breton *et al.*, 2012, 2016a, b; Sun *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014). Des résultats moins cohérents ont été observés dans les quelques études de cohorte qui ont suivi les participants pendant 2,5 à 9,2 ans (Künzli *et al.*, 2010; Adar *et al.*, 2013; Gan *et al.*, 2014; Kaufman *et al.*, 2016). En ce qui concerne les CAC, les analyses transversales n'ont pas trouvé d'association cohérente entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les CAC dans trois études menées chez des adultes et des personnes âgées (Sun *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014; Dorans *et al.*, 2016). Cependant, une étude de cohorte a rapporté une association positive non significative fondée sur la progression du CAC sur 7 ans (Dorans *et al.*, 2016). Étant donné que la progression de l'athérosclérose est un processus lent qui peut se développer progressivement sur plusieurs décennies, des études de cohorte avec de longues périodes de suivi seraient nécessaires pour apporter la preuve d'un rôle causal de l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans la progression de l'EIMC et de la CAC.

Un certain nombre d'autres résultats en matière de morbidité cardiovasculaire liés à l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ ont été étudiés, notamment les admissions à l'hôpital, le diagnostic des maladies et les changements subcliniques. Dans des études de cohorte fondées sur la population, la $PM_{2,5}$ a été associé à un risque significativement accru d'admissions à l'hôpital pour une maladie vasculaire périphérique chez les personnes âgées (Kloog *et al.*, 2015, 2016), mais des résultats moins cohérents avec un large intervalle de confiance pour le diagnostic ont été observés dans deux études de cohorte de femmes (Shih *et al.*, 2011; Pun *et al.*, 2015). En ce qui concerne l'hypertension, de grandes études de cohorte fondées sur la population menées au Canada et aux États-Unis ont pour la plupart signalé des associations positives avec l'exposition aux $PM_{2,5}$, en particulier chez les personnes diabétiques ou obèses (Chen H *et al.*, 2014; Zhang Z *et al.*, 2016; Coogan *et al.*, 2016). Un risque accru d'événements liés à la CPI, à l'ICC et à l'AVC (incidence ou admissions à l'hôpital) a été constaté chez les femmes

(Lipsett *et al.*, 2011; To *et al.*, 2015b) et un risque accru d'infarctus du myocarde a été constaté chez les hommes (Puett *et al.*, 2011a). En outre, les sujets ayant subi un cathétérisme cardiaque ont signalé un risque accru d'événements liés à la CPI, à l'infarctus du myocarde et à l'accident vasculaire cérébral associés à une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ (Hartiala *et al.*, 2016; McGuinn *et al.*, 2016). Dans l'ensemble, il existe une base de données restreinte, mais croissante qui confirme l'existence d'une association entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et un risque accru de diverses affections cardiovasculaires, notamment les maladies vasculaires périphériques, l'hypertension, la CPI, l'ICC et les accidents vasculaires cérébraux.

Effets subcliniques

D'autres études épidémiologiques (études en données de panel et transversales), qui se concentrent généralement sur des scénarios d'exposition à court terme, ont également examiné les résultats subcliniques et leurs associations avec l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$. Des associations positives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les paramètres d'arythmie et de la VCF ont été signalées dans des études de données de panel et transversales (Mordukhovich *et al.*, 2015, 2016; O'Neal *et al.*, 2017a, b). Quelques études ont également examiné les biomarqueurs des fonctions vasomotrices et de l'inflammation systémique (p. ex. dilatation liée au flux, diamètre des artères bronchiques, CRP, IL-6) ainsi que les changements dans l'expression des gènes et l'épigénome (p. ex. acide ribonucléique messager [ARNm], micro-ARN [miARN], les modifications liées à la méthylation de l'acide désoxyribonucléique [ADN]). Les associations entre les biomarqueurs et l'exposition aux $PM_{2,5}$ étaient souvent fondées sur une seule étude. Deux études transversales ont rapporté que l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à une diminution de la dilatation liée au flux, un biomarqueur de la fonction vasomotrice (Krishnan i, 2012; Wilker *et al.*, 2014). La base de données reste limitée et incohérente, et d'autres études sont nécessaires pour confirmer si l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est associée à des changements subcliniques dans le système cardiovasculaire.

Morbidité métabolique

En ce qui concerne la morbidité métabolique, l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est associée à un risque significativement accru de développer un diabète (la plupart des cas incidents étant de type 2) dans les études de cohorte canadiennes (Chen H *et al.*, 2013; To *et al.*, 2015b), mais des résultats moins cohérents avec des intervalles de confiance beaucoup plus larges ont été observés dans les études américaines (Puett *et al.*, 2011b; *Park et al.*, 2015; Coogan *et al.*, 2016). L'exposition aux $PM_{2,5}$ a également été associée à des biomarqueurs élevés associés au métabolisme (taux de LDL circulants, taux de glucose à jeun, taux d'insuline à jeun et résistance à l'insuline élevés) dans des études transversales pour certains sous-groupes : Américains d'origine mexicaine ayant des antécédents de diabète gestationnel (Chen Z *et al.*, 2016), enfants afro-américains et latinos en surpoids et obèses (Toledo-Corral *et al.*, 2016). De futures études doivent être menées dans la population régulière pour confirmer ces observations. Dans l'ensemble, de plus en plus de données probantes suggèrent que l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est associée à un risque accru d'effets métaboliques, tels que l'incidence du diabète.

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

Dans les études toxicologiques, l'exposition à long terme (plus de 2 mois) aux $PM_{2,5}$ a entraîné des effets cardiovasculaires comparables à ceux observés dans les études de toxicité aiguë et subchronique. Quelques études ont montré que l'inhalation de particules ambiantes concentrées

(PAC) des $PM_{2,5}$ a entraîné un stress oxydatif (augmentation des niveaux de malondialdéhyde cardiaque et diminution de l'activité de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase cardiaques), une inflammation du myocarde (interleukine-1β [IL-1β], IL-6 et cytokines TNF-α), des dysfonctionnements cardiaques tels que l'augmentation de la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, une fibrose, une myocardite focale, un épaississement de l'aorte et des foyers de dégénérescence myocardique chez la souris. Une étude menée sur des souris mâles a également rapporté que l'exposition périnatale (pendant la gestation et le sevrage) aux PAC des $PM_{2,5}$ a entraîné un remodelage cardiaque substantiel (p. ex. diamètre endo-systolique du ventricule gauche, taille et épaisseur de la paroi ventriculaire), des altérations des paramètres hémodynamiques et une fibrose du ventricule gauche à l'âge de 3 mois. De plus, dans des études utilisant un modèle d'athérosclérose chez la souris, des augmentations du stress oxydatif, une progression accrue de l'athérosclérose, des plaques aortiques et une inflammation vasculaire ont été signalées à la suite d'une exposition chronique aux $PM_{2,5}$ par rapport aux animaux exposés à l'air filtré. En général, les études toxicologiques se sont concentrées sur l'examen des mécanismes de toxicité associés à l'exposition aux $PM_{2,5}$, et la plupart n'ont évalué qu'un seul niveau ou qu'une seule dose d'exposition. Dans l'ensemble, ces études confirment que l'exposition aux $PM_{2,5}$ peut induire toute une série d'effets néfastes au niveau des tissus et des systèmes, et que des mécanismes de toxicité non spécifiques, tels que l'inflammation et le stress oxydatif, jouent probablement un rôle clé dans le développement et la progression des problèmes cardiovasculaires. Ils fournissent également des indices importants sur le mécanisme par lequel les $PM_{2,5}$ pourraient provoquer les effets néfastes graves observés dans les études épidémiologiques.

Des études toxicologiques ont également montré que l'exposition chronique aux $PM_{2,5}$ induit une inflammation systémique et une résistance à l'insuline chez les modèles animaux d'obésité et de diabète, ainsi que chez les animaux de type sauvage. Il convient de noter que la majorité des études ont fait état d'une augmentation du stress oxydatif (p. ex. augmentation de l'anion superoxyde dans les tissus vasculaires et adipeux) et de l'inflammation (p. ex. augmentation de la production de cytokines et de l'infiltration des macrophages) dans divers tissus, notamment les tissus adipeux, pulmonaires, vasculaires et hépatiques. Outre l'induction de l'inflammation, les autres voies associées aux effets observés comprenaient l'adipogenèse, les altérations de la dépense énergétique et le dysfonctionnement mitochondrial. Certaines études ont signalé l'activation de voies biochimiques favorisant la lipogenèse et la formation d'adipocytes. En outre, des associations avec des effets indésirables sur le foie, tels que la stéatose et la fibrose, ont été signalées dans quelques études. Une seule étude a suggéré que la résistance vasculaire à l'insuline était secondaire au stress oxydatif dans les poumons de souris exposées aux $PM_{2,5}$. L'inflammation, la résistance à l'insuline et les dysfonctionnements cardiaques et mitochondriaux ont été renforcés dans des modèles animaux du syndrome métabolique et des modèles sensibles au diabète de type 2. Dans l'ensemble, ces résultats fournissent des preuves de la capacité des $PM_{2,5}$ à provoquer un large éventail d'effets cardiovasculaires indésirables. Bien que ces données portent sur de nombreux résultats, elles confirment les effets cardiovasculaires indésirables observés dans les études toxicologiques. De plus, des marqueurs d'effets métaboliques tels que la résistance à l'insuline et des altérations de la dépense énergétique ont été observés, l'inflammation et le stress oxydatif jouant un rôle mécanistique central.

Conclusion concernant l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les effets cardiovasculaires

En résumé, l'ensemble des publications sur l'association entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité cardiovasculaire s'est considérablement étoffé depuis la publication de l'ESCS. Pour la mortalité cardio-pulmonaire ou la mortalité liée à toutes les maladies cardiovasculaires, des associations positives et significatives ont été systématiquement observées dans les études de cohorte canadiennes et américaines ainsi que dans une revue systématique avec méta-analyse couvrant des zones géographiques plus larges. Quant à la mortalité par causes précises, l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à un risque significativement accru de mortalité par cardiopathie ischémique (CPI). Il existe également des preuves limitées que l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à un risque accru de mortalité liée aux maladies cérébrovasculaires et, dans une base de données beaucoup plus restreinte, à un risque accru de mortalité liée à un arrêt cardiaque. Des associations positives et significatives ont également été observées entre la mortalité cardio-métabolique ou la mortalité liée au diabète et l'exposition aux $PM_{2,5}$. Les associations étaient robustes dans l'analyse des co-polluants ou des multiples polluants qui incluaient la co-exposition à l'O_3, au NO_2, au carbone noir et/ou aux $PM_{10-2,5}$ pour l'ensemble de la mortalité cardiovasculaire, par CPI, liée aux maladies cérébrovasculaires et liée au diabète.

De même, la base de données sur la morbidité cardiovasculaire liée à l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ a également été largement enrichie depuis la publication de l'ESCS. Des études épidémiologiques fondées sur la population ont cerné un risque accru d'hospitalisation ou de développement d'un certain nombre d'affections cardiovasculaires, notamment la CPI, l'ICC, les maladies cérébrovasculaires, l'infarctus du myocarde, l'hypertension et les maladies vasculaires périphériques, associé à une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$. Les associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les mesures subcliniques de l'athérosclérose n'étaient pas très cohérentes, probablement parce que la période de suivi des cohortes était trop courte pour permettre le temps nécessaire à l'observation de la progression de la maladie. Certaines études de cohorte épidémiologiques ont fait état d'une association entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et un risque accru de diabète. Les quelques études de données de panel et transversales disponibles ont indiqué que l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ était associée à un risque accru d'arythmie, à des modifications des paramètres de la VCF et à des niveaux accrus de divers biomarqueurs associés au métabolisme et éventuellement vasomoteurs. De plus, les études toxicologiques étaient cohérentes sur le plan des troubles cardiovasculaires observés dans les études épidémiologiques, puisque des modifications de la structure et des fonctions du tissu cardiaque et la progression de l'hypertension, de la formation de plaques et de l'athérosclérose ont été signalées. De même, des modifications physiologiques, telles que l'inflammation vasculaire, la résistance à l'insuline et les modifications du tissu adipeux, conduisant souvent à des affections plus graves, ont été systématiquement signalées dans les études toxicologiques. Il a été démontré que le stress oxydatif et l'inflammation jouent un rôle central dans l'induction des effets cardiovasculaires chez les animaux de laboratoire, ce qui apporte une plausibilité biologique des associations observées chez les humains. Il est important de noter qu'un nombre croissant de ces résultats cardiovasculaires sont considérés comme des perturbations métaboliques, et ont donc le potentiel de causer des perturbations plus étendues du système cardiovasculaire et d'autres systèmes.

Quelques grandes études de cohorte ont fait état d'associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité due au diabète, et d'associations positives moins constantes entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'incidence du diabète. Des données provenant d'études uniques ont suggéré que l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à des biomarqueurs élevés liés au métabolisme dans certains sous-groupes de population dans des études transversales.

Étant donné la prévalence élevée des maladies cardiovasculaires diagnostiquées (plus de 8,3 %; d'après l'Agence de la santé publique du Canada en 2017) au Canada (et cela ne tient pas compte des populations sous-diagnostiquées), les effets des $PM_{2,5}$ sur la santé devrait être substantiels. De plus, comme les personnes diabétiques sont enclines à développer diverses maladies cardiovasculaires, telles que l'infarctus du myocarde, l'exposition aux $PM_{2,5}$ devrait augmenter le risque de ces affections. Les preuves préliminaires montrant des associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé du système métabolique sont limitées et insuffisantes pour déterminer la causalité à l'heure actuelle. Toutefois, les associations positives et les effets toxicologiques signalés dans la base de données métaboliques viennent étayer la détermination de la causalité entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les effets cardiovasculaires en raison de la nature interconnectée des deux systèmes.

Dans l'ensemble, les preuves continuent d'étayer un **lien de causalité** pour la mortalité cardiovasculaire et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$. L'élargissement des preuves dans la base de données sur la morbidité permet de passer à une **relation causale probable** entre la morbidité cardiovasculaire et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$.

2.3. EFFETS RESPIRATOIRES

Exposition à court terme aux $PM_{2,5}$

Conclusion de l'ESCS

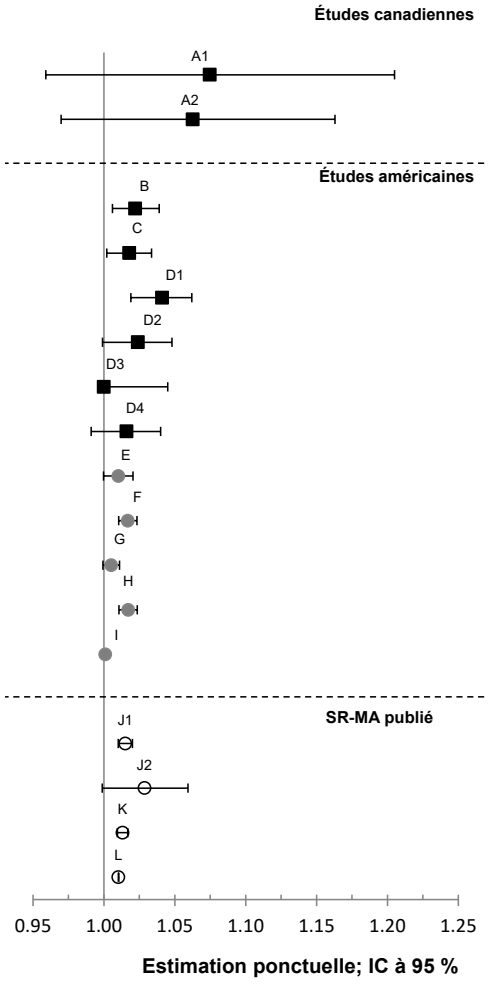
L'ESCS a conclu qu'il existe une relation causale entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la morbidité et la mortalité respiratoires. L'exposition aux $PM_{2,5}$ était fortement associée à un risque accru de visites à l'hôpital liées à des problèmes respiratoires ainsi qu'à la mortalité liée à des troubles respiratoires. En particulier, il existe des preuves solides qu'un risque accru de visites à l'hôpital liées à l'exacerbation de l'asthme et de la BPCO est associé à l'exposition aux $PM_{2,5}$. Une réduction de la fonction pulmonaire, une augmentation des symptômes respiratoires et une inflammation pulmonaire ont été observées dans les études de données de panel, en particulier chez les enfants asthmatiques et les adultes atteints de BPCO. Dans un certain nombre d'études contrôlées sur l'exposition humaine, les participants (le plus souvent des adultes en bonne santé et, dans certains cas, des asthmatiques ou des personnes âgées avec ou sans BPCO) exposés à des PAC de $PM_{2,5}$ ont présenté une légère inflammation pulmonaire, systémique ou nasale, bien que la base de données ne soit pas entièrement cohérente. Un grand nombre de données probantes dans les études toxicologiques ont démontré le potentiel d'effets toxiques des $PM_{2,5}$ sur les poumons. Les études qui ont examiné les mécanismes par lesquels la toxicité pulmonaire se produit ont ciblé le stress oxydatif, l'infiltration de neutrophiles et l'augmentation du nombre et de l'activation des macrophages dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) comme des médiateurs importants des lésions pulmonaires (mesurées par la teneur en protéines et l'activité de la lactate déshydrogénase [LDH] dans le LBA), de la fibrose et de l'hyperplasie

épithéliale. Les mécanismes de la toxicité pulmonaire comprenaient également l'induction des enzymes cytochrome P450, l'activation des récepteurs vanilloïdes, l'activation des caspases et l'apoptose, ainsi que les dysfonctionnements mitochondriaux. Il a également été démontré qu'une exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ agit comme un adjuvant auprès des antigènes (c.-à-d. des allergènes), exacerbant l'inflammation des voies respiratoires et les réponses immunitaires dans des modèles animaux d'allergies induites expérimentalement.

Données probantes tirées de cette mise à jour – mortalité liée à des troubles respiratoires

Depuis la publication de l'ESCS, des études épidémiologiques menées dans plusieurs villes des États-Unis ont continué à faire état d'associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité respiratoire (Figure 2.9). Aucune étude canadienne portant sur plusieurs villes n'a été relevée dans cette mise à jour. Une étude canadienne portant sur une seule ville et décrite en détail dans l'ESCS fait état d'un intervalle de confiance beaucoup plus large (Villeneuve *et al.*, 2003) que les études plus récentes portant sur plusieurs villes. Une revue systématique avec méta-analyse a également confirmé cette observation, où l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à une augmentation de la mortalité liée à des troubles respiratoires globale ainsi que de la mortalité spécifique liée à la BPCO (Atkinson *et al.*, 2014; Chang *et al.*, 2015; Li MH *et al.*, 2016).

FIGURE 2.9 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité liée à des troubles respiratoires par incrément normalisé (10 µg/m³ pendant 24 h) de la concentration ambiante à court terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant d'études épidémiologiques



A. Vancouver, C.-B.; Villeneuve *et al.* (2003); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 jour; A1 = données TEOM, A2 = données dichotomiques, moyenne sur 24 heures (TEOM) = 7,89 µg/m³
B. 9 comtés de la Californie; Ostro *et al.* (2006); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 19,44 µg/m³
C. 27 collectivités américaines; Franklin et coll. (2007); tous les âges; décalage de 1 jour; moyenne sur 24 heures = 15,7 µg/m³
D. 6 villes américaines; Klemm et Mason (2003); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; D1 = pneumonie - MAG avec des critères de convergence plus stricts, D2 = pneumonie - MLG avec des splines naturelles, D3 = BPCO – MAG avec des critères de convergence plus stricts, D4 = BPCO – MLG avec splines naturelles; moyenne sur 24 heures non communiquée.
E. 25 villes américaines; Franklin *et al.* (2008); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures non signalée
F. 112 villes américaines; Zanobetti et Schwartz (2009); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 13,22 µg/m³
G. 148 villes américaines; Lippmann *et al.* (2013); tous les âges; décalage de 1 jour; moyenne sur 24 heures = 7,89 µg/m³
H. 75 villes américaines; Dai *et al.* (2014); tous les âges; décalage entre 0 et 1 jour; moyenne sur 24 heures = 13,3 µg/m³
I. 3 États américains; Lee *et al.* (2016); tous les âges; décalage entre 0 et 1 jour; moyenne sur 24 heures = 11,1 µg/m³
J. Entre 3 et 5 études portant sur une ou plusieurs villes des régions de l'OMS; Atkinson *et al.* (2014); J1 = mortalité liée à des troubles respiratoires (5 études), J2 = mortalité liée à la BPCO (3 études).
K. 9 études (6 aux États-Unis, 3 en Europe, 3 en Chine); Chang *et al.* (2015); mortalité liée à des troubles respiratoires
L. 7 études (2 aux États-Unis, 1 en Amérique du Sud, 4 en Europe); Li MH et al. (2016); mortalité liée à la BPCO

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)
● Études publiées depuis l'ESCS
○ Revue systématique publiée avec méta-analyse

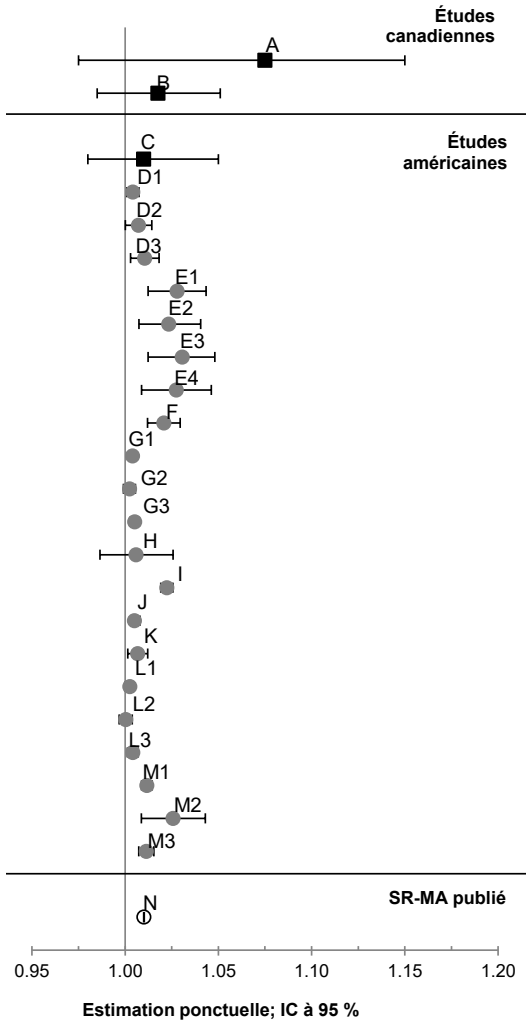
La revue systématique avec méta-analyse de Chang *et al.* (2015) comprend les résultats des études primaires suivantes : Franklin *et al.* (2007), Ostro *et al.* (2006), et Zanobetti et Schwartz (2009). IC = intervalle de confiance; BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; MAG = modèle additif généralisé; MLG = modèle linéaire généralisé; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; TEOM = microbalance oscillante à élément conique; SR–MA = revue systématique avec méta-analyse; É.-U. = États-Unis; OMS = Organisation mondiale de la Santé; régions de l'OMS = Région africaine, Région de la Méditerranée orientale, Région européenne, Régions des Amériques, Région de l'Asie du Sud-Est, Région du Pacifique occidental.

Données probantes tirées de cette mise à jour – morbidité respiratoire

Hospitalisations liées à des troubles respiratoires

Dans la littérature publiée depuis l'ESCS, il existe une vaste base de données d'études épidémiologiques multicentriques fondées sur la population, menées aux États-Unis, qui font état d'associations positives et le plus souvent significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les hospitalisations liées à des troubles respiratoires (Figure 2.10). Aucune étude canadienne portant sur plusieurs villes n'a été relevée. L'association positive observée dans les études américaines a été confirmée par une revue systématique avec méta-analyse. Dans cette analyse groupée, une association positive et significative a été observée entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et toutes les hospitalisations liées à des troubles respiratoires (Atkinson *et al.*, 2014). Certaines études se sont concentrées sur les causes respiratoires précises (c.-à-d. les exacerbations de la BPCO et de l'asthme, les infections des voies respiratoires, y compris la pneumonie) des hospitalisations. Des analyses des causes précises ont fait état d'une augmentation significative des hospitalisations liées à une exacerbation de la BPCO et à une infection des voies respiratoires inférieures chez les personnes âgées (Lippmann *et al.*, 2013; Kloog *et al.*, 2014; Bell *et al.*, 2015). Une association positive avec les hospitalisations liées aux exacerbations de l'asthme a été observée chez les enfants (Ostro *et al.*, 2009), les personnes âgées (Bell *et al.*, 2015) et les personnes de tous âges (Weber *et al.*, 2016). Ces associations ont été confirmées par un certain nombre de revues systématiques avec méta-analyse, dans lesquelles des associations positives et significatives ont été observées pour les hospitalisations liées à la BPCO et à l'asthme (Zheng *et al.*, 2015; Li MH *et al.*, 2016; Lim *et al.*, 2016).

FIGURE 2.10 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour l'ensemble des hospitalisations liées à des troubles respiratoires par incrément normalisé (10 µg/m³ pendant 24 h) de la concentration ambiante à court terme de $PM_{2,5}$ dans les modèles à un seul polluant d'études épidémiologiques



- Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)
- Études publiées depuis l'ESCS
- Revue systématique publiée avec méta-analyses

A. Vancouver, C.-B.; Chen et al. (2005); âge ≥ 65 ans; décalage entre 0 et 1 jour; moyenne sur 24 heures = 13,3 µg/m³
B. Vancouver, C.-B.; Fung *et al.* (2006); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures = 13,3 µg/m³
C. Spokane, WA; Slaughter *et al.* (2005); tous les âges; décalage de 3 jours; moyenne sur 24 heures non signalée
D. 202 comtés américains; Bell *et al.* (2008); âge ≥ 65 ans; D1 = toute l'année, décalage de 2 jours, D2 = hiver, décalage de 2 jours, D3 = hiver, décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures non signalée.
E. 6 comtés californiens; Ostro et al. (2009); enfants; E1 = entre 0 et 18 ans, toute l'année, E2 = entre 0 et 18 ans, saison fraîche, E3 = < 5 ans, toute l'année, E4 = < 5 ans, saison fraîche; décalage de 3 jours; moyenne sur 24 heures (toute l'année) = 19,4 µg/m³; moyenne sur 24 heures (saison fraîche) = 24,8 µg/m³
F. 26 collectivités américaines; Zanobetti *et al.* (2009); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 15,3 µg/m³
G. 148 villes américaines; Lippmann *et al.* (2013); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 jour; G1 = toute l'année, G2 = saison chaude, G3 = saison froide; moyenne sur 24 heures non rapportée.
H. 4 comtés américains; Bell *et al.* (2014); âge ≥ 65 ans; décalage de 2 jours; moyenne sur 24 heures = 14,0 µg/m³
I. Région du centre du littoral de l'Atlantique (Washington DC et les États du Delaware, du Maryland, du New Jersey, de la Pennsylvanie, de la Virginie, de New York et de la Virginie occidentale); Kloog et al. (2014); tous les âges; décalage de 0 à 1 jour; moyenne sur 24 heures = 11,92 µg/m³
J. État de New York; Jones et al. (2015); tous les âges; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures = 8,03 µg/m³
K. 100 comtés urbains américains; Powell *et al.* (2015) (analyse étendue de Peng *et al.* [2008]); âge ≥ 65 ans; décalage de 0 jour; médiane sur 24 heures = 12,6 µg/m³
L. 213 comtés américains; Bell *et al.* (2015); âge ≥ 65 ans; L1 = les deux sexes, L2 = hommes, L3 = femmes; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures non rapportée.
M. 708 comtés américains; Bravo *et al.* (2017); M1 = général, M2 = moins urbain (≤ 40 % de la pop. dans les zones urbaines), M3 = plus urbain (> 90 % de la pop. dans les zones urbaines); âge non signalé; décalage de 0 jour; moyenne sur 24 heures = 12,28 µg/m³
N. 4 études portant sur une ou plusieurs villes des régions de l'OMS; Atkinson et al. (2014)

IC = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; SR-MA = revue systématique avec méta-analyse; É.-U. = États-Unis; OMS = Organisation mondiale de la Santé; régions de l'OMS = Région africaine, Région de la Méditerranée orientale, Région européenne, Régions des Amériques, Région de l'Asie du Sud-Est, Région du Pacifique occidental

Visites aux services d'urgence pour troubles respiratoires

Depuis la publication de l'ESCS, les chercheurs ont considérablement élargi l'étude de la relation entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les visites aux services d'urgence pour troubles respiratoires. Des études multicentriques menées au Canada et aux États-Unis ont fait état de relations positives et majoritairement significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et toutes les visites aux services d'urgence liées aux troubles respiratoires et à des maladies respiratoires spécifiques

(p. ex. pneumonie, BPCO, infections respiratoires) (Malig *et al.*, 2013; Ostro *et al.*, 2016; Weichenthal *et al.*, 2016c). Les visites aux services d'urgence liées à une exacerbation de l'asthme ont été étudiées de manière plus approfondie que les autres résultats. Il existe un vaste ensemble de données dans lequel presque toutes les études canadiennes et américaines portant sur plusieurs villes, pour tous les groupes d'âge, ont signalé des associations positives et significatives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les visites aux services d'urgence liées à une exacerbation de l'asthme (To *et al.*, 2015a; Alhanti *et al.*, 2016; Ostro *et al.*, 2016; Weichenthal *et al.*, 2016c; Xiao *et al.*, 2016). Cette observation a été confirmée par des études de revue systématique avec méta-analyse qui ont signalé des associations significatives entre les visites aux services d'urgence liées à l'asthme et l'exposition aux $PM_{2,5}$, tant chez les adultes que chez les enfants (Zheng *et al.*, 2015; Fan *et al.*, 2016; Lim *et al.*, 2016). Dans de nombreux cas, l'ampleur de l'association pour les visites aux services d'urgence liées à l'asthme était plus importante que celle pour toutes les visites aux services d'urgence liées aux troubles respiratoires ou à d'autres causes respiratoires précises (Stieb *et al.*, 2009; Weichenthal *et al.*, 2016c). Pendant les feux de forêt, on a également constaté un nombre élevé de visites aux services d'urgence liées à l'asthme associées à l'exposition à des niveaux élevés de $PM_{2,5}$ (Alman *et al.*, 2016; Reid *et al.*, 2016). Ensemble, les données provenant des visites à l'hôpital (visites aux services d'urgence et hospitalisations) ont continué à étayer la conclusion selon laquelle l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ était associée à des effets néfastes sur le plan respiratoire, en particulier l'exacerbation de la BPCO et les événements liés à l'asthme.

Effets subcliniques

Dans les études de données de panel et transversales qui ont examiné les résultats subcliniques, l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ a été associée à une diminution de la fonction pulmonaire (Liu *et al.*, 2009; Dales *et al.*, 2013) et à une augmentation de l'inflammation des voies respiratoires (principalement sur la base de la mesure de l'oxyde nitrique exhalé fractionné) (Delfino *et al.*, 2013; Weichenthal *et al.*, 2011). La plupart des études ont été menées chez des enfants asthmatiques, mais quelques études ont porté sur des adultes souffrant d'asthme ou d'autres maladies respiratoires chroniques, comme la BPCO, ou sur des adultes en bonne santé. Pour d'autres résultats subcliniques, on a constaté une association positive moins cohérente entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les symptômes respiratoires (c.-à-d. la respiration sifflante, la toux, l'essoufflement et l'oppression thoracique) et l'utilisation de bronchodilatateurs, probablement en raison d'un large éventail de degrés de gravité de l'asthme (O'Connor *et al.*, 2008; Patel *et al.*, 2010; Evans *et al.*, 2014). Dans l'ensemble, ces études épidémiologiques indiquent que l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ est associée à certains effets respiratoires subcliniques.

Les études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé sont généralement menées chez des sujets en bonne santé ou chez des personnes présentant des troubles de santé de faible gravité (c.-à-d. asthme, BPCO) et sont limitées à des expositions de courte durée (c.-à-d. 2 heures). Après une exposition de 2 heures à des PAC de $PM_{2,5}$ CAP, la plupart des études n'ont signalé aucun changement dans les paramètres de la fonction pulmonaire, aucune modification des marqueurs inflammatoires pulmonaires et nasaux ni de la capacité de diffusion chez des personnes en bonne santé et des asthmatiques légers (Urch *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2012; Behbod *et al.*, 2013). Une seule étude a montré que les fumeurs et anciens fumeurs présentaient certains effets transitoires, comme une réduction des paramètres de la fonction pulmonaire et de la capacité de diffusion (Hazucha *et al.*, 2013). Ainsi, l'exposition contrôlée à des PAC de $PM_{2,5}$ semble n'avoir aucun effet sur les sujets relativement sains au niveau d'exposition et à la durée actuellement examinés.

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

L'exposition aiguë ou subchronique de souris et de rats expérimentaux aux $PM_{2,5}$ a systématiquement entraîné des lésions et une inflammation pulmonaires. En outre, une augmentation du nombre de neutrophiles et des niveaux plasmatiques accrus de l'endothéline-1, un vasoconstricteur, ont été observés en l'absence de stress oxydatif, d'inflammation ou de cytotoxicité (Bouthillier *et al.*, 1998; Haberzettl *et al.*, 2016a). Cela suggère que les lésions et l'inflammation ne sont probablement pas les seuls mécanismes conduisant à des résultats respiratoires défavorables. Les animaux ont généralement été exposés soit par instillation intratrachéale, soit à des concentrations qui peuvent être représentatives des niveaux d'exposition humaine par inhalation dans des chambres. Il a été démontré que l'exposition aux $PM_{2,5}$ induit un stress oxydatif pulmonaire aigu chez les souris (caractérisé par une augmentation de l'expression des gènes antioxydants superoxyde dismutase et glutathion s-transférase et des taux de protéines superoxyde dismutase extracellulaires). Quelques études ont également montré que les rongeurs exposés présentaient des foyers inflammatoires alvéolaires, une infiltration de cellules inflammatoires et immunitaires, une alvéolite et une bronchiolite par examen histopathologique. Outre l'inflammation et le stress oxydatif, les données issues d'études toxicologiques suggèrent que les anomalies mitochondriales et la participation du système kinine-kallicréine pourraient également jouer un rôle dans l'apparition d'effets respiratoires indésirables. De même, quelques études portant sur le rôle des $PM_{2,5}$ dans les maladies allergiques des voies respiratoires à l'aide de modèles d'allergie induite par l'ovalbumine de rat ont signalé une exacerbation des réponses inflammatoires lors de l'exposition aux $PM_{2,5}$. Dans l'ensemble, les preuves montrent systématiquement que l'exposition aux $PM_{2,5}$ provoque des effets respiratoires en association avec le stress oxydatif, l'inflammation et d'autres voies chez les animaux exposés. Les données permettent de comprendre, d'un point de vue mécanistique, comment les $PM_{2,5}$ pourraient provoquer des effets respiratoires indésirables compatibles avec ceux observés dans les études humaines.

Conclusion concernant l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets respiratoires

En résumé, la base de données épidémiologiques actuelle indique systématiquement que l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ est associée à une augmentation significative du risque de mortalité prématurée globale liée à l'appareil respiratoire, en particulier chez les personnes atteintes de BPCO ou de pneumonie. En termes de morbidité, des études épidémiologiques portant sur plusieurs villes ont systématiquement indiqué que l'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée de manière positive et significative à un risque accru d'admissions à l'hôpital et de visites aux services d'urgence liées aux troubles respiratoires, en particulier pour l'asthme, la BPCO et la pneumonie. Le risque accru de visites aux services d'urgence liées à l'asthme a été observé tant chez les enfants que chez les adultes dans presque toutes les études, y compris la revue systématique avec méta-analyse. L'ampleur du risque était encore accrue lorsque les niveaux de $PM_{2,5}$ étaient élevés pendant les feux de forêt, ce qui constitue une preuve supplémentaire de l'association. Les études contrôlées sur l'homme n'ont généralement pas signalé d'effets respiratoires chez les adultes en bonne santé et les asthmatiques légers exposés aux PAC pendant 2 heures. Certaines personnes, comme les fumeurs et les personnes sujettes aux allergies, semblent avoir des effets respiratoires plus prononcés, mais le nombre d'études disponibles est faible. La robustesse des associations a été bien établie dans l'ESCS, les effets positifs et significatifs des $PM_{2,5}$ étant généralement maintenus, bien que légèrement atténués, dans les analyses des co-polluants (NO_2, CO, O_3). Les modèles portant sur

des polluants multiples ou des co-polluants ont rarement été réalisés dans les études examinées dans cette mise à jour, car la relation causale avait déjà été établie. Les études toxicologiques ont montré la cohérence des associations observées dans les études épidémiologiques, avec une augmentation de l'inflammation et des lésions pulmonaires et une augmentation des réponses allergiques chez les animaux exposés aux $PM_{2,5}$. En outre, le stress oxydatif et les réponses inflammatoires, ainsi que les changements histopathologiques dans le tissu pulmonaire, observés chez les animaux de laboratoire donnent un aperçu des mécanismes par lesquels les $PM_{2,5}$ peuvent agir et fournissent donc une plausibilité biologique pour les effets observés dans les études épidémiologiques. Ainsi, les preuves globales continuent de soutenir les **relations causales** entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la morbidité et la mortalité liées aux troubles respiratoires.

Exposition à long terme aux $PM_{2,5}$

Conclusion de l'ESCS

Au moment de l'ESCS, seul un nombre limité d'études avait examiné la relation entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité liée à des troubles respiratoires. Il a donc été conclu que les données probantes étaient insuffisantes pour déterminer une relation de cause à effet entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité liée à des troubles respiratoires. Pour la morbidité, il a été déterminé que les données probantes indiquaient une relation de cause à effet entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la morbidité respiratoire. Les études épidémiologiques se sont généralement concentrées sur les enfants. On a constaté que l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à une réduction de la fonction pulmonaire et à une augmentation des symptômes respiratoires, en particulier des symptômes de bronchite infantile. Très peu d'études toxicologiques chroniques examinant les effets respiratoires des $PM_{2,5}$ chez les animaux ont été publiées, et seuls quelques signes d'hyperplasie et de fibrose ont été signalés à des concentrations élevées. Quelques études chroniques sur l'allergie expérimentale ou la fonction pulmonaire et la réactivité des voies respiratoires ont été rapportées, montrant des signes d'augmentation des symptômes d'allergie; cependant, ces études étaient limitées en nombre, la taille des particules n'était pas clairement définie et des groupes témoins n'étaient pas toujours inclus.

Données probantes tirées de cette mise à jour – mortalité liée à des troubles respiratoires

Les études examinées dans cette mise à jour se sont concentrées sur la mortalité liée à l'ensemble des troubles respiratoires (excluant généralement le cancer du poumon) ou sur la mortalité respiratoire par cause spécifique. La plupart des études canadiennes et américaines ont fait état d'associations positives non significatives entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et l'ensemble de la mortalité respiratoire, y compris les résultats des études de cohorte CSERCan, ESCC et ACS (Pinault *et al.*, 2016; Turner *et al.*, 2016; Weichenthal *et al.*, 2016a). Des études ont également porté sur la mortalité liée à la BPCO; la plupart des études américaines ont fait état d'associations positives et non significatives (Hart *et al.*, 2011; Lepeule *et al.*, 2012; Turner *et al.*, 2016), tandis que les deux études canadiennes ont donné des résultats contradictoires (Crouse *et al.*, 2015; Pinault *et al.*, 2016). Bien que les deux études aient estimé les niveaux de $PM_{2,5}$ à l'aide de satellites, une différence importante réside dans l'échelle plus précise des estimations de l'exposition aux $PM_{2,5}$ (grille de 1 km x 1 km) par Pinault *et al.* (2016) ont signalé une association positive et significative. En comparaison, aucune association n'a été observée avec la grille de 10 km x 10 km utilisée par Crouse *et al.* (2015). Les analyses sur des co-polluants ou de multiples polluants avec ajustement pour les $PM_{10-2,5}$, le carbone noir, l'O_3 et/ou le NO_2 n'ont généralement pas modifié les associations de $PM_{2,5}$, à l'exception de l'atténuation observée par l'O_3, dans les études sur la mortalité liée à des troubles respiratoires et à la BPCO

(McDonnell *et al.*, 2000; Jerrett *et al.*, 2009, 2013; Crouse *et al.*, 2015; Thurston *et al.*, 2016a). Il existe donc des preuves indiquant que l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est associée à une augmentation de la mortalité liée à des troubles respiratoires en général ainsi qu'à des maladies précises liées à la BPCO.

Données probantes tirées de cette mise à jour – morbidité respiratoire

En ce qui concerne la morbidité, les études ont continué à faire état d'associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la réduction de la fonction pulmonaire, mesurée par le volume expiratoire forcé en 1 seconde et la capacité vitale forcée. Ces associations ont désormais été observées chez les adultes ainsi que chez les enfants. Des études de cohortes et transversales ont rapporté quelques associations significatives entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la réduction de la fonction pulmonaire, mais les intervalles de confiance étaient larges (Rice *et al.*, 2015, 2016; Adar *et al.*, 2015). En ce qui concerne les symptômes respiratoires, l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est associée à une augmentation significative des allergies respiratoires et du rhume des foins chez les enfants, tant dans les analyses portant sur un seul polluant que sur les co-polluants (ajustées pour le SO_2, le NO_2, les PM_{10}, les concentrations estivales en O_3) (Parker *et al.*, 2009). La baisse des niveaux de $PM_{2,5}$ dans les collectivités californiennes a été associée à une réduction des symptômes de bronchite infantile (Berhane *et al.*, 2016). Un petit ensemble de données a indiqué que chez les adultes, en particulier ceux souffrant d'asthme et/ou de rhinite, l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à une augmentation des symptômes respiratoires, bien que les résultats ne soient pas entièrement uniformes (Balmes *et al.*, 2014; Young *et al.*, 2014; Rice *et al.*, 2015). Dans l'ensemble, les preuves indiquent que l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est associée à des effets respiratoires chez les adultes ainsi que chez les enfants.

Les chercheurs ont étudié l'association entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et l'apparition d'événements hospitaliers liés à l'asthme et à d'autres maladies respiratoires chroniques. Chez les femmes, les enfants et les adolescents (les hommes n'ont pas encore fait l'objet d'études au Canada ou aux États-Unis), l'exposition aux $PM_{2,5}$ a été associée à une augmentation non significative du diagnostic d'asthme dans les études de cohortes et les études cas-témoins (McConnell *et al.*, 2010; Nishimura *et al.*, 2013; Young *et al.*, 2014; To *et al.*, 2015b; Tétreault *et al.*, 2016). En outre, une étude canadienne qui a suivi des femmes adultes pendant 17 ans a signalé une association positive et significative entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et le diagnostic de BPCO, qui subsiste après ajustement de l'O_3 (To *et al.*, 2015b). Il a été constaté que les adultes asthmatiques présentaient un risque plus élevé de développer un syndrome de chevauchement entre l'asthme et la BPCO en cas d'exposition aux $PM_{2,5}$ (To *et al.*, 2016). L'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant les périodes prénatales ou infantiles a été associée à un risque accru de développement de l'asthme chez les enfants (Clark *et al.*, 2010; Tétreault *et al.*, 2016b), et un risque plus élevé a été signalé pour certains nourrissons à haut risque (en raison des antécédents familiaux) (Carlsten *et al.*, 2011). En outre, une revue systématique avec méta-analyses a révélé que l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant la petite enfance était associée à un risque accru non significatif d'incidence de l'asthme (Bowatte *et al.*, 2015). Certaines études ont porté sur les associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'exacerbation de l'asthme, y compris les visites à l'hôpital pour des troubles respiratoires (c.-à-d. les admissions et les visites aux urgences) ou l'exacerbation de l'asthme auto-déclarée chez les enfants (Akinbami *et al.*, 2010; Tétreault *et al.*, 2016). En outre, l'exposition aux $PM_{2,5}$ a été associée à une augmentation des admissions à l'hôpital liées à une exacerbation de la BPCO chez les adultes et les personnes âgées (Gan *et al.*, 2013) et à une augmentation des admissions à l'hôpital liées à une pneumonie contractée dans la collectivité chez les personnes âgées (Neupane *et al.*, 2010). L'ajustement de multiples polluants pour le carbone

noir et le NO_2 n'a pas eu d'incidence sur l'association positive non significative entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les admissions à l'hôpital pour une BPCO (Gan *et al.*, 2013). Dans l'ensemble, ces études indiquent que l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est associée à un risque accru de développer des affections respiratoires chroniques et de visites à l'hôpital liées des troubles respiratoires.

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

En termes d'études toxicologiques, on dispose actuellement de très peu de données sur les effets d'une exposition chronique aux $PM_{2,5}$ sur le système respiratoire. Cette mise à jour n'a permis d'identifier qu'une seule étude ayant exposé des souris aux $PM_{2,5}$ pendant des périodes relativement longues (six semaines par aspiration oropharyngée). On a observé une augmentation du nombre total de cellules dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, des cytokines inflammatoires (TNF-α, IL-6, IL-1β et protéine chimiotactique monocytaire-1), de l'infiltration des macrophages et de la mort cellulaire apoptotique dans le tissu pulmonaire.

Conclusion concernant l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les effets respiratoires

En résumé, il existe une certaine uniformité dans les données épidémiologiques montrant des associations positives entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité respiratoire globale ainsi que la mortalité liée à la BPCO par cause spécifique. Les analyses des co-polluants et des multiples polluants n'ont, d'une manière générale, pas modifié les associations observées, ce qui indique la robustesse des associations mesurées. L'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée à une réduction de la fonction pulmonaire tant chez les adultes que chez les enfants. Dans de nombreux cas, les estimations ponctuelles présentaient des intervalles de confiance larges et les associations n'étaient pas significatives. On a constaté que les enfants présentaient une augmentation des symptômes d'allergies respiratoires, des symptômes de bronchite et, dans une certaine mesure, des symptômes de respiration sifflante associés à l'exposition aux $PM_{2,5}$. Un risque accru de développement de l'asthme, ainsi que des visites à l'hôpital liées à des exacerbations de l'asthme (y compris des admissions à l'hôpital, des visites aux urgences), ont été observés avec une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ chez les adultes et les enfants. Certaines données indiquent que l'exposition aux $PM_{2,5}$ pourrait également augmenter le risque de développement de la BPCO et d'hospitalisation liée à la BPCO ou à la pneumonie chez les adultes et les personnes âgées. Les associations respiratoires observées avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ ont persisté dans les analyses de multiples polluants (carbone noir, NO_2) et les analyses de co-polluants (O_3) disponibles, mais certaines incertitudes quant à la robustesse de la base de données pour la morbidité respiratoire demeurent. Les enfants, les personnes âgées, les asthmatiques et les personnes ayant des antécédents familiaux d'asthme sont plus sensibles aux effets respiratoires des $PM_{2,5}$. La base de données toxicologiques reste limitée pour l'exposition chronique; toutefois, les quelques résultats disponibles étaient conformes aux données épidémiologiques, l'infiltration cellulaire dans les poumons et l'inflammation pouvant être considérées comme des précurseurs de la mortalité respiratoire et de la BPCO chez certaines personnes. Dans l'ensemble, les données probantes d'un risque accru de mortalité respiratoire associé à une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ **sont insuffisantes pour faire des inférences, mais elles pointent vers une relation de cause à effet**, sur la base d'une base de données épidémiologiques petite, mais croissante indiquant un risque accru de mortalité globale par voie respiratoire et liée à la BPCO. La base de données présente certaines limites en ce qui concerne la force et la robustesse de l'association, mais la constance, la plausibilité biologique et la cohérence

observées soutiennent une **relation de cause à effet probable** entre la morbidité respiratoire et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$. L'exposition aux $PM_{2,5}$ entraîne un risque accru de diagnostic de l'asthme et d'exacerbations associées, ainsi qu'une réduction des fonctions pulmonaires, en particulier chez les enfants et les asthmatiques.

2.4. EFFETS CANCÉROGÈNES

Conclusion de l'ESCS

L'ESCS a conclu qu'il existe une relation de cause à effet probable entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité par cancer du poumon; par ailleurs, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 2013) a classé les matières particulaires issues de la pollution atmosphérique extérieure comme cancérogènes pour l'homme (groupe 1 du CIRC). Les quelques études épidémiologiques disponibles sur la relation entre les $PM_{2,5}$ et le cancer ont fait état d'associations positives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité par cancer du poumon. À l'exception de l'analyse prolongée de l'étude de l'ACS, qui était robuste à l'ajustement des facteurs de confusion, la plupart des associations dans les études épidémiologiques étaient positives et non significatives. Aucune étude toxicologique n'a examiné la cancérogénicité des particules pertinentes pour l'air ambiant dans l'ESCS. Certaines études utilisant des niveaux très élevés d'autres types de particules (c.-à-d. l'inhalation de pentoxyde de vanadium (V_2O_5) pendant deux ans, et l'instillation intratrachéale hebdomadaire de poussière granulaire pendant 20 semaines) ont indiqué une augmentation de l'incidence des tumeurs chez les animaux. En outre, il a été signalé que les $PM_{2,5}$ provoquaient des dommages à l'ADN sous forme de mutations, d'aberrations chromosomiques, de micronoyaux et de ruptures de brins d'ADN dans de nombreuses études in vitro et dans un nombre limité d'études d'inhalation in vivo. Il a été démontré que le potentiel mutagène des $PM_{2,5}$ varie selon les saisons et les sources, les $PM_{2,5}$ d'hiver et les sources urbaines telles que le trafic, les émissions industrielles et le chauffage résidentiel ayant un potentiel mutagène plus élevé. Ces résultats ont confirmé la cancérogénicité et la génotoxicité des $PM_{2,5}$.

Données probantes tirées de cette mise à jour – mortalité et morbidité liées au cancer

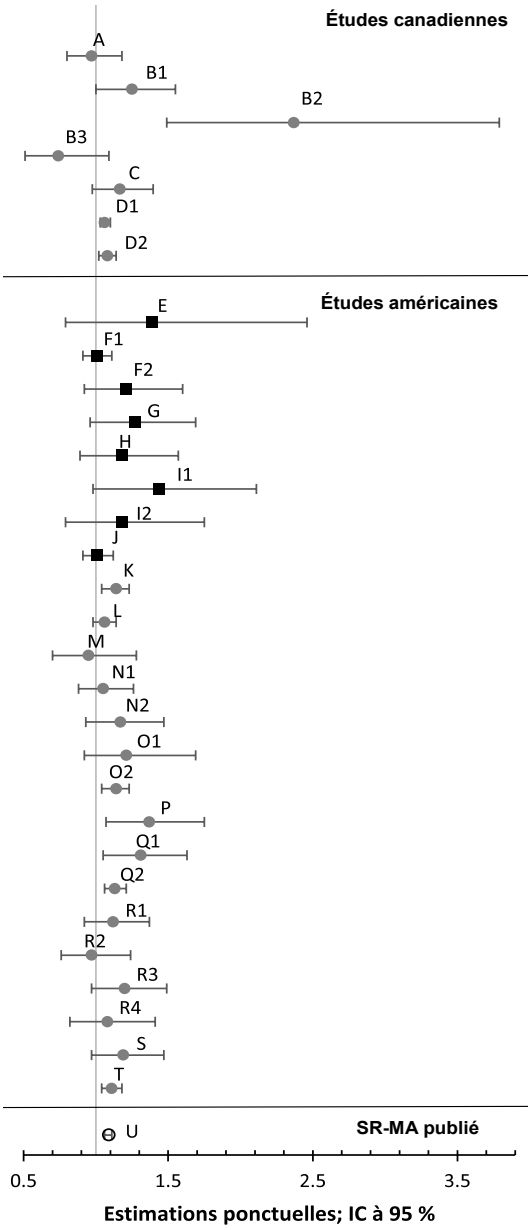
Comme le montre la Figure 2.11, la majorité des études ont rapporté des associations positives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité par cancer du poumon d'après de grandes études de cohortes canadiennes (CanCHEC et Étude nationale canadienne sur le dépistage du cancer du sein [CNBSS]; Crouse *et al.*, 2015; Villeneuve *et al.*, 2015; Pinault *et al.*, 2016; Weichenthal *et al.*, 2016a) et des études de cohortes américaines (ACS et H6CS; Krewski *et al.*, 2009; Turner *et al.*, 2011, 2016; Jerrett *et al.*, 2013; Thurston *et al.*, 2013), ainsi que des études de cohortes américaines plus petites (Adventist Health Air Pollution Study, Women's Health Initiative, California Teachers Study, California Cancer Registry, et l'industrie américaine du transport routier; McDonnell *et al.*, 2000; Lipsett *et al.*, 2011; Hart *et al.*, 2011). Cependant, la plupart de ces associations n'étaient pas significatives. Dans ces études, les concentrations de $PM_{2,5}$ variaient de 2 à 40 $\mu g/m^3$ (plus faibles au cours des dernières années et plus élevées dans les années 1980). En outre, il a été signalé que l'incidence du cancer du poumon était associée à l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans deux études de cohortes canadiennes (Hystad *et al.*, 2013; Tomczak *et al.*, 2016) et deux études de cohortes américaines (Puett *et al.*, 2014; Gharibvand *et al.*, 2017), mais la plupart de ces associations n'étaient pas significatives. Le risque combiné d'incidence et de mortalité par cancer du poumon s'est avéré significatif dans trois méta-analyses, dont les études canadienne et américaine citées plus haut (Hamra *et al.*, 2014;

Chen *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2016). L'augmentation de la puissance résultant des méta-analyses peut expliquer l'importance des estimations regroupées. L'inclusion d'études européennes et asiatiques du début des années 1980, l'exclusion de certaines études et la pondération élevée accordée à une étude américaine montrant une association positive et significative peuvent également contribuer à l'importance des estimations regroupées.

Tous les sous-types de cancers du poumon (c.-à-d. adénocarcinome, carcinome épidermoïde de la peau, carcinome à petites cellules et carcinome à grandes cellules) examinés dans trois études de cohortes canadiennes et américaines et deux études européennes ont montré une association positive à l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans une certaine mesure, bien que la plupart des associations n'aient pas été significatives (Hystad *et al.*, 2013; Puett *et al.*, 2014; Hart *et al.*, 2015; Tomczak *et al.*, 2016). Seule l'étude CNBSS, qui a examiné l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'incidence des adénocarcinomes pulmonaires chez les femmes, a signalé une association significative positive entre un sous-type de cancer du poumon et l'exposition aux $PM_{2,5}$ (Tomczak *et al.*, 2016).

Un nombre limité d'études canadiennes et américaines ont examiné la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et d'autres cancers. Quatre études ont porté sur le cancer du sein (Hu *et al.*, 2013; Reding *et al.*, 2015; To *et al.*, 2015b; Hart *et al.*, 2016), et une étude effectuée pour les résultats suivants : cancer chez les enfants (Heck *et al.*, 2013), cancer du cerveau (McKean-Cowdin *et al.*, 2009), cancer de l'utérus (Mahalingaiah, 2014) et leucémie (Winters *et al.*, 2015). L'analyse de cohortes de la CNBSS a montré une association positive, mais non significative, avec l'incidence du cancer du sein (To *et al.*, 2015b), et l'analyse des données sur le cancer du programme California Surveillance Epidemiology and End Results a montré une association positive et statistiquement significative entre le décès précoce chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et les niveaux mensuels moyens de $PM_{2,5}$ du comté (Hu *et al.*, 2013). Cependant, une confusion résiduelle est possible, car le régime alimentaire, la consommation d'alcool et le statut socioéconomique n'ont pas été abordés de manière uniforme dans ces études. En outre, les études de cohortes United States Sister Study et Nurses' Health Study (NHS) II n'ont montré aucune association entre les $PM_{2,5}$ et l'incidence du cancer du sein (ou avec les sous-types de récepteurs cellulaires) (Reding *et al.*, 2015; Hart *et al.*, 2016). Dans l'ensemble, il pourrait y avoir une faible relation avec d'autres cancers. Cependant, une grande incertitude demeure en raison de la petite taille de la base de données et du manque d'uniformité des résultats.

FIGURE 2.11 : Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % pour la mortalité par cancer du poumon par augmentation normalisée (10 µg/m³ pendant 24 h) de la concentration de $PM_{2,5}$ dans les études épidémiologiques



A. CNBSS; Villeneuve et al. (2015); 1980 et 2005; moyenne annuelle non déclarée.

B. CanCHEC; Weichenthal *et al.* (2016); 1991–2009; B1 = $PM_{2,5}$ seul, B2 = $PM_{2,5}$*OP^{AA}, B3 = $PM_{2,5}$*OP^{GSH}, moyenne annuelle = 9,81 µg/m³ (1998–2009)

C. CanCHEC; Pinault *et al.* (2016); 2000 et 2008–2011; moyenne annuelle = 6,3 µg/m³ (1998–2010)

D. CanCHEC; Crouse *et al.* (2015); Canadiens non immigrants; D1 = $PM_{2,5}$ seul, D2 = analyse de multiples polluants ajustée pour NO_2 et O_3; 1991–2006; moyenne annuelle non déclarée (1984–2006)

E. AHSMOG; Californie, É.-U.; McDonnell *et al.* (2000); hommes ayant vécu près d'un aéroport; 1977–1992; moyenne annuelle = 29,5 µg/m³ (1973–1977)

F. H6CS-ACS (nouvelle analyse); Krewski *et al.* (2000); F1 = H6CS, F2 = ACS; 1974–1991; moyenne annuelle non déclarée.

G. H6CS (suivi); Laden *et al.* (2006); 1974–1998; moyenne annuelle comprise entre 40 et 10 µg/m³ (1979–1988) et (1990–1998)

H. H6CS; É.-U.; Dockery *et al.* (1993); 1974–1991; moyenne annuelle = 18,6 µg/m³ (1979–1988)

I. ACS; Los Angeles, Californie; Jerrett *et al.* (2005); I1 = $PM_{2,5}$ seul, I2 = ajusté pour O_3 et NO_2; 1982–2000; moyenne annuelle non déclarée

J. ACS; Pope *et al.* (1995); 1982–1989; moyenne annuelle = 18,2 µg/m³ (1979–1983)

K. ACS; Pope *et al.* (2002); 1982–2000; moyenne annuelle = 17,7 µg/m³ (1979–1983) et (1999–2000)

L. Thurston *et al.* (2013); 1982–2004; la moyenne annuelle n'a pas été signalée.

M. CTS; Lipsett *et al.* (2011); 1999–2005; femmes; moyenne annuelle non déclarée (1999–2005)

N. Industrie américaine du transport routier; Hart *et al.* (2011); N1 = incluant les conducteurs longue distance, N2 = excluant les conducteurs longue distance; 1985–2000; moyenne annuelle = 14,1 µg/m³ (2000)

O. H6CS-ACS (étude prolongée); Pope *et al.* (2011); O1 = H6CS, O2 = ACS; 1989–1995; moyenne annuelle non déclarée

P. H6CS (suivi); Lepeule *et al.* (2012); 1979–2009; moyenne annuelle = 15,9 µg/m³ (1979–1983) et (1999–2000)

Q. ACS; Turner *et al.* (2016); Q1 = source proche (LUR), Q2 = régional (RUT-EBM-RUT); 1982–2004; plage moyenne = 1,4–27,9 µg/m³ (1999–2008)

R. ACS (nouvelle analyse); Jerrett *et al.* (2013); R1 = $PM_{2,5}$ seul, R2 = ajusté pour NO_2, R3 = ajusté pour O_3, R4 = ajusté pour NO_2 et O_3; 1982–2000; moyenne annuelle non déclarée

S. ACS; Turner et al. (2011); 1982–2008; personnes n'ayant jamais fumé; moyenne annuelle = 17,7 µg/m³

T. ACS (étude prolongée et nouvelle analyse); Krewski et al. (2009); 1982–2000; moyenne annuelle non déclarée

U. 12 études de cohortes d'Europe, d'Amérique du Nord et du Japon; Cui et al. (2014)

■ Études de l'ESCS (Santé Canada, 2013)

● Études publiées depuis l'ESCS

○ Revue systématique publiée avec méta-analyses

La revue systématique avec méta-analyse des études (ES/MA) de Cui *et al.* (2014) a utilisé le risque relatif (RR) comme estimations ponctuelles et a inclus les résultats des études primaires suivantes : Pope *et al.* (1995), Pope *et al.* (2002), Jerrett *et al.* (2005), Jerrett *et al.* (2013), Krewski *et al.* (2009), Turner *et al.* (2011), Dockery *et al.* (1993), Laden *et al.* (2006), Lepeule *et al.* (2012), McDonnell *et al.* (2000) et Hart *et al.* (2011).

ACS = American Cancer Society; AHSMOG = Adventist Health Air Pollution Study; canCHEC = Canadian Census Health and Environment Cohort; IC = intervalle de confiance; ESCS = Évaluation scientifique canadienne du smog; CTS = California Teachers Study; TR = Taux de risque; H6CS = Harvard Six Cities Study; RUT = régression de l'utilisation du territoire; RUT-EBM = régression de l'utilisation du territoire-entropie maximale bayésienne; NO_2 = dioxyde d'azote; O_3 = ozone; OPGSH = potentiel oxydatif lié au glutathion; OPAA = potentiel oxydatif lié à l'ascorbate; $PM_{2,5}$ = PM de 2,5 µm ou moins en diamètre aérodynamique médian; ES/MA = revue systématique avec méta-analyse.

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

Des études animales et in vitro ont montré que les $PM_{2,5}$ peuvent induire la méthylation de l'ADN, augmenter l'expression des oncogènes et diminuer l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. Une seule étude a évalué l'incidence des tumeurs chez les souris femelles, et elle a observé une légère augmentation de la formation de tumeurs pulmonaires dans le groupe exposé aux $PM_{2,5}$ (17,7 µg/m^3 pendant 2 mois) par rapport au groupe exposé à l'air filtré ($PM_{2,5}$ moyenne de 4,5 µg/m^3 dans les chambres). Cependant, les deux groupes avaient déjà reçu des traitements à l'uréthane (un cancérogène pulmonaire), ce qui indique que les $PM_{2,5}$ peuvent jouer un rôle dans l'augmentation de la vulnérabilité aux substances cancérogènes. Les autres études ont examiné les mécanismes impliqués dans la formation de tumeurs en mesurant les changements dans la traduction des gènes, des micro-ARN et des protéines dans des cellules en culture ou chez des souris après une exposition aux $PM_{2,5}$ (toutes les études sur les souris ont utilisé des chambres d'inhalation). Par exemple, un mécanisme d'action potentiel implique la diminution de micro-ARN précis tels que le micro-ARN-182 et le micro-ARN-185, conduisant à la surexpression de leurs oncogènes cibles (*SLC30A1*, *SERPINB2* et *AKR1C1*). En outre, il a été démontré que la génération de dérivés réactifs de l'oxygène par les $PM_{2,5}$ entraîne une augmentation des niveaux des méthyltransférases-3 de l'ADN, ce qui donne lieu à une méthylation du gène p16 et conduit à une augmentation de la protéine p16, une protéine suppresseur de tumeurs multiples dans une lignée de cellules alvéolaires pulmonaires de souris. De même, les cellules épithéliales bronchiques chez les humains exposées aux $PM_{2,5}$ ont donné lieu à une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène, de la phosphorylation et de l'activation de la protéine kinase B, des niveaux protéiques des méthyltransférases-3b de l'ADN, ainsi que de la méthylation du promoteur de p53 et de l'expression de la protéine suppresseur de tumeur p53. Une alvéolite et une dysplasie bronchique ont également été observées dans les tissus pulmonaires lors d'une étude sur des souris. Des changements dans l'expression des gènes ont été constatés dans les poumons des souris exposées.

Conclusion concernant l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les effets sur le cancer

En résumé, la majorité des études épidémiologiques ont rapporté des associations positives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'augmentation du risque de cancer du poumon. La base de données épidémiologiques pour les autres types de cancers a été jugée trop limitée pour permettre de tirer une conclusion de causalité. Les études toxicologiques ont appuyé les expériences antérieures montrant le stress oxydatif, l'inflammation et la génotoxicité induits par l'exposition aux $PM_{2,5}$ déclarée dans l'ESCS. Cependant, la base de données sur les animaux demeure restreinte. Aucune étude d'inhalation complète et de haute qualité portant sur le développement de tumeurs chez les animaux n'a été identifiée. Le stress oxydatif et l'inflammation, qui jouent un rôle dans le développement du cancer et les modifications de l'ARNm, du micro-ADN et des protéines impliquées dans la tumorigenèse, apportent une plausibilité biologique aux associations entre les $PM_{2,5}$ et le cancer du poumon observées dans les études épidémiologiques. Dans l'ensemble, la base de données est limitée sur le plan de la robustesse aux ajustements, et les études toxicologiques évaluant l'incidence du cancer sont trop peu nombreuses pour assurer l'uniformité. Toutefois, la constance des l'associations positives avec le cancer du poumon et la plausibilité biologique des mécanismes cancéreux dans les études toxicologiques, notamment le rôle central que joue l'inflammation dans le cancer et l'activation de diverses voies impliquées dans la formation et la progression des tumeurs, plaident en faveur d'une **relation de cause à effet probable** entre la morbidité et la mortalité liées au cancer du poumon et l'exposition aux $PM_{2,5}$.

2.5. EFFETS SUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT

Conclusion de l'ESCS

L'ESCS a déterminé des associations entre diverses fractions de particules (principalement des PM_{10} et dans certains cas des $PM_{2,5}$) et des paramètres de reproduction et de développement, comme la mortalité postnatale, les naissances prématurées, les retards de croissance intra-utérins et le faible poids à la naissance. Toutefois, plusieurs mises en garde ont été formulées dans la base de données, notamment le manque d'uniformité dans les résultats, les incertitudes entourant les périodes critiques d'exposition, le faible nombre d'études ainsi que le rôle peu clair d'autres co-polluants et d'autres facteurs. Les associations étaient souvent plus fortes avec d'autres polluants, tels que le CO et le NO_2, et avec les paramètres d'exposition sur les routes qu'avec les $PM_{2,5}$. Pour les résultats liés aux $PM_{2,5}$, seules quelques études épidémiologiques ont été déterminées, faisant état d'associations avec un risque accru de naissance prématurée et de résultats liés à un faible poids à la naissance. Quant aux études toxicologiques, la seule étude sur la reproduction a signalé des altérations des biomarqueurs de la spermatogenèse chez des souris mâles exposées au V_2O_5. Parmi le nombre limité d'études, la plupart ont évalué les effets des cendres aérosols de résidus de combustion d'huile ou des métaux. Dans l'ensemble, il a été conclu que quoique les preuves soient insuffisantes pour faire des inférences, elles pointent vers une relation de cause à effet quant aux résultats de reproduction et de croissance pour toutes les tailles de particules fines (PM). Dans l'ESCS, une seule conclusion a été tirée pour ces deux groupes d'effets sur la santé.

Effets sur la reproduction

Données probantes tirées de cette mise à jour – données épidémiologiques

La documentation examinée dans cette mise à jour portait sur l'effet potentiel de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur la fertilité. Une étude de cohortes a signalé que l'exposition aux $PM_{2,5}$ était associée à un risque accru d'infertilité chez les femmes, bien que les causes de l'infertilité (facteurs masculins ou féminins ou causes inconnues) n'aient pas été déterminées (Mahalingaiah *et al.*, 2016). Chez les hommes, des résultats contradictoires ont été observés dans deux études transversales évaluant les associations entre la qualité du sperme et les niveaux de $PM_{2,5}$ (Hammoud *et al.*, 2010; Hansen *et al.*, 2010). L'exposition aux $PM_{2,5}$ a été associée à une diminution du succès de la conception dans le cas de la procréation assistée (Legro *et al.*, 2010). Globalement, les données probantes sont jugées limitées en raison du petit nombre d'études disponibles.

Les chercheurs ont étudié la relation entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la santé de la mère pendant la grossesse. Dans un petit ensemble de données, il existe des preuves que l'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée à un risque accru de tous les troubles hypertensifs liés à la grossesse (prééclampsie, éclampsie et/ou hypertension gestationnelle) lorsque l'on considère l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant toute la grossesse et, dans certains cas, pendant les trimestres précis du premier trimestre (T1) et du deuxième trimestre (T2) (Vinikoor-Imler *et al.*, 2012; Pedersen *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2014). La prééclampsie est un trouble de la grossesse dont les principaux symptômes sont l'hypertension et un taux élevé de protéines dans les urines. L'éclampsie est une forme plus grave, marquée par des convulsions et le coma. Cependant, les associations avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ étaient moins uniformes lorsqu'on évaluait uniquement la prééclampsie et éclampsie (Lee *et al.*, 2013; Mendola *et al.*, 2016a; Wu *et al.*, 2016) ou l'hypertension gestationnelle (Lee *et al.*, 2012, 2013). En outre, les études portant sur l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant la grossesse et le risque de

diabète gestationnel ont fait état de résultats contradictoires (Hu *et al.*, 2015; Robledo *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2016). La principale limite réside dans le fait que toutes les études n'ont pas correctement ajusté l'ensemble des facteurs de confusion (c.-à-d. les facteurs de risque connus liés à ces conditions de santé). En outre, aucune de ces études n'avait réalisé d'analyse de multiples polluants ou co-polluants pour prendre en compte l'influence potentielle d'autres co-polluants. Un petit nombre d'études ont examiné l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les biomarqueurs dans le sang maternel, y compris les biomarqueurs métaboliques (leptine et adiponectine) dans le sang du cordon ombilical, l'inflammation intra-utérine et les taux de protéine C-réactive maternelle et d'autres biomarqueurs inflammatoires (Lee *et al.*, 2011; Ashley-Martin *et al.*, 2016; Lavigne *et al.*, 2016a), pour lesquels aucune conclusion ne peut être tirée à l'heure actuelle. L'ensemble de la base de données épidémiologiques indique certains effets sur la santé maternelle liés à l'exposition aux $PM_{2,5}$, mais les résultats ne sont pas entièrement uniformes.

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

Des données probantes tirées de quelques études toxicologiques associent l'exposition à des $PM_{2,5}$ à des effets sur la reproduction. L'une de ces études fait état d'une altération de la qualité du sperme chez des souris de sexe masculin à la suite de l'instillation par voie endotrachéale de fortes doses de $PM_{2,5}$, ainsi que d'une augmentation du stress oxydatif dans les tissus testiculaires, d'une apoptose de cellules de Sertoli, d'une diminution de l'expression des gènes intervenant dans la barrière hématotesticulaire et d'une baisse de la fécondité par rapport aux sujets témoins. L'exposition de rates gravides à de fortes concentrations de $PM_{2,5}$ a aussi été associée à de plus faibles gains pondéraux chez la mère, à un nombre accru de blastocystes absorbés, à une augmentation de l'oxydation et de l'inflammation et à des altérations placentaires (c.-à-d. infiltration de neutrophiles, thrombus placentaire et dépôt de fibrine). Dans l'ensemble, toutefois, la base de données toxicologiques demeure limitée et ne porte que sur quelques effets sur la reproduction.

Conclusion sur les effets sur la reproduction

En résumé, bien que la base de données provenant des études épidémiologiques demeure limitée, il semble indiquer que l'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée à des effets chez la mère (troubles hypertensifs, diabète gestationnel) durant la gestation. Les données sont toutefois insuffisantes pour conclure que l'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée à un risque accru d'infertilité chez les mâles et les femelles. La base de données toxicologiques fournit la preuve d'altérations du tissu placentaire et de la qualité du sperme chez la souris. Ces deux effets ont vraisemblablement été causés par une augmentation du stress oxydatif dans les tissus de l'appareil reproducteur et une inflammation du placenta. Cependant, la petite taille de la base de données toxicologiques et la faible caractérisation générale des effets sur la reproduction limitent la possibilité d'interpréter ces effets et d'en tirer des conclusions. Compte tenu des incertitudes quant à la rigueur, à la robustesse, à l'uniformité et à la cohérence des associations observées, les données probantes **ne permettent pas d'inférer un lien de causalité** entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et des effets sur la reproduction.

Effets sur le développement

Données probantes tirées de cette mise à jour – données épidémiologiques

Effets sur le poids à la naissance

Cette mise à jour a mis en lumière une vaste base de données examinant le lien entre l'exposition de la mère aux $PM_{2,5}$ et l'issue des grossesses (c.-à-d. paramètres liés au poids à la naissance, incidence de naissances prématurées). Les bébés de faible poids à la naissance peuvent présenter davantage de problèmes de santé, qui ont une incidence sur leur survie immédiatement après leur naissance et qui peuvent avoir des conséquences à long terme sur leur santé. Les résultats relatifs au poids à la naissance ont été évalués en regard des trois paramètres suivants : le risque d'insuffisance pondérale à la naissance, la variation du poids à la naissance en grammes et le risque d'insuffisance pondérale pour l'âge gestationnel. En général, l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant toute la durée de la grossesse a été associée à une augmentation du risque de faible poids à la naissance et d'insuffisance pondérale pour l'âge gestationnel, ainsi qu'à une diminution du poids à la naissance dans des études de cohortes canadiennes et américaines (Gray *et al.*, 2014; Ha *et al.*, 2014; Hyder *et al.*, 2014; Laurent *et al.*, 2016a; Stieb *et al.*, 2016a, b). Des associations comparables entre le poids à la naissance et l'exposition aux $PM_{2,5}$ ont été observées dans des revues systématiques avec méta-analyses d'études canadiennes, américaines et européennes (Stieb *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2015a; Sun *et al.*, 2016; Zhang K *et al.*, 2016). Des associations significatives ont notamment été observées entre, d'une part, la diminution du poids à la naissance et l'insuffisance pondérale pour l'âge gestationnel et, d'autre part, l'exposition aux $PM_{2,5}$. Les associations avec le faible poids à la naissance et l'insuffisance pondérale pour l'âge gestationnel ont été moins uniformes lorsque l'exposition aux $PM_{2,5}$ s'est limitée à des trimestres précis de la grossesse (Rich *et al.*, 2009; Ha *et al.*, 2014; Hao *et al.*, 2016; Lavigne *et al.*, 2016b). Toutefois, des associations cohérentes ont été observées entre la diminution du poids à la naissance et l'exposition de la mère aux $PM_{2,5}$ durant l'ensemble des trois trimestres (Bell *et al.*, 2010; Morello-Frosch *et al.*, 2010; Stieb *et al.*, 2016a). L'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les résultats relatifs au poids à la naissance n'a pas semblé être influencée par la présence de comorbidités chez la mère, l'âge durant la grossesse, le sexe du nourrisson ou le groupe ethnique (Savitz *et al.*, 2014; Lavigne *et al.*, 2016b; Stieb *et al.*, 2016b). Seules quelques études ont été menées sur la présence de copolluants; ces études semblent indiquer que le NO_2 pourrait atténuer l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les résultats liés au poids à la naissance, alors que la présence d'autres polluants ($PM_{10-2,5}$, O_3, CO) n'a généralement pas eu d'effets confusionnels sur les associations avec les $PM_{2,5}$ (Rich *et al.*, 2009; Salihu *et al.*, 2012; Ha *et al.*, 2014; Savitz *et al.*, 2014; Stieb *et al.*, 2016b). Dans l'ensemble, certaines données semblent indiquer que l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant la grossesse est associée à une diminution du poids à la naissance des nouveau-nés, mais des incertitudes persistent, notamment quant aux effets de la présence d'autres copolluants et de la période d'exposition, des résultats moins cohérents ayant été observés lors de l'utilisation des concentrations moyennes de $PM_{2,5}$ par trimestre.

Naissance prématurée

La naissance prématurée se définit comme une naissance survenant à moins de 37 semaines de grossesse. Comme ils naissent avant terme, les enfants prématurés peuvent être moins développés et présenter davantage de problèmes de santé immédiats ou à long terme. L'exposition aux $PM_{2,5}$ durant toute la période de la grossesse a été associée à un risque accru de naissance prématurée dans de nombreuses études de cohortes et études cas-témoins américaines, dont celles de Wu *et al.* (2009, 2011), Kloog *et al.* (2012), Ha *et al.* (2014) et Laurent *et al.* (2016b). Les résultats d'un plus

petit nombre d'études de cohortes canadiennes sont moins uniformes; ainsi, une association positive et significative a été établie dans une étude sur des naissances uniques menée en Ontario (Lavigne *et al.*, 2016b), mais aucune association n'a été observée dans une étude sur des naissances uniques menée à l'échelle du Canada (Stieb *et al.*, 2016a, b). Cette incohérence des résultats pourrait être attribuable à la disponibilité, dans l'étude de Lavigne *et al.* (2016B), de données sur une possible variable de confusion – la consommation de cigarettes par la mère – données qui n'étaient pas disponibles dans les deux autres études. De plus, des associations positives (significatives et non significatives) ont été observées dans toutes les revues systématiques avec méta-analyses (Sapkota *et al.*, 2012; Stieb *et al.*, 2012; Lamichhane *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2015a). Ces revues regroupaient de quatre à six études originales (pour la plupart, des études de cohortes et des études cas-témoins originales) canadiennes, américaines, européennes et australiennes. Les résultats d'un trimestre à l'autre ne sont pas aussi cohérents lorsque l'exposition aux $PM_{2,5}$ est stratifiée par trimestre, car la base de données demeure relativement petite. Des études de cohortes et des études cas-témoins menées dans des États des États-Unis indiquent généralement une association positive entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant le premier trimestre (T1) et le risque de naissance prématurée (Lee *et al.*, 2013; Ha *et al.*, 2014; Pereira *et al.*, 2014), mais aucune association n'a été observée dans la seule étude canadienne menée à l'échelle nationale (Stieb *et al.*, 2016a). En ce qui concerne l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant les deuxième et troisième trimestres (T2 et T3), des associations à la fois nulles et positives ont été signalées, certaines de ces associations positives étant significatives (Kloog *et al.*, 2012; Ha *et al.*, 2014; Hao *et al.*, 2016; Pereira *et al.*, 2016). Les résultats regroupés des revues systématiques avec méta-analyse ayant évalué les associations durant des trimestres précis étaient incohérents, des associations nulles ou des associations positives non significatives ayant été rapportées (Stieb *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2015a; Sun *et al.*, 2016). Certains problèmes de santé chez la mère (diabète sucré préexistant, cardiopathie et hypertension, ou prééclampsie) ont augmenté le risque de naissance prématurée associé à l'exposition aux $PM_{2,5}$ (Lavigne *et al.*, 2016b). En revanche, l'asthme chez la mère n'a pas modifié l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et le risque de naissance prématurée (Mendola *et al.*, 2016b). Selon des analyses de copolluants, souvent fondées sur une seule étude, l'ajustement à d'autres polluants atmosphériques (O_3, NO_2, CO) n'a pas eu d'effet sur l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et le risque de naissance prématurée, à l'exception de l'exposition aux $PM_{10-2,5}$ qui pourrait atténuer cette association (Huynh *et al.*, 2006; Salihu *et al.*, 2012; Ha *et al.*, 2014; Laurent *et al.*, 2016b; Stieb *et al.*, 2016b). Les données probantes semblent indiquer que l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant la grossesse est associée à un risque accru de naissance prématurée. D'autres analyses sur des copolluants ou de multiples polluants devront toutefois être menées pour confirmer que cette observation est attribuable à l'exposition aux $PM_{2,5}$. La période d'exposition soulève également certains doutes, des résultats moins cohérents ayant été obtenus lorsque l'exposition a été analysée par trimestre plutôt qu'en fonction de la concentration moyenne de $PM_{2,5}$ durant toute la grossesse. Par conséquent, il reste à déterminer la ou les périodes d'exposition critiques.

Anomalies congénitales

Certains chercheurs ont examiné l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant les 8 à 12 premières semaines de grossesse et le risque d'anomalies congénitales. Cette période est cruciale pour le développement de l'ossature et des systèmes organiques. Les principales catégories de malformations examinées ont été les anomalies cardiaques congénitales, les fentes labio-palatines et le spina-bifida. Les résultats ont été dans l'ensemble incohérents; des associations positives mais non significatives, ainsi que des associations nulles ou négatives et non significatives ont été observées (Padula *et al.* 2013a, b; Vinikoor-Imler *et al.* 2013, 2015; Stingone *et al.* 2014; Tanner *et al.* 2015; Zhu *et al.* 2015b; Girguis *et al.* 2016). Comme les anomalies congénitales sont peu fréquentes et que l'organogenèse se produit durant de courtes périodes, des associations positives et significatives, le cas échéant, ne pourraient en théorie être observées que dans des études portant sur des échantillons de grande taille et prévoyant une mesure précise de l'exposition. Par conséquent, on ne sait toujours pas si l'exposition aux $PM_{2,5}$ peut causer des anomalies congénitales.

Mortinaissance et mortalité infantile

Outre les anomalies congénitales, trois études ont établi des associations positives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant la grossesse (toute la période de gestation, T1, T2, T3, jours précédant l'accouchement) et le risque accru de mortinaissance (Faiz *et al.*, 2012; Defranco *et al.*, 2015; Green *et al.*, 2015). L'exposition aux $PM_{2,5}$ durant les deux premiers mois de vie a aussi été associée à un risque accru de mortalité infantile post-néonatale (Woodruff *et al.*, 2008).

La plupart des études épidémiologiques ont porté sur les issues de grossesses, certaines données indiquant une association entre l'exposition de la mère aux $PM_{2,5}$ et la réduction du poids à la naissance et la naissance prématurée. Les associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et d'autres effets sur le développement, comme les anomalies congénitales, les mortinaissances et la mortalité infantile, sont plus difficiles à déterminer, car ces effets sont moins fréquents ou que la base de données est limitée. Ainsi qu'il a été décrit dans une section précédente du présent chapitre, l'exposition prénatale ou postnatale aux $PM_{2,5}$ augmente le risque d'effets respiratoires chez les enfants, notamment une diminution de la croissance pulmonaire, une augmentation des symptômes respiratoires et l'apparition de l'asthme (section 2.3). Certaines études montrent également que les enfants autistes présentaient un risque plus élevé d'exposition prénatale aux $PM_{2,5}$ que les enfants témoins (section 2.6).

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

Des études toxicologiques font état d'une augmentation de la fibrose cardiaque et de malformations cardiaques chez des souris et des rats exposés in utero et durant l'allaitement à des $PM_{2,5}$ (de 36 à 51 µg/m^3). Une diminution du poids et de l'activité des enzymes antioxydantes dans les érythrocytes et les poumons a aussi été observée dans deux études portant sur des souris exposées in utero et durant l'allaitement à des $PM_{2,5}$ (de 17 à 27 µg/m^3). Il a aussi été démontré que l'exposition à un air ambiant contenant des $PM_{2,5}$ (exposition pendant quatre mois des parents, y compris les mâles et les femelles F0, suivie d'une exposition pendant trois mois des descendants de la première génération) avait réduit le processus d'alvéolarisation (c.-à-d. les rapports surface-volume mesurés par morphométrie et indiquant une diminution du développement des sacs alvéolaires) chez les descendants des souris gravides exposées (17 µg/m^3). Des rates gravides exposées aux $PM_{2,5}$ (entre le 1er et le 18e jour de gestation) ont donné naissance à des descendants qui présentaient une

histopathologie pulmonaire altérée (mesurée au 28e jour après la naissance). Ce phénomène a été caractérisé par une augmentation de nombreux biomarqueurs d'un dysfonctionnement pulmonaire (augmentation de l'expression des protéines mésenchymateuses et du facteur de croissance transformant bêta et diminution de l'expression de la protéine cadhérine-E, un marqueur épithélial, et de l'ARNm dans les tissus pulmonaires). Ces réactions indiquent une augmentation de la formation de tissu cicatriciel qui pourrait mener à une diminution de la fonction respiratoire, car une diminution de paramètres de la fonction respiratoire a été signalée. Enfin, des altérations dans l'expression des micro-ARN associés au développement mental, la migration des astrocytes, la capacité d'apprentissage et la coordination motrice ont été observées dans le cortex et l'hippocampe de fœtus de rates gravides exposées à des $PM_{2,5}$, ce qui laisse croire que l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant la gestation pourrait altérer le développement neurologique du fœtus.

Conclusion sur les effets sur le développement

En résumé, la base de données examinant les liens entre l'exposition de la mère aux $PM_{2,5}$ durant la grossesse et l'issue de la grossesse s'est considérablement élargie depuis la publication de l'ESCS. Dans les études épidémiologiques, l'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant toute la durée de la grossesse a souvent été associée à un risque accru d'issues défavorables de la grossesse (diminution du poids à la naissance et augmentation du risque de faible poids à la naissance, d'insuffisance pondérale pour l'âge gestationnel et de naissances prématurées). Certaines de ces associations étaient significatives, dont celles observées dans des revues systématiques avec méta-analyses. En revanche, des associations moins uniformes ont été observées lorsque les résultats ont été compilés en fonction de trimestres précis ou de semaines précises de gestation. D'autres études devront être menées pour clarifier l'effet de la période d'exposition sur les associations observées, ainsi que pour déterminer la ou les périodes de sensibilité ou périodes critiques d'exposition. Le fait que des analyses sur des copolluants tels que le CO et l'O_3 n'aient pas eu d'incidence sur certaines associations avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ confère une certaine robustesse à la base de données, bien qu'une atténuation des effets ait été observée lorsque les analyses comprenaient le NO_2 ou les $PM_{10-2,5}$. Les associations n'étaient pas cohérentes entre les anomalies congénitales et l'exposition de la mère aux $PM_{2,5}$ durant la grossesse. Dans ces études, l'exposition a été mesurée en fonction de la concentration moyenne de $PM_{2,5}$ durant les 12 premières semaines de gestation, ce qui correspond à la période critique d'organogenèse. Dans le cas de la mortinatalité, les trois études ont établi une association positive avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant toute la grossesse et durant des trimestres précis (T1, T2 et T3). Dans une étude, l'exposition aux $PM_{2,5}$ durant les deux premiers mois de la vie a également été associée à un risque accru de mortalité infantile post-néonatale. Des études toxicologiques montrent la cohérence de l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la diminution du poids du fœtus observée dans des études épidémiologiques et appuient la plausibilité biologique d'une association avec une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation. De plus, quelques études toxicologiques ont démontré les effets néfastes d'une exposition aux $PM_{2,5}$ durant la gestation sur le cerveau, le cœur et les poumons des descendants de femelles gravides exposées. Cependant, la base de données toxicologiques demeure limitée et incomplète, car certains résultats n'ont pas fait l'objet d'une analyse approfondie et que des incertitudes persistent quant au niveau d'exposition. Par conséquent, bien que les données probantes soient dans l'ensemble **insuffisantes pour faire des inférences, elles pointent vers une relation de cause à effet** entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets sur le développement. Des incertitudes persistent quant à la force, à la robustesse et à la cohérence de la base de données.

2.6. EFFETS NEUROLOGIQUES

Conclusion de l'ESCS

L'ESCS n'a pas permis de tirer de conclusions quant à la relation de causalité entre une exposition à court ou à long terme aux $PM_{2,}5$ et des effets neurologiques. De même, l'ESCS n'a recensé aucune étude épidémiologique ayant examiné le risque d'effets neurologiques à la suite d'une exposition aux $PM_{2,5}$. Seules quelques études toxicologiques ont été présentées, dont certaines faisant état d'une réduction de la densité des neurones dopaminergiques et des astrocytes dans les noyaux de la substance noire chez des souris (déficientes en apolipoprotéine E ou $ApoE^{-/-}$) exposées de manière chronique à des $PM_{2,5}$ ambiantes ou particules ambiantes concentrées (PAC). Depuis la publication de l'ESCS, un plus grand nombre d'études ont commencé à examiner les associations possibles entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et des effets neurologiques.

Exposition à court terme aux $PM_{2,5}$

Données probantes tirées de cette mise à jour – données épidémiologiques

Une seule étude à court terme ayant examiné les effets neurologiques a été publiée. Il s'agit d'une étude de cas croisée, stratifiée en fonction du temps, qui a été menée dans plusieurs villes et qui a révélé une augmentation du risque d'hospitalisation pour la maladie de Parkinson, la démence et la maladie d'Alzheimer à la suite d'une exposition aux $PM_{2,5}$ chez des personnes âgées du nord-est des États-Unis inscrites au régime d'assurance-maladie (Zanobetti *et al.*, 2014b). Cette étude a révélé plus précisément une augmentation significative (3,23 %; IC à 95 % : 1,08 à 5,43; par 10 µg/m^3) des hospitalisations pour la maladie de Parkinson pour chaque augmentation de 10 µg/m^3 de la concentration de $PM_{2,5}$ après un décalage de 0 à 1 jour. Des associations positives et non significatives, sans doute attribuables au petit nombre de cas dans certaines villes, ont été établies avec la maladie d'Alzheimer et la démence. Cependant, lorsque l'analyse a été stratifiée en fonction de l'âge, une association positive significative (3,48 %; IC à 95 % : 0,83 à 6,19; par 10 µg/m^3) a été observée avec la maladie d'Alzheimer chez les sujets de 65 à 75 ans par rapport à ceux de plus de 75 ans.

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

Les mécanismes de la toxicité des $PM_{2,5}$ ont été étudiés, mais de nombreux résultats n'ont pas été reproduits dans différentes études, même si une toxicité a été signalée dans de nombreuses études. Dans une étude sur des souris, une augmentation de l'expression des gènes liés à l'inflammation dans le cerveau a été observée à la suite d'une exposition à une concentration moyenne de 55,1 µg/m^3 pendant cinq jours. Dans une étude sur des rats, une exposition répétée pendant trois à quatre jours aux $PM_{2,5}$ (PAC) a augmenté les taux des neurotransmetteurs liés au stress noradrénaline, corticolibérine et acide 5-hydroxy-indole-acétique (le principal métabolite de la sérotonine) dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus de rats JCR/LA et BN, respectivement. Une autre étude sur l'exposition aiguë fait état d'altérations dans l'expression des gènes contrôlant l'inflammation (p. ex. la cyclo-oxygénase 1 et 2) dans l'hippocampe et le bulbe olfactif de souris exposées à de l'air ambiant contenant de fortes concentrations de $PM_{2,5}$. Une étude in vitro a révélé un stress oxydatif et une diminution des défenses antioxydantes dans des lignées cellulaires de neuroblastomes humains exposées de façon aiguë à des $PM_{2,5}$. Une réduction de l'expression protéique des gènes intervenant dans la transmission des signaux synaptiques a aussi été observée.

Bien que la base de données soit restreinte, les études disponibles font état de différents mécanismes par lesquels les $PM_{2,5}$ exercent leur toxicité, notamment l'altération des taux de neurotransmetteurs dans le cerveau, des effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, des variations dans les taux circulants de corticostérone, ainsi qu'une diminution des taux de transcrits du facteur neurotrophique dérivé du cerveau.

Exposition à long terme aux $PM_{2,5}$

Données probantes tirées de cette mise à jour – données épidémiologiques

Trois études américaines ont établi des associations positives – mais non statistiquement significatives – entre une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et le diagnostic de la maladie de Parkinson (étude de cohorte par Palacios *et al.*, 2014; étude de cohorte par Kioumourtzoglou *et al.*, 2016b; étude cas-témoin par Liu *et al.*, 2016). Des associations avec d'autres troubles neurologiques, tels que l'anxiété, une diminution du volume de la substance blanche dans le cerveau, l'altération de processus sensoriels (p. ex. l'odorat) et des déficits cognitifs, ont aussi été signalés (Power *et al.*, 2015; Ajmani *et al.*, 2016). Deux études de cohortes américaines ont examiné le lien entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les fonctions cognitives; une association positive (significative) n'a été observée que dans la cohorte de l'étude NHS (ayant porté sur des femmes américaines âgées) sur la cognition (Weuve *et al.*, 2012; Loop *et al.*, 2013). Deux études américaines (dont une étude de cohorte portant sur des femmes de l'étude NHS et une étude transversale sur des enfants) ont examiné les effets de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur le comportement. L'étude de cohorte (Power *et al.*, 2015) a fait état d'une hausse significative du risque d'anxiété chez les femmes exposées à des taux accrus de $PM_{2,5}$, mais l'étude transversale (Harris *et al.*, 2016) n'a relevé aucune association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et un risque accru de troubles du comportement chez les enfants (une association positive a été établie entre l'exposition des enfants au carbone noir présent dans les $PM_{2,5}$ et une hausse des problèmes de comportement).

Deux études de cohortes américaines ont examiné l'association entre des changements morphologiques dans le cerveau et l'exposition aux $PM_{2,5}$. Les deux cohortes (Chen *et al.*, 2015; Casanova *et al.*, 2016) ont utilisé des données sur des femmes plus âgées (de 71 à 89 ans) inscrites à l'étude WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study). Les deux études ont révélé un lien entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la diminution du volume de la substance blanche, et une étude a établi un lien entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la matière grise corticale. De plus, les trois études transversales sur la cognition ont établi des associations significatives avec au moins une forme de déclin cognitif (c.-à-d. déclin des habiletés visuo-motrices, de la fonction cognitive, de la mémoire épisodique et de l'apprentissage verbal) (Ailshire et Crimmins, 2014; Gatto *et al.*, 2014; Harris *et al.*, 2015).

L'association entre l'autisme et l'exposition prénatale aux $PM_{2,5}$ a été évaluée dans quatre études cas-témoins américaines (Becerra *et al.*, 2013; Volk *et al.*, 2013; Raz *et al.*, 2015; Talbott *et al.*, 2015). Ces quatre études ont révélé que le risque d'exposition prénatale aux $PM_{2,5}$ était plus élevé chez les enfants autistes que chez les enfants témoins, bien que ces conclusions soient limitées par des variables de confusion (p. ex. autres polluants, facteurs nutritionnels et mode de vie) qui n'ont pas été adéquatement examinés.

Dans l'ensemble, la base de données qui montre que l'exposition aux $PM_{2,5}$ est associée à divers effets néfastes qui vont de modifications cognitives, comportementales et morphologiques dans le cerveau à l'autisme et à la démence est de plus en plus vaste. Cependant, la base de données épidémiologiques demeure restreinte.

Données probantes tirées de cette mise à jour – effets observés dans les études toxicologiques

Deux études sur la souris font état de changements comportementaux en réponse à des expositions répétées à des $PM_{2,5}$ (pendant jusqu'à 10 mois), notamment une augmentation des comportements de type dépressif, une altération de l'apprentissage spatial et de la mémoire et des changements morphologiques dans l'hippocampe. L'une de ces études fait également état d'une diminution de la longueur des dendrites apicales, de la densité des épines dendritiques apicales et basilaires, ainsi que de la surface du corps cellulaire dans la région CA1 de l'hippocampe après quatre semaines d'exposition à des $PM_{2,5}$ (PAC). D'autres études ont proposé des voies susceptibles d'expliquer les mécanismes de la toxicité des $PM_{2,5}$ associée à ces effets. La majorité des études toxicologiques font état d'une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation (augmentation de l'expression de protéines et de gènes, notamment de cytokines telles que TNF- et IL-6) dans le système nerveux central de rats et de souris en réponse à une exposition à des $PM_{2,5}$. Une étude sur les souris a en outre révélé une activation anormale de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ou axe de stress, parallèlement à une réponse inflammatoire dans l'hypothalamus, à la suite d'une exposition à des $PM_{2,5}$ pendant six mois. Une augmentation des taux des enzymes liées à l'inflammation, cyclo-oxygénase-1 et cyclo-oxygénase-2 (taux de protéines), et de cytokine a aussi été observée chez des souris exposées à des $PM_{2,5}$ pendant neuf mois. Cette étude a également fait état d'une augmentation d'un biomarqueur de la maladie d'Alzheimer, le peptide bêta-amyloïde 1-40.

Conclusion sur l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets neurologiques (exposition à court et à long termes)

En résumé, il existe un nombre limité, mais croissant, d'études ayant examiné le lien entre l 'exposition aux $PM_{2,5}$ et des effets neurologiques. Une étude épidémiologique fait état d'une association positive entre une exposition de courte durée aux $PM_{2,5}$ et le risque d'hospitalisation pour des maladies neurodégénératives (c.-à-d. maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et démence). De plus, quelques études toxicologiques font état d'une augmentation de biomarqueurs liés à l'inflammation et au stress dans le cerveau de souris, ce qui pourrait potentiellement mener à des troubles neurologiques plus graves. Il est toutefois impossible d'évaluer la cohérence, la robustesse, l'uniformité ou la force de ces résultats en raison du caractère limitée de la base de données. Dans l'ensemble, les données probantes sur l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ **ne permettent pas d'inférer un lien de causalité** avec des effets neurologiques.

En ce qui concerne l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$, un certain nombre d'études épidémiologiques américaines font état d'associations positives avec des maladies neurodégénératives (c.-à-d. la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la démence), l'autisme, les fonctions cognitives (p. ex. troubles cognitifs, habiletés visuo-motrices, apprentissage verbal) et des changements morphologiques dans le cerveau (c.-à-d. diminution du volume de la substance blanche et de la matière grise, ainsi que du volume total du cerveau). La base de données toxicologiques présente une certaine cohérence avec les résultats épidémiologiques, en signalant des changements de comportement (légères augmentations

des comportements liés à l'anxiété et à la dépression et altération de l'apprentissage et de la mémoire) à la suite d'une exposition aux $PM_{2,5}$. Les études toxicologiques confèrent également une certaine plausibilité biologique en exposant des mécanismes de toxicité. Des changements dans la morphologie du cerveau (diminution de la longueur des dendrites apicales, de la densité des épines dendritiques apicales et basilaires et de la surface du corps cellulaire dans l'hippocampe), une augmentation du stress oxydatif, de l'inflammation et des biomarqueurs bêta-amyloïdes, ainsi qu'une activation des astrocytes ont été observés dans l'hippocampe et le cortex de souris exposées à des $PM_{2,5}$. Ces effets pourraient mener à des troubles neurologiques plus graves. Cependant, la base de données sur les résultats observés dans les études épidémiologiques et toxicologiques demeure limitée. Les associations positives observées dans les études épidémiologiques présentaient de larges intervalles de confiance, et les modèles utilisés dans ces études ne tenaient pas toujours compte de la présence de copolluants. Dans l'ensemble, les données probantes sur l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ **semblent indiquer, mais ne sont pas suffisantes pour déduire, une relation de cause à effet** entre l'exposition et des effets neurologiques.

2.7. AUTRES EFFETS SUR LA SANTÉ

Outre les effets sur la santé décrits précédemment, des études épidémiologiques ont commencé à examiner l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et d'autres effets sur la santé, tels que des maladies auto-immunes, des dermatites et l'altération de la fonction rénale. De plus, même si les études toxicologiques ont principalement porté sur les principaux effets sur la santé présentés dans les sections précédentes de ce document, d'autres effets sur la santé ont aussi été signalés. Par exemple, une inflammation et une infiltration de cellules immunitaires ont été observées dans d'autres organes d'animaux, notamment le foie (stéatose, fibrose), la rate et le thymus, après des expositions à court et à long terme aux $PM_{2,5}$. Des marqueurs de lésions rénales et d'une diminution de la fonction rénale ont aussi été observés dans une étude sur des rats exposés durant une période de trois jours à huit semaines. Une autre étude sur des souris femelles a révélé une augmentation d'un biomarqueur du vieillissement de la peau après une exposition à de fortes concentrations de $PM_{2,5}$ pendant trois jours. L'examen d'autres effets sur la santé est un domaine en pleine expansion. Bien que ces résultats n'aient été observés que dans quelques études, ils sont biologiquement plausibles, compte tenu du rôle des reins, du foie et de la peau comme systèmes de défense ou de détoxification, ainsi que des mécanismes oxydatifs et inflammatoires de la toxicité observés dans d'autres systèmes.

CHAPITRE 3 : **SOUS-GROUPES DE POPULATION PRÉSENTANT UNE SENSIBILITÉ ACCRUE**

Les preuves disponibles indiquent que divers facteurs peuvent avoir des répercussions sur les réactions d'une personne en cas d'exposition aux $PM_{2,5}$ ambiantes, augmentant le risque d'effets néfastes sur la santé dans certains sous-groupes de population. Une analyse nationale a permis d'estimer le pourcentage de la population canadienne totale (échantillon représentatif de plus de 120 000 participants dans 110 régions sanitaires administratives) qui présente au moins un facteur de risque de sensibilité (Stieb *et al.* 2019). Dans cette analyse, le pourcentage de la population présentant au moins un facteur de risque (c.-à-d., les personnes de moins de 10 ans ou de 65 ans et plus, ou encore les personnes souffrant de maladies cardiaques, d'asthme, de BPCO ou de diabète ou les femmes enceintes) s'élevait à 32 % (IC 95 % : 24,4 à 41,2 %). Ce pourcentage passait à 69,2 % (IC 95 % : 61,2 à 87,0 %) lorsque l'on tenait compte d'un éventail plus large de facteurs de sensibilité potentiels (c.-à-d. les personnes de moins de 20 ans ou de 65 ans et plus, les personnes travaillant en plein air, les personnes ayant un niveau d'études inférieur au niveau secondaire et les personnes ayant un faible apport en vitamine C).

Le présent chapitre se concentre sur ces facteurs de sensibilité, à savoir les facteurs qui accroissent le risque d'effets néfastes. Dans les sections ci-dessous, les facteurs de risque sont classés en fonction du niveau de confiance (élevé ou faible) lorsqu'il s'agit de conférer une sensibilité à un groupe de personnes, d'après les résultats rapportés dans les bases de données épidémiologiques et toxicologiques utilisées pour tirer les conclusions de causalité (chapitre 2). Une confiance élevée est attribuée aux facteurs qui disposent d'une large base de données et dont il a été démontré qu'ils augmentaient le risque d'effets néfastes sur la santé par rapport aux personnes qui ne présentent pas ce facteur de risque dans le cadre d'une seule étude. La stratification des facteurs de risque dans les analyses des sous-groupes met en évidence les différences de sensibilité entre les groupes. Les études ne comprenant qu'un seul sous-groupe de population peuvent également apporter des renseignements sur le niveau de sensibilité si le facteur est propre au groupe en question (p. ex. la prééclampsie chez les femmes enceintes). Une confiance élevée est également attribuée aux facteurs qui ne présentent aucune comparaison directe avec un autre sous-groupe de population, mais dont la plausibilité biologique est étayée par des preuves toxicologiques solides. Une faible confiance a été attribuée aux facteurs dont il a été démontré qu'ils étaient associés à des effets néfastes sur la santé d'après une base de données limitée. L'évolution du risque de présenter ces facteurs n'est pas toujours comparée au sein d'une même étude.

Le poids de la preuve semble indiquer avec un niveau élevé de confiance que les variantes génétiques, le jeune âge, les problèmes de santé préexistants et le tabagisme sont des facteurs augmentant le risque d'effets néfastes liés à l'exposition aux $PM_{2,5}$. Le poids de la preuve semble également indiquer avec un niveau faible de confiance que le sexe, l'âge avancé, les facteurs alimentaires, l'origine ethnique, le statut socio-économique et d'autres problèmes de santé sont des facteurs qui augmentent le risque d'effets néfastes liés à l'exposition aux $PM_{2,5}$.

3.1. FACTEURS DE RISQUE CONFÉRANT UNE SENSIBILITÉ : CONFIANCE ÉLEVÉE

Facteurs génétiques

L'ESCS a suggéré que le fait de posséder certaines variantes génétiques pourrait accroître le risque de problèmes de santé par rapport aux personnes ne possédant pas ces variantes génétiques. Des preuves limitées ont été présentées, semblant indiquer que certains polymorphismes de gènes participant au stress oxydatif (p. ex. les gènes de la glutathion-S-stransférase mu 1 [GSTM1] et de l'hémochromatose) pourraient entraîner une plus grande sensibilité aux effets des $PM_{2,5}$ (c.-à-d. des mesures de la VFC dans une étude transversale). Ce constat a été confirmé par des preuves toxicologiques montrant également que la génétique (p. ex. les souris $ApoE^{-/-}$ en tant que modèle animal pour l'athérosclérose) pourrait jouer un rôle dans la variabilité interindividuelle et la sensibilité aux $PM_{2,5}$.

Depuis la publication de l'ESCS, des études épidémiologiques ont confirmé les résultats précédents en indiquant que les personnes présentant de faibles niveaux de protection contre le stress oxydatif, comme des polymorphismes des GSTM1 ou des gènes de la glutathion S-transférase, affichaient des associations de plus grande ampleur entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'arythmie (chez les individus présentant l'allèle nul par rapport aux individus présentant l'allèle positif des GSTM1, et chez ceux présentant les variants thêta-1 de la glutathion-S-transférase) dans des études de panel et transversales (Schneider *et al.* 2010; Zanobetti *et al.* 2014a). Les personnes possédant le génotype nul pour GSTM1 affichaient également des associations plus importantes avec les niveaux de cytokine inflammatoire circulante IL-6 par rapport aux personnes possédant le génotype positif (Schneider *et al.* 2010). De même, il a été signalé que les porteurs de variants du gène de l'APOE de type sauvage et de la lipoprotéine lipase, ainsi que du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, présentaient des fluctuations de la VFC plus importantes que les porteurs des types homozygotes ou hétérozygotes (Ren *et al.* 2010).

En ce qui concerne les études toxicologiques, le stress oxydatif pulmonaire induit par une exposition aiguë aux $PM_{2,5}$ a été bloqué chez les souris transgéniques (c.-à-d., génétiquement modifiées) exprimant des niveaux plus élevés de superoxyde dismutase par rapport au type sauvage. De même, des souris transgéniques présentant une déficience dans la protéine régulant une voie impliquée dans la protection contre le stress oxydatif affichaient un stress oxydatif et une inflammation systémiques et hypothalamiques accrus après une exposition aux $PM_{2,5}$ (Xu *et al.* 2016).

En résumé, la plus grande ampleur des associations observées chez les personnes présentant certains profils génétiques, étayée par des preuves provenant de modèles animaux transgéniques, indique que certains groupes d'individus porteurs de variants géniques précis sont sensibles aux effets néfastes des $PM_{2,5}$. Les données présentées dans cette mise à jour laissent entendre, avec un niveau de confiance élevé, que les personnes porteuses des variants géniques impliqués dans le stress oxydatif présentent un risque accru d'effets néfastes, tels que des maladies cardiovasculaires.

Le jeune âge

Certaines études incluses dans l'ESCS ont rapporté que les enfants pouvaient être plus sensibles aux effets sur la santé d'une exposition aux $PM_{2,5}$. Tout au long de l'enfance, les poumons continuent à se développer et à augmenter de volume. On pense que la physiologie et la taille des voies respiratoires

des enfants en pleine croissance contribuent indirectement à leur sensibilité. Le nombre de particules par surface pulmonaire serait également plus élevé chez les enfants que chez les adultes pour la même exposition.

Depuis la publication de l'ESCS, un examen exhaustif des études épidémiologiques (qui a également évalué les études sur un échantillon humain contrôlé et les études toxicologiques à titre de preuves à l'appui) a rapporté que les enfants étaient généralement plus sensibles aux effets respiratoires des $PM_{2,5}$ (Sacks *et al.* 2011). Les auteurs ont indiqué que cela était dû au fait qu'ils passaient plus de temps à l'extérieur, à leur niveau d'activité et à leur volume par unité de poids corporel, autant de facteurs qui augmentent la dose par surface pulmonaire. En outre, ils ont indiqué que les études épidémiologiques confirmaient l'augmentation des effets respiratoires chez les enfants par rapport aux adultes. Ces résultats sont confirmés par des études toxicologiques montrant une dégradation du développement pulmonaire chez les jeunes souris exposées à l'air urbain. Par ailleurs, les études épidémiologiques montrent une augmentation importante du risque de visites aux urgences liées à l'asthme chez les enfants exposés aux $PM_{2,5}$. Toutefois, les études examinées ne portaient que sur des enfants (aucune comparaison directe avec des personnes d'autres groupes d'âge).

Une étude toxicologique a également mis en évidence une dégradation du développement et de la fonction pulmonaires (réduction de la vascularisation et des volumes respiratoires) chez de jeunes souris exposées prénatalement et postnatalement à des $PM_{2,5}$ dans l'air urbain (exposition pendant quatre mois des parents, suivie d'une exposition pendant trois mois de la progéniture) [Mauad *et al.* 2008].

Les données probantes figurant dans cette mise à jour semblent indiquer avec un niveau de confiance élevé que les enfants, en raison de leur sensibilité inhérente, de leurs caractéristiques physiologiques ou de leurs schémas d'activité, présentent un risque accru de développement et d'exacerbation de l'asthme et d'une réduction de la fonction pulmonaire (comme cela a été rapporté chez les animaux) en cas d'exposition aux $PM_{2,5}$ par rapport aux autres groupes d'âge.

Tabagisme

Il a été démontré que le tabagisme était associé à des effets sur la santé qui se recoupent avec ceux des $PM_{2,5}$, notamment des effets cardiovasculaires et respiratoires néfastes et l'apparition du cancer du poumon. Dans l'ESCS, le tabagisme est surtout considéré comme un facteur de confusion; il n'a pas été déterminé si le tabagisme pouvait aussi être un modificateur d'effet, les fumeurs présentant un risque accru d'effets sur la santé. Toutefois, l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité n'était positive et significative que lorsqu'elle était limitée aux fumeurs actuels dans une étude (Pope *et al.* 2004).

Depuis, l'étude d'une cohorte canadienne a montré que les anciens fumeurs ou les fumeurs actuels avaient un risque plus élevé de mortalité non accidentelle par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (Pinault *et al.* 2016). Des études transversales américaines ont également révélé que les associations positives d'une exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ avec une ectopie (Liao *et al.* 2009) ainsi qu'avec le facteur von Willebrand (un marqueur de la coagulation) et des niveaux d'homocystéine (O'Neill *et al.* 2007) étaient plus fortes chez les fumeurs ou les ex-fumeurs que chez les non-fumeurs.

Dans le cas des études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé, on a constaté que les fumeurs ou les ex-fumeurs présentaient des diminutions plus importantes des niveaux de HDL, des indices de la fonction pulmonaire et des paramètres de diffusion pulmonaire après une exposition aux $PM_{2,5}$ (PAC) par rapport aux non-fumeurs (Hazucha *et al.* 2013).

En outre, des preuves d'un risque accru d'apparition du cancer du poumon en cas d'exposition aux $PM_{2,5}$ figurent dans certaines études portant sur des personnes ayant des antécédents de tabagisme. Un risque accru d'être atteint d'un cancer du poumon chez les fumeurs actuels et les anciens fumeurs après une exposition aux $PM_{2,5}$ a été signalé (Hystad *et al.* 2013; Valavanidis *et al.* 2013; Tomczak *et al.* 2016). Bien que dans l'ensemble, les données probantes montrent une tendance à l'augmentation du risque de cancer du poumon chez les fumeurs exposés aux $PM_{2,5}$, certaines études sur le cancer du poumon (Puett *et al.* 2014; Gharibvand *et al.* 2017) ne relèvent aucune interaction avec le tabagisme.

Les données probantes figurant dans cette mise à jour semblent indiquer avec un niveau de confiance élevé que, par rapport aux non-fumeurs, les fumeurs ou ex-fumeurs présentent un risque plus élevé d'effets néfastes, comme le cancer du poumon et la mortalité prématurée, des taux de HDL plus faibles, une diminution de la fonction pulmonaire et de la capacité de diffusion pulmonaire et des niveaux plus élevés de biomarqueurs de la coagulation et d'homocystéine.

Problèmes de santé préexistants

Problèmes cardiovasculaires préexistants

Dans le cadre de l'ESCS, les personnes souffrant de maladies respiratoires préexistantes (asthme, BPCO), de maladies cardiovasculaires et de diabète présentaient un risque plus élevé d'être admises à l'hôpital et de mourir prématurément après une exposition aux PM (toutes fractions confondues) par rapport aux personnes en bonne santé. En outre, certaines études ont signalé une diminution de la VFC (indicateur de morbidité et de mortalité cardiovasculaires) en lien avec l'exposition aux $PM_{2,5}$ chez des personnes souffrant d'hypertension et de troubles ischémiques (Park *et al.* 2005; Schwartz *et al.* 2005; Lipsett *et al.* 2006; Luttmann-Gibson *et al.* 2006; Wheeler *et al.* 2006).

Depuis lors, des études menées chez des personnes souffrant de maladies cardiovasculaires préexistantes continuent de faire état d'estimations du risque plus élevées pour les admissions à l'hôpital liées à des maladies cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues résultant d'une exposition à court et à long terme aux $PM_{2,5}$, respectivement, par rapport à la population générale (Schneider *et al.* 2010; Krishnan *et al.* 2012; Ostro *et al.* 2014). Dans une étude portant sur plusieurs villes, l'ampleur de l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la diminution du volume de la substance blanche dans le cerveau était plus forte chez les femmes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires que chez celles qui n'en avaient pas (Chen *et al.* 2015).

Dans des études toxicologiques, des augmentations plus importantes des biomarqueurs circulatoires de l'inflammation, de la progression de la plaque et du cholestérol ont été observées chez les souris $ApoE^{-/-}$ exposées aux $PM_{2,5}$ par rapport à celles exposées à de l'air filtré (Quan *et al.* 2010; Chen et Lippman 2013; Chen LC *et al.* 2013; Wan *et al.* 2014). Une autre étude animale a rapporté une augmentation des biomarqueurs de l'inflammation dans l'hypothalamus de rats spontanément hypertendus après une exposition aux $PM_{2,5}$ par rapport à ceux exposés à de l'air filtré (Ying *et al.* 2015). De plus, l'exposition aux $PM_{2,5}$ a diminué davantage la mobilité et l'augmentation de l'activation des astrocytes dans le mésencéphale (une caractéristique pathologique de l'accident vasculaire cérébral

ischémique) de rats ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique induit par rapport à ceux ayant subi un accident ischémique cérébral sans exposition aux $PM_{2,5}$ (Zhang C *et al.* 2016). Une autre étude a révélé une nouvelle augmentation des concentrations d'IL-6 et de fibrinogène dans le sang, ainsi qu'un pourcentage plus élevé de glomérulosclérose et d'indices de dommages tubulaires chez les rats atteints d'un diabète chimiquement induit exposés aux $PM_{2,5}$ par rapport à ceux exposés à de l'air filtré (Yan *et al.* 2014).

Problèmes de santé préexistants liés au métabolisme

L'ESCS a rapporté que les personnes atteintes de diabète (quel que soit le type) étaient plus sensibles aux effets des PM (toutes fractions de taille confondues). On a conclu que les diabétiques présentaient une mortalité accrue par rapport aux personnes non diabétiques exposées aux PM.

Dans cette mise à jour, une étude canadienne a également signalé que les diabétiques présentaient un risque plus élevé de développer une hypertension par rapport aux non-diabétiques en cas d'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ (Chen *et al.* 2014). De même, dans le cadre d'une étude américaine, un allongement de la durée de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (un marqueur des arythmies ventriculaires) a été observé avec l'exposition au noir de carbone chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques (Baja *et al.* 2010). En outre, une petite étude par panel a signalé une association plus forte entre les $PM_{2,5}$ et l'IL-6 chez les sujets atteints d'un diabète de type 2 et affichant un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé, des taux élevés d'hémoglobine glyquée A1c (un biomarqueur de l'hyperglycémie) et des taux plus faibles d'adiponectine (une protéine qui joue un rôle important dans la régulation du glucose et des lipides circulants), qui sont des indicateurs des effets métaboliques (Schneider *et al.* 2010).

En ce qui concerne les études toxicologiques, l'exposition aux $PM_{2,5}$ à court et à long terme a exacerbé les troubles métaboliques et le diabète de type 2 dans des études fondées sur des modèles animaux (Sun *et al.* 2009; Kampfrath *et al.* 2011; Tomino 2012; Liu *et al.* 2014b, c; Goettems-Fiorin *et al.* 2016).

Problèmes d'asthme et de BPCO préexistants

L'ESCS a rapporté que l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ entraînait une augmentation des visites aux urgences et des hospitalisations liées à l'asthme (en particulier chez les enfants asthmatiques) et aux BPCO. L'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ était également associée à une augmentation de la mortalité chez des patients atteints de BPCO. De manière générale, les enfants risquaient une exacerbation plus grave de l'asthme que les adultes en réaction à une exposition aux $PM_{2,5}$ (Slaughter *et al.* 2003).

Dans cette mise à jour, les données probantes ont généralement continué d'indiquer que les personnes atteintes de maladies respiratoires préexistantes (c.-à-d., l'asthme et la BPCO) présentaient un risque accru d'hospitalisations pour cause d'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ (Mirabelli *et al.* 2015; Reid *et al.* 2016). Dans l'étude de Mirabelli *et al.* (2015), par rapport à des participants non asthmatiques, les participants asthmatiques présentaient des paramètres de santé respiratoire plus mauvais trois heures après avoir été exposés aux $PM_{2,5}$ pendant le trajet domicile-travail (un constat qui s'aggravait pour les personnes souffrant d'un asthme plus grave). Des réactions différentes ont également été observées entre les groupes de participants. Par exemple, la tension artérielle systolique augmentait chez les sujets sains, mais diminuait chez les asthmatiques après une

exposition contrôlée aux $PM_{2,5}$ (PAC) [Gong *et al.* 2003]. Toutefois, une étude ne rapportait aucune différence entre la fonction respiratoire des asthmatiques et celle des non-asthmatiques exposés aux $PM_{2,5}$ (Urch *et al.* 2010).

Les éléments de preuve des études toxicologiques ont également confirmé les observations épidémiologiques. On a constaté que l'exposition aux $PM_{2,5}$ exacerbait la réactivité allergique des voies respiratoires et les réactions immunitaires induites par les antigènes chez les rats stimulés par l'ovalbumine dans le cadre d'un modèle animal de réaction allergique (Harkema *et al.* 2009; Heidenfelder *et al.* 2009; Wagner *et al.* 2012).

Dans l'ensemble, les données de cette mise à jour semblent indiquer avec un niveau de confiance élevé que les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'asthme et de BPCO présentent un risque plus important d'être admis à l'hôpital et de mourir prématurément en raison de la dégradation de leurs fonctions physiologiques.

3.2. FACTEURS DE RISQUE CONFÉRANT UNE SENSIBILITÉ : CONFIANCE FAIBLE

Âge avancé

L'ESCS a signalé que les adultes âgés (plus de 65 ans) étaient plus sensibles aux effets sur la santé de l'exposition aux $PM_{2,5}$.

Dans cette mise à jour, les personnes âgées (plus de 65 ans) représentent le groupe d'âge où la majorité des problèmes de santé préexistants sont les plus courants. Cependant, les études examinées incluaient principalement des participants âgés et ne stratifiaient pas le risque par groupe d'âge. De nombreuses grandes études de cohorte fondées sur la population ont été menées chez des adultes plus âgés où l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ était associée à un risque accru de mortalité prématurée toutes causes confondues et d'admission à l'hôpital liée à des problèmes cardiovasculaires ou respiratoires (p. ex. visites aux urgences liées à l'asthme). Dans une étude canadienne qui a également mené une surveillance cardiaque, de légères différences dans les changements du rythme cardiaque ont été observées entre les participants âgés de plus 50 ans et ceux âgés de moins de 50 ans exposés aux $PM_{2,5}$ (sur la base des concentrations quotidiennes sur 3 heures surveillées dans des gares centrales) [Cakmak *et al.* 2014a]. Une autre étude a montré que les Californiens de moins de 20 ans présentaient un risque moindre de visites aux urgences pour asthme ou pneumonie et d'admission à l'hôpital pour asthme par rapport aux adultes de 20 à 64 ans lorsqu'ils étaient exposés aux $PM_{2,5}$ provenant des feux de forêt (Reid *et al.* 2016). Pendant les feux de forêt, les personnes âgées de 20 à 64 ans présentaient un risque plus élevé de visite à l'hôpital pour une BPCO que les personnes âgées de plus de 65 ans. Des études d'exposition sur un échantillon humain contrôlé menées chez des personnes âgées ont également constaté des modifications de la VFC après une exposition transitoire à des $PM_{2,5}$ concentrées; cette observation était généralement plus prononcée chez les personnes atteintes de problèmes de santé préexistants.

Seules quelques études toxicologiques ont examiné l'interaction entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'âge des animaux. L'exposition aux $PM_{2,5}$ semble présenter un risque plus élevé d'effets sur la santé pour les animaux jeunes et âgés, mais la plupart des études n'ont pas comparé les réactions entre les groupes d'âge. Une étude a montré que les souris sénescentes étaient plus sensibles aux réponses

inflammatoires et à la réduction de la contractilité cardiaque que les souris adultes en réponse à une exposition aiguë aux $PM_{2,5}$ (Tankersley *et al.* 2008).

Bien que de nombreux éléments de preuve montrent un risque accru d'effets sur la santé chez les personnes âgées exposées aux $PM_{2,5}$, très peu d'études ont comparé le risque avec des groupes d'âge plus jeunes, et celles qui l'ont fait ont donné des résultats contradictoires. Les données de cette mise à jour semblent indiquer, malgré un faible niveau de confiance, que les personnes âgées présentent un risque accru de mortalité prématurée et de visites à l'hôpital pour des problèmes cardiovasculaires et respiratoires en raison de l'exposition aux $PM_{2,5}$ par rapport aux autres groupes d'âge.

Sexe

Dans l'ESCS, le sexe était le plus souvent considéré comme un facteur de confusion. Il n'y est jamais indiqué qu'un sexe donné pourrait accroître le risque d'effets liés aux $PM_{2,5}$.

Dans cette mise à jour, quelques analyses de sous-groupes ont montré que les femmes avaient tendance à être plus sensibles que les hommes aux effets sur la santé des $PM_{2,5}$. Par exemple, une étude a rapporté un risque plus élevé d'admission à l'hôpital liée à des problèmes respiratoires et à l'hypertension chez les femmes après une exposition à court terme à des niveaux de $PM_{2,5}$ provenant de feux de forêt que chez les hommes exposés aux mêmes niveaux (Reid *et al.* 2016). Une étude canadienne a révélé que les femmes avaient tendance à présenter des modifications plus importantes des paramètres du rythme cardiaque en cas d'exposition à court terme à des $PM_{2,5}$ (sur la base de concentrations quotidiennes de $PM_{2,5}$ sur 3 heures) que les hommes (Cakmak *et al.* 2014a). En ce qui concerne l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$, les femmes présentaient un risque plus élevé de développer une cardiopathie ischémique (CPI), une insuffisance cardiaque congestive (ICC) et un accident vasculaire cérébral (AVC), alors que les hommes présentaient un risque plus élevé de développer un infarctus du myocarde (IM). En ce qui concerne la mortalité, le risque de mortalité due aux CPI était plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

Pour l'instant, on ne sait pas si ces observations sont liées à des différences biologiques entre les sexes ou si elles sont le résultat de différences de comportement au moment de solliciter une assistance médicale. Des preuves émergentes semblent indiquer avec un faible niveau de confiance qu'il existe des différences propres au sexe dans la réaction à l'exposition aux $PM_{2,5}$.

Facteurs alimentaires

Dans l'ESCS, le régime alimentaire est principalement cité comme un facteur de confusion, et aucun renseignement sur la modification de l'effet n'a été présenté.

Depuis, on s'intéresse de plus en plus à l'évaluation de l'impact du régime alimentaire sur les effets de l'exposition aux $PM_{2,5}$. Même si une étude de cohorte a rapporté un risque plus faible de mortalité non accidentelle chez les Canadiens consommant cinq portions ou plus de fruits et légumes par jour par rapport à ceux en consommant moins de cinq (Pinault *et al.* 2016), d'autres études n'ont pas trouvé de différences de mortalité en fonction du régime alimentaire et de la consommation de fruits et légumes (Turner *et al.* 2011; pope *et al.* 2015). De même, une étude d'exposition humaine contrôlée a montré que des adultes en bonne santé d'âge moyen ayant reçu un supplément à base d'huile de poisson ou d'huile d'olive présentaient, après une exposition aux $PM_{2,5}$, des niveaux de protéines vasoconstrictrices circulantes plus faibles que les personnes n'ayant pas reçu de supplément, montrant une protection contre le dysfonctionnement endothélial (Tong *et al.* 2015).

Dans le cadre d'études toxicologiques, on a constaté que la santé des animaux exposés à des $PM_{2,5}$ nourris avec certains régimes (p. ex. des régimes riches en graisses ou en fructose) était plus touchée que celle des animaux qui n'étaient pas nourris avec ces régimes. Par exemple, les rats exposés à des $PM_{2,5}$ nourris avec un régime riche en fructose présentaient une augmentation plus importante de l'inflammation dans les tissus adipeux épicardiques, pulmonaires, hépatiques et périrénaux par rapport à ceux nourris avec un régime normal (Sun *et al.* 2013; Wagner *et al.* 2014; Zheng *et al.* 2015; Li *et al.* 2017). Les modifications du métabolisme du glucose et des lipides (lipogenèse hépatique, hyperglycémie à jeun, résistance à l'insuline) causées par des niveaux élevés de $PM_{2,5}$ étaient également accrues chez les animaux nourris avec des régimes riches en graisses (Haberzettl *et al.* 2016a). L'exposition aux $PM_{2,5}$ accentue les changements de tension artérielle (p. ex. la vasoconstriction) chez les jeunes souris soumises à un régime riche en graisses par rapport aux souris soumises à un régime normal (Xu *et al.* 2010; Li *et al.* 2017). En outre, on a constaté une augmentation plus importante des marqueurs de la stéatose hépatique non alcoolique (degré d'inflammation hépatique et stade de fibrose, augmentation des macrophages, des cytokines et du collagène-1) chez les souris exposées aux $PM_{2,5}$ et nourries avec un régime riche en graisses que chez les souris nourries avec un régime riche en graisses et exposées à un air filtré (Tan *et al.* 2009; Zheng *et al.* 2015).

Étant donné que les fruits et légumes et certains régimes (p. ex. les régimes riches en graisses ou en fructose) peuvent influencer les antioxydants et les réactions anti-inflammatoires, on peut s'attendre à ce qu'un régime riche en fruits et légumes (et éventuellement en huile de poisson) réduise le risque d'effets indésirables des $PM_{2,5}$ (et possiblement le contraire pour les régimes riches en graisses ou en fructose). Les données préliminaires semblent indiquer, avec un faible niveau de confiance, qu'un régime alimentaire riche en fruits et légumes pourrait avoir un effet protecteur sur le risque de mortalité, d'inflammation et d'hypertension artérielle associé à l'exposition aux $PM_{2,5}$.

Ethnicité

Dans l'ESCS, l'origine ethnique est principalement citée comme un facteur de confusion, et aucun renseignement sur la modification de l'effet n'a été présenté.

Depuis, on a rapporté que les Américains non hispaniques et les Afro-Américains présentent un risque plus élevé d'exacerbation de l'asthme en cas d'exposition aux $PM_{2,5}$. De même, le risque d'indice de masse du ventricule gauche (marqueur de surcharge cardiaque à long terme) associé à l'exposition aux $PM_{2,5}$ s'est avéré plus important chez les Noirs que chez les Blancs américains dans une autre étude (Hicken *et al.* 2016). D'autres études ont signalé que le risque d'infarctus du myocarde après une exposition aux $PM_{2,5}$ était plus élevé chez les Blancs non hispaniques. Un examen exhaustif (Sacks *et al.* 2011) a présenté une étude (Ostro *et al.* 2006) publiée avant l'ESCS qui montrait un risque accru de mortalité cardiovasculaire chez les Hispano-Américains par rapport aux groupes ethniques des Blancs américains.

Dans l'ensemble, les données préliminaires laissent entendre avec un faible niveau de confiance qu'il existe des différences dans le risque de voir apparaître des problèmes de santé entre les différents groupes ethniques exposés aux $PM_{2,5}$.

Statut socio-économique

Dans l'ESCS, le statut socio-économique est principalement cité comme un facteur de confusion, et aucun renseignement sur la modification de l'effet n'a été présenté.

Dans le cadre de cette évaluation, il s'avère que l'éducation, les revenus et la situation professionnelle ont influencé la mortalité non accidentelle. Par exemple, une étude de cohorte canadienne a montré que les personnes ayant un diplôme d'études secondaires ou plus, ayant un revenu plus élevé ou ayant un emploi présentaient un risque de mortalité non accidentelle plus faible que celles qui n'avaient pas de diplôme d'études secondaires, qui avaient un revenu plus faible ou qui étaient au chômage (Pinault *et al.* 2016). Le revenu était fondé sur le revenu adéquat, une mesure de la part du revenu consacrée à la nourriture, au logement et aux vêtements. Une étude menée en Californie a montré que le tertile des revenus les plus élevés était associé à un risque plus faible de visites aux urgences pour des questions d'asthme, de BPCO, de pneumonie et de toute autre cause respiratoire par rapport au tertile des revenus les plus faibles, en cas d'exposition aux $PM_{2,5}$ provenant des feux de forêt (Reid *et al.* 2016). Cette relation était significative pour la BPCO et les visites aux urgences respiratoires.

En ce qui concerne les études toxicologiques, un modèle de stress social chronique a montré que les rats exposés à des $PM_{2,5}$ présentaient des modifications accrues des fonctions respiratoires (c.-à-d. fréquence respiratoire, diminution des débits inspiratoires et expiratoires de pointe et diminution du volume courant et du débit-volume) indiquant un schéma respiratoire rapide et superficiel par rapport aux rats non stressés (Clougherty *et al.* 2010).

Les nouvelles données probantes indiquent, bien qu'avec un faible niveau de confiance, que les personnes de statut socio-économique inférieur ont un risque plus élevé de mortalité et de visites à l'hôpital liées à des problèmes respiratoires associés à une exposition aux $PM_{2,5}$ que les personnes de statut socio-économique supérieur.

Femmes enceintes souffrant de problèmes de santé préexistants

Ce groupe particulier n'a pas été évalué dans l'ESCS pour ce qui concerne le risque accru sur la santé attribuable à une exposition aux $PM_{2,5}$.

Dans la présente mise à jour, une étude a signalé que les femmes enceintes asthmatiques présentaient un risque légèrement accru de prééclampsie en lien avec les $PM_{2,5}$ mesurées pendant toute la grossesse. Toutefois, les estimations étaient non significatives (Mendola *et al.*, 2016a). Une autre étude du même auteur (Mendola *et al.*, 2016b) a signalé que l'estimation du risque de naissance prématurée était plus élevée chez les mères asthmatiques que chez les mères non asthmatiques avec une exposition aux $PM_{2,5}$ pour diverses semaines de gestation (significative pour les semaines de gestation 26 et 29). L'auteur a également indiqué qu'il existait une interaction significative avec l'asthme pour une exposition aux $PM_{2,5}$ pendant les six dernières semaines de grossesse et un risque de naissance prématurée. De même, Lavigne *et al.* (2016b) ont signalé que les affections chez la mère (c.-à-d., diabète sucré existant, prééclampsie, cardiopathie et hypertension) augmentaient également le risque d'une naissance prématurée associé à une exposition aux $PM_{2,5}$ pendant la grossesse.

Les nouvelles données probantes indiquent, bien qu'avec un faible niveau de confiance, que les femmes enceintes souffrant de problèmes de santé préexistants peuvent présenter un risque plus élevé de prééclampsie et de naissance prématurée.

Troubles neurologiques et santé mentale

Le fait de souffrir d'un trouble neurologique n'a pas été évalué dans l'ESCS pour ce qui concerne le risque accru sur la santé attribuable à une exposition aux $PM_{2,5}$.

Dans la présente mise à jour, le risque de microsaignements cérébraux associé à une augmentation de l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ est plus élevé chez les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable que chez les participants ayant reçu d'autres diagnostics (non spécifiés : tous les participants provenaient d'une clinique pour troubles cognitifs légers ou démence précoce) dans une étude transversale de la cohorte des descendants de l'étude de Framingham (Wilker *et al.*, 2015).

Un risque légèrement plus élevé de mortalité toutes causes confondues a également été observé avec une augmentation de l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ chez les personnes ayant déjà été hospitalisées pour la maladie de Parkinson, la démence ou la maladie d'Alzheimer par rapport à celles qui n'avaient jamais été hospitalisées dans une cohorte américaine de personnes inscrites à Medicare (Zanobetti *et al.*, 2014b).

Comparativement aux enfants canadiens (âgés de 6 à 17 ans) qui se sont déclarés « heureux », les enfants qui se sont déclarés « autre » ont connu une plus grande diminution du volume expiratoire maximal avec une exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ dans une étude épidémiologique transversale. On a également constaté une diminution plus importante de la capacité vitale forcée et une augmentation de la fréquence cardiaque chez les enfants ayant signalé au moins quelques symptômes émotionnels par rapport à ceux n'en ayant signalé aucun avec une exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ (Dales et Cakmak, 2016). Dans des études toxicologiques, les altérations neurocomportementales induites par une exposition aux $PM_{2,5}$ pendant 7 jours se sont avérées plus prononcées chez les rats ayant souffert d'un accident vasculaire cérébral ischémique (Zhang C *et al.*, 2016).

Les nouvelles données probantes indiquent, bien qu'avec un faible niveau de confiance, que l'exposition aux $PM_{2,5}$ peut augmenter le risque de microsaignements cérébraux et la mortalité toutes causes confondues chez les personnes ayant reçu un diagnostic de démence, et augmenter la fréquence cardiaque et le risque d'hypertension artérielle et de réduction plus importante de la fonction pulmonaire chez les personnes dont la santé mentale n'est pas « idéale ».

Statut de poids corporel

Dans l'ESCS, le statut de poids corporel est principalement cité comme un facteur de confusion, et aucun renseignement sur la modification de l'effet n'a été présenté.

Depuis, certaines études ont montré qu'un indice de masse corporelle plus élevé, l'obésité ou le surpoids peuvent accroître la susceptibilité aux effets sur la santé associés à une exposition aux $PM_{2,5}$. Les personnes souffrant de ces maladies ont tendance à présenter une inflammation plus importante, un dysfonctionnement endothélial, une altération du système nerveux et un risque plus élevé de développer des maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension et l'athérosclérose. Dans une étude, les femmes obèses participant à l'enquête nationale américaine sur la santé (NHS) présentaient un risque plus élevé de développer une hypertension en cas d'augmentation de l'exposition aux $PM_{2,5}$ (par 10 $\mu g/m^3$) que les femmes non obèses (Zhang Z *et al.*, 2016). On a également constaté que les sujets obèses (IMC supérieur à 35) et d'un poids insuffisant (IMC inférieur à 18,5) présentaient un risque

accru de mortalité non accidentelle par rapport aux personnes ayant un poids corporel normal (IMC de 18,5 à 25) dans une étude de cohorte canadienne (Pinault *et al.*, 2016). Dans une étude réalisée dans plusieurs villes, les femmes américaines obèses (IMC > 30) participant à l'étude WHIMS présentaient une réduction plus prononcée du volume de la substance blanche frontale (pouvant toucher diverses fonctions cognitives) en lien avec une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ par rapport aux femmes ayant un IMC inférieur à 25 (normal à faible) (l'association avec une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ était de moindre ampleur dans le groupe des femmes en surpoids par rapport à celles ayant un IMC > 30) (Chen *et al.*, 2015). L'étude a également signalé que l'ampleur de l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la réduction du volume de la matière blanche était plus forte chez les femmes ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires que chez celles qui n'en avaient pas.

Dans des études toxicologiques, il a été démontré que des expositions répétées aux $PM_{2,5}$ augmentaient le stress (augmentation des niveaux de noradrénaline dans le noyau paraventriculaire) chez les rats obèses, mais pas chez les rats maigres (Balasubramanian *et al.*, 2013).

Les nouvelles données probantes indiquent, bien qu'avec un faible niveau de confiance, que les personnes ayant un poids insuffisant et les personnes obèses présentent un risque accru d'effets néfastes sur la santé.

3.3. RÉSUMÉ

Dans l'ensemble, les publications sur les $PM_{2,5}$ ont continué de faire état de différences dans la susceptibilité aux effets sur la santé parmi les sous-groupes de population. On a constaté que les enfants, les fumeurs, les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires, de diabète, d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ainsi que les personnes porteuses de variantes génétiques liées au stress oxydatif, présentaient un risque accru d'effets néfastes sur la santé en cas d'exposition aux $PM_{2,5}$. Les effets néfastes comprennent une augmentation des problèmes cardiovasculaires, des visites à l'hôpital, de la mortalité prématurée et des exacerbations de l'asthme. Il a également été démontré que d'autres facteurs modifient la relation avec l'exposition aux $PM_{2,5}$, mais les données probantes demeurent limitées à ce jour car le nombre d'études est faible et les études ne stratifient pas toujours leur analyse par facteur de risque.

CHAPITRE 4 : **FORME DE LA COURBE CONCENTRATION-RÉPONSE**

La forme de la courbe entre les concentrations de $PM_{2,5}$ et les divers effets sur la santé a des répercussions sur la définition des normes de qualité de l'air ambiant, ainsi que sur l'estimation des conséquences sur la santé et l'élaboration de stratégies de gestion des risques pour atténuer ces conséquences. Cet aspect de l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé, y compris la possibilité de l'existence de niveaux seuils en dessous desquels les effets sur la santé ne sont pas observés, a été examiné dans un certain nombre d'études.

L'ESCS n'a révélé aucune donnée probante de l'existence d'un seuil clair pour la mortalité toutes causes confondues et la mortalité cardiovasculaire liées à une exposition à court terme aux $PM_{2,5}$. En général, la mortalité augmente de manière quasi-linéaire avec les niveaux de $PM_{2,5}$, même aux niveaux de PM ambiants relativement faibles que l'on rencontre aux États-Unis et en Europe. Une courbe concentration-réponse linéaire désigne une ligne droite où la réponse varie de manière linéaire en fonction de la concentration (Figure 4.1). Une relation concentration-réponse quasi linéaire jusqu'à de très faibles concentrations a également été observée entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les hospitalisations pour cause de maladie cardiovasculaire. Une étude a examiné la forme de la courbe concentration-réponse pour l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues. On y a signalé une forme quasi linéaire, l'association étant plus forte dans la plage inférieure des concentrations (9,0 à 16 µg/m^3) que dans la plage supérieure des niveaux (jusqu'à 33,5 µg/m^3) (Abrahamowicz *et al.*, 2003).

4.1. EXPOSITION À COURT TERME

Dans la présente mise à jour, peu d'études épidémiologiques ont traité précisément de la forme de la courbe concentration-réponse entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé. Le nombre d'études traitant de cet aspect particulier est faible, probablement en raison des critères d'inclusion décrits en détail dans la section 1.2. En particulier, seules les études épidémiologiques de séries chronologiques et de cas croisés, menées dans plusieurs villes, et portant sur la mortalité, les admissions à l'hôpital et les visites aux urgences ont été incluses.

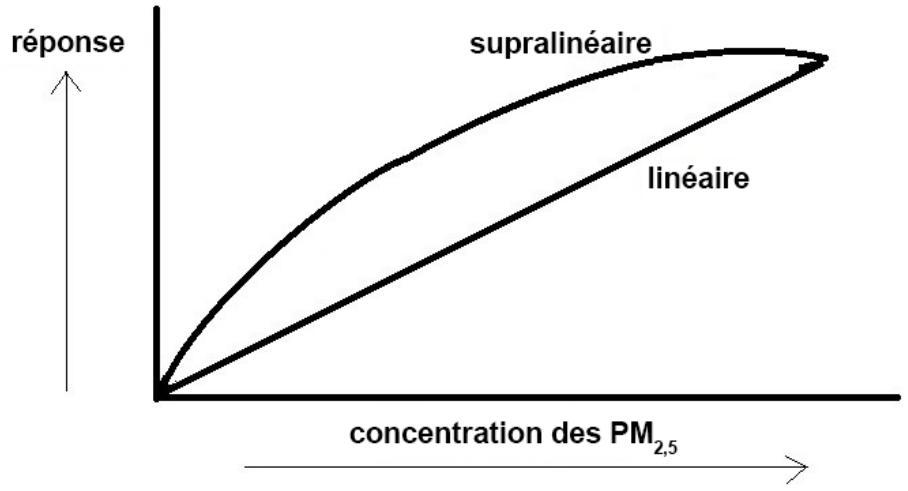
Une étude fondée sur la population a examiné la forme de la courbe concentration-réponse entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues en utilisant la population inscrite à Medicare (personnes âgées de plus de 65 ans) dans six États de Nouvelle-Angleterre (Shi *et al.*, 2016). Les renseignements sur l'exposition reposaient sur une méthode hybride combinant des mesures de l'épaisseur optique des aérosols obtenues à partir de satellites et une surveillance au sol, et intégraient des variations spatiales de régression de l'utilisation des sols et des variables météorologiques. Une courbe de forme linéaire de 3 à 30 µg/m^3 a été observée pour l'association entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues, dans l'ensemble

de la distribution de l'exposition restreinte à moins de 30 µg/m³. Il y avait une grande incertitude dans la forme de la courbe en dessous de 3 µg/m³, en raison du petit nombre d'individus exposés à de si faibles niveaux de $PM_{2,5}$.

Outre la mortalité, la forme de la courbe concentration-réponse entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et le risque de visites aux urgences pour des problèmes respiratoires (asthme et/ou respiration sifflante, BPCO) a été examinée (Reid *et al.*, 2016; Weichenthal *et al.*, 2016c). Weichenthal *et al.* (2016c) ont rapporté des données probantes de courbes quasi linéaires en ce qui concerne l'augmentation du risque de visites aux urgences pour de l'asthme et une BPCO associées à une exposition aux $PM_{2,5}$ (plage : 0 à 10 µg/m³) en Ontario, au Canada. Une analyse de sous-groupe pour les visites aux urgences liées à l'asthme chez les enfants (< 9 ans) a été réalisée, car les patients asthmatiques ont tendance à être plus jeunes que l'ensemble des patients ayant fait des visites aux urgences liées à la BPCO ou à des problèmes respiratoires. Comparée aux visites aux urgences pour de l'asthme pour tous les âges, la forme de la courbe chez les enfants avait un intervalle de confiance plus étroit et présentait une forme supralinéaire. La forme supralinéaire fait référence à une courbe concentration-réponse qui est plus prononcée dans les faibles concentrations que dans les concentrations élevées (Figure 4.1). Dans une autre étude, Reid *et al.* (2016) ont évalué la forme de la courbe concentration-réponse en se basant sur les niveaux d'exposition aux $PM_{2,5}$ pendant une grande période de feux de forêt en Californie. Les niveaux d'exposition ont été classés en quatre catégories : ≤12 µg/m³, 12,1 à 35,4 µg/m³, 35,5 à 55,4 µg/m³, et ≥55,5 µg/m³. Une courbe concentration-réponse de forme linéaire a été relevée pour les visites aux urgences pour de l'asthme. L'étude est toutefois limitée en raison de l'utilisation de catégories d'exposition discrètes plutôt que de niveaux d'exposition continus.

Bien que cette mise à jour ne comprenne qu'un nombre limité d'études, en raison de la nature restrictive des critères d'inclusion, les études examinées dans cette mise à jour ont continué à faire l'observation d'une courbe de forme quasi linéaire entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé. Cette courbe quasi linéaire est également présente à des niveaux ambiants relativement faibles de $PM_{2,5}$ au Canada.

FIGURE 4.1 : Formes linéaires et supralinéaires de la courbe entre les concentrations de $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé (morbidité ou mortalité).



4.2. EXPOSITION À LONG TERME

Un plus grand nombre d'études se sont concentrées sur la forme de la courbe concentration-réponse entre les effets sur la santé et l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$, comparativement à l'exposition à court terme. Dans les études canadiennes, la forme de la courbe concentration-réponse entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues était presque linéaire aux faibles niveaux de $PM_{2,5}$ (1 à 18 µg/m^3) sans preuve claire d'un seuil (Crouse *et al.*, 2012, 2015; Chen H *et al.*, 2016; Pinault *et al.*, 2016). Dans la plupart des cas, on a constaté que les modèles linéaires convenaient davantage que d'autres modèles, comme la fonction spline cubique naturelle. En général, les intervalles de confiance étaient plus larges aux très faibles concentrations (≤ 3 µg/m^3) en raison du petit nombre d'individus exposés à ces niveaux. Lorsque la concentration dépasse 3 µg/m^3, Crouse *et al.* (2015) ont noté que la forme de la courbe pourrait être supralinéaire (Figure 4.1), avec une pente plus prononcée entre 3,9 et 8,6 µg/m^3 et une pente moins prononcée jusqu'à 14,4 µg/m^3. Des études américaines ont également examiné la forme de la courbe concentration-réponse entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues (Lepeule *et al.*, 2012; Shi *et al.*, 2016; Thurston *et al.*, 2016a). Une analyse de la H6CS a démontré une forme linéaire dans la plage de 8 à 40 µg/m^3 des niveaux de $PM_{2,5}$ (Lepeule *et al.*, 2012). Dans une étude de population portant sur les personnes âgées de six États de la Nouvelle-Angleterre, des chercheurs ont effectué une analyse complète (les niveaux de $PM_{2,5}$ allaient de 0 à 20 µg/m^3) et une analyse d'exposition restreinte (niveaux de $PM_{2,5}$ inférieurs au seuil de 10 µg/m^3) (Shi *et al.*, 2016). En comparant les estimations de risque de l'analyse complète et du sous-groupe de l'exposition restreinte, l'estimation du risque était plus faible dans le groupe de l'analyse complète que dans le sous-groupe, ce qui indique un effet plus important dans la plage des faibles concentrations. La forme de la courbe concentration-réponse n'a été analysée que dans le sous-groupe de l'exposition restreinte, où la forme de la courbe semble être linéaire entre 6 et 10 µg/m^3, avec une forte incertitude de la forme en dessous de 6 µg/m^3. Les données sont limitées aux très faibles concentrations (c.-à-d. < 6 µg/m^3), car relativement peu d'individus vivent dans des zones où les niveaux ambiants sont aussi faibles. Thurston *et al.* (2016a) ont observé une relation croissante monotone et significative entre la mortalité toutes causes confondues et l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans la plage de concentration annuelle allant de 2,9 à 28 µg/m^3. Cependant, la forme de la relation n'a pas été définie de manière concluante, puisque la plupart de la population échantillonnée a été exposée dans la plage allant de 10,7 à 15,9 µg/m^3. Les quantiles les plus bas et les plus élevés couvraient respectivement de 2,9 à 10,7 µg/m^3 et de 15,9 à 28,0 µg/m^3.

Certaines études ont examiné la forme de la courbe concentration-réponse pour la mortalité attribuable à des causes précises. À partir des données de l'étude CSERCan, Crouse *et al.* (2012) ont étudié les courbes concentration-réponse pour la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires, aux maladies cérébrovasculaires et à une cardiopathie ischémique dans la plage de $PM_{2,5}$ (1,9 à 19,2 µg/m^3) généralement observée au Canada. Comme pour la mortalité toutes causes confondues, un modèle linéaire convenait bien à la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. Dans le cas de la mortalité liée à une cardiopathie ischémique, une forme log-linéaire avec des estimations de risque plus élevées à des concentrations plus faibles a été observée. La forme de la relation mortalité liée aux maladies cérébrovasculaires n'a pu être aussi bien définie, car la courbe ne s'est pas avérée être linéaire et l'association était non significative par rapport aux associations significatives fortes pour la mortalité toutes causes confondues ou la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. Brook *et al.* (2013b) ont analysé la courbe concentration-réponse pour la mortalité attribuable au diabète

en fonction de l'exposition aux $PM_{2,5}$. Une courbe quasi linéaire, avec une augmentation monotone du risque de mortalité associé à une exposition aux $PM_{2,5}$, a été observée dans toute la plage des $PM_{2,5}$ au Canada (jusqu'à 20 µg/m^3).

Dans l'analyse américaine H6CS, des formes quasi linéaires ont été observées pour la mortalité cardiovasculaire et la mortalité attribuable au cancer du poumon, où la moyenne annuelle des $PM_{2,5}$ variait de 8 à 40 µg/m^3 (Lepeule *et al.*, 2012). De même, une courbe linéaire entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et le risque de mortalité cardiovasculaire a été observée par Thurston *et al.* (2016a) dans la plage de concentration annuelle allant de 2,9 à 28 µg/m^3.

Lorsque l'on tient compte d'une plage plus large de niveaux de $PM_{2,5}$ provenant de la pollution de l'air ambiant et de niveaux plus élevés provenant de la fumée de cigarette active et secondaire, la courbe concentration-réponse entre la mortalité cardiovasculaire (toutes maladies cardiovasculaires, cardiopathies ischémiques, et maladies cardiopulmonaires combinées) et l'exposition aux $PM_{2,5}$ s'est révélée être supralinéaire (Pope *et al.*, 2009, 2011). Cette constatation est fondée sur les données de la cohorte prospective de l'ACS recueillies auprès de 1,2 million d'adultes. On a constaté que la pente des niveaux de $PM_{2,5}$ dans la plage de l'air ambiant (5 à 35 µg/m^3) était plus prononcée (effets plus importants), tandis que la pente aux niveaux plus élevés de $PM_{2,5}$ attribuables à la fumée de cigarette avait tendance à plafonner (effets moindres), indiquant un ajustement log-linéaire dans la plage inférieure des niveaux d'exposition. Des observations similaires ont été faites autant pour les hommes que pour les femmes. En comparaison, le même groupe de recherche a constaté une forme presque linéaire de la courbe concentration-réponse pour la mortalité attribuable au cancer du poumon dans toute la plage des niveaux de $PM_{2,5}$ provenant de la pollution de l'air ambiant, de même que pour les niveaux plus élevés provenant de la fumée de cigarette active et secondaire, indiquant que la forme de la relation pourrait être spécifique aux effets.

Des études ont également commencé à évaluer la forme de la courbe concentration-réponse pour l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les résultats en matière de morbidité. Deux études ont examiné la forme de la relation pour le calcium dans les artères coronaires, un marqueur d'athérosclérose. Dans la cohorte de l'American Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, la forme de la courbe concentration-réponse entre les $PM_{2,5}$ (allant de 9,2 à 22,6 µg/m^3) et la progression du calcium dans les artères coronaires était presque linéaire aux niveaux inférieurs de $PM_{2,5}$, avec une atténuation aux niveaux supérieurs (Kaufman *et al.*, 2016). En revanche, une courbe non linéaire (une association positive à des niveaux plus faibles suivie d'une association négative à des niveaux plus élevés avec des intervalles de confiance larges dans l'ensemble) a été observée entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les mesures du calcium dans les artères coronaires log-transformées de l'étude américaine de Framingham (Dorans *et al.*, 2016). Une étude a évalué la forme de la courbe concentration-réponse entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'incidence de l'hypertension en Ontario, au Canada (Chen *et al.*, 2014). Les niveaux de $PM_{2,5}$ variaient de 2,9 à 19,2 µg/m^3, et une courbe quasi linéaire a été observée. Une étude de cohorte canadienne menée à l'échelle nationale a relevé une courbe supralinéaire entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'incidence du cancer du poumon, avec une pente plus prononcée entre 1,3 et 12 µg/m^3, et une pente moins prononcée jusqu'à 17,6 µg/m^3 (Tomczak *et al.* 2016).

En résumé, il existe une vaste base de données sur la forme de la courbe concentration-réponse entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité. Dans de nombreux cas, une courbe quasi linéaire a été observée dans la plage des niveaux ambiants de $PM_{2,5}$ connus au Canada. Dans

les quelques études qui ont couvert une plage plus large de niveaux d'exposition, les données préliminaires indiquent une atténuation des effets ou un aplatissement de la forme de la courbe à des niveaux plus élevés de $PM_{2,5}$. La base de données portant sur la forme de la courbe entre une exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les résultats en matière de morbidité est peu importante pour le moment.

4.3. RÉPERCUSSIONS DE LA FORME DE LA COURBE CONCENTRATION-RÉPONSE

Comparativement à l'ESCS, on comprend mieux la forme de la courbe concentration-réponse dans la plage inférieure des concentrations ambiantes de $PM_{2,5}$. Cela est attribuable à l'avancement des méthodes d'estimation de l'exposition combiné à la tendance à la baisse des niveaux ambiants de $PM_{2,5}$ au Canada et aux États-Unis. De nombreuses études ont révélé une courbe quasi linéaire entre l'exposition à court et à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité (toutes causes confondues et causes spécifiques) dans les études épidémiologiques fondées sur la population. Une courbe quasi linéaire a également été observée entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la morbidité (effets respiratoires). Dans certains cas, notamment dans les études canadiennes, les analyses ont porté sur des concentrations ambiantes inférieures aux normes canadiennes de qualité de l'air ambiant (NCQAA) établies pour les $PM_{2,5}$, dans la plage allant de 3 à 6 µg/m^3 de $PM_{2,5}$, ce qui confirme l'idée qu'il n'existe pas de seuil identifiable entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et divers problèmes de santé à des concentrations proches des concentrations historiques. La caractérisation de la partie inférieure de la relation concentration-réponse reste un défi au niveau de la population, étant donné la faible densité de données dans la plage inférieure des concentrations de $PM_{2,5}$ ambiantes (en raison du petit nombre d'individus exposés à ces niveaux), et l'erreur de mesure associée à l'utilisation de substituts d'exposition pouvant ne pas refléter une exposition personnelle réaliste. Néanmoins, l'absence de seuil identifiable au niveau de la population est cohérente avec le large éventail de susceptibilité accrue aux effets des $PM_{2,5}$ chez les individus et entre les groupes sensibles, comme il est indiqué au chapitre 3. En raison de la grande hétérogénéité de la susceptibilité au sein de la population générale, un seuil commun peut ne pas être observé au niveau de la population dans les études épidémiologiques.

La plupart des études qui analysent spécifiquement la forme de la courbe concentration-réponse se sont concentrées sur des effets importants ou majeurs comme la mortalité ou les admissions à l'hôpital, qui sont bien caractérisées; cependant, s'agissant d'un polluant sans seuil, d'autres effets de morbidité sont attendus à toutes les concentrations si l'on considère la population dans son ensemble. Peu d'études ont commencé à examiner la forme de la courbe pour d'autres effets sur la santé (c.-à-d. l'hypertension, le marqueur de l'athérosclérose). En outre, certaines données probantes indiquent une forme supralinéaire, avec une pente plus prononcée pour la plage de concentrations relativement faibles de $PM_{2,5}$ par rapport à une pente moins prononcée aux concentrations plus élevées de $PM_{2,5}$ pour certains effets sur la santé. Étant donné qu'aucun seuil apparent de population n'a été défini et qu'il existe des preuves d'effets sur la santé observés aux niveaux ambiants actuels au Canada, on peut également conclure que les réductions des niveaux ambiants déjà faibles de $PM_{2,5}$ peuvent avoir un avantage significatif pour la santé de la population canadienne.

CHAPITRE 5 : **TOXICITÉ DES $PM_{2,5}$ EN FONCTION DE LEUR COMPOSITION ET DE LEUR SOURCE**

Les particules fines $PM_{2,5}$ forment un mélange complexe constitué de divers composants organiques et inorganiques. Certains composants ont été étudiés, notamment le carbone noir, le sulfate (SO_4^{2-}), le nitrate (NO_3^-), le carbone organique, le carbone élémentaire, les éléments non métalliques (par ex, chlore, soufre), les métaux (aluminium, béryllium, calcium, cuivre, fer, potassium, sodium, nickel, manganèse, silicium, titane, vanadium et zinc) et les bioaérosols (endotoxine, bêta-glucane (1,3)). Les principales sources de $PM_{2,5}$ au Canada incluent la combustion de combustibles fossiles (p. ex. les émissions des véhicules), l'activité industrielle, le brûlage de la biomasse (p. ex. la fumée de bois) et la poussière du sol. La composition des $PM_{2,5}$ peut varier considérablement en fonction de la source, du mode de formation, du climat et de la saison. De nombreuses études épidémiologiques, notamment des études de population, des études en données de panel et des études transversales, ont examiné les associations entre des composants spécifiques des $PM_{2,5}$ et des sources d'émission et divers effets sur la santé (p. ex. maladies cardiovasculaires, respiratoires, cancers, troubles neurologiques, troubles du développement et mortalité). Certains chercheurs ont également examiné la relation entre le potentiel oxydatif des $PM_{2,5}$ (la capacité des extraits des filtres de $PM_{2,5}$ à réduire les niveaux d'antioxydants) et les effets sur la santé (Delfino *et al.*, 2013; Maikawa *et al.*, 2016; Weichenthal *et al.*, 2016 a, b; Zhang X *et al.*, 2016), car il a été démontré que le stress oxydatif est un mécanisme important de la toxicité des $PM_{2,5}$. Le potentiel oxydatif des $PM_{2,5}$ peut être évalué en mesurant la réduction des antioxydants (c.-à-d. le glutathion [GSH], l'ascorbate) dans le corps, ce qui indique le stress oxydatif. En dehors des études épidémiologiques environnementales, peu d'études contrôlées sur l'exposition humaine ont analysé la composition des particules ambiantes concentrées (PAC) des $PM_{2,5}$. Les concentrations des composants des PAC des $PM_{2,5}$ ont été mesurées et mises en corrélation avec les effets subcliniques observés chez les participants exposés aux PAC des $PM_{2,5}$. Ces associations ont également été étudiées dans des études expérimentales sur des animaux et in vitro.

La littérature scientifique sur la composition et les sources des $PM_{2,5}$ s'est étoffée. Dans des études épidémiologiques et toxicologiques, on a constaté que de nombreux composants des $PM_{2,5}$ étaient associés à des effets sur la santé. Les expositions à court et à long terme au carbone élémentaire, au carbone noir, au SO_4^{2-}, au NO_3^-, et au carbone organique constituent les expositions les plus étudiées, et tendent à présenter des associations similaires avec la mortalité toutes causes confondues et les effets (c.-à-d., mortalité, visites à l'hôpital) sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire par rapport à celles de la masse des $PM_{2,5}$ (Ostro *et al.*, 2007, 2008, 2010, 2011, 2015, 2016; Zanobetti *et al.*, 2009; Peng et al, 2009; Gan *et al.*, 2011, 2013; Levy *et al.*, 2012; Krall *et al.*, 2013; Lippmann *et al.*, 2013; Vedal *et al.*, 2013; Bell *et al.*, 2014; Chung *et al.*, 2015; Jones *et al.*, 2015; Crouse *et al.*, 2016; Thurston *et al.*, 2013, 2016b; Xiao *et al.*, 2016). C'est probablement parce que ce sont les composants qui dominent la masse des $PM_{2,5}$. L'identification des composants pouvant être

responsables de certains des effets sur la santé pose divers problèmes. Une source d'émission unique émet un mélange de nombreux composants des $PM_{2,5}$ et différentes sources d'émission émettent un certain nombre de composants communs des $PM_{2,5}$ dans des proportions différentes. Il est donc difficile de déterminer les effets indépendants de chaque composant (Mostofsky *et al.*, 2012). L'association signalée avec un composant pourrait provenir du composant lui-même, d'un autre composant variant avec le composant (un facteur de confusion), ou de l'interaction positive ou multiplicative entre le composant et d'autres composants des $PM_{2,5}$. Étant donné que les composants ayant la même source d'émission sont susceptibles d'être corrélés entre eux et avec la masse des $PM_{2,5}$, il est difficile de déterminer les composants spécifiques responsables de l'association avec les effets sur la santé (Krall *et al.*, 2015). Dans certains cas, les niveaux de la masse des $PM_{2,5}$ étaient fortement corrélés avec les composants. Le potentiel oxydatif du GSH des $PM_{2,5}$ était associé à un certain nombre d'effets sur la santé, alors que le potentiel oxydatif de l'ascorbate ne l'était pas. Des études ont commencé à déterminer les composants clés qui peuvent représenter des marqueurs de sources spécifiques de $PM_{2,5}$.

En résumé, les données probantes actuelles continuent de faire état d'associations fortes et cohérentes avec la masse de particules fines $PM_{2,5}$, certaines études montrant que la composition, en plus de la masse, est un facteur déterminant du potentiel toxique des $PM_{2,5}$. Au vu des écarts importants, sur les plans qualitatif et quantitatif, de la composition des $PM_{2,5}$ présentes dans l'air ambiant entre les différentes régions, les différents bassins atmosphériques, les différentes sources d'émission et les différents modes de formation, il n'est pas encore possible de formuler des conclusions globales et complètes sur le rôle précis de chaque composant, ou même de combinaisons d'espèces, dans les effets des $PM_{2,5}$ sur la santé. Néanmoins, si les données probantes continuent de faire état d'associations fortes et cohérentes entre les effets sur la santé et la masse des $PM_{2,5}$, des données probantes relatives aux associations avec chaque composant et la source précise des $PM_{2,5}$ continuent cependant d'émerger, ce qui constitue une priorité importante en matière de recherche.

CHAPITRE 6 : **FACTEUR DE CONFUSION ET MODIFICATION DE L'EFFET PAR D'AUTRES POLLUANTS**

Outre les $PM_{2,5}$, l'air ambiant contient un mélange complexe de polluants atmosphériques, qui peuvent modifier l'association entre les $PM_{2,5}$ et les effets observés sur la santé, ou représenter un facteur de confusion. La confusion désigne la distorsion d'une association par une troisième variable associée à la fois aux $PM_{2,5}$ et à l'effet sur la santé (p. ex. le tabagisme est associé à l'exposition aux $PM_{2,5}$ dans l'air ambiant et peut entraîner des effets néfastes sur la santé, ce qui fausse les estimations des effets si l'on n'en tient pas compte). La modification de l'effet désigne les variations de l'estimation de l'ampleur de l'effet en fonction des niveaux d'une troisième variable (p. ex. l'ampleur de l'association entre les $PM_{2,5}$ et l'effet sur la santé change dans les sous-groupes de population dans lesquels elle est mesurée).

6.1. CONFUSION

L'Évaluation scientifique canadienne du smog (ESCS) a indiqué que les copolluants sont souvent corrélés aux PM (toutes fractions de taille confondues) et peuvent être associés à des effets néfastes similaires sur la santé. La prise en compte de ces copolluants peut diminuer la précision des associations en raison de la colinéarité avec les $PM_{2,5}$. Malgré cette limite, l'ESCS a indiqué que les associations avec les $PM_{2,5}$ se sont généralement maintenues après un ajustement tenant compte des copolluants. Depuis la publication de l'ESCS, il est courant, dans les études épidémiologiques, de réaliser des analyses portant sur un seul polluant, en évaluant les associations entre chaque polluant et des effets précis sur la santé, malgré l'exposition à de multiples polluants provenant de sources ambiantes. Les chercheurs effectuent également des analyses de régression sur les copolluants ou de multiples polluants afin d'évaluer les risques de confusion éventuels liés à l'exposition à d'autres polluants. Ces analyses ne comprennent généralement pas plus de trois polluants, ce qui permet de réduire la colinéarité (les polluants atmosphériques étant souvent corrélés) et de garantir une plus grande stabilité des modèles statistiques. La question de l'ajustement tenant compte des copolluants en raison des limites de la modélisation statistique peut empêcher de conclure à des liens de causalité (Bateson *et al.* 2007). L'ajustement tenant compte d'un ou de plusieurs autres polluants (p. ex. $PM_{10-2,5}$, SO_2, NO_2, O_3, BC, CO) n'influe généralement pas sur la signification statistique des associations entre les effets sur la santé et les $PM_{2,5}$, comme décrit au chapitre 3. Dans certains cas, les associations avec les $PM_{2,5}$ étaient atténuées lorsque l'on tenait compte de l'exposition au NO_2.

6.2. MODIFICATION DE L'EFFET

L'ESCS a signalé une augmentation des lésions pulmonaires, de la réactivité des voies respiratoires et une modification de l'expression génétique du système endothéline pulmonaire des $PM_{2,5}$ par l'O_3 dans quelques études toxicologiques. Elle a conclu que les données probantes concernant les effets interactifs étaient limitées et peu concluantes. Contrairement aux facteurs de confusion, qui peuvent être considérés comme un type de biais à éliminer, la modification de l'effet est un aspect important de la pollution atmosphérique, car des interactions additives et multiplicatives entre les polluants sont susceptibles d'influer sur les effets des $PM_{2,5}$ sur la santé.

À ce jour, la base de données épidémiologiques sur les expositions simultanées reste réduite et peu concluante. Quelques études ont montré que l'exposition simultanée à l'O_3 augmentait l'ampleur de l'association entre certains paramètres de santé tels que les paramètres de la VCF, la fonction vasculaire et les résultats pulmonaires et les $PM_{2,5}$, par rapport aux $PM_{2,5}$ seules (Brook *et al.*, 2002; Urch *et al.*, 2004; Sivagangabalan *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2012).

Des études toxicologiques ont montré des interactions entre les $PM_{2,5}$ et l'O_3 donnant souvent lieu à un renforcement de l'effet des $PM_{2,5}$. Par exemple, un accroissement des modifications de la fonction cardiovasculaire, tel qu'une baisse de la pression artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque, ont été observées lorsque les animaux ont été exposés simultanément aux $PM_{2,5}$ et à l'O_3 (Kurhanewicz *et al.*, 2014; Wagner *et al.*, 2014a; Farraj *et al.*, 2015). Certains éléments indiquent également que la source et la composition chimique des $PM_{2,5}$ et la saison de prélèvement peuvent influer sur l'ampleur des effets sur le système cardiovasculaire (Farraj *et al.*, 2015; gordon *et al.*, 2013). Compte tenu de la complexité des interactions, qui dépendent de la composition chimique précise des $PM_{2,5}$ et des effets sur la santé, ainsi que des niveaux des divers copolluants, la base de données reste trop limitée pour permettre de tirer des conclusions générales.

CHAPITRE 7 : **NOUVEAUX EFFETS SUR LA SANTÉ ET BESOINS EN MATIÈRE DE RECHERCHE**

7.1. NOUVEAUX EFFETS SUR LA SANTÉ

Dans cette mise à jour, les nouvelles recherches sur les résultats de l'exposition aux $PM_{2,5}$ qui ont contribué à étayer les données probantes utilisées pour déterminer les liens de causalité ont été communiquées. Diverses associations positives avec des effets métaboliques, notamment le diabète, ont été signalées dans des études épidémiologiques et expérimentales, comme indiqué dans la section 2.2. En outre, un nombre limité d'études ont laissé entendre des associations positives entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les troubles hypertensifs maternels, le diabète gestationnel pendant la grossesse, ainsi que la diminution du poids à la naissance, l'insuffisance pondérale pour l'âge gestationnel et les naissances prématurées, avec des niveaux d'exposition aux $PM_{2,5}$ mesurés pendant toute la période de grossesse (section 2.5). D'après certaines études épidémiologiques et expérimentales, l'exposition à court et à long terme aux $PM_{2,5}$ était associée à une augmentation des biomarqueurs liés à l'inflammation dans le cerveau des animaux et au stress et à des effets négatifs sur le plan neurologique, tels qu'une augmentation du risque de maladies neurodégénératives et de troubles cognitifs (section 2.6). En outre, des associations avec le système immunitaire (à savoir, maladies auto-immunes, dermatites), une réduction du débit de filtration glomérulaire et une accélération de la progression du vieillissement biologique au niveau moléculaire ont été signalées dans quelques études (section 2.7).

Dans la base de données toxicologiques, un effet sur le système immunitaire cardiaque (à savoir, une sensibilité à la myocardite virale) a également été signalé. Des effets sur la rate, le thymus et le foie sont également possibles, car une inflammation (p. ex. une infiltration des macrophages, des neutrophiles et des lymphocytes T) a été observée dans ces organes en association avec le stress oxydatif.

D'après les données probantes mécanistiques et toxicologiques, qui montrent que l'exposition aux $PM_{2,5}$ peut induire un stress oxydatif et une inflammation, et peut modifier l'expression épigénétique et génique au niveau moléculaire et tissulaire, les $PM_{2,5}$ sont susceptibles d'influer sur de nombreux systèmes et organes, tels que les systèmes neurologique, métabolique et immunitaire. En outre, la progression de diverses maladies et états de santé peut être influencée par l'exposition aux $PM_{2,5}$.

7.2. BESOINS EN MATIÈRE DE RECHERCHE

La section ci-dessous énumère certains des principaux domaines dans lesquels des recherches supplémentaires sont nécessaires pour que certaines des conclusions sur les liens de causalité présentées au chapitre 2 puissent être confirmées ou étayées. La recherche dans ces domaines permettrait de mieux comprendre les répercussions de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur la santé publique.

Lien avec les effets sur le plan cérébrovasculaire

Le lien entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et des résultats cardiovasculaires précis a été cohérent pour ce qui est de l'ICC et de l'IM, comme le montrent diverses études épidémiologiques portant sur plusieurs villes (Bell *et al.*, 2008, 2015; Kloog *et al.*, 2014; Powell *et al.*, 2015). Toutefois, le lien avec les effets sur le plan cérébrovasculaire (CEB), comme l'accident vasculaire cérébral (AVC), n'était pas cohérent. La raison pour laquelle les associations avec CEB sont équivoques n'est pas claire. Les hypothèses pouvant expliquer l'incohérence des résultats sont les suivantes :

- Faible nombre total de patients atteints de maladies CEB et faible nombre d'études portant les résultats liés au CEB
- Taux élevé d'erreurs de classification de l'exposition pour les patients atteints de maladies CEB
- Absence de détection précoce des symptômes associés aux maladies CEB, d'où une diminution du nombre de patients hospitalisés par rapport aux patients atteints d'autres maladies cardiovasculaires
- Apparition des symptômes de maladies CEB immédiatement après de courts pics d'exposition aux $PM_{2,5}$; ces pics ne sont pas nécessairement bien caractérisés dans les études de cohorte qui établissent une moyenne de l'exposition aux $PM_{2,5}$ sur de plus longues périodes
- Absence d'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les maladies CEB, peut-être du fait de la protection partielle des vaisseaux sanguins du cerveau par la barrière hémato-encéphalique et de leur exposition probable à un environnement différent de celui du reste du corps.

Lien avec la mortalité d'origine respiratoire

La raison pour laquelle les associations signalées dans la base de données épidémiologiques sur les $PM_{2,5}$ entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les deux principaux effets en matière de mortalité (mortalité liée aux maladies cardiovasculaires et respiratoires) diffèrent n'est pas claire. Étant donné que diverses études de cohorte de grande envergure montrent systématiquement des associations positives solides, il a été conclu que la mortalité d'origine cardiovasculaire avait un lien de causalité avec l'exposition aux $PM_{2,5}$. Cependant, les données relatives à la mortalité d'origine respiratoire étaient incohérentes. Il a donc été conclu qu'elles évoquaient un lien de causalité, mais qu'elles étaient cependant insuffisantes pour être concluantes. Les hypothèses suivantes peuvent expliquer pourquoi les associations avec la mortalité d'origine respiratoire sont incohérentes :

- Taille relativement petite de la base de données sur la mortalité d'origine respiratoire et associations peu concluantes pour corriger les données en tenant compte d'autres polluants
- Absence de diagnostic systématique des causes des décès d'origine respiratoire et manque de précision en la matière (ce qui entraîne une sous-représentation des cas de mortalité d'origine respiratoire, d'où une sous-estimation des risques)

- Risque de survenue plus rapide de la mortalité d'origine respiratoire après une augmentation soudaine de l'exposition aux $PM_{2,5}$ par rapport à la mortalité d'origine cardiovasculaire (ce qui influencerait les estimations du risque de mortalité d'origine respiratoire et les orienterait vers la valeur nulle)

Malgré les similitudes dans la plausibilité biologique des deux principaux résultats de mortalité par causes précises, il est possible que le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire soit, en réalité, supérieur au risque de mortalité d'origine respiratoire après une exposition aux $PM_{2,5.}$ Ce phénomène a une explication mécanistique, à savoir le stress supplémentaire subi par le système cardiovasculaire en raison des facteurs de signalisation pulmonaires, sécrétés en réponse aux $PM_{2,5}$. Par exemple, une augmentation de l'expression pulmonaire des messagers moléculaires impliqués dans le système endocrinien kallicréine-kinine (qui régule les processus d'inflammation et de pression artérielle) a été observée chez l'animal exposé aux $PM_{2,5}$ (Aztatzi-Aguilar *et al.*, 2015). Cela peut donner lieu à des taux circulants plus élevés de ces molécules dans le sang, où elles peuvent agir comme médiateurs secondaires et causer un stress supplémentaire sur le système cardiovasculaire. En outre, des augmentations de la signalisation cérébrale, avec activation du système nerveux sympathique, ont été signalées dans des études toxicologiques. Cela pourrait également exercer un stress supplémentaire sur le système cardiovasculaire.

Forme de la courbe concentration-effet

Une autre incertitude dans la relation concentration-effet des $PM_{2,5}$ concerne la différence ou non, dans la forme de courbe la relation, d'un effet sur la santé à l'autre. L'ESCS a conclu qu'il n'y avait aucune preuve de l'existence d'un seuil pour l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité d'origine cardiovasculaire et totale, ainsi que les admissions à l'hôpital pour cause de maladies cardiovasculaires. Depuis lors, les recherches ont étayé l'existence d'une relation concentration-effet avec courbe linéaire ou quasi linéaire entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues et les visites aux urgences pour cause de maladies d'origine respiratoire (Reid *et al.*, 2016; Shi *et al.*, 2016; Weichenthal *et al.*, 2016a). Toutefois, ces études présentent des intervalles de confiance relativement larges dans la fourchette inférieure des concentrations d'exposition proches des concentrations naturelles de $PM_{2,5}$. De même, des courbes linéaires ou supralinéaires entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues ont été révélées dans des études américaines et canadiennes (Crouse *et al.*, 2012, 2015; Chen H *et al.*, 2016; Pinault *et al.*, 2016). Toutefois, les intervalles de confiance étaient larges pour la fourchette inférieure de concentrations. Cela pourrait être dû à la petite taille des échantillons dans la fourchette inférieure des concentrations d'exposition, d'où une précision moindre. On ne sait pas non plus si les formes des relations entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues et d'origine cardiovasculaire diffèrent.

Sous-groupes de population présentant une sensibilité accrue

Certains facteurs sont soupçonnés d'augmenter le risque d'effets néfastes sur la santé, malgré une base de données relativement restreinte. Par exemple, seules quelques études ont comparé le risque d'effets néfastes sur la santé entre les sexes, ou encore selon le statut socio-économique et l'origine ethnique. D'autres études de ce type sont nécessaires pour mieux caractériser les groupes qui présentent un risque plus élevé d'effets sur la santé en réponse à l'exposition aux $PM_{2,5}$. Il est également de plus en plus évident que le groupe d'âge, le sexe, la grossesse, la santé mentale et les troubles neurologiques, certains régimes alimentaires et le statut socio-économique sont des facteurs qui modifient le risque d'effets néfastes sur la santé à la suite d'une exposition aux $PM_{2,5}$.

Contribution des composants et des sources aux effets sur la santé des $PM_{2,5}$

L'exposition à court et à long terme à divers composants organiques et inorganiques des $PM_{2,5}$ a été associée à des effets néfastes sur la santé. Bien que les associations entre les effets sur la santé (p. ex. mortalité d'origine cardiovasculaire, respiratoire et toutes causes confondues) et certains composants (p. ex. carbone noir, carbone organique, carbone élémentaire et NO_3^-) se soient avérées comparables à l'association de la masse des $PM_{2,5}$ dans les études canadiennes et américaines, on ne sait toujours pas quel composant particulier, le cas échéant, pourrait être responsable des associations observées entre les effets sur la santé et l'exposition aux $PM_{2,5}$. Par exemple, la mortalité d'origine respiratoire et la mortalité toutes causes confondues ont été associées à certains composants, mais aucun composant en particulier ne s'est avéré responsable des associations positives. Dans l'ensemble, les résultats varient en fonction des composants réels analysés et de leur association avec les résultats en matière de santé, qui varient également en fonction des sources de $PM_{2,5}$. Le rôle réel de chaque composant dans les associations reste donc à déterminer, d'autant plus que la corrélation entre la masse des $PM_{2,5}$ et les composants peut être élevée. D'après les constatations effectuées, le potentiel oxydatif des $PM_{2,5}$ modifierait la relation entre les $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé. En effet, plus le potentiel oxydatif serait important, plus le risque de troubles cardiovasculaires et respiratoires serait élevé. La proportion du potentiel oxydatif des $PM_{2,5}$ par rapport à l'effet total et la manière dont le potentiel oxydatif dépend de la composition ou de la source des $PM_{2,5}$ doivent faire l'objet de recherches plus approfondies.

On s'attend à ce que, à l'avenir, au Canada, le risque et l'intensité des feux de forêt, qui peuvent influencer les concentrations ambiantes de $PM_{2,5}$, augmentent avec le réchauffement climatique (Bush et Lemmen, 2019). Le rôle de cette source de $PM_{2,5}$ dans le lien avec les effets sur la santé n'a pas été étudié de manière approfondie, seules quelques études épidémiologiques faisant état d'associations avec le chauffage au bois ou les feux de forêt. Bien que certaines études fassent état d'associations avec les $PM_{2,5}$ provenant des feux de forêt (exposition à court terme associée à des troubles respiratoires, mais pas à des troubles cardiovasculaires, d'après Alman *et al.*, 2016; reid *et al.*, 2016), la taille de la base de données reste insuffisante pour permettre de tirer des conclusions sur le rôle précis de cette source dans l'effet observé avec les concentrations ambiantes de $PM_{2,5}$.

CHAPITRE 8 : **CONCLUSIONS**

8.1. CONCLUSIONS SUR LA SOLIDITÉ DES DONNÉES PROBANTES ET SUR LE LIEN DE CAUSALITÉ

Les données probantes collectives continuent d'étayer la conclusion générale selon laquelle l'exposition aux $PM_{2,5}$ présentes dans l'air ambiant est préjudiciable à la santé humaine à différents égards. Les données probantes sont nombreuses et témoignent de l'ampleur et de la diversité des impacts directement liés à l'exposition aux $PM_{2,5}$. Les résultats présentés sont généralement robustes à l'ajustement pour les copolluants, constants et cohérents entre les différents types d'études et d'un lieu à l'autre, et à des concentrations d'exposition correspondant aux concentrations auxquelles les Canadiens sont exposés dans l'air ambiant. En outre, la plupart des effets observés sur la santé sont fondamentalement liés à des mécanismes de toxicité non spécifiques impliquant le stress oxydatif et l'inflammation.

Le lien de causalité entre les effets sur la santé et l'exposition aux $PM_{2,5}$ est résumé dans le Tableau 8.1. Ce tableau présente les conclusions sur le lien de causalité entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets sur la santé qui ont été tirées dans l'ESCS et dans cette mise à jour. Les données probantes continuent d'étayer le lien de causalité entre l'exposition à court et à long terme aux $PM_{2,5}$ et la mortalité toutes causes confondues, ces conclusions ayant été réaffirmées dans cette mise à jour. Les conclusions concernant le lien de causalité entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les effets sur le plan des morbidités cardiovasculaires et respiratoires sont passées d'une suggestion de lien de causalité à un lien de causalité probable. Dans l'ESCS, le lien de causalité probable entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et le cancer du poumon a été réaffirmé, et inclut désormais la morbidité en plus de la seule mortalité. La base de données examinant le lien entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets sur la reproduction et le développement s'est élargie, ce qui a permis de tirer des conclusions distinctes sur le lien de causalité dans ces deux catégories d'effets. La conclusion laissait entendre la présence d'un lien de causalité pour les effets combinés sur la reproduction et le développement dans l'ESCS. Dans cette mise à jour, les conclusions sur le lien de causalité ne suffisent pas pour conclure à l'existence d'un lien de causalité concernant les effets sur la reproduction, et évoquent la possibilité d'un lien de causalité pour les effets sur le développement. Aucune conclusion n'a été tirée sur l'existence d'un lien de causalité concernant les effets neurologiques dans l'ESCS. Les conclusions ne permettent pas de déduire un lien de causalité entre l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$ et les effets neurologiques, mais elles laissent entendre l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$ et les effets neurologiques.

Les nombreuses données probantes démontrent qu'au vu des niveaux actuels d'exposition à l'air ambiant, les Canadiens sont à risque de subir les effets néfastes sur la santé suite à l'exposition aux $PM_{2,5}$, notamment une mortalité prématurée et des effets cardiovasculaires et respiratoires nécessitant des visites à l'hôpital. Dans l'ensemble, la base de données sur les effets néfastes des $PM_{2,5}$ sur la santé est vaste et se compose de diverses études humaines et toxicologiques de grande qualité qui présentent des résultats fiables, constants, biologiquement plausibles et cohérents dans de nombreux organes et systèmes. Cela permet de conclure avec un niveau de confiance élevé que l'exposition aux $PM_{2,5}$ entraîne divers effets néfastes sur la santé.

TABLEAU 8.1 : Conclusions antérieures et actualisées sur le lien de causalité entre les effets sur la santé et l'exposition à court et à long terme aux concentrations ambiantes de $PM_{2,5}$.

Health outcome	$PM_{2,5}$ exposure duration	Causality relationship conclusion of the CSSA	Causality relationship updated conclusion
Mortalité toutes causes confondues	Court terme	Lien de causalité	Lien de causalité
	Long terme	Lien de causalité	Lien de causalité
Effets cardiovasculaires	Court terme	Mortalité : lien de causalité Morbidité : lien de causalité	Mortalité : lien de causalité Morbidité : lien de causalité
	Long terme	Mortalité : lien de causalité Morbidité : suggestion d'un lien de causalité	Mortalité : lien de causalité Morbidité : lien de causalité probable*
Effets respiratoires	Court terme	Mortalité : lien de causalité Morbidité : lien de causalité	Mortalité : lien de causalité Morbidité : lien de causalité
	Long terme	Mortalité : données insuffisantes Morbidité : suggestion d'un lien de causalité	Mortalité : suggestion d'un lien de causalité* Morbidité : lien de causalité probable*
Effets cancérogène	Long terme	Mortalité par cancer du poumon : lien de causalité probable	Morbidité et mortalité liées au cancer du poumon : lien de causalité probable
Effets neurologiques	Court terme	Aucune conclusion n'a été tirée	Données insuffisantes*
	Long terme	Aucune conclusion n'a été tirée	Suggestion d'un lien de causalité*
Effets sur la reproduction et le développement	Long terme	Résultat combiné : suggestion d'un lien de causalité	Reproduction : données insuffisantes* Développement : suggestion d'un lien de causalité

* Représente un changement dans la conclusion sur le lien de causalité de l'ESCS (Évaluation scientifique canadienne du smog) (Santé Canada, 2013).

Autres considérations

Les $PM_{2,5}$ agissent par le biais de mécanismes de toxicité non spécifiques, notamment la génération d'un stress oxydatif et d'une inflammation dans de nombreux tissus, augmentant ainsi le risque d'effets néfastes sur la santé de la population générale.

Certains sous-groupes de la population, comme ceux qui présentent des problèmes de santé préexistants (p. ex. les maladies cardiovasculaires et l'obésité) et les enfants, présentent un risque accru d'effets sur la santé liés aux $PM_{2,5}$.

Malgré les concentrations relativement faibles de $PM_{2,5}$ observées au Canada, des données ont nouveau confirmé la forme de la courbe concentration-effet sans seuil et linéaire qui caractérise les relations entre les $PM_{2,5}$ et la mortalité. Dans certaines études épidémiologiques canadiennes, les analyses ont porté sur des concentrations ambiantes annuelles inférieures aux normes canadiennes de qualité de l'air ambiant (NCQAA) établies pour les $PM_{2,5}$, dans la plage allant de 3 à 6 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$, ce qui supporte l'idée qu'il n'existe pas de seuil identifiable entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et divers problèmes de santé à des concentrations proches des concentrations naturelles.

Les études épidémiologiques et toxicologiques publiées depuis l'ESCS ont permis d'obtenir plus de précisions sur les associations entre les composants des $PM_{2,5}$ et les effets néfastes, certains composants (à savoir, le carbone élémentaire, le carbone noir, le SO_4^{2-}, le NO_3^-, et le carbone organique) présentant des associations similaires, avec les effets sur la santé, à celles de la masse des $PM_{2,5}$. Toutefois, aucune conclusion globale sur le rôle précis de chaque composant des $PM_{2,5}$ dans les effets sur la santé ne peut être formulée à l'heure actuelle et les données probantes actuelles continuent d'étayer les normes et standards visant à se concentrer sur la masse de $PM_{2,5}$.

Des incertitudes subsistent quant à l'association entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les effets néfastes sur la reproduction, le développement, le métabolisme et la santé neurologique. Les nouveaux résultats suscitent des inquiétudes, au vu de la gravité de ces effets sur la santé.

CHAPITRE 9 : **RÉFÉRENCES**

Abrahamowicz M, Schopflocher T, Leffondre K, du Berger R, and Krewski D. 2003. Flexible modeling of exposure–response relationship between long-term average levels of particulate air pollution and mortality in the American Cancer Society study. J Toxicol Environ Health A. 66:1625–54.

Adar SD, Sheppard L, Vedal S, Polak JF, Sampson PD, Diez Roux AV, Budoff M, Jacobs DR Jr, Barr RG, Watson K, *et al.* 2013. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: A prospective cohort study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution. PLoS Med. 10(4):e1001430.

Adar SD, Kaufman JD, Diez-Roux AV, Hoffman EA, D'Souza J, Stukovsky KH, Rich SS, Rotter JI, Guo X, Raffel LJ, *et al.* 2015. Air pollution and percent emphysema identified by computed tomography in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Environ Health Perspect. 123(2):144–51.

Agence de la santé publique du Canada. 2017. Les maladies du Coeur au Canada : faits saillants du système canadien de surveillance des maladies chroniques. Gouvernement du Canada, n° HP35-85/2017E-PDF au catalogue. 5 p. www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/heart-disease-fact-sheet/heart-disease-factsheet-fra.pdf

Ailshire JA, Crimmins EM. 2014. Fine particulate matter air pollution and cognitive function among older US adults. Am J Epidemiol. 180(4):359–66.

Akinbami LJ, Lynch CD, Parker JD, Woodruff TJ. 2010. The association between childhood asthma prevalence and monitored air pollutants in metropolitan areas, United States, 2001–2004. Environ Res. 110(3):294–301.

Alhanti BA, Chang HH, Winquist A, Mulholland JA, Darrow LA, Sarnat SE. 2016. Ambient air pollution and emergency department visits for asthma: A multi-city assessment of effect modification by age. J Expo Sci Environ Epidemiol. 26(2):180.

Alman BL, Pfister G, Hao H, Stowell J, Hu X, Liu Y, Strickland MJ. 2016. The association of wildfire smoke with respiratory and cardiovascular emergency department visits in Colorado in 2012: A case crossover study. Environ Health. 15(1):64.

Ashley-Martin J, Lavigne E, Arbuckle TE, Johnson M, Hystad P, Crouse DL, Marshall JS, Dodds L. 2016. Air pollution during pregnancy and cord blood immune system biomarkers. J Occup Environ Med. 58(10):979–86.

Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. 2014. Epidemiological time series studies of $PM_{2.5}$ and daily mortality and hospital admissions: A systematic review and meta-analysis. Thorax. 69(7):660–5.

Baja ES, Schwartz JD, Wellenius GA, Coull BA, Zanobetti A, Vokonas PS, Suh HH. 2010. Traffic-related air pollution and QT interval: Modification by diabetes, obesity, and oxidative stress gene polymorphisms in the Normative Aging Study. Environ Health Perspect. 118(6):840–6.

Balasubramanian P, Sirivelu MP, Weiss KA, Wagner JG, Harkema JR, Morishita M, Mohankumar P, MohanKumar SM. 2013. Differential effects of inhalation exposure to $PM_{2.5}$ on hypothalamic monoamines and corticotrophin releasing hormone in lean and obese rats. Neurotoxicology. 36:106–11.

Balmes JR, Cisternas M, Quinlan PJ, Trupin L, Lurmann FW, Katz PP, Blanc PD. 2014. Annual average ambient particulate matter exposure estimates, measured home particulate matter, and hair nicotine are associated with respiratory outcomes in adults with asthma. Environ Res. 129:1–10.

Bateson TF, Coull BA, Hubbell B, *et al.* 2007. Panel discussion review: session three—issues involved in interpretation of epidemiologic analyses--statistical modeling. J Expo Sci Environ Epidemiol. 17 Suppl 2:S90–96.

Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. 2013. Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. Environ Health Perspect. 121(3):380–6.

Behbod B, Urch B, Speck M, Scott JA, Liu L, Poon R, Coull B, Schwartz J, Koutrakis P, Silverman F, *et al.* 2013. Endotoxin in concentrated coarse and fine ambient particles induces acute systemic inflammation in controlled human exposures. Occup Environ Med. 70(11):761–7.

Bell ML, Ebisu K, Peng RD, Walker J, Samet JM, Zeger SL, Dominici F. 2008. Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999–2005. Am J Epidemiol. 168(11):1301–10.

Bell ML, Belanger K, Ebisu K, Gent JF, Lee HJ, Koutrakis P, Leaderer BP. 2010. Prenatal exposure to fine particulate matter and birth weight: Variations by particulate constituents and sources. Epidemiology. 21(6):884–91.

Bell ML, Ebisu K, Leaderer BP, Gent JF, Lee HJ, Koutrakis P, Wang Y, Dominici F, Peng RD. 2014 Associations of $PM_{2.5}$ constituents and sources with hospital admissions: Analysis of four counties in Connecticut and Massachusetts (USA) for persons ≥ 65 years of age. Environ Health Perspect. 122(2):138–44.

Bell ML, Son JY, Peng RD, Wang Y, Dominici F. 2015. Ambient $PM_{2.5}$ and risk of hospital admissions: Do risks differ for men and women? Epidemiology. 26(4):575–9.

Berhane K, Chang C, McConnell R, Gauderman WJ, Avol E, Rapapport E, Urman R, Lurmann F, Gilliland F. 2016. Association of changes in air quality with bronchitic symptoms in children in California, 1993–2012. JAMA. 315(14):1491–501.

Bind MA, Peters A, Koutrakis P, Coull B, Vokonas P, Schwartz J. 2016. Quantile regression analysis of the distributional effects of air pollution on blood pressure, heart rate variability, blood lipids, and biomarkers of inflammation in elderly American men: The Normative Aging Study. Environ Health Perspect. 124(8):1189–98.

Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, Matheson M, Dharmage SC. 2015. The influence of childhood traffic related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: A systematic review and a meta analysis of birth cohort studies. Allergy. 70(3):245–56.

Bravo MA, Ebisu K, Dominici F, Wang Y, Peng RD, Bell ML. 2017. Airborne fine particles and risk of hospital admissions for understudied populations: Effects by urbanicity and short-term cumulative exposures in 708 U.S. counties. Environ Health Perspect. 125(4):594–601.

Breton CV, Wang X, Mack WJ, Berhane K, Lopez M, Islam TS, Feng M, Lurmann F, McConnell R, Hodis HN, *et al.* 2012. Childhood air pollutant exposure and carotid artery intima-media thickness in young adults. Circulation. 126(13):1614–20.

Breton CV, Mack WJ, Yao J, Berhane K, Amadeus M, Lurmann F, Gilliland F, McConnell R, Hodis HN, Kunzli N, *et al.* 2016a. Prenatal air pollution exposure and early cardiovascular phenotypes in young adults. PLoS One. 11(3):e0150825.

Breton CV, Yao J, Millstein J, Gao L, Siegmund KD, Mack W, Whitfield-Maxwell L, Lurmann F, Hodis H, Avol E, *et al.* 2016b. Prenatal air pollution exposures, DNA methyl transferase genotypes, and associations with newborn LINE1 and alu methylation and childhood blood pressure and carotid intima-media thickness in the Children's Health Study. Environ Health Perspect. 124(12):1905–12.

Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. 2002. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. Circulation. 105(13):1534–6.

Brook RD, Urch B, Dvonch JT, Bard RL, Speck M, Keeler G, Morishita M, Marsik FJ, Kamal AS, Kaciroti N, *et al.* 2009. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans. Hypertension. 54(3):659–67.

Brook RD, Rajagopalan S, Pope III CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA. 2010. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 121(21):2331–78.

Brook RD, Xu X, Bard RL, Dvonch JT, Morishita M, Kaciroti N, Sun Q, Harkema J, Rajagopalan S. 2013a. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. Sci Total Environ. 448:66–71.

Brook RD, Cakmak S, Turner MC, Brook JR, Crouse DL, Peters PA, Van Donkelaar A, Villeneuve PJ, Brion O, Jerrett M. 2013b. Long-term fine particulate matter exposure and mortality from diabetes in Canada. Diabetes Care. 36(10):3313–20.

Burnett RT, Goldberg MS. 2003. Size-fractionated particulate mass and daily mortality in eight Canadian cities. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute.

Burnett RT, Stieb D, Brook JR, Cakmak S, Dales R, Raizenne M, Vincent R, Dann T. 2004. Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. Arch Environ Health. 59(5):228–36.

Bush E et Lemmen DS, éditeurs. 2019. Rapport sur le climat changeant du Canada; gouvernement du Canada, Ottawa, ON, n° de catalogue En4-368/2019E-PDF. 444 pp. https://changingclimate.ca/site/assets/uploads/sites/2/2020/06/RCCC_FULLREPORT-FR-FINAL.pdf

Cai X, Li Z, Scott EM, Li X, Tang M. 2016. Short-term effects of atmospheric particulate matter on myocardial infarction: A cumulative meta-analysis. Environ Sci Pollut Res. 23(7):6139–48.

Cakmak S, Kauri L, Shutt R, Liu L, Green MS, Mulholland M, Stieb D, Dales R. 2014a. The association between ambient air quality and cardiac rate and rhythm in ambulatory subjects. Environ Int. 73:365–71.

Cakmak S, Dales R, Kauri LM, Mahmud M, Van Ryswyk K, Vanos J, Liu L, Kumarathasan P, Thomson E, Vincent R. 2014b. Metal composition of fine particulate air pollution and acute changes in cardiorespiratory physiology. Environ Pollut. 189:208–14.

Cakmak S, Hebbern C, Vanos J, Crouse DL, Burnett R. 2016. Ozone exposure and cardiovascular-related mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CANCHEC) by spatial synoptic classification zone. Environ Pollut. 214:589–99.

Conseil canadien des ministres de l'Environnement (CCME). 2014. Système de gestion de la qualité de l'air. https://ccme.ca/en/resources/aqms

Carlsten C, Dybuncio A, Becker A, Chan-Yeung M, Brauer M. 2011. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. Occup Environ Med. 68(4):291–5.

Casanova R, Wang X, Reyes J, Akita Y, Serre ML, Vizuete W, Chui HC, Driscoll I, Resnick SM, Espeland MA. 2016. A voxel-based morphometry study reveals local brain structural alterations associated with ambient fine particles in older women. Front Hum Neurosci. 10:495.

Chang X, Zhou L, Tang M, Wang B. 2015. Association of fine particles with respiratory disease mortality: A meta-analysis. Arch Environ Occup Health. 70(2):98–101.

Chen H. 2008. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. Rev Environ Health. 23(4):243–98.

Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, van Donkelaar A, Jerrett M, Martin RV, Brook JR, *et al.* 2013. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada. Environ Health Perspect. 121(7):804–10.

Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, van Donkelaar A, Jerrett M, Martin RV, Kopp A, *et al.* 2014. Spatial association between ambient fine particulate matter and incident hypertension. Circulation. 129(5):562–9.

Chen H, Burnett RT, Copes R, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, van Donkelaar A, Jerrett M, Martin RV, *et al.* 2016. Ambient fine particulate matter and mortality among survivors of myocardial infarction: Population-based cohort study. Environ Health Perspect. 124(9):1421–8.

Chen J, Wang X, Wellenius GA, Serre ML, Driscoll I, Casanova R, McArdle JJ, Manson JE, Chui HC, Espeland MA. 2015. Ambient air pollution and neurotoxicity on brain structure: Evidence from Women's Health Initiative Memory Study. Ann Neurol. 78(3):466–76.

Chen LC, Lippmann M. 2013. NPACT Study 1. Subchronic inhalation exposure of mice to concentrated ambient $PM_{2.5}$ from 5 airsheds. National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: Integrated Epidemiologic and Toxicologic Studies of Particulate Matter Components. 15–54.

Chen Y, Yang Q, Krewski D, Burnett RT, Shi Y, McGrail KM. 2005. The effect of coarse ambient particulate matter on first, second, and overall hospital admissions for respiratory disease among the elderly. Inhal Toxicol. 17(12):649–55.

Chen Z, Salam MT, Toledo-Corral C, Watanabe RM, Xiang AH, Buchanan TA, Habre R, Bastain TM, Lurmann F, Wilson JP, *et al.* 2016. Ambient air pollutants have adverse effects on insulin and glucose homeostasis in Mexican Americans. Diabetes Care. 39(4):547–54.

Chung Y, Dominici F, Wang Y, Coull BA, Bell ML. 2015. Associations between long-term exposure to chemical constituents of fine particulate matter (PM2.5) and mortality in medicare enrollees in the eastern United States. Environ Health Perspect. 123(5):467–74.

Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Mieke K, Cornel L, Lillian T, Michael B. 2010. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. Environ Health Perspect. 118(2):284–90.

Clougherty JE, Rossi CA, Lawrence J, Long MS, Diaz EA, Lim RH, McEwen B, Koutrakis P, Godleski JJ. 2010. Chronic social stress and susceptibility to concentrated ambient fine particles in rats. Environ Health Perspect. 118(6):769–75.

Coogan PF, White LF, Yu J, Burnett RT, Seto E, Brook RD, Palmer JR, Rosenberg L, Jerrett M. 2016. $PM_{2.5}$ and diabetes and hypertension incidence in the Black Women's Health Study. Epidemiology. 27(2):202–10.

Crouse DL, Peters PA, Hystad P, Brook JR, van Donkelaar A, Martin RV, Villeneuve PJ, Jerrett M, Goldberg MS, Pope III CA, *et al.* 2015. Ambient $PM_{2.5}$, O_3, and NO_2 exposures and associations with mortality over 16 years of follow-up in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). Environ Health Perspect. 123(11):1180–6.

Crouse DL, Peters PA, van Donkelaar A, Goldberg MS, Villeneuve PJ, Brion O, Khan S, Atari DO, Jerrett M, Pope III CA, *et al.* 2012. Risk of nonaccidental and cardiovascular mortality in relation to long-term exposure to low concentrations of fine particulate matter: A Canadian national-level cohort study. Environ Health Perspect. 120(5):708–14.

Crouse DL, Philip S, Van Donkelaar A, Martin RV, Jessiman B, Peters PA, Weichenthal S, Brook JR, Hubbell B, Burnett RT. 2016. A new method to jointly estimate the mortality risk of long-term exposure to fine particulate matter and its components. Sci Rep. 6:18916.

Dai L, Zanobetti A, Koutrakis P, Schwartz JD. 2014. Associations of fine particulate matter species with mortality in the United States: A multicity time-series analysis. Environ Health Perspect. 122(8):837–42.

Dai L, Bind MA, Koutrakis P, Coull BA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz JD. 2016. Fine particles, genetic pathways, and markers of inflammation and endothelial dysfunction: Analysis on particulate species and sources. J Expo Sci Environ Epidemiol. 26(4):415–21.

Dales R, Kauri LM, Cakmak S, Mahmud M, Weichenthal SA, Van Ryswyk K, Kumarathasan P, Thomson E, Vincent R, Broad G, *et al.* 2013. Acute changes in lung function associated with proximity to a steel plant: A randomized study. Environ Int. 55:15–9.

Dales RE, Cakmak S. 2016. Does mental health status influence susceptibility to the physiologic effects of air pollution? A population based study of Canadian children. PLoS One. 11(12):e0168931.

DeFranco E, Hall E, Hossain M, Chen A, Haynes EN, Jones D, Ren S, Lu L, Muglia L. 2015. Air pollution and stillbirth risk: Exposure to airborne particulate matter during pregnancy is associated with fetal death. PLoS One. 10(3):e0120594.

Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Polidori A, Arhami M, Gillen DL, Kleinman MT, Vaziri ND, Longhurst J, Zaldivar F, *et al.* 2008. Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. Environ Health Perspect. 116(7):898–906.

Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Gillen DL, Polidori A, Arhami M, Kleinman MT, Vaziri ND, Longhurst J, Sioutas C. 2009. Air pollution exposures and circulating biomarkers of effect in a susceptible population: Clues to potential causal component mixtures and mechanisms. Environ Health Perspect. 117(8):1232–8.

Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Gillen DL, Schauer JJ, Shafer MM. 2013. Airway inflammation and oxidative potential of air pollutant particles in a pediatric asthma panel. J Expo Sci Environ Epidemiol. 23(5):466–73.

Dockery DW, Pope III CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. 1993. An association between air pollution and mortality in six US cities. N Engl J Med. 329(24):1753–9.

Dorans KS, Wilker EH, Li W, Rice MB, Ljungman PL, Schwartz J, Coull BA, Kloog I, Koutrakis P, D'Agostino Sr RB. 2016. Residential proximity to major roads, exposure to fine particulate matter, and coronary artery calcium: The Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 36(8):1679–85.

Eckel SP, Cockburn M, Shu YH, Deng H, Lurmann FW, Liu L, Gilliland FD. 2016. Air pollution affects lung cancer survival. Thorax. 71(10):891–8.

Eftim SE, Samet JM, Janes H, McDermott A, Dominici F. 2008. Fine particulate matter and mortality: A comparison of the six cities and American Cancer Society cohorts with a Medicare cohort. Epidemiology. 19(2):209–16.

Enstrom JE. 2005. Fine particulate air pollution and total mortality among elderly Californians, 1973–2002. Inhal Toxicol. 17(14):803–16.

Evans KA, Halterman JS, Hopke PK, Fagnano M, Rich DQ. 2014. Increased ultrafine particles and carbon monoxide concentrations are associated with asthma exacerbation among urban children. Environ Res. 129:11–9.

Faiz AS, Rhoads GG, Demissie K, Kruse L, Lin Y, Rich DQ. 2012. Ambient air pollution and the risk of stillbirth. Am J Epidemiol. 176(4):308–16.

Fakhri AA, Ilic LM, Wellenius GA, Urch B, Silverman F, Gold DR, Mittleman MA. 2009. Autonomic effects of controlled fine particulate exposure in young healthy adults: Effect modification by ozone. Environ Health Perspect. 117(8):1287–92.

Fan J, Li S, Fan C, Bai Z, Yang K. 2016. The impact of $PM_{2.5}$ on asthma emergency department visits: A systematic review and meta-analysis. Environ Sci Pollut Res. 23(1):843–50.

Farraj AK, Walsh L, Haykal-Coates N, Malik F, McGee J, Winsett D, Duvall R, Kovalcik K, Cascio WE, Higuchi M. 2015. Cardiac effects of seasonal ambient particulate matter and ozone co-exposure in rats. Part Fibre Toxicol. 12(1):1.

Franklin M, Koutrakis P, Schwartz P. 2008. The role of particle composition on the association between $PM_{2.5}$ and mortality. Epidemiology. 19(5):680–9.

Franklin M, Zeka A, Schwartz J. 2007. Association between $PM_{2.5}$ and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. J Expo Sci Environ Epidemiol. 17(3):279.

Fung KY, Khan S, Krewski D, Chen Y. 2006. Association between air pollution and multiple respiratory hospitalizations among the elderly in Vancouver, Canada. Inhal Toxicol. 18(13):1005–11.

Gan WQ, Allen RW, Brauer M, Davies HW, Mancini GB, Lear SA. 2014. Long-term exposure to traffic-related air pollution and progression of carotid artery atherosclerosis: A prospective cohort study. BMJ Open. 4(4):e004743.

Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. 2013. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. Am J Respir Crit Care Med. 187(7):721–7.

Gan WQ, Koehoorn M, Davies HW, Demers PA, Tamburic L, Brauer M. 2011. Long-term exposure to traffic-related air pollution and the risk of coronary heart disease hospitalization and mortality. Environ Health Perspect. 119(4):501.

Gatto NM, Henderson VW, Hodis HN, John JAS, Lurmann F, Chen J, Mack WJ. 2014. Components of air pollution and cognitive function in middle-aged and older adults in Los Angeles. Neurotoxicology. 40:1–7.

Gharibvand L, Shavlik D, Ghamsary M, Beeson WL, Soret S, Knutsen R, Knutsen SF. 2017. The association between ambient fine particulate air pollution and lung cancer incidence: Results from the AHSMOG-2 study. Environ Health Perspect. 125(3):378–84.

Girguis MS, Strickland MJ, Hu X, Liu Y, Bartell SM, Vieira VM. 2016. Maternal exposure to traffic-related air pollution and birth defects in Massachusetts. Environ Res. 146:1–9.

Goettems-Fiorin PB, Grochanke BS, Baldissera FG, dos Santos AB, de Bittencourt, Paulo Ivo Homem, Ludwig MS, Rhoden CR, Heck TG. 2016. Fine particulate matter potentiates type 2 diabetes development in high-fat diet-treated mice: Stress response and extracellular to intracellular HSP70 ratio analysis. J Physiol Biochem. 72(4):643–56.

Goldberg MS, Burnett RT, Yale J, Valois M, Brook JR. 2006. Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. Environ Res. 100(2):255–67.

Gong J, Henry, Linn WS, Sioutas C, Terrell SL, Clark KW, Anderson KR, Terrell LL. 2003. Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient fine particles in Los Angeles. Inhal Toxicol. 15(4):305–25.

Gordon T, Lippmann M, Nádas A, Hickey C. 2013. NPACT study 2. Vitro and in vivo toxicity of exposure to coarse, fine, and ultrafine PM from five airsheds. In National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. p. 55–94.

Gouvernement du Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. www.canada.ca/fr/environnement-changement-climatique/services/registre-environnemental-loi-canadienne-protection/documents-connexes.html. [modifié le 9 février 2022, accédé le 9 février 2022].

Gray SC, Edwards SE, Schultz BD, Miranda ML. 2014. Assessing the impact of race, social factors and air pollution on birth outcomes: A population-based study. Environ Health. 13(1):4.

Green R, Sarovar V, Malig B, Basu R. 2015. Association of stillbirth with ambient air pollution in a California cohort study. Am J Epidemiol. 181(11):874–82.

Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, Altman DG. 2016. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: A guide to misinterpretations. Eur J Epidemiol. 31(4):337–50.

Ha S, Hu H, Roussos-Ross D, Haidong K, Roth J, Xu X. 2014. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. Environ Res. 134:198–204.

Haberzettl P, O'Toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. 2016a. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress. Environ Health Perspect. 124(12):1830–9.

Haley VB, Talbot TO, Felton HD. 2009. Surveillance of the short-term impact of fine particle air pollution on cardiovascular disease hospitalizations in New York State. Environ Health. 8(1):42.

Hammoud A, Carrell DT, Gibson M, Sanderson M, Parker-Jones K, Peterson CM. 2010. Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake City. Fertil Steril. 93(6):1875–9.

Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, Vineis P, Forastiere F, Saldiva P, Yorifuji T, *et al*. 2014. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 122(9):906–11.

Hansen C, Luben TJ, Sacks JD, Olshan A, Jeffay S, Strader L, Perreault SD. 2010. The effect of ambient air pollution on sperm quality. Environ Health Perspect. 118(2):203–9.

Hao Y, Strosnider H, Balluz L, Qualters JR. 2016. Geographic variation in the association between ambient fine particulate matter ($PM_{2.5}$) and term low birth weight in the United States. Environ Health Perspect. 124(2):250–5.

Harkema JR, Wagner JG, Kaminski NE, Morishita M, Keeler GJ, McDonald JD, Barrett EG, HEI Health Review Committee. 2009. Effects of concentrated ambient particles and diesel engine exhaust on allergic airway disease in brown Norway rats. Res Rep Health Eff Inst. (145)(145):5–55.

Harris MH, Gold DR, Rifas-Shiman SL, Melly SJ, Zanobetti A, Coull BA, Schwartz JD, Gryparis A, Kloog I, Koutrakis P. 2016. Prenatal and childhood traffic-related air pollution exposure and childhood executive function and behavior. Neurotoxicol Teratol. 57:60–70.

Hart JE, Garshick E, Dockery DW, Smith TJ, Ryan L, Laden F. 2011. Long-term ambient multipollutant exposures and mortality. Am J Respir Crit Care Med. 183(1):73–8.

Hart JE, Bertrand KA, DuPre N, James P, Vieira VM, Tamimi RM, Laden F. 2016. Long-term particulate matter exposures during adulthood and risk of breast cancer incidence in the Nurses' Health Study II prospective cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 25(8):1274–6.

Hart JE, Liao X, Hong B, Puett RC, Yanosky JD, Suh H, Kioumourtzoglou M, Spiegelman D, Laden F. 2015. The association of long-term exposure to $PM_{2.5}$ on all-cause mortality in the Nurses' Health Study and the impact of measurement-error correction. Environ Health. 14(1):38.

Hartiala J, Breton CV, Tang WH, Lurmann F, Hazen SL, Gilliland FD, Allayee H. 2016. Ambient air pollution is associated with the severity of coronary atherosclerosis and incident myocardial infarction in patients undergoing elective cardiac evaluation. J Am Heart Assoc. 5(8):e.003947.

Hazucha MJ, Bromberg PA, Lay JC, Bennett W, Zeman K, Alexis NE, Kehrl H, Rappold AG, Cascio WE, Devlin RB. 2013. Pulmonary responses in current smokers and ex-smokers following a two hour exposure at rest to clean air and fine ambient air particles. Part Fibre Toxicol. 10(1):58.

Heck JE, Wu J, Lombardi C, Qiu J, Meyers TJ, Wilhelm M, Cockburn M, Ritz B. 2013. Childhood cancer and traffic-related air pollution exposure in pregnancy and early life. Environ Health Perspect. 121(11–12):1385–91.

Heidenfelder BL, Reif DM, Harkema JR, Cohen Hubal EA, Hudgens EE, Bramble LA, Wagner JG, Morishita M, Keeler GJ, Edwards SW. 2009. Comparative microarray analysis and pulmonary changes in brown Norway rats exposed to ovalbumin and concentrated air particulates. Toxicol Sci. 108(1):207–21.

Hemmingsen JG, Rissler J, Lykkesfeldt J, Sallsten G, Kristiansen J, Møller P, Loft S. 2015. Controlled exposure to particulate matter from urban street air is associated with decreased vasodilation and heart rate variability in overweight and older adults. Part Fibre Toxicol. 12(1):6.

Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, Kaufman JD. 2013. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: A review. Environ Health. 12(1):43.

Hoek G. 2017. Methods for assessing long-term exposures to outdoor air pollutants. Curr Environ Health Rep. 4(4):450–62.

Hoffmann B, Luttmann-Gibson H, Cohen A, Zanobetti A, de Souza C, Foley C, Suh HH, Coull BA, Schwartz J, Mittleman M, *et al.* 2012. Opposing effects of particle pollution, ozone, and ambient temperature on arterial blood pressure. Environ Health Perspect. 120(2):241–6.

Holloman CH, Bortnick SM, Morara M, Strauss WJ, Calder CA. 2004. A Bayesian hierarchical approach for relating $PM_{2.5}$ exposure to cardiovascular mortality in North Carolina. Environ Health Perspect. 112(13):1282–8.

Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part I. Their expression and role in atherogenesis. 2003. Intern Med J. 33(8):380–6.

Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part II. Their association with conventional and emerging risk factors, acute coronary events and cardiovascular risk prediction. 2003. Intern Med J. 33(9–10):450–62.

Hsu W, Hwang S, Kinney PL, Lin S. 2017 (accessible en ligne en 2016). Seasonal and temperature modifications of the association between fine particulate air pollution and cardiovascular hospitalization in New York State. Sci Total Environ. 578:626–32.

Hu H, Dailey AB, Kan H, Xu X. 2013. The effect of atmospheric particulate matter on survival of breast cancer among US females. Breast Cancer Res Treat. 139(1):217–26.

Hu H, Ha S, Henderson BH, Warner TD, Roth J, Kan H, Xu X. 2015. Association of atmospheric particulate matter and ozone with gestational diabetes mellitus. Environ Health Perspect. 123(9):853–9.

Huang YT, Rappold AG, Graff DW, Ghio AJ, Devlin RB. 2012. Synergistic effects of exposure to concentrated ambient fine pollution particles and nitrogen dioxide in humans. Inhal Toxicol. 24(12):790–7.

Huynh M, Woodruff TJ, Parker JD, Schoendorf KC. 2006. Relationships between air pollution and preterm birth in California. Paediatr Perinat Epidemiol. 20(6):454–61.

Hyder A, Lee HJ, Ebisu K, Koutrakis P, Belanger K, Bell ML. 2014. $PM_{2.5}$ exposure and birth outcomes: Use of satellite- and monitor-based data. Epidemiology. 25(1):58–67.

Hystad P, Demers PA, Johnson KC, Carpiano RM, Brauer M. 2013. Long-term residential exposure to air pollution and lung cancer risk. Epidemiology. 24(5):762–72.

International Agency for Research on Cancer (IARC). 2016. Outdoor air pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 109. https://publications.iarc.fr/538

Institute for Health Metrics and Evaluation (IMME). 2021. GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2015. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare [accédé le 3 février 2021].

Jerrett M, Burnett RT, Beckerman BS, Turner MC, Krewski D, Thurston G, Martin RV, van Donkelaar A, Hughes E, Shi Y. 2013. Spatial analysis of air pollution and mortality in California. Am J Respir Crit Care Med. 188(5):593–9.

Jerrett M, Burnett RT, Ma R, Pope III CA, Krewski D, Newbold KB, Thurston G, Shi Y, Finkelstein N, Calle EE. 2005. Spatial analysis of air pollution and mortality in Los Angeles. Epidemiology. 16(6):727–36.

Jerrett M, Burnett RT, Pope III CA, Ito K, Thurston G, Krewski D, Shi Y, Calle E, Thun M. 2009. Long-term ozone exposure and mortality. N Engl J Med. 360(11):1085–95.

Jones RR, Hogrefe C, Fitzgerald EF, Hwang S, Özkaynak H, Garcia VC, Lin S. 2015. Respiratory hospitalizations in association with fine PM and its components in New York State. J Air Waste Manage Assoc. 65(5):559–69.

Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Shah Z, Deiuliis JA, Xu X, Kherada N, Brook RD, Reddy KM, Padture NP. 2011. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. Circ Res. 108(6):716–26.

Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL, Daviglus ML, Roux AVD, Gassett AJ, Jacobs DR Jr. 2016. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): A longitudinal cohort study. The Lancet. 388(10045):696–704.

Kim S, Sheppard L, Kaufman JD, Bergen S, Szpiro AA, Larson TV, Adar SD, Diez Roux AV, Polak JF, Vedal S. 2014. Individual-level concentrations of fine particulate matter chemical components and subclinical atherosclerosis: A cross-sectional analysis based on 2 advanced exposure prediction models in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 180(7):718–28.

Kioumourtzoglou MA, Schwartz J, James P, Dominici F, Zanobetti A. 2016a. $PM_{2.5}$ and mortality in 207 US cities: Modification by temperature and city characteristics. Epidemiology. 27(2):221–7.

Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG, Melly SJ, Wang Y, Dominici F, Zanobetti A. 2016b. Long-term $PM_{2.5}$ exposure and neurological hospital admissions in the northeastern United States. Environ Health Perspect. 124(1):23–9.

Klemm R and Mason. 2003. Replication of reanalyses of Harvard Six-City Mortality study. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Health Effects Institute. Special Report.

Klemm R, Lipfert F, Wyzga R, Gust C. 2004. Daily mortality and air pollution in Atlanta: Two years of data from ARIES. Inhal Toxicol. 16 Suppl 1:131–41.

Kloog I, Melly SJ, Ridgway WL, Coull BA, Schwartz J. 2012. Using new satellite based exposure methods to study the association between pregnancy $PM_{2.5}$ exposure, premature birth and birth weight in Massachusetts. Environ Health. 11(1):40.

Kloog I, Nordio F, Zanobetti A, Coull BA, Koutrakis P, Schwartz JD. 2014. Short term effects of particle exposure on hospital admissions in the mid-Atlantic states: A population estimate. PloS One. 9(2):e88578.

Kloog I, Ridgway B, Koutrakis P, Coull BA, Schwartz JD. 2013. Long- and short-term exposure to $PM_{2.5}$ and mortality: Using novel exposure models. Epidemiology. 24(4):555–61.

Kloog I, Zanobetti A, Nordio F, Coull BA, Baccarelli AA, Schwartz J. 2015. Effects of airborne fine particles ($PM_{2.5}$) on deep vein thrombosis admissions in the northeastern United States. J Thromb Haemost. 13(5):768–74.

Kloog I. 2016. Fine particulate matter ($PM_{2.5}$) association with peripheral artery disease admissions in northeastern United States. Int J Environ Health Res. 26(5–6):572–7.

Krall JR, Anderson GB, Dominici F, Bell ML, Peng RD. 2013. Short-term exposure to particulate matter constituents and mortality in a national study of U.S. urban communities. Environ Health Perspect. 121(10):1148–53.

Krall JR, Chang HH, Sarnat SE, Peng RD, Waller LA. 2015. Current Methods and Challenges for Epidemiological Studies of the Associations Between Chemical Constituents of Particulate Matter and Health. Curr Environ Health Rep. 2(4):388–398.

Krewski D, Burnett R, Goldberg M, Hoover BK, Siemiatycki J, Jerrett M, Abrahamowicz M, White W. 2003. Overview of the reanalysis of the Harvard Six Cities Study and American Cancer Society Study of particulate air pollution and mortality. J Toxicol Environ Health A. 66(16–19):1507–52.

Krewski D, Burnett R, Jerrett M, Pope III CA, Rainham D, Calle E, Thurston G, Thun M. 2005. Mortality and long-term exposure to ambient air pollution: Ongoing analyses based on the American Cancer Society Cohort. J Toxicol Environ Health A. 68(13–14):1093–109.

Krewski D, Burnett RT, Goldberg MS, Hoover K, Siemiatycki J, Jerrett M, Abrahamowicz M, White W. 2000. Reanalysis oft the Harvard Six Cities Study and the American Cancer Society Study of particulate air pollution and mortality. Boston, MA: Health Effects Institute. Special Report. www.healtheffects.org/publication/reanalysis-harvard-six-cities-study-and-american-cancer-society-study-particulate-air

Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, Ma R, Hughes E, Shi Y, Turner MC, Pope III CA, Thurston G, Calle EE. 2009. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society Study linking particulate air pollution and mortality. Boston, MA: Health Effects Institute. Research Report 140. www.healtheffects.org/publication/extended-follow-and-spatial-analysis-american-cancer-society-study-linking-particulate

Krishnan RM, Adar SD, Szpiro AA, Jorgensen NW, Van Hee VC, Barr RG, O'Neill MS, Herrington DM, Polak JF, Kaufman JD. 2012. Vascular responses to long-and short-term exposure to fine particulate matter: MESA air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). J Am Coll Cardiol. 60(21):2158–66.

Künzli N, Jerrett M, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Beckermann B, Gilliland F, Medina M, Peters J, Hodis HN, Mack WJ. 2010. Ambient air pollution and the progression of atherosclerosis in adults. PloS One. 5(2):e9096.

Kurhanewicz N, McIntosh-Kastrinsky R, Tong H, Walsh L, Farraj AK, Hazari MS. 2014. Ozone co-exposure modifies cardiac responses to fine and ultrafine ambient particulate matter in mice: Concordance of electrocardiogram and mechanical responses. Part Fibre Toxicol. 11(1):54.

Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW. 2006. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities Study. Am J Respir Crit Care Med. 173(6):667–72.

Lamichhane DK, Leem JH, Lee JY, Kim HC. 2015. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes. Environ Health Toxicol. 30:e2015011.

Lanzinger S, Breitner S, Neas L, Cascio W, Diaz-Sanchez D, Hinderliter A, Peters A, Devlin RB, Schneider A. 2014. The impact of decreases in air temperature and increases in ozone on markers of endothelial function in individuals having type-2 diabetes. Environ Res. 134:331–8.

Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, Escobedo L, Wu J. 2016a. Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk? Environ Int. 92:471–7.

Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, Escobedo L, Wu J. 2016b. A statewide nested case-control study of preterm birth and air pollution by source and composition: California, 2001–2008. Environ Health Perspect. 124(9):1479–86.

Lavigne E, Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Hystad P, Johnson M, Crouse DL, Ettinger AS, Shapiro GD, Fisher M. 2016a. Air pollution exposure during pregnancy and fetal markers of metabolic function: The MIREC study. Am J Epidemiol. 183(9):842–51.

Lavigne E, Yasseen III AS, Stieb DM, Hystad P, Van Donkelaar A, Martin RV, Brook JR, Crouse DL, Burnett RT, Chen H. 2016b. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Differences by maternal comorbidities. Environ Res. 148:457–66.

Lee M, Koutrakis P, Coull B, Kloog I, Schwartz J. 2016. Acute effect of fine particulate matter on mortality in three southeastern states from 2007–2011. J Expo Sci Environ Epidemiol. 26(2):173.

Lee P, Roberts JM, Catov JM, Talbott EO, Ritz B. 2013. First trimester exposure to ambient air pollution, pregnancy complications and adverse birth outcomes in Allegheny county, PA. Matern Child Health J. 17(3):545–55.

Lee P, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Bilonick RA, Stone RA, Sharma RK, Ritz B. 2012. Ambient air pollution exposure and blood pressure changes during pregnancy. Environ Res. 117:46–53.

Lee PC, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Sharma RK, Ritz B. 2011. Particulate air pollution exposure and C-reactive protein during early pregnancy. Epidemiology. 22(4):524–31.

Legro RS, Sauer MV, Mottla GL, Richter KS, Li X, Dodson WC, Liao D. 2010. Effect of air quality on assisted human reproduction. Hum Reprod. 25(5):1317–24.

Lepeule J, Laden F, Dockery D, Schwartz J. 2012. Chronic exposure to fine particles and mortality: An extended follow-up of the Harvard Six Cities Study from 1974 to 2009. Environ Health Perspect. 120(7):965–70.

Levy JI, Diez D, Dou Y, Barr CD, Dominici F. 2012. A meta-analysis and multisite time-series analysis of the differential toxicity of major fine particulate matter constituents. Am J Epidemiol. 175(11):1091–9.

Li MH, Fan LC, Mao B, Yang JW, Choi AMK, Cao WJ, Xu JF. 2016. Short-term exposure to ambient fine particulate matter increases hospitalizations and mortality in COPD: A systematic review and meta-analysis. Chest. 149(2):447–58.

Li W, Wilker EH, Dorans KS, Rice MB, Schwartz J, Coull BA, Koutrakis P, Gold DR, Keaney JF Jr, Lin H, *et al.* 2016. Short-term exposure to air pollution and biomarkers of oxidative stress: The Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 5(5):e002742.

Li X, Hao L, Liu Y, Chen C, Pai VJ, Kang JX. 2017. Protection against fine particle-induced pulmonary and systemic inflammation by omega-3 polyunsaturated fatty acids. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects. 1861(3):577–84.

Liao D, Whitsel EA, Duan Y, Lin HM, Quibrera PM, Smith R, Peuquet DJ, Prineas RJ, Zhang ZM, Anderson G. 2009. Ambient particulate air pollution and ectopy--the environmental epidemiology of arrhythmogenesis in Women's Health Initiative study, 1999–2004. J Toxicol Environ Health A. 72(1):30–8.

Lim H, Kwon HJ, Lim JA, Choi JH, Ha M, Hwang SS, Choi WJ. 2016. Short-term effect of fine particulate matter on children's hospital admissions and emergency department visits for asthma: A systematic review and meta-analysis. J Prev Med Public Health. 49(4):205–19.

Lipfert F, Baty J, Miller J, Wyzga R. 2006. $PM_{2.5}$ constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of US military veterans. Inhal Toxicol. 18(9):645–57.

Lippmann M, Chen LC, Gordon T, Ito K, Thurston GD. 2013. National particle component toxicity (NPACT) initiative: Integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. Res Rep Health Eff Inst. (177):5–13.

Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P, Goldberg D, Hertz A, Jerrett M, Smith DF, Garcia C, Chang ET, Bernstein L. 2011. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California Teachers Study cohort. Am J Respir Crit Care Med. 184(7):828–35.

Lipsett MJ, Tsai FC, Roger L, Woo M, Ostro BD. 2006. Coarse particles and heart rate variability among older adults with coronary artery disease in the Coachella Valley, California. Environ Health Perspect. 114(8):1215–20.

Liu C, Fonken LK, Wang A, Maiseyeu A, Bai Y, Wang T, Maurya S, Ko Y, Periasamy M, Dvonch T. 2014c. Central IKKβ inhibition prevents air pollution mediated peripheral inflammation and exaggeration of type II diabetes. Part Fibre Toxicol. 11(1):53.

Liu C, Xu X, Bai Y, Wang TY, Rao X, Wang A, Sun L, Ying Z, Gushchina L, Maiseyeu A, *et al.* 2014b. Air pollution-mediated susceptibility to inflammation and insulin resistance: Influence of CCR2 pathways in mice. Environ Health Perspect. 122(1):17–26.

Liu L, Kauri LM, Mahmud M, Weichenthal S, Cakmak S, Shutt R, You H, Thomson E, Vincent R, Kumarathasan P, *et al.* 2014a. Exposure to air pollution near a steel plant and effects on cardiovascular physiology: A randomized crossover study. Int J Hyg Environ Health. 217(2–3):279–86.

Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattoni G, Wheeler A, Dales R. 2009. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. Environ Health Perspect. 117(4):668–74.

Liu R, Young MT, Chen JC, Kaufman JD, Chen H. 2016. Ambient air pollution exposures and risk of Parkinson disease. Environ Health Perspect. 124(11):1759–65.

Luttmann-Gibson H, Suh HH, Coull BA, Dockery DW, Sarnat SE, Schwartz J, Stone PH, Gold DR. 2006. Short-term effects of air pollution on heart rate variability in senior adults in Steubenville, Ohio. J Occup Environ Med. 48(8):780–8.

Mahalingaiah S, Hart J, Laden F, Farland L, Hewlett M, Chavarro J, Aschengrau A, Missmer S. 2016. Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. Hum Reprod. 31(3):638–47.

Mahalingaiah S, Hart JE, Laden F, Terry KL, Boynton-Jarrett R, Aschengrau A, Missmer SA. 2014. Air pollution and risk of uterine leiomyomata. Epidemiology. 25(5):682–8.

Maikawa CL, Weichenthal S, Wheeler AJ, Dobbin NA, Smargiassi A, Evans G, Liu L, Goldberg MS, Pollitt KJ. 2016. Particulate oxidative burden as a predictor of exhaled nitric oxide in children with asthma. Environ Health Perspect. 124(10):1616–22.

Malig BJ, Green S, Basu R, Broadwin R. 2013. Coarse particles and respiratory emergency department visits in California. Am J Epidemiol. 178(1):58–69.

Mauad T, Rivero, Dolores Helena Rodriguez Ferreira, de Oliveira RC, de Faria Coimbra Lichtenfels, Ana Julia, Guimarães ET, de Andre PA, Kasahara DI, de Siqueira Bueno, Heloisa Maria, Saldiva PHN. 2008. Chronic exposure to ambient levels of urban particles affects mouse lung development. Am J Respir Crit Care Med. 178(7):721–8.

McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, Gauderman J, Avol E, Kunzli N, Yao L, *et al.* 2010. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. Environ Health Perspect. 118(7):1021–6.

McDonnell WF, Nishino-Ishikawa N, Petersen FF, Chen LH, Abbey DE. 2000. Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM_{10} concentrations in nonsmokers. J Expo Sci Environ Epidemiol. 10(5):427.

McGuinn LA, Ward-Caviness CK, Neas LM, Schneider A, Diaz-Sanchez D, Cascio WE, Kraus WE, Hauser E, Dowdy E, Haynes C. 2016. Association between satellite-based estimates of long-term $PM_{2.5}$ exposure and coronary artery disease. Environ Res. 145:9–17.

McKean-Cowdin R, Calle EE, Peters JM, Henley J, Hannan L, Thurston GD, Thun MJ, Preston-Martin S. 2009. Ambient air pollution and brain cancer mortality. Cancer Causes & Control. 20(9):1645–51.

Mendola P, Wallace M, Hwang BS, Liu D, Robledo C, Männistö T, Sundaram R, Sherman S, Ying Q, Grantz KL. 2016b. Preterm birth and air pollution: Critical windows of exposure for women with asthma. J Allergy Clin Immunol. 138(2):432–440.e5.

Mendola P, Wallace M, Liu D, Robledo C, Männistö T, Grantz KL. 2016a. Air pollution exposure and preeclampsia among US women with and without asthma. Environ Res. 148:248–55.

Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. 2007. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N Engl J Med. 356(5):447–58.

Mills IC, Atkinson RW, Anderson HR, Maynard RL, Strachan DP. 2016. Distinguishing the associations between daily mortality and hospital admissions and nitrogen dioxide from those of particulate matter: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 6(7):e010751.

Mirabelli MC, Golan R, Greenwald R, Raysoni AU, Holguin F, Kewada P, Winquist A, Flanders WD, Sarnat JA. 2015. Modification of traffic-related respiratory response by asthma control in a population of car commuters. Epidemiology. 26(4):546–55.

Moolgavkar SH. 2003. Air pollution and daily mortality in two US counties: Season-specific analyses and exposure-response relationships. Inhal Toxicol. 15(9):877–907.

Mordukhovich I, Coull B, Kloog I, Koutrakis P, Vokonas P, Schwartz J. 2015. Exposure to sub-chronic and long-term particulate air pollution and heart rate variability in an elderly cohort: The Normative Aging Study. Environ Health. 14(1):87.

Mordukhovich I, Kloog I, Coull B, Koutrakis P, Vokonas P, Schwartz J. 2016. Association between particulate air pollution and QT interval duration in an elderly cohort. Epidemiology. 27(2):284–90.

Morello-Frosch R, Jesdale BM, Sadd JL, Pastor M. 2010. Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. Environ Health. 9(1):44.

Mostofsky E, Schwartz J, Coull BA, *et al.* 2012. Modeling the association between particle constituents of air pollution and health outcomes. Am J Epidemiol. 176(4):317–326.

Neupane B, Jerrett M, Burnett RT, Marrie T, Arain A, 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(1):47–53.

Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA, Oh SS, Thakur N, Nguyen EA, Thyne S, Farber HJ, Serebrisky D, Kumar R. 2013. Early-life air pollution and asthma risk in minority children. the GALA II and SAGE II studies. Am J Respir Crit Care Med. 188(3):309–18.

O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, Kattan M, Mitchell H, Crain EF, Evans III R, Gruchalla R, Morgan W, Stout J. 2008. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. J Allergy Clin Immunol. 121(5):1133–1139.e1.

O'Neal WT, Soliman EZ, Efird JT, Howard VJ, Howard G, McClure LA. 2017a. Fine particulate air pollution and premature ventricular contractions: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Environ Res. 154:115–9.

O'Neal WT, Soliman EZ, Efird JT, Judd SE, Howard VJ, Howard G, McClure LA. 2017b. Fine particulate air pollution and premature atrial contractions: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study. J Expo Sci Environ Epidemiol. 27(3):271–5.

O'Neill MS, Veves A, Sarnat JA, Zanobetti A, Gold DR, Economides PA, Horton ES, Schwartz J. 2007. Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: A mechanism for susceptibility. Occup Environ Med. 64(6):373–9.

Oakes M, Baxter L, Long TC. 2014. Evaluating the application of multipollutant exposure metrics in air pollution health studies. Environ Int. 69:90–9.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). 2016. Global Urban Ambient Air Pollution Database, World Health Organization: www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en

Organisation mondiale de la Santé (OMS). 2006. Valeurs guides pour la qualité de l'air. Version actualisée à l'échelle mondiale de 2005. Matières particulaires, ozone, dioxyde d'azote et dioxyde de soufre. Organisation mondiale de la Santé. www.euro.who.int/fr/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/air-quality-guidelines.-global-update-2005.-particulate-matter,-ozone,-nitrogen-dioxide-and-sulfur-dioxide

Organisation mondiale de la Santé (OMS). 2013. Review of evidence on health aspects of air pollution–REVIHAAP project: Final technical report. Centre européen de l'environnement et de la santé de l'OMS. Organisation mondiale de la Santé. www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report

Organisation mondiale de la Santé (OMS). 2021. The global health observatory–Concentrations of fine particulate matter (PM2.5). [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; c2021 [cité en juillet 2021]. Accessible à partir de la page : www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/concentrations-of-fine-particulate-matter-(pm2-5)

Ostro B, Broadwin R, Green S, Feng WY, Lipsett M. 2006. Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: Results from CALFINE. Environ Health Perspect. 114(1):29–33.

Ostro B, Feng WY, Broadwin R, Green S, Lipsett M. 2007. The effects of components of fine particulate air pollution on mortality in California: results from CALFINE. Environ Health Perspect. 115(1):13–9.

Ostro B, Hu J, Goldberg D, Reynolds P, Hertz A, Bernstein L, Kleeman MJ. 2015. Associations of mortality with long-term exposures to fine and ultrafine particles, species and sources: Results from the California Teachers Study cohort. Environ Health Perspect. 123(6):549–56.

Ostro B, Lipsett M, Reynolds P, Goldberg D, Hertz A, Garcia C, Henderson KD, Bernstein L. 2010. Long-term exposure to constituents of fine particulate air pollution and mortality: Results from the California Teachers Study. Environ Health Perspect. 118(3):363–9.

Ostro B, Malig B, Broadwin R, Basu R, Gold EB, Bromberger JT, Derby C, Feinstein S, Greendale GA, Jackson EA. 2014. Chronic $PM_{2.5}$ exposure and inflammation: Determining sensitive subgroups in mid-life women. Environ Res. 132:168–75.

Ostro B, Malig B, Hasheminassab S, Berger K, Chang E, Sioutas C. 2016. Associations of source-specific fine particulate matter with emergency department visits in California. Am J Epidemiol. 184(6):450–9.

Ostro B, Reynolds P, Goldberg D, Hertz A, Burnett RT, Shin H, Hughes E, Garcia C, Henderson KD, Bernstein L. 2011. Assessing long-term exposure in the California Teachers Study. Environ Health Perspect. 119(6):A242–3.

Ostro B, Roth L, Malig B, Marty M. 2009. The effects of fine particle components on respiratory hospital admissions in children. Environ Health Perspect. 117(3):475–80.

Ostro BD, Feng WY, Broadwin R, Malig BJ, Green RS, Lipsett MJ. 2008. The impact of components of fine particulate matter on cardiovascular mortality in susceptible subpopulations. Occup Environ Med. 65(11):750–6.

Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, Hammond SK, Yang W, Lurmann F, Shaw GM. 2013a. Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the San Joaquin valley of California. Paediatr Perinat Epidemiol. 27(4):329–39.

Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, Hammond SK, Lurmann F, Shaw GM. 2013b. The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin valley of California. Am J Epidemiol. 177(10):1074–85.

Palacios N, Fitzgerald KC, Hart JE, Weisskopf MG, Schwarzschild MA, Ascherio A, Laden F. 2014. Particulate matter and risk of parkinson disease in a large prospective study of women. Environ Health. 13(1):80.

Park SK, Adar SD, O'Neill MS, Auchincloss AH, Szpiro A, Bertoni AG, Navas-Acien A, Kaufman JD, Diez-Roux AV. 2015. Long-term exposure to air pollution and type 2 diabetes mellitus in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol. 181(5):327–36.

Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Schwartz J. 2005. Effects of air pollution on heart rate variability: The VA Normative Aging Study. Environ Health Perspect. 113(3):304–9.

Parker JD, Akinbami LJ, Woodruff TJ. 2009. Air pollution and childhood respiratory allergies in the United States. Environ Health Perspect. 117(1):140–7.

Patel MM, Chillrud SN, Correa JC, Hazi Y, Feinberg M, Kc D, Prakash S, Ross JM, Levy D, Kinney PL. 2010. Traffic-related particulate matter and acute respiratory symptoms among New York City area adolescents. Environ Health Perspect. 118(9):1338–43.

Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, Raaschou-Nielsen O, Dadvand P. 2014. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: A systematic review and meta-analysis. Hypertension. 64(3):494–500.

Peng C, Bind MC, Colicino E, Kloog I, Byun HM, Cantone L, Trevisi L, Zhong J, Brennan K, Dereix AE, *et al.* 2016. Particulate air pollution and fasting blood glucose in nondiabetic individuals: Associations and epigenetic mediation in the Normative Aging Study, 2000–2011. Environ Health Perspect. 124(11):1715–21.

Peng RD, Chang HH, Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. 2008. Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients. JAMA. 299(18):2172–9.

Peng RD, Bell ML, Geyh AS, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. 2009. Emergency admissions for cardiovascular and respiratory diseases and the chemical composition of fine particle air pollution. Environ Health Perspect. 117(6):957–63.

Pereira G, Belanger K, Ebisu K, Bell ML. 2014. Fine particulate matter and risk of preterm birth in Connecticut in 2000–2006: A longitudinal study. Am J Epidemiol. 179(1):67–74.

Pereira G, Evans KA, Rich DQ, Bracken MB, Bell ML. 2016. Fine particulates, preterm birth, and membrane rupture in Rochester, NY. Epidemiology. 27(1):66–73.

Pinault L, Tjepkema M, Crouse DL, Weichenthal S, van Donkelaar A, Martin RV, Brauer M, Chen H, Burnett RT. 2016. Risk estimates of mortality attributed to low concentrations of ambient fine particulate matter in the Canadian Community Health Survey cohort. Environ Health. 15(1):18.

Pope III CA, Bhatnagar A, McCracken JP, Abplanalp W, Conklin DJ, O'Toole T. 2016. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. Circ Res. 119(11):1204–14.

Pope III CA, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, Thun MJ. 2009. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: Shape of the exposure-response relationship. Circulation. 120(11):941–8.

Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. JAMA. 287(9):1132–41.

Pope III CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Godleski JJ. 2004. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: Epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. Circulation. 109(1):71–7.

Pope III CA, Burnett RT, Turner MC, Cohen A, Krewski D, Jerrett M, Gapstur SM, Thun MJ. 2011. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: Shape of the exposure-response relationships. Environ Health Perspect. 119(11):1616–21.

Pope III CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW Jr. 1995. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. Am J Respir Crit Care Med. 151(3 Pt 1):669–74.

Pope III CA, Turner MC, Burnett RT, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR, Krewski D, Brook RD. 2015. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. Circ Res. 116(1):108–15.

Powell H, Krall JR, Wang Y, Bell ML, Peng RD. 2015. Ambient coarse particulate matter and hospital admissions in the Medicare cohort air pollution study, 1999–2010. Environ Health Perspect. 123(11):1152–8.

Puett RC, Hart JE, Suh H, Mittleman M, Laden F. 2011a. Particulate matter exposures, mortality, and cardiovascular disease in the health professionals follow-up study. Environ Health Perspect. 119(8):1130–5.

Puett RC, Hart JE, Schwartz J, Hu FB, Liese AD, Laden F. 2011b. Are particulate matter exposures associated with risk of type 2 diabetes? Environ Health Perspect. 119(3):384–9.

Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Paciorek C, Schwartz J, Suh H, Speizer FE, Laden F. 2009. Chronic fine and coarse particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the Nurses' Health Study. Environ Health Perspect. 117(11):1697–701.

Puett RC, Hart JE, Yanosky JD, Spiegelman D, Wang M, Fisher JA, Hong B, Laden F. 2014. Particulate matter air pollution exposure, distance to road, and incident lung cancer in the nurses' health study cohort. Environ Health Perspect. 122(9):926–32.

Pun VC, Hart JE, Kabrhel C, Camargo CA Jr, Baccarelli AA, Laden F. 2015. Prospective study of ambient particulate matter exposure and risk of pulmonary embolism in the Nurses' Health Study cohort. Environ Health Perspect. 123(12):1265–70.

Quan C, Sun Q, Lippmann M, Chen L. 2010. Comparative effects of inhaled diesel exhaust and ambient fine particles on inflammation, atherosclerosis, and vascular dysfunction. Inhal Toxicol. 22(9):738–53.

Raffaele KC, Vulimiri SV, Bateson TF. 2011. Benefits and barriers to using epidemiology data in environmental risk assessment. Open Epidemiol J. 411(99):99–105.

Rappold AG, Cascio WE, Kilaru VJ, Stone SL, Neas LM, Devlin RB, Diaz-Sanchez D. 2012. Cardio-respiratory outcomes associated with exposure to wildfire smoke are modified by measures of community health. Environ Health. 11(1):71.

Raz R, Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Just AC, Laden F, Weisskopf MG. 2015. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: A nested case-control analysis within the nurses' health study II cohort. Environ Health Perspect. 123(3):264–70.

Reding KW, Young MT, Szpiro AA, Han CJ, DeRoo LA, Weinberg C, Kaufman JD, Sandler DP. 2015. Breast cancer risk in relation to ambient air pollution exposure at residences in the sister study cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 24(12):1907–9.

Reid CE, Jerrett M, Tager IB, Petersen ML, Mann JK, Balmes JR. 2016. Differential respiratory health effects from the 2008 Northern California wildfires: A spatiotemporal approach. Environ Res. 150:227–35.

Ren C, Baccarelli A, Wilker E, Suh H, Sparrow D, Vokonas P, Wright R, Schwartz J. 2010. Lipid and endothelium-related genes, ambient particulate matter, and heart rate variability--the VA Normative Aging Study. J Epidemiol Community Health. 64(1):49–56.

Ren C, Fang S, Wright RO, Suh H, Schwartz J. 2011. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage induced by ambient pollution in the Normative Aging Study. Occup Environ Med. 68(8):562–9.

Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, Dorans KS, Gold DR, Schwartz J, Koutrakis P, Washko GR, O'Connor GT, Mittleman MA. 2015. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham Heart Study. Am J Respir Crit Care Med. 191(6):656–64.

Rice MB, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Oken E, Gillman MW, Kloog I, Luttmann-Gibson H, Zanobetti A, Coull BA, Schwartz J. 2016. Lifetime exposure to ambient pollution and lung function in children. Am J Respir Crit Care Med. 193(8):881–8.

Rich DQ, Demissie K, Lu SE, Kamat L, Wartenberg D, Rhoads GG. 2009. Ambient air pollutant concentrations during pregnancy and the risk of fetal growth restriction. J Epidemiol Community Health. 63(6):488–96.

Rich DQ, Zareba W, Beckett W, Hopke PK, Oakes D, Frampton MW, Bisognano J, Chalupa D, Bausch J, O'Shea K, *et al.* 2012. Are ambient ultrafine, accumulation mode, and fine particles associated with adverse cardiac responses in patients undergoing cardiac rehabilitation? Environ Health Perspect. 120(8):1162–9.

Robledo CA, Mendola P, Yeung E, Männistö T, Sundaram R, Liu D, Ying Q, Sherman S, Grantz KL. 2015. Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus. Environ Res. 137:316–22.

Sacks JD, Stanek LW, Luben TJ, Johns DO, Buckley BJ, Brown JS, *et al.* 2011. Particulate matter-induced health effects: Who is susceptible? Environ Health Perspect. 119(4):446–454.

Salihu HM, Ghaji N, Mbah AK, Alio AP, August EM, Boubakari I. 2012. Particulate pollutants and racial/ethnic disparity in feto-infant morbidity outcomes. Matern Child Health J. 16(8):1679–87.

Santé Canada. 2013. Évaluation scientifique canadienne du smog. Volume 2: effets sur la santé. Ottawa, Ontario : Santé Canada. https://publications.gc.ca/collections/collection_2014/sc-hc/En88-5-2-2013-fra.pdf

Santé Canada. 2021. Les impacts sur la santé de la pollution de l'air au Canada : Estimation de la morbidité et des décès prématurés – rapport 2021. Gouvernement du Canada, n° H144-51/2021E-PDF au catalogue. 62 p. www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/healthy-living/2021-health-effects-indoor-air-pollution/hia-report-fra.pdf

Sapkota A, Chelikowsky AP, Nachman KE, Cohen AJ, Ritz B. 2012. Exposure to particulate matter and adverse birth outcomes: A comprehensive review and meta-analysis. Air Qual Atmos Health. 5(4):369–81.

Savitz DA, Bobb JF, Carr JL, Clougherty JE, Dominici F, Elston B, Ito K, Ross Z, Yee M, Matte TD. 2014. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and term birth weight in New York, New York. Am J Epidemiol. 179(4):457–66.

Schneider A, Neas LM, Graff DW, Herbst MC, Cascio WE, Schmitt MT, Buse JB, Peters A, Devlin RB. 2010. Association of cardiac and vascular changes with ambient $PM_{2.5}$ in diabetic individuals. Part Fibre Toxicol. 7:14.

Schwartz J, Litonjua A, Suh H, Verrier M, Zanobetti A, Syring M, Nearing B, Verrier R, Stone P, MacCallum G, *et al.* 2005. Traffic related pollution and heart rate variability in a panel of elderly subjects. Thorax. 60(6):455–61.

Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL. 2015. Short term exposure to air pollution and stroke: Systematic review and meta-analysis. BMJ. 350:h1295.

Shi L, Zanobetti A, Kloog I, Coull BA, Koutrakis P, Melly SJ, Schwartz JD. 2016. Low-concentration $PM_{2.5}$ and mortality: Estimating acute and chronic effects in a population-based study. Environ Health Perspect. 124(1):46–52.

Shih RA, Griffin BA, Salkowski N, Jewell A, Eibner C, Bird CE, Liao D, Cushman M, Margolis HG, Eaton CB, *et al.* 2011. Ambient particulate matter air pollution and venous thromboembolism in the Women's Health Initiative hormone therapy trials. Environ Health Perspect. 119(3):326–31.

Shutt RH, Kauri LM, Weichenthal S, Kumarathasan P, Vincent R, Thomson EM, Liu L, Mahmud M, Cakmak S, Dales R. 2017. Exposure to air pollution near a steel plant is associated with reduced heart rate variability: A randomised crossover study. Environ Health. 16(1):4.

Sivagangabalan G, Spears D, Masse S, Urch B, Brook RD, Silverman F, Gold DR, Lukic KZ, Speck M, Kusha M. 2011. The effect of air pollution on spatial dispersion of myocardial repolarization in healthy human volunteers. J Am Coll Cardiol. 57(2):198–206.

Slaughter JC, Kim E, Sheppard L, Sullivan JH, Larson TV, Claiborn C. 2005. Association between particulate matter and emergency room visits, hospital admissions and mortality in Spokane, Washington. J Expo Sci Environ Epidemiol. 15(2):153.

Slaughter JC, Lumley T, Sheppard L, Koenig JQ, Shapiro GG. 2003. Effects of ambient air pollution on symptom severity and medication use in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 91(4):346–53.

Sorek-Hamer M, Just AC, Kloog I. 2016. The use of satellite remote sensing in epidemiological studies. Curr Opin Pediatr. 28(2):228.

Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. 2012. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. Environ Res. 117:100–11.

Stieb DM, Chen L, Beckerman BS, Jerrett M, Crouse DL, Omariba DW, Peters PA, van Donkelaar A, Martin RV, Burnett RT, *et al.* 2016a. Associations of pregnancy outcomes and $PM_{2.5}$ in a national Canadian study. Environ Health Perspect. 124(2):243–9.

Stieb DM, Chen L, Hystad P, Beckerman BS, Jerrett M, Tjepkema M, Crouse DL, Omariba DW, Peters PA, van Donkelaar A. 2016b. A national study of the association between traffic-related air pollution and adverse pregnancy outcomes in Canada, 1999–2008. Environ Res. 148:513–26.

Stieb DM, Szyszkowicz M, Rowe BH, Leech JA. 2009. Air pollution and emergency department visits for cardiac and respiratory conditions: A multi-city time-series analysis. Environ Health. 8(1):25.

Stieb DM, Yao J, Henderson SB, Pinault L, Smith-Doiron MH, Robichaud A, van Donkelaar A, Martin RV, Ménard R, Brook JR. 2019. Variability in ambient ozone and fine particle concentrations and population susceptibility among Canadian health regions. Can J Public Health. 110:149–158.

Stingone JA, Luben TJ, Daniels JL, Fuentes M, Richardson DB, Aylsworth AS, Herring AH, Anderka M, Botto L, Correa A, *et al.* 2014. Maternal exposure to criteria air pollutants and congenital heart defects in offspring: Results from the national birth defects prevention study. Environ Health Perspect. 122(8):863–72.

Sun M, Kaufman JD, Kim S, Larson TV, Gould TR, Polak JF, Budoff MJ, Roux AVD, Vedal S. 2013. Particulate matter components and subclinical atherosclerosis: Common approaches to estimating exposure in a Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis cross-sectional study. Environ Health. 12(1):39.

Sun Q, Yue P, Deiuliis JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, Cai Y, Ostrowski MC, Lu B, Parthasarathy S, *et al.* 2009. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. Circulation. 119(4):538–46.

Sun X, Luo X, Zhao C, Zhang B, Tao J, Yang Z, Ma W, Liu T. 2016. The associations between birth weight and exposure to fine particulate matter ($PM_{2.5}$) and its chemical constituents during pregnancy: A meta-analysis. Environ Pollut. 211:38–47.

Talbott EO, Arena VC, Rager JR, Clougherty JE, Michanowicz DR, Sharma RK, Stacy SL. 2015. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. Environ Res. 140:414–20.

Tan H, Fiel MI, Sun Q, Guo J, Gordon RE, Chen L, Friedman SL, Odin JA, Allina J. 2009. Kupffer cell activation by ambient air particulate matter exposure may exacerbate non-alcoholic fatty liver disease. J Immunotoxicol. 6(4):266–75.

Tankersley CG, Champion HC, Takimoto E, Gabrielson K, Bedja D, Misra V, El-Haddad H, Rabold R, Mitzner W. 2008. Exposure to inhaled particulate matter impairs cardiac function in senescent mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 295(1):R252–63.

Tanner JP, Salemi JL, Stuart AL, Yu H, Jordan MM, DuClos C, Cavicchia P, Correia JA, Watkins SM, Kirby RS. 2015. Associations between exposure to ambient benzene and PM2. 5 during pregnancy and the risk of selected birth defects in offspring. Environ Res. 142:345–53.

Tétreault L, Doucet M, Gamache P, Fournier M, Brand A, Kosatsky T, Smargiassi A. 2016. Severe and moderate asthma exacerbations in asthmatic children and exposure to ambient air pollutants. Int J Environ Res Public Health. 13(8):771.

Thompson AM, Zanobetti A, Silverman F, Schwartz J, Coull B, Urch B, Speck M, Brook JR, Manno M, 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(1):120–4.

Thurston G, Ito K, Lall R, Burnett R, Turner M, Krewski D, Shi Y, Jerrett M, Gapstur S, Diver W. 2013. NPACT study 4: Mortality and long-term exposure to $PM_{2.5}$ and its components in the American Cancer Society's cancer prevention study II cohort. Boston, MA: Health Effects Institute. Report 177. www.healtheffects.org/system/files/RR177-Lippmann.pdf

Thurston GD, Ahn J, Cromar KR, Shao Y, Reynolds HR, Jerrett M, Lim CC, Shanley R, Park Y, Hayes RB. 2016a. Ambient particulate matter air pollution exposure and mortality in the NIH-AARP diet and health cohort. Environ Health Perspect. 124(4):484–90.

Thurston GD, Burnett RT, Turner MC, Shi Y, Krewski D, Lall R, Ito K, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR. 2016b. Ischemic heart disease mortality and long-term exposure to source-related components of US fine particle air pollution. Environ Health Perspect. 124(6):785.

To T, Feldman L, Simatovic J, Gershon AS, Dell S, Su J, Foty R, Licskai C. 2015a. Health risk of air pollution on people living with major chronic diseases: A Canadian population-based study. BMJ Open. 5(9):e009075.

To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, Gershon A, Lougheed MD, Licskai C, Chen H. 2016. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. is air pollution a risk factor?. Am J Respir Crit Care Med. 194(4):429–38.

To T, Zhu J, Villeneuve PJ, Simatovic J, Feldman L, Gao C, Williams D, Chen H, Weichenthal S, Wall C. 2015b. Chronic disease prevalence in women and air pollution—a 30-year longitudinal cohort study. Environ Int. 80:26–32.

Tolbert PE, Klein M, Peel JL, Sarnat SE, Sarnat JA. 2007. Multipollutant modeling issues in a study of ambient air quality and emergency department visits in Atlanta. J Expo Sci Environ Epidemiol. 17(2):S29–35.

Toledo-Corral CM, Alderete TL, Habre R, Berhane K, Lurmann FW, Weigensberg MJ, Goran MI, Gilliland FD. 2016. Effects of air pollution exposure on glucose metabolism in Los Angeles minority children. Pediatr Obes.13: 54– 62 epub ahead of print.

Tomczak A, Miller AB, Weichenthal SA, To T, Wall C, van Donkelaar A, Martin RV, Crouse DL, Villeneuve PJ. 2016. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study. Int J Cancer. 139(9):1958–66.

Tomino Y. 2012. Lessons from the KK-ay mouse, a spontaneous animal model for the treatment of human type 2 diabetic nephropathy. Nephrourol Mon. 4(3):524–9.

Tong H, Rappold AG, Caughey M, Hinderliter AL, Bassett M, Montilla T, Case MW, Berntsen J, Bromberg PA, Cascio WE, *et al.* 2015. Dietary supplementation with olive oil or fish oil and vascular effects of concentrated ambient particulate matter exposure in human volunteers. Environ Health Perspect. 123(11):1173–9.

Tong H, Rappold AG, Diaz-Sanchez D, Steck SE, Berntsen J, Cascio WE, Devlin RB, Samet JM. 2012. Omega-3 fatty acid supplementation appears to attenuate particulate air pollution-induced cardiac effects and lipid changes in healthy middle-aged adults. Environ Health Perspect. 120(7):952–7.

Turner MC, Jerrett M, Pope III CA, Krewski D, Gapstur SM, Diver WR, Beckerman BS, Marshall JD, Su J, Crouse DL. 2016. Long-term ozone exposure and mortality in a large prospective study. Am J Respir Crit Care Med. 193(10):1134–42.

Turner MC, Krewski D, Pope III CA, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. 2011. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. Am J Respir Crit Care Med. 184(12):1374–81.

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). 2009. Integrated science assessment (ISA) for particulate matter. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. Report No. EPA/600/R-08/139F. http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=523390

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). 2015. Preamble to the integrated science assessments (ISA). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. Report No. EPA/600/R-15/067. http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=526136

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). 2019. Integrated science assessment (ISA) for particulate matter (final report, Dec 2019). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. Report No. EPA/600/R-19/188. https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=539935

Urch B, Brook JR, Wasserstein D, Brook RD, Rajagopalan S, Corey P, and Silverman F. 2004. Relative contributions of $PM_{2.5}$ chemical constituents to acute arterial vasoconstriction in humans. Inhal Toxicol 16(6–7):345–52.

Urch B, Speck M, Corey P, Wasserstein D, Manno M, Lukic KZ, Brook JR, Liu L, Coull B, and Schwartz J. 2010. Concentrated ambient fine particles and not ozone induce a systemic interleukin-6 response in humans. Inhal Toxicol. 22(3):210–18.

Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loridas S. 2013. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: Respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. Int J Environ Res Public Health. 10(9):3886–3907.

Vedal S, Campen MJ, McDonald JD, Larson TV, Sampson PD, Sheppard L, Simpson CD, Szpiro AA. 2013. National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects. Boston, MA: Health Effects Institute. Report No. 178. 8 p. www.healtheffects.org/publication/national-particle-component-toxicity-npact-initiative-report-cardiovascular-effects

Villeneuve PJ, Burnett RT, Shi Y, Krewski D, Goldberg MS, Hertzman C, Chen Y, Brook J. 2003. A time-series study of air pollution, socioeconomic status, and mortality in Vancouver, Canada. J Expo Sci Environ Epidemiol. 13(6):427.

Villeneuve PJ, Goldberg MS, Krewski D, Burnett RT, Chen Y. 2002. Fine particulate air pollution and all-cause mortality within the Harvard Six-Cities Study: Variations in risk by period of exposure. Ann Epidemiol. 12(8):568–76.

Villeneuve PJ, Weichenthal SA, Crouse D, Miller AB, To T, Martin RV, van Donkelaar A, Wall C, Burnett RT. 2015. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and mortality among Canadian women. Epidemiology. 26(4):536–45.

Vinikoor-Imler LC, Gray SC, Edwards SE, Miranda ML. 2012. The effects of exposure to particulate matter and neighbourhood deprivation on gestational hypertension. Paediatr Perinat Epidemiol. 26(2):91–100.

Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Meyer RE, Luben TJ. 2013. Early prenatal exposure to air pollution and its associations with birth defects in a state wide birth cohort from North Carolina. Birth Defects Res A: Clin Mol Teratol. 97(10):696–701.

Vinikoor-Imler LC, Stewart TG, Luben TJ, Davis JA, Langlois PH. 2015. An exploratory analysis of the relationship between ambient ozone and particulate matter concentrations during early pregnancy and selected birth defects in Texas. Environ Pollut. 202:1–6.

Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. 2013. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. JAMA Psychiatry. 70(1):71–7.

Wagner JG, Allen K, Yang HY, Nan B, Morishita M, Mukherjee B, Dvonch JT, Spino C, Fink GD, Rajagopalan S, *et al.* 2014a. Cardiovascular depression in rats exposed to inhaled particulate matter and ozone: Effects of diet-induced metabolic syndrome. Environ Health Perspect. 122(1):27–33.

Wagner JG, Kamal AS, Morishita M, Dvonch JT, Harkema JR, Rohr AC. 2014. $PM_{2.5}$-induced cardiovascular dysregulation in rats is associated with elemental carbon and temperature-resolved carbon subfractions. Part Fibre Toxicol. 11(1):25.

Wagner JG, Morishita M, Keeler GJ, Harkema JR. 2012. Divergent effects of urban particulate air pollution on allergic airway responses in experimental asthma: A comparison of field exposure studies. Environ Health. 11(1):45.

Wan Q, Cui X, Shao J, Zhou F, Jia Y, Sun X, Zhao X, Chen Y, Diao J, Zhang L. 2014. Beijing ambient particle exposure accelerates atherosclerosis in ApoE knockout mice by upregulating visfatin expression. Cell Stress and Chaperones. 19(5):715–24.

Wang M, Utell MJ, Schneider A, Zareba W, Frampton MW, Oakes D, Hopke PK, Wiltshire J, Kane C, Peters A, *et al.* 2016. Does total antioxidant capacity modify adverse cardiac responses associated with ambient ultrafine, accumulation mode, and fine particles in patients undergoing cardiac rehabilitation? Environ Res. 149:15–22.

Wang Y, Eliot MN, Wellenius GA. 2014. Short-term changes in ambient particulate matter and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 3(4):e.000983.

Wasserstein RL, Lazar NA. 2016. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. The American Statistician, 70:2, 129–133.

Weber SA, Insaf TZ, Hall ES, Talbot TO, Huff AK. 2016. Assessing the impact of fine particulate matter ($PM_{2.5}$) on respiratory-cardiovascular chronic diseases in the New York City metropolitan area using hierarchical Bayesian model estimates. Environ Res. 151:399–409.

Weichenthal S, Kulka R, Dubeau A, Martin C, Wang D, Dales R. 2011. Traffic-related air pollution and acute changes in heart rate variability and respiratory function in urban cyclists. Environ Health Perspect. 119(10):1373–8.

Weichenthal S, Hatzopoulou M, Goldberg MS. 2014a. Exposure to traffic-related air pollution during physical activity and acute changes in blood pressure, autonomic and micro-vascular function in women: A cross-over study. Part Fibre Toxicol. 11(1):70.

Weichenthal S, Villeneuve PJ, Burnett RT, van Donkelaar A, Martin RV, Jones RR, DellaValle CT, Sandler DP, Ward MH, Hoppin JA. 2014b. Long-term exposure to fine particulate matter: Association with nonaccidental and cardiovascular mortality in the agricultural health study cohort. Environ Health Perspect. 122(6):609–15.

Weichenthal S, Crouse DL, Pinault L, Godri-Pollitt K, Lavigne E, Evans G, van Donkelaar A, Martin RV, Burnett RT. 2016a. Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). Environ Res. 146:92–9.

Weichenthal S, Lavigne E, Evans G, Pollitt K, Burnett RT. 2016b. Ambient $PM_{2.5}$ and risk of emergency room visits for myocardial infarction: Impact of regional $PM_{2.5}$ oxidative potential: A case-crossover study. Environ Health. 15(1):46.

Weichenthal SA, Lavigne E, Evans GJ, Godri Pollitt KJ, Burnett RT. 2016c. Fine particulate matter and emergency room visits for respiratory illness. effect modification by oxidative potential. Am J Respir Crit Care Med. 194(5):577–86.

Wheeler A, Zanobetti A, Gold DR, Schwartz J, Stone P, Suh HH. 2006. The relationship between ambient air pollution and heart rate variability differs for individuals with heart and pulmonary disease. Environ Health Perspect. 114(4):560–6.

Wilker EH, Ljungman PL, Rice MB, Kloog I, Schwartz J, Gold DR, Koutrakis P, Vita JA, Mitchell GF, Vasan RS. 2014. Relation of long-term exposure to air pollution to brachial artery flow-mediated dilation and reactive hyperemia. Am J Cardiol. 113(12):2057–63.

Wilker EH, Preis SR, Beiser AS, Wolf PA, Au R, Kloog I, Li W, Schwartz J, Koutrakis P, DeCarli C. 2015. Long-term exposure to fine particulate matter, residential proximity to major roads and measures of brain structure. Stroke. 46(5):1161–6.

Winters N, Goldberg MS, Hystad P, Villeneuve PJ, Johnson KC. 2015. Exposure to ambient air pollution in Canada and the risk of adult leukemia. Sci Total Environ. 526:153–76.

Woodruff TJ, Darrow LA, Parker JD. 2008. Air pollution and postneonatal infant mortality in the United States, 1999–2002. Environ Health Perspect. 116(1):110–5.

Wu J, Laurent O, Li L, Hu J, Kleeman M. 2016. Adverse reproductive health outcomes and exposure to gaseous and particulate-matter air pollution in pregnant women. Boston, MA: Health Effects Institute. Report No. 188. 58 p. www.healtheffects.org/publication/adverse-reproductive-health-outcomes-and-exposure-gaseous-and-particulate-matter-air

Wu J, Ren C, Delfino RJ, Chung J, Wilhelm M, Ritz B. 2009. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the south coast air basin of California. Environ Health Perspect. 117(11):1773–9.

Xiao Q, Liu Y, Mulholland JA, Russell AG, Darrow LA, Tolbert PE, Strickland MJ. 2016. Pediatric emergency department visits and ambient air pollution in the U.S. state of Georgia: A case-crossover study. Environ Health. 15(1):115.

Xu M, Zhu Y, Chang H, Liang Y. 2016. Nanoceria restrains $PM_{2.5}$-induced metabolic disorder and hypothalamus inflammation by inhibition of astrocytes activation related NF- B pathway in Nrf2 deficient mice. Free Radical Biology and Medicine. 99:259–72.

Xu X, Hu H, Ha S, Roth J. 2014. Ambient air pollution and hypertensive disorder of pregnancy. J Epidemiol Community Health. 68(1):13–20.

Xu X, Yavar Z, Verdin M, Ying Z, Mihai G, Kampfrath T, Wang A, Zhong M, Lippmann M, Chen LC, *et al.* 2010. Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice: Role of p47phox. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 30(12):2518–27.

Xu XR, Carrim N, Neves MA, McKeown T, Stratton TW, Coelho RM, Lei X, Chen P, Xu J, Dai X, Li BX, Ni H. 2016 Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. Thromb J. 14(Suppl 1):29.

Yan Y, Chou CC, Wang J, Tung C, Li Y, Lo K, Cheng T. 2014. Subchronic effects of inhaled ambient particulate matter on glucose homeostasis and target organ damage in a type 1 diabetic rat model. Toxicol Appl Pharmacol. 281(2):211–20.

Yang W, Zhao H, Wang X, Deng Q, Fan W, Wang L. 2016. An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer. European Journal of Cancer Prevention. 25(3):163–72.

Ying Z, Xie X, Bai Y, Chen M, Wang X, Zhang X, Morishita M, Sun Q, Rajagopalan S. 2015. Exposure to concentrated ambient particulate matter induces reversible increase of heart weight in spontaneously hypertensive rats. Part Fibre Toxicol. 12(1):15.

Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. 2014. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of US women. Am J Respir Crit Care Med. 190(8):914–21.

Zanobetti A, Coull BA, Gryparis A, Kloog I, Sparrow D, Vokonas PS, Wright RO, Gold DR, Schwartz J. 2014a. Associations between arrhythmia episodes and temporally and spatially resolved black carbon and particulate matter in elderly patients. Occup Environ Med. 71(3):201–7.

Zanobetti A, Dominici F, Wang Y, Schwartz JD. 2014b. A national case-crossover analysis of the short-term effect of $PM_{2.5}$ on hospitalizations and mortality in subjects with diabetes and neurological disorders. Environ Health. 13(1):38.

Zanobetti A, Franklin M, Koutrakis P, Schwartz J. 2009. Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions. Environ Health. 8(1):58.

Zanobetti A, Schwartz J. 2009. The effect of fine and coarse particulate air pollution on mortality: A national analysis. Environ Health Perspect. 117(6):898–903.

Zeger SL, Dominici F, McDermott A, Samet JM. 2008. Mortality in the Medicare population and chronic exposure to fine particulate air pollution in urban centers (2000–2005). Environ Health Perspect. 116(12):1614–9.

Zhang C, Meng Q, Zhang X, Wu S, Wang S, Chen R, Li X. 2016. Role of astrocyte activation in fine particulate matter-enhancement of existing ischemic stroke in Sprague-Dawley male rats. J Toxicol Environ Health A. 79(9–10):393–401.

Zhang K, Lu Y, Zhao H, Guo J, Gehendra M, Qiu H, Wu S, He D. 2016. Association between atmospheric particulate matter and adverse pregnancy outcomes in the population. Int J Clin Exp Med. 9(11):20594–20604.

Zhang X, Staimer N, Tjoa T, Gillen DL, Schauer JJ, Shafer MM, Hasheminassab S, Pakbin P, Longhurst J, Sioutas C, *et al.* 2016. Associations between microvascular function and short-term exposure to traffic-related air pollution and particulate matter oxidative potential. Environ Health. 15(1):81.

Zhang Z, Laden F, Forman JP, Hart JE. 2016. Long-term exposure to particulate matter and self-reported hypertension: A prospective analysis in the nurses' health study. Environ Health Perspect. 124(9):1414–20.

Zheng X, Ding H, Jiang L, Chen S, Zheng J, Qiu M, Zhou Y, Chen Q, Guan W. 2015. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 10(9):e0138146.

Zheng Z, Zhang X, Wang J, Dandekar A, Kim H, Qiu Y, Xu X, Cui Y, Wang A, Chen LC. 2015. Exposure to fine airborne particulate matters induces hepatic fibrosis in murine models. J Hepatol. 63(6):1397–1404.

Zhu X, Liu Y, Chen Y, Yao C, Che Z, Cao J. 2015a. Maternal exposure to fine particulate matter ($PM_{2.5}$) and pregnancy outcomes: A meta-analysis. Environ Sci Pollut Res. 22(5):3383–96.

Zhu Y, Zhang C, Liu D, Grantz KL, Wallace M, Mendola P. 2015b. Maternal ambient air pollution exposure preconception and during early gestation and offspring congenital orofacial defects. Environ Res. 140:714–20.

APPENDIX A

Des critères d'inclusion supplémentaires spécifiques aux catégories d'études incluses dans cette évaluation sont décrits ci-dessous :

Études épidémiologiques environnementales primaires

Les études épidémiologiques environnementales primaires ont été limitées aux populations du Canada et des États-Unis. Les études épidémiologiques des deux pays sont considérées comme les plus pertinentes pour ce rapport, en ce qui concerne les niveaux d'exposition, la composition des $PM_{2,5}$ et les caractéristiques de la population. Il existe de grandes similitudes entre ces deux pays en ce qui concerne le niveau de vie et, dans certaines régions, le climat. Les deux pays ont de nombreuses sources d'émissions atmosphériques similaires (p. ex. l'industrie automobile est intégrée sur une base nord-américaine), et en milieu urbain, les émissions des véhicules sont une source majeure de $PM_{2,5}$ et de polluants co-émis. En outre, de grandes parties du Canada partagent un bassin atmosphérique commun avec les États-Unis et sont touchées par la pollution atmosphérique transfrontalière.

Les études épidémiologiques permettent d'examiner les effets possibles de la pollution atmosphérique sur la santé au niveau d'une population humaine, en se fondant sur les associations entre les niveaux ambiants de $PM_{2,5}$ et des paramètres de santé particuliers. Les relations quantitatives sont souvent d'une ampleur relativement faible, et des analyses statistiques rigoureuses tenant compte de divers facteurs de confusion tels que les variations saisonnières, les co-polluants, les caractéristiques socio-économiques et les co-variables individuelles et écologiques sont nécessaires pour éviter de tirer des conclusions fondées sur des relations fallacieuses.

On peut identifier six grands modèles d'études épidémiologiques environnementales qui se concentrent sur les effets à court ou à long terme de la pollution atmosphérique :

Les études de séries chronologiques qui étudient les effets à court terme des $PM_{2,5}$- c.-à-d. les associations temporelles entre la variation quotidienne des niveaux de $PM_{2,5}$ et les chiffres quotidiens de mortalité, d'admissions à l'hôpital et de visites aux urgences.

Les études cas/témoins qui comparent les probabilités d'une exposition élevée aux $PM_{2,5}$ chez les personnes présentant un certain problème de santé (cas) aux probabilités d'une exposition élevée chez les personnes ne présentant pas ce problème de santé (témoins). L'une de ses limites est l'incapacité à soutenir une relation temporelle entre l'exposition et un résultat.

Les études de type cas-croisé, variante des études cas/témoins, qui comparent les résultats de santé individuels et le niveau de $PM_{2,5}$ au moment de l'événement aux conditions qui prévalaient avant l'apparition du problème de santé. Les participants sont leurs propres témoins. Ce modèle est souvent utilisé pour évaluer des changements transitoires dans les résultats de santé.

Les études en données de panel qui étudient l'association entre la variation des niveaux de $PM_{2,5}$ et les mesures répétées des résultats de santé dans un groupe défini de sujets.

Les études de cohorte qui explorent le développement d'effets chroniques au fil du temps en suivant un grand groupe d'individus de manière prospective ou rétrospective - c.-à-d. l'association entre l'exposition à long terme ou cumulative aux $PM_{2,5}$ et l'incidence des critères de mortalité ou de morbidité, tels que le développement de maladies chroniques.

Les études transversales qui se concentrent sur l'association entre l'exposition actuelle et les paramètres de santé à un moment donné dans le temps. L'une de ses principales limites est l'incapacité à soutenir une relation temporelle entre l'exposition et un résultat.

Pour l'exposition à court terme aux $PM_{2,5}$, les études examinant les associations avec la mortalité, les admissions à l'hôpital et les visites aux urgences analysées par des séries chronologiques et des études épidémiologiques croisées incluant des participants de plusieurs villes ont été incluses. En ce qui concerne les autres résultats de morbidité, les études en données de panel, les études de type cas-croisé et les études transversales menées dans une seule ville ont également été examinées. Pour l'exposition à long terme aux $PM_{2,5}$, des études de cohorte et des études cas/témoins sur la mortalité ont été incluses. Comme les résultats de la morbidité couvrent une variété de paramètres de santé, divers modèles épidémiologiques, y compris des études transversales, cas/témoins, en données de panel et de cohorte, ont été examinés.

Études de revues systématiques et méta-analyses

Les revues systématiques sont des examens qui utilisent des méthodes systématiques et reproductibles pour définir, sélectionner et évaluer de manière critique toutes les recherches pertinentes relatives à une question de recherche clairement formulée, et pour recueillir et analyser les données des études qui sont incluses dans l'examen. Les renseignements sont évalués de manière transparente et reproductible. Les méta-analyses (qui peuvent être incluses dans les revues systématiques) consistent à mettre en commun les résultats des études sélectionnées afin de fournir une estimation statistique quantitative du lien évalué. L'évolution des méthodes de méta-analyse (p. ex. l'évaluation du risque de biais, l'orientation des rapports et le contrôle des facteurs de confusion) a permis d'améliorer la qualité des études de revues systématiques avec méta-analyse. Il s'agit d'analyses puissantes, car elles fournissent une méthode approfondie de collecte des données probantes sur une question particulière, réduisant les problèmes de taille d'échantillon. Les résultats d'une revues systématique avec méta-analyse peuvent parfois inclure des études réalisées dans différents pays. Dans ce rapport, les études de revues systématiques avec méta-analyse sont passées en revue afin de saisir les forces de ce type d'analyse, ainsi que pour soutenir les résultats observés dans les études canadiennes et américaines. Étant donné que les études de revues systématiques avec méta-analyse peuvent inclure des estimations provenant d'études portant sur plusieurs villes et sur une seule ville dans l'amalgame des résultats, aucune restriction n'a été imposée quant au nombre de villes dans l'étude ou aux emplacements géographiques.

Études épidémiologiques contrôlées

Les études primaires contrôlées sur l'exposition humaine, qui impliquent des volontaires humains dans des environnements de laboratoire contrôlés, sont également appelées études cliniques. Ces études sont menées dans des environnements hautement contrôlés afin de réguler les niveaux et les durées d'exposition. Les études d'exposition humaine contrôlée étant menées dans des environnements expérimentaux contrôlés, le lieu de l'étude n'était pas limité à des pays particuliers.

Études toxicologiques

Les études toxicologiques sont menées sur des animaux ou des lignées cellulaires qui sont exposés à des niveaux prédéterminés de $PM_{2,5}$ dans un environnement contrôlé. Les études toxicologiques décrites dans le présent rapport sont celles qui mettent en lumière de nouveaux aspects et résultats qui n'étaient pas encore clairs lors de la publication de l'ESCS, tels que les mécanismes de toxicité, la sensibilité ou la spécificité des composants des $PM_{2,5}$. Les études toxicologiques expérimentales étant menées dans des environnements expérimentaux contrôlés, le lieu de l'étude n'était pas limité à des pays particuliers.