

**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Particules de l'air ambiant extérieur

Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur  
selon les composés, les sources et la granulométrie

Rapport d'expertise collective

Juillet 2019 - Édition scientifique



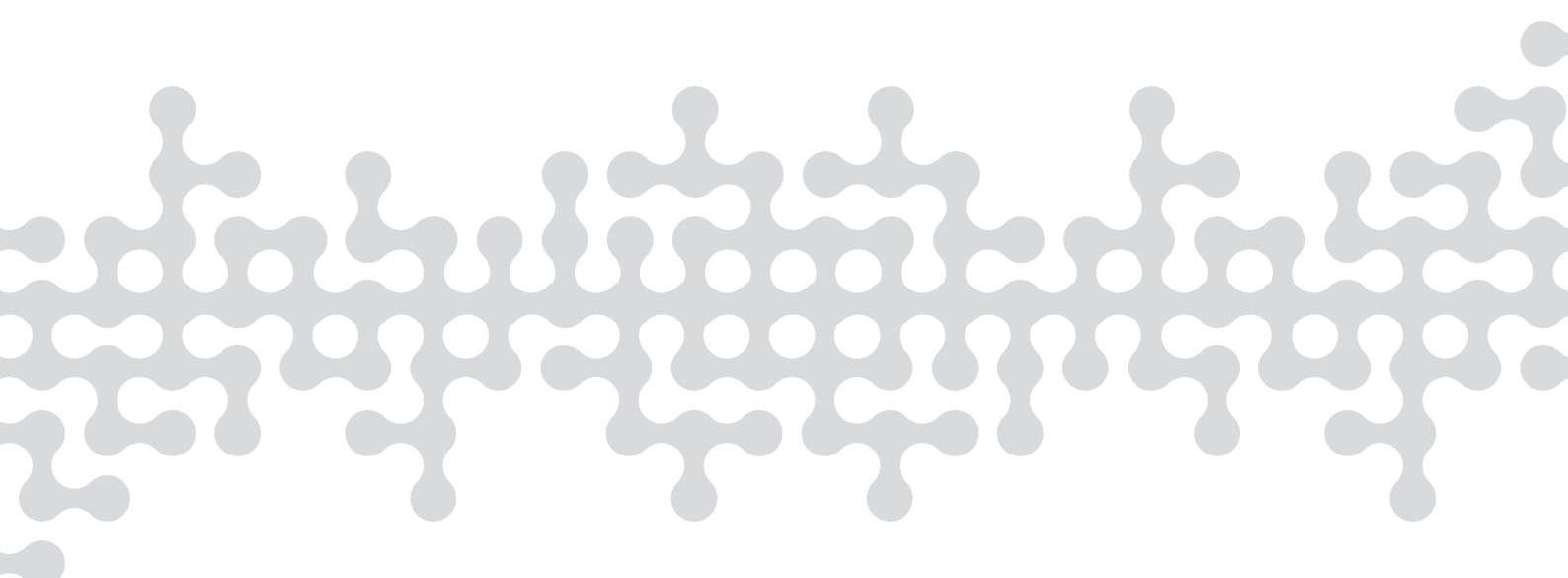


# Particules de l'air ambiant extérieur

Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur  
selon les composés, les sources et la granulométrie

Rapport d'expertise collective

Juillet 2019 - Édition scientifique





# Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie

---

**Saisine n°2014-SA-0156**

## RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques liés aux milieux aériens »**

**Groupe de travail « Particules »**

**Décembre 2018**

## Mots clés

---

Pollution air ambiant, Particules, Effets sanitaires, Population générale, Revue, Carbone suie, Carbone organique, Métal, Particules ultrafines, Grosse particule, Aérosol secondaire, Combustion de biomasse, Combustion de charbon, Combustion de produit pétrolier, Poussière de désert, Trafic routier

Outdoor air pollution, Particulate matter, Health effects, General population, Review, Black carbon, Organic carbon, Metal, Ultrafine particles, Coarse particles, Secondary aerosol, Biomass combustion, Coal combustion, Oil combustion, Desert dust, Road traffic



## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE : LES EXPERTS EXTERNES, MEMBRES DE COMITÉS D'EXPERTS SPÉCIALISÉS, DE GROUPES DE TRAVAIL OU DÉSIGNÉS RAPPORTEURS SONT TOUS NOMMÉS À TITRE PERSONNEL, *INTUITU PERSONAE*, ET NE REPRÉSENTENT PAS LEUR ORGANISME D'APPARTENANCE.**

### GROUPE DE TRAVAIL

---

**Les membres du groupe de travail ayant réalisé le présent rapport sont surlignés en gras ci-dessous.**

#### Président

M. Michel **ANDRÉ** – Directeur de recherche, Transports et pollution de l'air (Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux) – Spécialité : modélisation de l'émission du parc roulant.

#### Membres

M. Jean-Marc **ANDRÉ** – Expert transports (Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique) – Spécialités : contribution des sources et émissions nationales.

**Mme Armelle BAEZA** – Professeur des Universités (Université Paris Diderot) – Spécialité : toxicologie des particules.

**Mme Myriam BLANCHARD** – Chargée de projet en épidémiologie (Cire Normandie, Santé Publique France) – Spécialités : épidémiologie des pathologies liées aux particules.

Mme Aurélie **CHARRON** – Chargée de Recherche (Institut des Géosciences de l'Environnement UMR 5001, CNRS / Grenoble INP / IRD / Université Grenoble Alpes) – Spécialités : émissions, aérosols secondaires

M. Laurent **GAGNEPAIN** – Ingénieur Expert transports (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie) – Spécialités : émissions des véhicules routiers et modélisation.

**M. Guillaume GARCON** – Professeur des Universités (Université de Lille 2) – Spécialités : toxicologie et HAP.

Cécile **HONORÉ** – Ingénieure responsable du service Études (Airparif) – Spécialités : modélisation et chimie des particules [participation de mai 2016 à septembre 2016]

**Mme Bénédicte JACQUEMIN** – Chargée de Recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Nicolas **MARCHAND** – Chargé de Recherche (Université Aix Marseille) – Spécialités : Chimie de l'atmosphère, aérosols.

Mme Sophie **MOUKHTAR** – Ingénieure partenariats et digital (Airparif) – Spécialités : modélisation et chimie des particules [participation interrompue de mai 2016 à septembre 2016].



**M. Jean-Ulrich MULLOT** – Pharmacien, chef du Laboratoire d'Analyses de Surveillance et d'Expertise de la Marine de Toulon (Service de santé des armées) – Spécialités : chimie analytique, évaluation des risques sanitaires environnementaux et professionnels.

Mme Karine SARTELET – Chargée de Recherche (CEREA - École nationale des Ponts et Chaussées) – Spécialités : modélisation de la dispersion et de la formation particulaire.

## **COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ (CES)**

---

Les travaux, objets du présent rapport, ont été suivis et adoptés par le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens ».

Au cours de l'instruction de cette expertise, le CES a été renouvelé. La composition du CES ayant suivi ces travaux à l'occasion des séances des 18 septembre 2014, 6 novembre 2014, 26 novembre 2015, 14 avril 2016, 29 avril 2016 (réunion téléphonique avec une délégation du CES), 19 mai 2016, 14 octobre 2016 et 29 juin 2017 était la suivante :

### **Président**

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 IRSET - Centre hospitalier universitaire de Rennes) – Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, Santé au Travail.

### **Vice-présidente**

Mme Séverine KIRCHNER – Directrice adjointe de la Direction santé confort (Centre scientifique et technique du bâtiment), coordinatrice de l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur – Spécialités : chimie et pollution de l'atmosphère, air intérieur, expologie.

### **Membres**

Mme Armelle BAEZA – Professeur des universités (Université Paris Diderot) – Spécialité : toxicologie.

M. Claude BEAUBESTRE – Chef de département des Activités scientifiques transversales (Service Parisien de Santé Environnementale) – Spécialités : pollution de l'air intérieur, microbiologie.

M. Olivier BLANCHARD – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : évaluation des risques sanitaires, pollution atmosphérique, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Patrick BROCHARD – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université Bordeaux II - Centre hospitalier universitaire de Bordeaux) – Spécialités : médecine du travail, évaluation des risques sanitaires, agents polluants (démission le 15 novembre 2016).

M. Denis CHARPIN – Professeur des universités, praticien hospitalier (Aix Marseille Université) – Spécialités : médecine, agents polluants et allergènes, épidémiologie des risques liés à l'environnement.

M. Jean-Dominique DEWITTE – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : Santé travail, pneumologie.

Mme Emilie FREALLE – Praticien hospitalier (Centre hospitalier régional universitaire de Lille) – Spécialités : Ecologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (Ecole des hautes études en santé publique - Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

M. Eddy LANGLOIS – Ingénieur, responsable de laboratoire (Institut national de recherche et de sécurité) – Spécialités : métrologie des polluants, air des lieux de travail (santé travail), surveillance et méthodes d'analyse.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : Epidémiologie, santé travail.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen) – Spécialité : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Privat-Docteur & Maître d'Enseignement et de Recherche (Institut universitaire romand de Santé au Travail, Lausanne) – Spécialités : Santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Loïc PAILLAT – Ingénieur, responsable technique (Laboratoire Central de la Préfecture de Police) – Spécialités : métrologie des polluants, air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail.

Mme Mathilde PASCAL – Chargée de projets (Santé publique France) – Spécialités : épidémiologie, santé environnement, air et climat (démission le 2 janvier 2017).

M. Emmanuel RIVIERE – Directeur délégué (ATMO Grand Est) – Spécialités : métrologie, méthodes d'analyse et de surveillance, air ambiant et intérieur, modélisation des émissions, évaluation de l'exposition.

Mme Sandrine ROUSSEL – Ingénieur hospitalier (Centre hospitalier régional universitaire de Besançon) – Spécialités : microbiologie, pathologies respiratoires et allergiques, microorganisme de l'environnement.

M. Rémy SLAMA – Directeur de recherche (Inserm, Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : épidémiologie environnementale, reproduction et fertilité, santé des enfants, pollution atmosphérique, milieux aériens et environnement, perturbateurs endocriniens.

La composition du CES ayant suivi ces travaux à l'occasion des séances des 3 octobre 2017, 11 janvier 2018, 6 avril 2018, 15 juin 2018, 5 juillet 2018, 13 septembre 2018, 5 octobre 2018, 23 novembre 2018, 18 décembre 2018 et 17 janvier 2019 est la suivante :

### **Présidente**

Mme Rachel NADIF – Chargée de Recherche (INSERM - Directrice adjointe UMR-S 1168) – Spécialité : épidémiologie, santé respiratoire.

### **Vice-président**

M. Christophe PARIS – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Rennes 1 - Inserm U1085 IRSET - Centre hospitalier universitaire de Rennes) – Spécialités : épidémiologie des risques professionnels, pathologies professionnelles, santé au travail.

### **Membres**

Mme Sophie ACHARD – Enseignant chercheur, maître de conférence (Université Paris Descartes) – Spécialité : toxicologie environnementale.

Mme Christina ASCHAN-LEYGONIE – Enseignant-chercheur (Université Lumière Lyon 2 - UMR 5600 Environnement Ville Société - EVS) – Spécialités : géographie, milieux urbains, inégalités de santé.

M. Denis BÉMER – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Spécialités : physique et métrologie des aérosols, filtration de l'air.

Mme Valérie BEX – Responsable de la cellule santé habitat (Service parisien de santé environnementale) – Spécialités : métrologie des polluants biologiques, qualité de l'air intérieur.

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur (École des hautes études en santé publique) – Spécialités : toxicologie, évaluation des risques sanitaires.

M. Denis CAILLAUD – Professeur des universités, praticien hospitalier (CHU de Clermont-Ferrand) – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie-environnement (pollens, moisissures).

M. Jean-Dominique DEWITTE – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Brest) – Spécialités : santé travail, pneumologie.

M. Marc DURIF – Responsable de Pôle (Institut national de l'environnement industriel et des risques) – Spécialités : métrologie et méthode d'analyse des polluants de l'air, caractérisation des expositions.

Mme Emilie FREALLE – Praticien Hospitalier (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Institut Pasteur de Lille) – Spécialités : écologie microbienne de l'air, microbiologie analytique, évaluation et prévention du risque microbiologique, surveillance de l'environnement intérieur.

M. Philippe GLORENNEC – Enseignant chercheur (École des hautes études en santé publique - Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail, UMR Inserm 1085) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires d'origine chimique.

Mme Ghislaine GOUPIL – Chef de département, adjoint au chef du pôle environnement (Laboratoire Central de la Préfecture de Police) – Spécialités : métrologie des polluants (air intérieur, air ambiant et air des lieux de travail), techniques d'analyses, réglementation air.

Mme Marianne GUILLEMOT – Responsable d'études (Institut national de recherche et de sécurité) – Docteur en Chimie – Spécialités : métrologie, surveillance atmosphérique et des environnements professionnels.

Mme Bénédicte JACQUEMIN – Chargée de recherche (INSERM) – Spécialités : épidémiologie environnementale, pollution atmosphérique.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences (Université de Lorraine) – Spécialités : toxicologie, sécurité sanitaire.

Mme Danièle LUCE – Directrice de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale) – Spécialités : Épidémiologie, santé travail.

Mme Corinne MANDIN – Chef de division (Centre Scientifique et Technique du Bâtiment) – Spécialités : évaluation des expositions et des risques sanitaires, environnements intérieurs.

M. Fabien MERCIER – Ingénieur de recherche, Responsable R&D (École des hautes études en santé publique / Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé) – Spécialités : métrologie des polluants, méthodes d'analyse, air intérieur.

Mme Christelle MONTEIL – Enseignant-chercheur (Université de Rouen Normandie) – Spécialité : toxicologie.

Mme Anne OPPLIGER – Privat-Docent & Maître d'Enseignement et de Recherche (Institut universitaire romand de Santé au Travail, Lausanne) – Spécialités : Santé travail, risques biologiques, bioaérosols, agents zoonotiques.

M. Pierre PERNOT – Responsable de service (Airparif) – Spécialités : surveillance et réglementation de la qualité de l'air.

Mme Chantal RAHERISON – Professeur des universités, praticien hospitalier (Université de Bordeaux) [Participation jusqu'au 7 novembre 2018] – Spécialités : pneumologie, allergologie, épidémiologie.

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination et contribution scientifique**

M. Matteo REDAELLI – Direction de l'évaluation des risques

M. Anthony BRASSEUR – Direction de l'évaluation des risques (jusqu'au 19 décembre 2017)

Mme Charlotte LÉGER – Direction de l'évaluation des risques (à partir du 18 janvier 2018)

Mme Margaux SANCHEZ – Direction de l'évaluation des risques (à partir du 04 juin 2018)

### **Secrétariat administratif**

Mme Sophia SADDOKI

## **AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES**

---

Aucune

## **CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AUX COLLECTIFS**

---

Rapporteurs nommés pour la contribution aux travaux du GT sur l'évaluation des indications d'effets sanitaires à partir des études publiées après REVIHAAP (analyse des études individuelles et élaboration des lignes de preuves) :

Mme Elaine FUERTES – Post-doctorante (ISGlobal, Barcelone) – Spécialités : épidémiologie, maladies respiratoires et allergiques, pollution atmosphérique (de février 2017 à juin 2018)

Mme Margaux SANCHEZ – Post-doctorante (ISGlobal, Barcelone) – Spécialités : épidémiologie, pollution atmosphérique, santé publique (de février 2017 à mai 2018)

Comparaison de six méthodes d'évaluation du poids des preuves par l'équipe d'action « poids des preuves » du groupe de travail Méthodologie d'Evaluation des Risques – GT MER (réunion du GT Particules du 31 mars 2016) :

M. Pierre MARTIN – Chercheur (CIRAD, Paris) – Président de l'équipe d'action « poids des preuves » du GT MER – Spécialités : santé végétale, knowledge management, modélisation informatique.

Mme Claire BLADIER – Coordination et contribution scientifique pour l'équipe d'action « poids des preuves » du GT MER – Direction de l'évaluation des risques

Mme Eve FEINBLATT – Coordination et contribution scientifique pour l'équipe d'action « poids des preuves » du GT MER – Direction de l'information, de la communication et du dialogue avec la société

# SOMMAIRE

<b>SIGLES ET ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>14</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>18</b>
<b>1 CONTEXTE, OBJET ET MODALITÉS DE TRAITEMENT DE LA SAISINE</b> .....	<b>19</b>
1.1 CONTEXTE .....	19
1.2 OBJET DE LA SAISINE .....	21
1.3 MODALITÉS DE TRAITEMENT : MOYENS MIS EN ŒUVRE (ANSES, CES, GT, RAPPORTEUR(S)) ET ORGANISATION .....	22
1.4 PRÉVENTION DES RISQUES DE CONFLITS D'INTÉRÊTS.....	22
<b>2 REVUE DES EFFETS SANITAIRES ASSOCIÉS AUX PARTICULES EN SUSPENSION DANS L'AIR AMBIANT EXTÉRIEUR SELON LEUR COMPOSITION ET LEUR SOURCE</b> .....	<b>23</b>
2.1 OBJECTIF .....	23
2.2 MÉTHODES.....	24
2.2.1 <i>Démarche générale</i> .....	24
2.2.2 <i>Recherche et analyse bibliographique initiale</i> .....	24
2.2.2.1 Identification de publications d'intérêt a priori.....	24
2.2.2.2 Requêtes conceptuelles sous Pubmed et Scopus.....	24
2.2.2.3 Identification de publications d'intérêt a posteriori .....	27
2.2.2.4 Présélection des études et sélection d'une revue de référence.....	27
2.2.3 <i>Formulation du problème et étapes du protocole</i> .....	30
2.2.3.1 Formulation du problème (PECOTS).....	30
2.2.3.2 Etapes du protocole.....	35
2.2.4 <i>Synthèse des informations apportées par la revue de référence REVIHAAP</i> .....	35
2.2.5 <i>Evaluation des indications d'effets sanitaires à partir des études publiées après REVIHAAP</i> .....	36
2.2.5.1 Sélection de la méthode.....	36
2.2.5.2 Processus de la méthode adaptée de l'OHAT.....	38
2.2.5.3 Recherche et sélection des études pour inclusion.....	38
2.2.5.4 Extraction des données à partir des études.....	40
2.2.5.5 Evaluation de la qualité des études individuelles .....	44
2.2.5.6 Cote du niveau de confiance dans le corpus d'études.....	53
2.2.5.7 Traduction du niveau de confiance en niveau d'indication d'effet sanitaire.....	59
2.2.6 <i>Synthèse et conclusion sur le poids de la preuve des effets sanitaires</i> .....	64
2.3 RÉSULTATS.....	65
2.3.1 <i>Effets sanitaires selon la composition des particules</i> .....	65
2.3.1.1 Carbone suie, carbone élémentaire et carbone organique, primaire et secondaire .....	65
2.3.1.2 Particules ultrafines .....	97
2.3.1.3 Particules grossières .....	107
2.3.1.4 Aérosols inorganiques secondaires .....	118
2.3.1.5 Métaux de transition, composés métalliques et autres oligo-éléments.....	145
2.3.1.6 Silice (Si/SiO <sub>2</sub> ).....	185
2.3.1.7 Endotoxines .....	190
2.3.1.8 Potentiel oxydant .....	193
2.3.2 <i>Effets sanitaires selon la source des particules</i> .....	198
2.3.2.1 Trafic routier .....	198
2.3.2.2 Combustion de charbon et de produits pétroliers.....	233
2.3.2.3 Industries, métallurgie.....	246
2.3.2.4 Combustion de biomasse .....	257
2.3.2.5 Poussières de désert.....	269
2.3.2.6 Sel et embrun marins.....	274
2.3.2.7 Sites de déchets dangereux .....	282
2.3.2.8 Agriculture et environnement rural.....	287
<b>3 DISCUSSION</b> .....	<b>291</b>

3.1	RÉCAPITULATIF .....	291
3.2	LIMITES ET INCERTITUDES.....	293
3.2.1	<i>Evaluation du poids de la preuve à partir des études publiées après REVIHAAP</i> .....	293
3.2.1.1	Définition des niveaux d'indication sanitaire.....	293
3.2.1.2	Interprétation des niveaux d'indications sanitaires.....	293
3.2.1.3	Limites de l'approche.....	295
3.2.1.4	Recherche et sélection des études .....	295
3.2.1.5	Evaluation de la qualité des études individuelles .....	296
3.2.1.6	Evaluation des niveaux d'indication d'effets sanitaires.....	297
3.2.2	<i>Evaluation des conclusions de REVIHAAP</i> .....	298
3.2.3	<i>Mise en perspectives des preuves accumulées (dans REVIHAAP et depuis REVIHAAP)</i> .....	298
3.3	BILAN DES NOUVELLES ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS FÉVRIER 2016.....	298
<b>4</b>	<b>CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL.....</b>	<b>301</b>
4.1	PRÉAMBULE .....	301
4.2	CONCLUSIONS PAR COMPOSÉS DES PARTICULES DE L'AIR AMBIANT EXTÉRIEUR .....	302
4.3	CONCLUSIONS PAR SOURCES DES PARTICULES DE L'AIR AMBIANT EXTÉRIEUR .....	305
<b>ANNEXES</b>	<b>.....</b>	<b>308</b>
ANNEXE 1	: LETTRE DE SAISINE.....	309
ANNEXE 2	: PRÉSENTATION DES POSITIONS DIVERGENTES.....	311
ANNEXE 3	: PUBLICATIONS D'INTÉRÊT IDENTIFIÉES <i>A PRIORI</i> (N=19).....	312
ANNEXE 4	: ÉQUATION DE RECHERCHE ET RÉSULTATS DES REQUÊTES BIBLIOGRAPHIQUES DANS PUBMED ET SCOPUS .....	316
ANNEXE 5	: PUBLICATIONS D'INTÉRÊT IDENTIFIÉES <i>A POSTERIORI</i> .....	325
ANNEXE 6	: ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE LA REVUE REVIHAAP (OMS, 2013) AVEC R-AMSTAR.....	335
ANNEXE 7	: LISTE DES 19 REVUES DE LA LITTÉRATURE PUBLIÉES DEPUIS 2013 .....	339
ANNEXE 8	: GRILLE DE LECTURE DES 19 REVUES DE LA LITTÉRATURE PUBLIÉES DEPUIS 2013.....	341
ANNEXE 9	: COMPARAISON DES 6 MÉTHODES PRÉSÉLECTIONNÉES D'ÉVALUATION DU POIDS DES PREUVES .....	365
ANNEXE 10	: LISTE DES PUBLICATIONS IDENTIFIÉES PAR D'AUTRES SOURCES QUE LES REQUÊTES PUBMED ET SCOPUS (N=101) .....	367
ANNEXE 11	: LISTE DES PUBLICATIONS INCLUSES (N=160) .....	379
ANNEXE 12	: LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES (N=148).....	397
ANNEXE 13	: FACTEURS DE CONFUSION IDENTIFIÉS DANS LES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES SUR LES EFFETS DES PARTICULES DE L'AIR AMBIANT .....	410
ANNEXE 14	: COTATION DES RISQUES DE BIAIS POUR LES ÉTUDES INDIVIDUELLES PUBLIÉES DU 1 <sup>ER</sup> JANVIER 2013 AU 5 FÉVRIER 2016....	412
ANNEXE 15	: ÉTUDES PUBLIÉES ENTRE MARS 2016 ET AOÛT 2018 (N=183) .....	426
<b>5</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>456</b>

## Sigles et abréviations

AIS : Aérosols Inorganiques Secondaires

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

AOS : Aérosols Organiques Secondaires

ApoE<sup>-/-</sup> : souris de laboratoire à laquelle il manque le gène de l'apolipoprotéine E

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BALB/c : souris de laboratoire albinos à cause d'une mutation génétique

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CAP : *Concentrated Ambient Particles* (particules ambiantes concentrées)

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer

CO : monoxyde de carbone

CRP : *C-Reactive Protein* (protéine C réactive)

EC-SOD : *ExtraCellular SuperOxide Dismutase*

ERO : espèces réactives de l'oxygène

FeNO : mesure de la fraction expirée en monoxyde d'azote (NO)

GT : groupe de travail

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

Hs-CRP : protéine C-réactive haute sensibilité

IL : interleukine

LBA : lavage broncho-alvéolaire

LDH : lactate déshydrogénase

LDL : *Low Density Lipoprotein* (lipoprotéines de basse densité)

MER : méthodologie de l'évaluation des risques

MeSH : *Medical Subject Headings*

MMP : métalloprotéases matricielles

MOMA-2 : Anti-Monocyte + Macrophage Monoclonal antibody

NO : monoxyde d'azote

NPACT : *National Particle Component Toxicity Initiative*

NTP : *National Toxicology Program* (United States Department of Health and Human services)

OHAT : *Office of Health Assessment and Translation*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé



ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

Ox-LDL : *Oxidized Low-Density Lipoprotein* (lipoprotéines de basse densité oxydées)

PECOTS : Populations, Expositions, Comparateurs, Outcomes, Timings, Settings

PM : *Particulate Matter* (particules dans l'air ambiant)

PNC : *Particle Number Concentration* (concentration en nombre de particules)

PUF : Particules UltraFines

REVIHAAP : *Review of evidence on health aspects of air pollution*

TBARS : substances réagissant avec l'acide Thio barbiturique

TNF (ou TNF- $\alpha$ ) : *tumor necrosis factor* (facteur de nécrose tumorale)

US EPA : *United States Environmental Protection Agency*

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre de références obtenues par Pubmed (non triées).....	26
Tableau 2 : Nombre de références obtenues par Scopus (non triées).....	27
Tableau 3 : Titres des revues (et références) présélectionnées par le groupe de travail.....	28
Tableau 4 : Populations, Expositions, Comparateurs, évènements néfastes pour la santé (Outcomes), durées d'exposition (Timings) et localisations d'intérêt (Setting of interest) considérés (PECOTS).....	30
Tableau 5 : Catégories de composés et de sources des particules de l'air ambiant extérieur considérées pour les Expositions (PECOTS).....	31
Tableau 6 : Catégories sanitaires considérées pour les Effets – <i>Outcomes</i> (PECOTS).....	32
Tableau 7 : Evènements sanitaires identifiés dans les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP....	33
Tableau 8 : Evènements sanitaires identifiés dans les études d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP.....	34
Tableau 9 : Format des tableaux d'extraction des informations de REVIHAAP.....	36
Tableau 10 : Format de la grille d'extraction des données pour les études humaines.....	42
Tableau 11 : Format de la grille d'extraction des données pour les études d'expérimentation animale.....	43
Tableau 12 : Questions pour évaluer le risque de biais et applicabilité par design d'étude.....	45
Tableau 13 : Définitions des cotations du risque de biais (en réponse aux questions de la grille).....	46
Tableau 14 : Exemple de grille de cotation des risques de biais complétée pour une étude humaine.....	46
Tableau 15 : Guides généraux définis pour certaines questions de l'outil de cotation des risques de biais..	47
Tableau 16 : Classement des études humaines en fonction des risques de biais identifiées dans les grilles de cotation pour les 4 questions clés.....	49
Tableau 17 : Pourcentage d'études chez l'Homme présentant un risque de biais coté « fort » ou « probablement fort ».....	50
Tableau 18 : Pourcentage d'études d'expérimentation chez l'animal présentant un risque de biais coté « fort » ou « probablement fort ».....	51
Tableau 19 : Définition du niveau de confiance initial des études individuelles.....	52
Tableau 20 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour le carbone suie, le carbone organique, et les aérosols organiques (primaires et secondaires).....	67
Tableau 21 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour le carbone élémentaire et le carbone organique d'après des études observationnelles humaines.....	68
Tableau 22 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules ultrafines de carbone d'après des études cliniques.....	70
Tableau 23 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules ultrafines de carbone d'après des études d'expérimentation animale.....	71
Tableau 24 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines sur la santé d'après les études humaines.....	98
Tableau 25 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines d'après des études observationnelles humaines.....	98
Tableau 26 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines d'après les revues de la littérature.....	99

Tableau 27 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines d'après des études cliniques et toxicologiques .....	100
Tableau 28 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines d'après des études cliniques .....	101
Tableau 29 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après des études observationnelles .....	108
Tableau 30 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après des études observationnelles humaines .....	109
Tableau 31 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après études cliniques .....	110
Tableau 32 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après études cliniques sur volontaires sains .....	110
Tableau 33 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après des études d'expérimentation animale .....	111
Tableau 34 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après des études d'expérimentation animale .....	111
Tableau 35 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les aérosols inorganiques secondaires d'après des études observationnelles humaines.....	119
Tableau 36 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les composés inorganiques secondaires d'après les revues de la littérature .....	120
Tableau 37 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les aérosols inorganiques secondaires d'après les études observationnelles humaines.....	121
Tableau 38 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les métaux de transition d'après des études observationnelles humaines .....	146
Tableau 39 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les métaux de transition, composés métalliques et autres éléments d'après des études d'expérimentations animales .....	147
Tableau 40 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les métaux de transition, composés métalliques et autres éléments d'après des études cliniques.....	148
Tableau 41 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à court terme aux éléments d'intérêt et les événements sanitaires liés à la santé respiratoire .....	176
Tableau 42 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à long terme aux éléments d'intérêt et les événements sanitaires liés à la santé respiratoire .....	176
Tableau 43 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à court terme aux éléments d'intérêt et les événements sanitaires liés à la santé cardiovasculaire .....	177
Tableau 44 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à long terme aux éléments d'intérêt et les événements sanitaires liés à la santé cardiovasculaire .....	178
Tableau 45 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à court terme aux éléments d'intérêt et la mortalité toutes causes .....	179
Tableau 46 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à long terme aux éléments d'intérêt et la santé périnatale .....	180
Tableau 47 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les particules fines issues du trafic routier d'après les revues de la littérature .....	199
Tableau 48 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules fines liées au trafic routier d'après des études observationnelles humaines.....	200

Tableau 49 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules fines liées au trafic routier d'après des études cliniques et d'expérimentations animales .....	203
Tableau 50 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules fines liées au trafic routier d'après des essais <i>in vitro</i> .....	204
Tableau 51 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la matière crustale ou les poussières de route d'après des revues de la littérature .....	205
Tableau 52 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la matière crustale ou les poussières de route d'après des études observationnelles humaines.....	206
Tableau 53 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la combustion de charbon et de produits pétroliers sur la base d'études observationnelles humaines .....	234
Tableau 54 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de charbon et de produits pétroliers d'après des études observationnelles humaines.....	235
Tableau 55 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de charbon et de produits pétroliers d'après des études d'expérimentations animales.....	236
Tableau 56 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la catégorie de source « industrie » d'après des études observationnelles humaines.....	247
Tableau 57 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la catégorie de source « industrie » d'après des études observationnelles humaines .....	248
Tableau 58 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la catégorie de source « industrie » d'après des études d'expérimentations animales .....	250
Tableau 59 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des revues de la littérature .....	259
Tableau 60 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des études quasi-expérimentales sur volontaires sains.....	259
Tableau 61 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des études observationnelles humaines .....	261
Tableau 62 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des études observationnelles humaines .....	262
Tableau 63 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des études d'expérimentations animales, essais <i>in vitro</i> , et études cliniques .....	264
Tableau 64 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les poussières de désert d'après des études d'expérimentations animales .....	270
Tableau 65 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les poussières de désert d'après des études observationnelles humaines .....	271
Tableau 66 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les effets du sel et des embruns marins ..	275
Tableau 67 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les effets du sel et des embruns marins d'après des études observationnelles humaines.....	276
Tableau 68 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les effets du sel et des embruns marins d'après des études cliniques .....	277
Tableau 69 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les sites de déchets dangereux d'après des études observationnelles humaines .....	283
Tableau 70 : Synthèse des preuves accumulées et des niveaux d'indications sanitaires pour les composés des particules de l'air ambiant à partir des études chez l'Homme citées dans REVIHAAP et publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016.....	289

Tableau 71 : Synthèse des preuves accumulées et des niveaux d'indications sanitaires pour les sources des particules de l'air ambiant à partir des études chez l'Homme citées dans REVIHAAP et publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 .....	290
Tableau 72 : Requêtes et nombres de références obtenues sous Pubmed .....	317
Tableau 73 : Requêtes et nombres de références obtenues sous Scopus .....	321
Tableau 74 : Requêtes, nombres de références obtenues sous Pubmed et Scopus avec la mise à jour de la requête bibliographique (publication après le 1 <sup>er</sup> janvier 2013 et jusque février 2016) et sélection des revues d'intérêt.....	323
Tableau 75 : Résultats de la méthode d'évaluation R-AMSTAR appliqué sur la revue REVIHAAP .....	336

## Liste des figures

Figure 1 : Démarche générale d'évaluation du poids des preuves .....	24
Figure 2 : Démarche de constitution du corpus d'études et de sélection d'une revue de référence .....	29
Figure 3 : Processus de l'approche adoptée par le groupe de travail (adapté de NTP OHAT (2015a)) .....	39
Figure 4 : Diagramme de sélection des études, adapté de NTP OHAT (2015a).....	41
Figure 5 : Logique de regroupement des publications individuelles (A) en corpus dans les lignes de preuves (B) pour des composés $C_i$ , des catégories d'effet $E_i$ , et des événements sanitaires $V_i$ .....	53
Figure 6 : Cotation du niveau de confiance final du corpus d'après le niveau de confiance initial des publications et les facteurs augmentant et diminuant ce niveau de confiance.....	54
Figure 7 : Définition du niveau d'indication d'effet d'un composé ou d'une source sur un événement sanitaire à partir de la combinaison du niveau de confiance final du corpus et de la direction d'effet .....	60
Figure 8 : Arbre décisionnel permettant de définir l'indication d'effet d'une exposition d'intérêt pour une durée déterminée sur une catégorie sanitaire. ....	63

# 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

## 1.1 Contexte

La pollution atmosphérique se caractérise par la présence dans l'air extérieur de gaz et de particules ayant des effets néfastes sur la santé humaine et sur l'environnement. La problématique des particules dans l'air (PM) est prégnante dans plusieurs zones du territoire national qui présentent des niveaux élevés de particules par rapport aux normes et objectifs de qualité de l'air pour la protection de la santé humaine. Cette situation est à l'origine de plusieurs avertissements de la Commission européenne depuis 2009 (mise en demeure, avis motivé, saisine de la Cour de justice de l'Union européenne) pour le non-respect des normes réglementaires de qualité de l'air pour la protection de la santé humaine fixées pour les PM<sub>10</sub>.

Au-delà, les particules de l'air ambiant représentent un enjeu de santé publique. L'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique par les particules fines PM<sub>2,5</sub> en lien avec l'activité humaine a été estimé à 48 000 décès prématurés par an en France et est accentué dans les zones urbaines de plus de 100 000 habitants où les résultats montrent, en moyenne, une perte de 15 mois d'espérance de vie à 30 ans du fait de l'exposition aux PM<sub>2,5</sub> (Pascal *et al.* 2016). Le coût sanitaire et non sanitaire de la pollution par les PM<sub>2,5</sub> a été estimé à au moins 75 Md€/an (Commission d'enquête du Sénat 2015). Les concentrations<sup>1</sup> de particules dans l'air ambiant ont diminué au cours des années mais restent supérieures aux valeurs guides annuelles recommandées par l'Organisation mondiale de la santé pour les PM<sub>2,5</sub> (OMS Europe 2006).

Les effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur sont déjà bien documentés. Des effets cardiovasculaires et respiratoires sont mis en évidence pour des expositions à la pollution particulaire à court et à long termes depuis plusieurs décennies. Des effets ont été plus récemment mis en évidence concernant d'autres organes cibles comme par exemple le cerveau et certaines fonctions comme la reproduction. En octobre 2013, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé la pollution de l'air ambiant extérieur dans son ensemble et les particules en suspension composant cette pollution atmosphérique comme cancérigènes pour l'Homme (groupe 1) (CIRC 2016).

En 2005, la mise à jour globale des recommandations de l'OMS pour la qualité de l'air ambiant indiquait que « bien qu'il y ait peu d'indications qu'une propriété de PM soit responsable des effets néfastes sur la santé, des études toxicologiques suggèrent que les processus de combustion des carburants fossiles et de la biomasse pourraient contribuer de manière significative à des problèmes de santé » (OMS Europe 2006).

En 2009, dans son document *The Integrated Science Assessment for Particulate Matter*, l'US EPA (*United States Environmental Protection Agency*) a conclu que « il existe plusieurs composés contribuant aux effets sanitaires des PM<sub>2,5</sub>, mais que les indications sont insuffisantes pour différencier ceux des composés (ou sources) qui sont le plus étroitement liés à des événements de

---

<sup>1</sup> Les concentrations de polluants caractérisent la qualité de l'air respiré et sont mesurées en différents points du territoire français, dans les villes, à proximité de sources d'émissions (trafic routier, industries) et dans des zones éloignées de ces sources (fond urbain).

santé spécifiques » (US EPA 2009). Il y était également indiqué qu'un certain nombre de catégories de sources – incluant les émissions des véhicules motorisés, la combustion du charbon, la combustion de produits pétroliers et le brûlage de végétation – sont associés à des effets sur la santé et le document mentionnait ensuite la matière crustale<sup>1</sup> comme autre composé potentiellement toxique.

En 2013, les conclusions de l'US EPA étaient partagées et maintenues par l'OMS dans sa *Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP* (OMS Europe 2013), indiquant également que « des études épidémiologiques et toxicologiques ont montré que la masse des PM (PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub>) comprennent des fractions avec différents types et degrés d'effets sur la santé, suggérant un rôle à la fois de la composition chimique (tels que les métaux de transition et les particules organiques primaires et secondaires dérivées de combustion) et des propriétés physiques (taille, nombre et surface des particules) ». Dans REVIHAAP, l'OMS ajoutait qu'il y a des intercorrélations considérables entre les constituants des particules dans l'air ambiant, en particulier entre les constituants d'une même source, ce qui est une des raisons pour laquelle la détection des associations dans les études épidémiologiques ne suffit pas pour juger de la causalité. Toujours selon l'OMS, « trois composantes ou métriques importants – le carbone suie, les aérosols organiques secondaires et les aérosols inorganiques secondaires – ont des expositions substantielles, la recherche en santé trouvant des associations et des effets » et « chacun d'entre eux peut fournir des métriques de PM utiles pour les effets de mélanges de polluants provenant de diverses sources » (OMS Europe 2013). L'OMS concluait que « diverses sources de pollution de l'air ambiant ont été associées à différents types d'effets sur la santé ». La majorité des preuves accumulées jusqu'alors concernait les effets néfastes pour la santé de la matière carbonée issue du trafic, un nombre plus limité d'études suggérant également un effet de la poussière générée par le trafic (incluant l'usure de la route, des freins et des pneus). Les autres types de sources sur lesquels l'OMS concluait à des preuves plus ou moins fortes d'effets pour la santé étaient la combustion de charbon, le transport maritime (combustion de fioul), la production d'énergie (combustion de produits pétroliers et de charbon), l'industrie métallurgique, la combustion de biomasse (notamment la combustion de bois) et les épisodes de poussières du désert.

Les interrogations qui subsistent concernent entre autres les effets sanitaires associés aux particules en fonction de leur composition dont l'évolution depuis ces vingt dernières années est vraisemblable. Depuis 2013, année de publication de la revue de l'OMS sur le sujet (OMS Europe 2013), plusieurs études scientifiques ont été publiées, y compris des études épidémiologiques en Europe, suggérant de nouvelles indications d'effet pour différentes fractions granulométriques, différents composés et différentes sources des particules de l'air ambiant extérieur.

---

<sup>1</sup> La matière crustale (non marine) représente les particules provenant de poussières terrigènes. En ville, elle est issue de sources d'émissions anthropiques, primaires ou secondaires, telles que l'abrasion des routes sans revêtement, les sites de construction, ou la remise en suspension des poussières par les véhicules.



## 1.2 Objet de la saisine

Par courrier du 30 juin 2014, l'Anses a été saisie par les ministères en charge de la santé et de l'environnement afin notamment :

A. De répondre aux questions suivantes :

1. Existe-t-il un document d'expertise compilant l'ensemble des données/études existantes associant concentration, composition physico-chimique et sources des particules de l'air ambiant en France ? Le cas échéant, réaliser cette compilation, sous un angle national et régional, en appréciant si possible les variabilités temporelle et spatiale de l'aérosol, en vue d'estimer pour les concentrations et compositions physico-chimiques des particules de l'air ambiant en France les contributions respectives des différentes sources (trafic, chauffage, industries, agriculture, imports, naturelles ...) et leur évolution ces dernières années.
2. Existe-t-il des données concluantes sur les différences de toxicité selon la composition et/ou les sources de particules ? Le cas échéant, quelles conclusions peut-on tirer sur la toxicité des particules selon la composition et/ou les sources ?

B. Concernant la source « trafic routier », de conduire une expertise visant à :

1. Définir l'évolution rétrospective et prospective des émissions de particules selon le parc roulant français et des cycles se rapprochant d'usage réel en considérant différents scénarios ;
2. Et identifier les impacts différenciés des technologies de dépollution sur les émissions de particules par la source « trafic ».

Ces éléments pouvaient être mis en regard avec les données d'émission disponibles concernant les autres sources de particules.

Conformément à l'avenant au contrat d'expertise passé entre l'Anses et les ministères commanditaires le 5 mai 2015, la question A.1 de la saisine a été exclue puisque ce point a été traité par ailleurs dans le cadre du projet « Sources » cofinancé par l'ADEME<sup>1</sup>, l'INERIS<sup>2</sup>/LCSQA<sup>3</sup> et l'IGE (anciennement LGGE<sup>4</sup>), projet au sein duquel l'Anses est représentée.

---

<sup>1</sup> ADEME : Agence De l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie.

<sup>2</sup> INERIS : Institut National de l'Environnement et des RISques.

<sup>3</sup> LCSQA : Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air.

<sup>4</sup> IGE : Institut des Géosciences de l'Environnement (anciennement LGGE : Laboratoire de glaciologie et géophysique de l'environnement).

### **1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre (Anses, CES, GT, rapporteur(s)) et organisation**

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « Particules », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Evaluation des risques liés aux milieux aériens », l'instruction de cette saisine.

Le GT a été constitué en septembre 2015 après un appel à candidature public. Il s'est réuni de septembre 2015 à décembre 2018, à 25 reprises en plénier et à 32 reprises en sous-groupes (réunions physique ou téléphonique). Deux rapporteurs externes au GT ont été mandatés afin de contribuer aux travaux (analyse des études individuelles et élaboration des lignes de preuves). Le présent rapport vise à répondre à la question A.2. de la saisine (cf. chapitre 1.2), la question B de la saisine étant traitée par ailleurs par le GT.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

### **1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts.**

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## 2 Revue des effets sanitaires associés aux particules en suspension dans l'air ambiant extérieur selon leur composition et leur source

### 2.1 Objectif

Pour rappel, les questions posées au point A. de la saisine sont les suivantes :

- Existe-il des données concluantes sur la différence de toxicité selon la composition et/ou les sources de particules ?
- Le cas échéant, quelles conclusions peut-on tirer sur la toxicité des particules selon la composition et/ou les sources de particules ?

Dans la mise à jour de 2005 des valeurs guides de la qualité de l'air de l'OMS, les indications d'effets sanitaires des différents composés chimiques des PM étaient basées sur des études toxicologiques (OMS Europe 2006). Dans l'évaluation scientifique intégrée pour les PM de l'US EPA en 2009, en appui à la révision des normes américaines de qualité de l'air ambiant (*national ambient air quality standards* - NAAQS), les indications étaient issues à la fois d'études épidémiologiques et d'études expérimentales ; et il était conclu qu'il existe plusieurs composés contribuant aux effets sanitaires des PM<sub>2,5</sub>, mais que les indications sont insuffisantes pour différencier ceux des composés (ou sources) qui sont le plus étroitement reliés à des événements de santé spécifiques (US EPA 2009). Cette conclusion de l'US EPA était reprise et maintenue dans la revue des indications relatives aux aspects sanitaires de la pollution atmosphérique (REVIHAAP) publiée par l'OMS en 2013, en dépit du nombre croissant d'études (OMS Europe 2013). Entre 2013 et 2016, le nombre de publications scientifiques s'est accentué sur le sujet, y compris en Europe dans le cadre par exemple du projet ESCAPE<sup>1</sup> examinant les effets à long terme sur la santé humaine de l'exposition à la pollution de l'air à partir d'études épidémiologiques incluant plusieurs cohortes européennes ([www.escapeproject.eu](http://www.escapeproject.eu)).

Dans ce contexte, avant d'envisager de répondre aux questions initialement formulées au point A. concernant la différence de toxicité (effet associé à une unité d'exposition) selon la composition et/ou les sources de particules, le GT considère nécessaire d'actualiser le poids de la preuve des effets sur la santé des particules de l'air ambiant extérieur selon leurs composés, sources et granulométrie en se basant sur la littérature épidémiologique et toxicologique disponible. La question à investiguer est formulée de la manière suivante :

- Quels sont les effets sur la santé humaine des particules de l'air ambiant extérieur selon leurs composés, sources et granulométrie ?

---

<sup>1</sup> ESCAPE : *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*

## 2.2 Méthodes

### 2.2.1 Démarche générale

Pour répondre à la question « Quels sont les effets sur la santé humaine des particules de l'air ambiant extérieur selon leurs composés, sources et granulométrie ? », une démarche d'évaluation du poids des preuves a été développée et mise en œuvre, en suivant les étapes indiquées dans la Figure 1 ci-dessous. Cette démarche est explicitée dans les chapitres suivants, organisés selon ces différentes étapes.

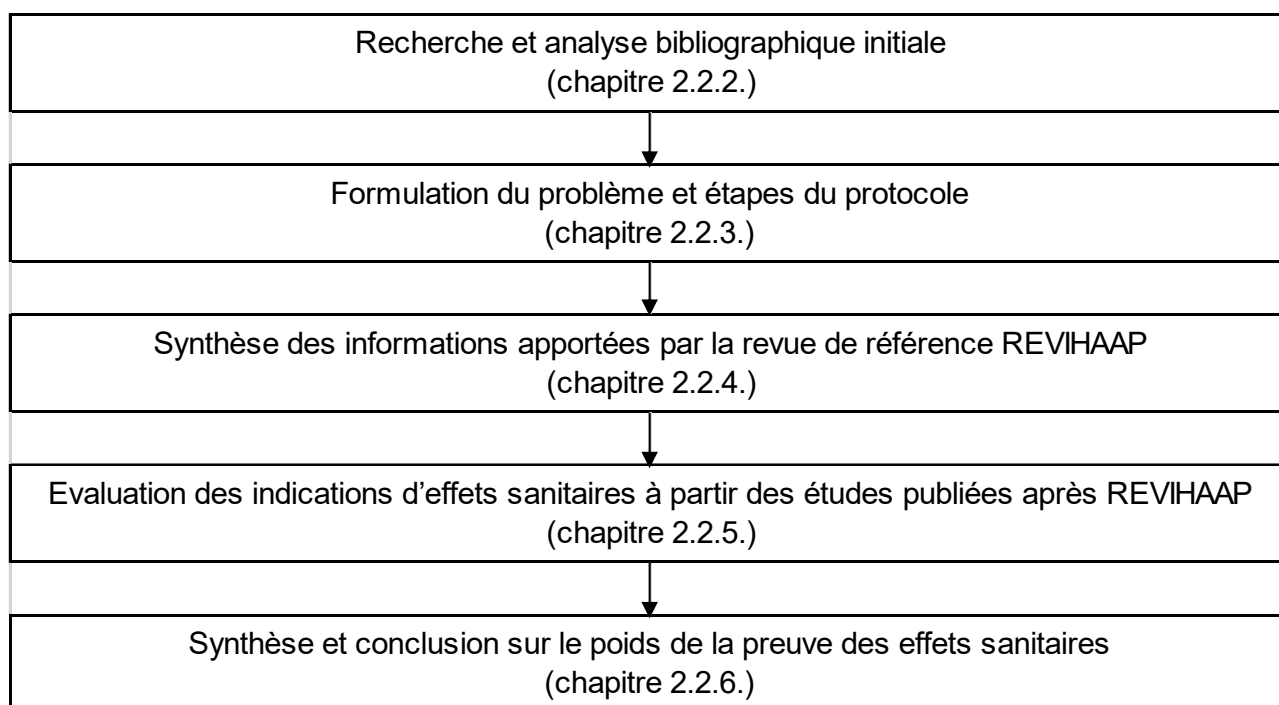


Figure 1 : Démarche générale d'évaluation du poids des preuves

### 2.2.2 Recherche et analyse bibliographique initiale

#### 2.2.2.1 Identification de publications d'intérêt a priori

Les connaissances déjà accumulées sur le sujet permettent d'identifier des publications *a priori* d'intérêt pour la revue de la littérature. La liste de ces 19 publications est présentée en Annexe 3. Les mots-clés, l'indexation et le référencement de ces publications donnent des indications sur les critères de recherche bibliographique à mener, notamment sur les requêtes conceptuelles, en vue de l'interrogation des bases de données bibliographiques.

#### 2.2.2.2 Requêtes conceptuelles sous Pubmed et Scopus

En vue de constituer un ensemble d'études permettant de répondre à la question posée, des requêtes conceptuelles sur les moteurs de recherche de données bibliographiques Pubmed et

Scopus ont été définies et exécutées une première fois entre le 24 septembre 2015 et le 20 octobre 2015 et une seconde fois le 05 février 2016. Ces deux moteurs de recherche font partie de ceux recommandés pour les revues systématiques en santé environnement (Rooney *et al.* 2014).

Le concept de « particules » est évidemment central.

Se limiter à cet unique concept pour les recherches rend les résultats très peu spécifiques. Aussi, le concept principal « particules » est croisé avec d'autres, secondaires, comme « composition », « sources d'émission » et « granulométrie ». Toutefois, ces trois concepts secondaires sont absents des termes MeSH des publications *a priori* d'intérêt. Ces concepts ont donc été recherchés dans les titres et les résumés. À noter que ces concepts secondaires restent larges et ne permettent pas de cibler des études sur des composés, des sources ou des fractions granulométriques en particulier, ce qui limite le corpus d'études notamment pour les études expérimentales. Ils permettent cependant de cibler les études ayant examiné différentes compositions, sources ou granulométries de particules, ce qui permet de gagner en comparabilité et en cohérence pour répondre à la question posée des effets sur la santé humaine des particules selon leurs composés, sources et granulométrie. Ces trois concepts larges permettent par ailleurs de rationaliser la méthode de requêtage et sélection bibliographiques en évitant la déclinaison de l'ensemble des composés et sources de particules dans les équations de recherche bibliographiques.

Une base comme Pubmed permet de ne sélectionner que certains domaines scientifiques pour un mot-clé, avec l'outil *subheadings*. Des *subheadings* permettant de restreindre aux domaines des effets sur la santé ont donc été retenus afin d'améliorer la précision des recherches.

En complément, et pour délimiter les résultats aux études les plus récentes et les plus pertinentes au vue des données déjà disponibles, des filtres ont été ajoutés aux requêtes pour : l'année de publication (sachant que l'étude de la composition des particules de l'air ambiant est assez récente, principalement après 2000), les domaines d'intérêt pour la question posée (toxicologie, épidémiologie...), ou les revues de la littérature (*reviews*).

Les recherches menées dans Pubmed ont ensuite été réalisées dans Scopus en les adaptant à la logique, la structuration et le thesaurus propres à ce dernier, afin de recouper les résultats des requêtes réalisées avec ces deux moteurs de recherche.

### 2.2.2.1 Requêtes sous Pubmed

L'analyse du terme MeSH « *particulate matter* » révèle qu'il n'est utilisé que depuis 2007. Ainsi, toute publication antérieure à 2007 a été indexée avec « *air pollutants* » (1973-2006), « *air pollution* » (1965-2006) ou « *particle size* » (1972-2006). Au vu de l'indexation des publications *a priori* d'intérêt, il a été décidé de retenir « *particulate matter* » et « *air pollutants* » comme termes MeSH :

- Pour le terme MeSH « *particulate matter* », les *subheadings* retenus étaient : « *adverse effects* », « *poisoning* », « *prevention and control* » et « *toxicity* » ;
- Pour le terme MeSH « *air pollutants* », les *subheadings* retenus étaient : « *adverse effects* », « *poisoning* » et « *toxicity* ».

Comme évoqué précédemment, les concepts de « composition », de « sources d'émission » et de « granulométrie » n'ont pas fait l'objet d'une indexation MeSH. En revanche, afin de réduire le bruit dans les résultats des requêtes, il semble pertinent de rechercher ces concepts dans le titre ou le résumé :

- Concernant le concept de « composition », les termes à rechercher sont « composition », « component », « constituent » ;

- Concernant le concept de « sources d'émission », les termes à rechercher sont « source », « origin », « emission » ;
- Concernant le concept « granulométrie », les termes à rechercher sont « particle », « ultrafine », « coarse », « granulometry », « number » et « size ».

La *National Library of Medicine* (NLM) a un dispositif de priorisation de l'indexation, tout comme Scopus, WoS etc. car il est humainement impossible à la NLM d'indexer toutes les études qu'elle publie en une année. Il est estimé qu'une publication pourra ainsi être indexée MeSH jusqu'à 2 ans après la mise en ligne de l'étude dans PubMed/Medline. Aussi, pour couvrir ces publications en attente d'indexation, une requête complémentaire avec les termes en [TW text word] des études publiées depuis 2014 a été exécutée.

Le tableau 1 présente le nombre de références obtenues par Pubmed à partir de ces requêtes conceptuelles (ne correspond pas au nombre d'études qui seront finalement retenues). Les équations de recherches exécutées et les résultats sont détaillés en Annexe 4.

**Tableau 1 : Nombre de références obtenues par Pubmed (non triées)**

Requête sur Pubmed entre le 24/09/2015 et le 20/10/2015	Nombre de références
Les termes MeSH "particulate matter" OU "air pollutants"	82 034
+ les <i>subheadings</i> "adverse effects", "poisoning", "prevention and control" OU "toxicity"	32 251
+ les <i>subheadings</i> "adverse effects", "poisoning", "prevention and control" OU "toxicity"	
+ "composition", "component*", "constituent*", "source*", "origin" OU "emission" dans le titre ou le résumé	4 706
→ avec restriction aux revues de la littérature publiées après 2000	570
+ les <i>subheadings</i> "adverse effects", "poisoning", "prevention and control" OU "toxicity"	
+ "particle", "ultrafine", "coarse", "granulometry", "number*" OU "size" dans le titre ou le résumé	4 410
→ avec restriction aux revues de la littérature publiées après 2000	424

*En gras, les nombres de références obtenues (sans tri sur leur pertinence) pour constituer le pool total d'études.*

#### 2.2.2.2 Requetes sous Scopus

A l'instar des requêtes conceptuelles sous Pubmed, il a été décidé sous Scopus de retenir « *particulate matter* » et « *air pollutant* » comme termes indexés (*index terms*). Les termes indexés sont en effet labellisés avec la terminologie MeSH, ainsi qu'avec les terminologies Emtree et Compendex.

Néanmoins, contrairement à Pubmed, Scopus n'associe pas de *subheadings* aux termes indexés. Aussi, pour restreindre aux effets sur la santé des particules, le choix a été fait de croiser les termes indexés « *particulate matter* » et « *air pollutant* » avec les termes indexés (terminologie MeSH) « *health* », « *epidemiology* », « *toxicology* » et « *biochemistry* ».

Les autres concepts d'intérêt « composition » ou « sources d'émission » et « granulométrie » ont été intégrés dans la recherche Scopus de la même manière que dans Pubmed.

Le tableau 2 présente le nombre de références obtenues par Scopus à partir de ces requêtes conceptuelles (ne correspond pas au nombre d'études qui seront finalement retenues). Les équations de recherches exécutées et les résultats sont détaillés en Annexe 4.

**Tableau 2 : Nombre de références obtenues par Scopus (non triées)**

Requête sur Scopus entre le 24/09/2015 et le 20/10/2015	Nombre de références
Les termes indexés "particulate matter" OU "air polluant"	125 295
+ les termes indexés "health", "epidemiology", "toxicology" OU "biochemistry"	15 995
+ les termes indexés "health", "epidemiology", "toxicology" OU "biochemistry"	
+ "composition", "component*", "constituent*", "source*", "origin" OU "emission" dans le titre ou le résumé	5 753
→ avec restriction aux revues de la littérature publiées après 2000	515
+ les termes indexés "health", "epidemiology", "toxicology" OU "biochemistry"	
+ "particle", "ultrafine", "coarse", "granulometry", "number*" OU "size" dans le titre ou le résumé	3 486
→ avec restriction aux revues de la littérature publiées après 2000	285

*En gras, les nombres de références obtenues (sans tri sur leur pertinence) pour constituer le pool total d'études.*

### **2.2.2.3 Identification de publications d'intérêt a posteriori**

En complément des publications identifiées par les requêtes sous Scopus et Pubmed et des publications identifiées *a priori* (avant les requêtes sous Scopus et Pubmed), des publications ont été ultérieurement identifiées par le groupe de travail et les coordinateurs et ont été ajoutées au *pool* d'études. L'inclusion s'est limitée aux études publiées jusqu'en février 2016 afin d'être cohérent avec la dernière date des requêtes sous Scopus et Pubmed (5 février 2016). Ces publications d'intérêt identifiées *a posteriori* sont listées en Annexe 5.

### **2.2.2.4 Présélection des études et sélection d'une revue de référence**

L'ensemble des références obtenues à partir des requêtes décrites ci-avant, complété par les études identifiées au préalable et *a posteriori*, a été intégré dans une base EndNote et dédoublonné afin de disposer d'une base de données bibliographiques la plus exhaustive sur le sujet, le *pool* total d'études, soit 20 093 références (ne correspond pas au nombre d'études qui seront finalement retenues).

Le niveau de précision de l'ensemble des requêtes a été grossièrement estimé sur un échantillon de 100 références (soit un échantillon de 0,5%) tirées au hasard dans le *pool* total d'études. Cette estimation a été réalisée une fois les références triées par ordre alphabétique du premier auteur, et



uniquement sur la base des titres. Parmi les 100 études, 15 ont un titre vraiment évocateur des sujets concernés par l'expertise et 6 sont potentiellement d'intérêt mais leur titre n'était pas suffisamment explicite pour s'assurer de cet intérêt. Par une extrapolation, certes incertaine mais directe, on peut estimer qu'environ 4 200 références sont potentiellement d'intérêt et nécessiteraient la lecture du résumé.

Compte tenu de ce nombre important d'études, le groupe de travail a décidé d'établir une liste des revues de la littérature afin d'acter une date de début d'analyse bibliographique. Aussi, l'ensemble des résultats des requêtes Pubmed et Scopus restreintes aux revues publiées après 2000, complété par les revues identifiées au préalable, a été intégré sur une base EndNote et dédoublonné afin de disposer d'une base de données bibliographiques : « le *pool* de revues de la littérature disponibles depuis 2000 ». Ce *pool* représente 1 689 références. En supposant un même niveau de précision que pour le *pool* total d'études, on peut estimer qu'environ 350 références sont potentiellement d'intérêt et nécessiteraient la lecture du résumé.

Compte tenu de ce nombre important de revues, et considérant la revue de l'US EPA *Integrated Science Assessment for Particulate Matter* publiée en 2009 comme un point de départ, le groupe de travail a décidé de retenir 2009 comme nouvelle année plancher pour :

1. constituer une liste des revues de la littérature d'intérêt depuis 2009 sur la base d'un tri sur le titre puis le résumé (double lecture par l'Anses), soit 64 revues ;
2. présélectionner parmi cette liste au plus 3 revues par expert du groupe de travail sur la base de deux critères de jugement : la qualité de la revue et sa pertinence au vu de la question posée (cf. chapitre 2.1) ;
3. déterminer, parmi les revues présélectionnées, la ou les revue(s) de référence servant de point de départ pour structurer le travail du groupe de travail et fixer l'année plancher de publication des études à analyser.

La liste des 9 revues présélectionnées par les experts est présentée dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Titres des revues (et références) présélectionnées par le groupe de travail**

Particulate matter components, sources, and health: Systematic approaches to testing effects (Adams <i>et al.</i> 2015)
Long-term particulate matter exposure: Attributing health effects to individual PM components (Wyzga et Rohr 2015)
Natural-cause mortality and long-term exposure to particle components: An Analysis of 19 European cohorts within the multi-center ESCAPE project (Beelen <i>et al.</i> 2015)
Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter and its chemical components: Coherence and public health implications (Lippmann 2014b)
Public health and components of particulate matter: The changing assessment of black carbon (Grahame, Klemm, et Schlesinger 2014)
Particulate matter beyond mass: Recent health evidence on the role of fractions, chemical constituents and sources of emission (Casseo <i>et al.</i> 2013)
Attributing health effects to individual particulate matter constituents (Rohr et Wyzga 2012)
Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter (Kelly et Fussell 2012)
Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project (OMS Europe 2013)



Après analyse, la revue REVIHAAP de l'OMS publiée en 2013 (OMS Europe 2013) a été retenue par le groupe de travail comme référence. En effet, cette revue dresse un état de l'art relatif aux indications d'effets sanitaires de différentes fractions et métriques des particules de l'air ambiant extérieur, telles que les fractions ultrafines et grossières, le carbone suie, des composés chimiques (métaux, organiques, inorganiques) et de différents types de source (trafic routier, industrie, traitement des déchets, combustion de biomasse, matière crustale, particules d'origine naturelle, primaires, secondaires, etc.). Cette revue ne répond pas de manière optimale à tous les critères de qualité d'une revue systématique tels que définis dans l'outil R-Amstar (voir test en Annexe 6) et ne peut donc prétendre à fournir l'information la plus exhaustive. Néanmoins, c'est une revue de consensus associant un grand nombre d'auteurs d'études de premier plan relatives aux effets sanitaires de la pollution de l'air ambiant extérieur, notamment au niveau européen. De plus, elle couvre à la fois les aspects composition, taille et sources des particules et elle se base à la fois sur des études chez l'Homme et d'expérimentation animale.

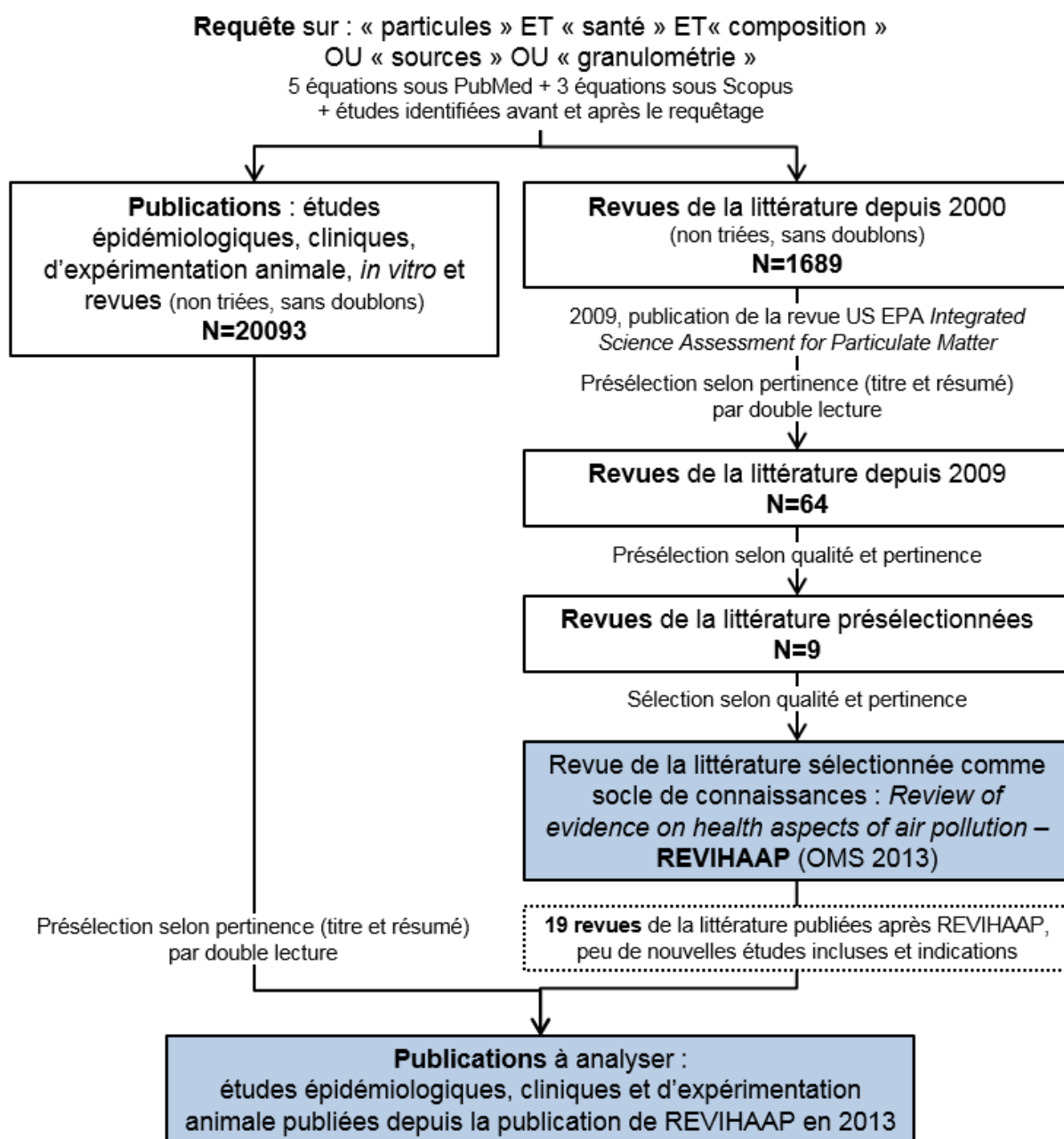


Figure 2 : Démarche de constitution du corpus d'études et de sélection d'une revue de référence

Au vu de ces caractéristiques, la revue REVIHAAP a été choisie par le groupe de travail comme socle de connaissance pour évaluer le poids des preuves des effets sanitaires des particules selon leur composition, taille et sources. À noter que suite à ce choix, les revues de la littérature publiées après REVIHAAP (n=19, référencement en Annexe 7) ont été ré-analysées afin de mettre en exergue les nouvelles indications d'effets sanitaires par rapport à la revue REVIHAAP sur la base d'une grille de lecture (Annexe 8). Constatant le peu de nouvelles indications et de nouvelles études incluses dans ces revues, le groupe de travail a été conforté dans son choix de retenir la revue REVIHAAP et dans la nécessité d'évaluer les nouvelles études épidémiologiques et expérimentales de la littérature scientifique originale.

La revue de référence REVIHAAP sert ainsi de point de départ pour structurer les travaux du groupe de travail et fixer l'année plancher de publication des études épidémiologiques et expérimentales à analyser pour répondre à la question posée (cf. chapitre 2.1). Le schéma conceptuel en Figure 2 récapitule la démarche itérative du groupe de travail pour constituer le corpus d'études et sélectionner la revue de référence.

## 2.2.3 Formulation du problème et étapes du protocole

### 2.2.3.1 Formulation du problème (PECOTS)

Afin de donner un cadre à la question posée et de structurer la méthode de revue de la littérature, des critères d'éligibilité des études ont été définis en termes de Populations, d'Expositions, de Comparateurs, d'évènements néfastes pour la santé (Outcomes), de durées d'exposition (Timings) et de localisations d'intérêt (Setting of interest) à considérer (PECOTS) (Tableau 4). Ces critères sont conformes à l'étape 1 de l'*Approach for Systematic Review and Evidence Integration for Literature-Based Environmental Health Science Assessments* développée par le NTP Office of Health Assessment and Translation – OHAT (Rooney et al. 2014).

**Tableau 4 : Populations, Expositions, Comparateurs, évènements néfastes pour la santé (Outcomes), durées d'exposition (Timings) et localisations d'intérêt (Setting of interest) considérés (PECOTS)**

<b>Populations</b>	Population générale (inclusion des études sur les sous-populations plus vulnérables et sensibles* à la pollution atmosphérique)
<b>Expositions</b>	Catégories de composés et de sources des particules de l'air ambiant, définies au Tableau 5
<b>Comparateurs</b>	Absence d'exposition ou exposition plus faible
<b>Evènements néfastes pour la santé (Outcomes)</b>	Catégories d'évènements néfastes pour la santé associés à l'exposition aux particules de l'air ambiant, définies au Tableau 6
<b>Durées d'exposition (Timings)</b>	Expositions à court terme (un à plusieurs jours) et long terme (une à plusieurs années)
<b>Localisation d'intérêt (Setting of interest)</b>	France (inclusion des études quelle que soit leur localisation géographique)

\*Les populations vulnérables et sensibles sont définies dans le cadre des recommandations sanitaires en cas de pic de pollution du ministère des solidarités et de la santé (<https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/article/se-protger-en-cas-de-pic-de-pollution-de-l-air>).

Les catégories de composés et de sources (Tableau 5) sont définies en cohérence avec celles documentées dans la revue de référence REVIHAAP de l'OMS (OMS Europe 2013). Par rapport à REVIHAAP, des catégories ont été ajoutées en fonction des données disponibles dans les études épidémiologiques et toxicologiques sélectionnées par la suite. L'inclusion d'une publication dans une catégorie s'est fondée principalement sur la définition des composés ou sources faite par les auteurs de l'étude. Compte tenu du nombre important d'éléments chimiques documentés, et afin de rationaliser la méthode de revue de la littérature, seuls ceux pour lesquels des associations avec des événements sanitaires sont souvent observées dans les études épidémiologiques ont été déclinés (Eeftens *et al.* 2014). Les autres ont été regroupés dans la catégorie « autres éléments chimiques ». Les PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub> sans spéciation chimique ou source affectée n'ont pas été incluses compte tenu des conclusions déjà existantes sur la preuve d'une relation de causalité entre ces fractions particulières et des événements néfastes pour la santé humaine (OMS Europe 2013, US EPA 2009).

**Tableau 5 : Catégories de composés et de sources des particules de l'air ambiant extérieur considérées pour les Expositions (PECOTS)**

Composés	Sources
Carbone suie, carbone élémentaire, PM absorbance	Carbone suie issu du trafic
Carbone organique	PM <sub>2,5</sub> issues du trafic
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	Diesel
Aérosols Organiques Secondaires (AOS)	Nouveau Diesel*
Particules ultrafines (PUF) (<0,1 µm)	Essence
Particules ultrafines (PUF) de carbone (<0,1 µm)	Poussière de freinage
Particules grossières (2,5-10 µm)	Poussière de route ou matière crustale
Particules ambiantes concentrées	Combustion de charbon
NH <sub>4</sub>	Combustion de produits pétroliers
NO <sub>3</sub> /N	Industries
S/Sulfates	Métallurgie
Aérosols Inorganiques Secondaires (AIS)	Combustion de biomasse
Ni	Poussière de désert
Zn	Sel et embrun marins
Cu	Site de déchet dangereux
V	Agriculture, environnement rural
Si/SiO <sub>2</sub>	
Fe	
Autres éléments chimiques	
Endotoxines	
Potential oxydant	

\* Inclut les véhicules diesel équipés de filtres à particules de type « wall-flow ».

Les catégories d'évènements néfastes pour la santé ou catégories d'effets sanitaires (Tableau 6) sont définies en cohérence avec celles documentées dans la revue de référence REVIHAAP de l'OMS (OMS Europe 2013) et à partir des évènements sanitaires documentés dans la littérature plus récente sur les effets des particules de l'air ambiant. Ces 9 catégories ont été déclinées en 83 évènements sanitaires identifiés dans les études incluses par la suite (cf. chapitre 2.2.5.3) : 55 évènements sanitaires examinés dans les études chez l'Homme (Tableau 7) et 28 évènements sanitaires examinés dans les études d'expérimentation animale (Tableau 8).

**Tableau 6 : Catégories sanitaires considérées pour les Effets – Outcomes (PECOTS)**

Mortalité (décès) toutes causes (hors cause traumatique)
Hospitalisations toutes causes (hors cause traumatique)
Santé cardiovasculaire
Santé respiratoire <sup>1</sup>
Cancers bronchopulmonaires
Cancers (autres que bronchopulmonaires)
Santé neurologique
Santé de la reproduction <sup>2</sup>
Santé périnatale <sup>3</sup>
Diabète/troubles du métabolisme

1 : inclut l'asthme chez l'enfant avec exposition in utero. 2 : chez l'Homme, correspond aux troubles de la préconception jusqu'à 20 semaines de grossesse. 3 : chez l'Homme, correspond aux troubles de 20 semaines de grossesse jusqu'au 1er mois de vie après la naissance.

Tableau 7 : Evènements sanitaires identifiés dans les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP

Catégorie d'effet	Evènements sanitaires	Sévérité*
Mortalité toutes causes	Mortalité toutes causes, espérance de vie	Oui
Hospitalisation toutes causes	Hospitalisation toutes causes	Oui
Santé respiratoire	Mortalité (toute cause respiratoire), hospitalisations (toute cause respiratoire), hospitalisations (toute cause respiratoire) chez l'enfant, asthme (incidence, symptômes, hospitalisations) ou sifflements, asthme (incidence, symptômes, hospitalisations) ou sifflements chez l'enfant, BPCO et bronchite chronique, rhinite, rhinite chez l'enfant, infections respiratoires et ORL, infections respiratoires et ORL chez l'enfant	Oui
	Sensibilisation allergique chez l'enfant, fonction ventilatoire, fonction ventilatoire chez l'enfant, FeNO, FeNO chez l'enfant, marqueurs d'inflammation dans le condensat de l'air exhalé, marqueurs d'inflammation dans le lavage broncho alvéolaire, CC16	Non
Santé cardiovasculaire	Mortalité (toute cause cardiovasculaire), hospitalisations (toute cause cardiovasculaire), infarctus et évènements coronariens, accident vasculaire cérébral, insuffisance et congestion cardiaque	Oui
	Pression artérielle, pression artérielle de l'enfant, altération du rythme cardiaque, épaisseur de l'intima média carotidienne, fonction vasculaire, marqueurs d'inflammation systémique, marqueurs de coagulation, marqueurs de stress oxydant systémique, marqueurs d'altération de l'endothélium vasculaire	Non
Santé neurologique	Performances cognitives (mémoire, apprentissage), performances cognitives (mémoire, apprentissage) chez l'enfant, dépression, hyperactivité, autisme chez l'enfant	Oui
Santé périnatale	Faible poids de naissance, naissance prématurée, pré-éclampsie, malformations congénitales	Oui
	Circonférence crânienne	Non
Cancer broncho-pulmonaire	Cancer broncho-pulmonaire (mortalité, incidence)	Oui
Autres cancers	Cancer colon/rectum, cancer autres digestifs, cancer hématologique, cancer vessie, cancer sein, cancer cerveau, cancer indéterminé, cancer indéterminé chez l'enfant	Oui
Diabète et troubles du métabolisme		Oui

\* Les évènements sanitaires considérés sévères correspondent aux évènements cliniques considérés dans la pyramide des effets sanitaires associés à la pollution de l'air de l'OMS-Europe ; les effets infracliniques (subtiles) sont considérés non sévères (OMS Europe 2006). Abréviations : BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive ; ORL : oto-rhino-laryngologique ; FeNO : fraction exhalée du NO ; CC16 : concentration de la protéine Club Cells 16.

**Tableau 8 : Evènements sanitaires identifiés dans les études d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP**

Catégorie d'effet	Evènements sanitaires	Sévérité / Prédicativité*
Santé respiratoire	Histologie pulmonaire (ex : remodelages, infiltrats inflammatoires), fonction respiratoire, élasticité pulmonaire/thoracique et résistance des voies aériennes, marqueurs d'altération des défenses antimicrobiennes pulmonaires, cellularité du LBA (neutrophiles, macrophages)	Oui
	Protéines du LBA (albumine ; sans autres évènements sévères), enzymes du LBA (LDH, $\gamma$ -GT, NAG ; sans autres évènements sévères)	Non
Santé cardiovasculaire	Lésions athérosclérotiques, pression artérielle, rythme cardiaque, fonction cardiaque, fonction vasculaire, thrombose veineuse et vasculaire périphérique,	Oui
	Marqueurs inflammation systémique (sans autres évènements sévères), marqueurs coagulation (sans autres évènements sévères), marqueurs de stress oxydant systémique (sans autres évènements sévères), hémocrite/hémoglobine (sans autres évènements sévères)	Non
Santé neurologique	Comportement (sociabilité, exploration, anxiété, locomotion, etc.), performances cognitives (mémorisation, apprentissage, etc.)	Oui
	Marqueurs inflammation neuronal (sans autres évènements sévères), marqueurs de stress oxydant neuronal (sans autres évènements sévères), autres marqueurs neuronaux (facteurs de croissance et récepteurs) (sans autres évènements sévères),	Non
Santé périnatale	Développement du comportement (sociabilité, exploration, anxiété, locomotion, etc. chez la descendance des mères exposées)	Oui
	Développement sur autres marqueurs neuronaux (facteurs de croissance et récepteurs chez la descendance des mères exposées) (sans autres évènements sévères)	Non
Cancer broncho-pulmonaire	Histopathologie de cancer broncho-pulmonaire	Oui
Autres cancers	Histopathologie de cancer (autre que broncho-pulmonaire)	Oui
Diabète et troubles du métabolisme	Diabète (avec caractéristiques pathologie humaine diabétique type I)	Oui
	Métabolisme lipidique (sans autres évènements sévères)	Non

\* La classification de la sévérité/prédicativité d'effet a été définie par le groupe de travail en distinguant typiquement les marqueurs biologiques peu prédictifs d'effets néfastes sur la santé (par exemple : modification de cytokines sans évènements sévères) des marqueurs plus prédictifs (par exemple : neutrophiles ou macrophages du LBA) ou fonctionnels. Abréviations : LBA : lavage broncho-alvéolaire, LDH : Lactate Déshydrogénase,  $\gamma$ -GT : gamma-glutamyltranspeptidase, NAG : N-acétylglucosamine.

### 2.2.3.2 Etapes du protocole

Suite à la recherche et analyse bibliographique initiale, la revue REVIHAAP (OMS Europe 2013) a été choisie par le groupe de travail comme socle de connaissance pour évaluer le poids des preuves des effets sanitaires des particules selon leur composition, taille et sources. Afin de répondre à la question formulée (cf. chapitre 2.2.3), les trois étapes ci-dessous ont été mises en œuvre et sont explicitées dans les chapitres suivants.

#### Etape 1 : Synthèse des informations apportées par la revue de référence REVIHAAP

Tout d'abord, les informations disponibles dans la revue REVIHAAP sur les effets sanitaires des composés et des sources de particules de l'air ambiant ont été synthétisées et structurées selon les catégories de composés, de sources et d'évènements néfastes pour la santé qui ont été définies lors de la formulation du problème (cf. chapitre 2.2.3.1).

#### Etape 2 : Evaluation des indications d'effets sanitaires à partir des études publiées après REVIHAAP

Ensuite, les niveaux d'indication d'effets sanitaires apportés par les études publiées après REVIHAAP ont été évalués. Le niveau d'indication d'effet reflète la confiance globale portée dans une association (ou dans l'absence d'une association) entre l'exposition à un composé ou une source d'intérêt et un évènement sanitaire (Rooney *et al.* 2014). Pour évaluer le niveau d'indication d'effet apporté par les études chez l'Homme et les études d'expérimentation animale, le GT s'est appuyé sur certaines étapes proposées dans l'*Approach for Systematic Review and Evidence Integration for Literature-Based Environmental Health Science Assessments* développée par le NTP Office of Health Assessment and Translation – OHAT (NTP OHAT 2015a) : recherche et sélection des études pour inclusion, extraction des données à partir des études, évaluation de la qualité des études individuelles, cote du niveau de confiance dans le corpus d'études et traduction du niveau de confiance en niveau d'indication d'effet sanitaire. Là encore, les informations ont été classées selon les catégories de composés, de sources et d'évènements sanitaires qui ont été définies lors de la formulation du problème (cf. chapitre 2.2.3.1).

#### Etape 3 : Synthèse et conclusion sur le poids de la preuve des effets sanitaires

Enfin, les informations extraites de la revue REVIHAAP (étape 1) ont été mises en perspective avec les indications d'effets apportées par les études plus récentes (étape 2) afin de conclure sur le poids des preuves accumulées, en indiquant les récentes indications qui confirment, infirment ou sont nouvelles par rapport à REVIHAAP.

### 2.2.4 Synthèse des informations apportées par la revue de référence REVIHAAP

Une adaptation synthétique en français du texte du rapport technique REVIHAAP de l'OMS (OMS Europe (2013), p.10-29) a été réalisée afin de :

- Synthétiser les informations disponibles sur les effets sanitaires des composés et des sources de particules de l'air ambiant,
- Et structurer ces informations pour permettre par la suite une comparaison avec l'analyse des études publiées après REVIHAAP.

Dans cette synthèse, l'organisation des chapitres de REVIHAAP a été conservée. Pour chaque composé et source d'intérêt, REVIHAAP examinait les :



- études épidémiologiques,
- études cliniques,
- études toxicologiques.

Un paragraphe *Sources du composé* a été ajouté lorsque des informations sur les sources d'émission du composé d'intérêt étaient décrites dans REVIHAAP.

Au sein de ces chapitres, les principales informations contenues dans REVIHAAP ont été adaptées en français. Les « associations rapportées » et « niveaux de preuve » décrits dans REVIHAAP ont été extraits dans des tableaux selon le format illustré dans le Tableau 9, catégorisant ainsi les informations et facilitant par la suite la comparaison avec l'analyse des études publiées après REVIHAAP. Les « associations rapportées » incluent les résultats d'études épidémiologiques, cliniques ou toxicologiques rapportés dans REVIHAAP sans conclusion sur le niveau de preuve des effets (par exemple : pour le carbone organique, des associations étaient observées avec les maladies cardiaques ischémiques et la mortalité pour causes respiratoires). Les « niveaux de preuve » correspondent à la traduction littérale des termes utilisés dans REVIHAAP exprimant un niveau de preuve d'effet sur la santé (par exemple : « *little evidence of an effect* » traduit en « faible preuve d'un effet »).

Tableau 9 : Format des tableaux d'extraction des informations de REVIHAAP

Type des études source(s)	Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Evènements sanitaires	Conclusion de REVIHAAP	Études sources
Observationnelle humaine	Tableau 5	Court terme	Tableau 6	Tableau 7	Niveau de preuve rapporté Association rapportée	
Clinique		Long terme		Tableau 8		
Expérimentation animale		Exposition unique				
Essai in vitro		(sub)aigue				
Revue de la littérature		(sub)chronique				
Elicitation d'experts						

## 2.2.5 Evaluation des indications d'effets sanitaires à partir des études publiées après REVIHAAP

### 2.2.5.1 Sélection de la méthode

Le niveau d'indication d'effet correspond à la confiance globale portée dans une association (ou dans l'absence d'association) entre l'exposition à un composé ou une source d'intérêt et un évènement sanitaire. Pour l'évaluer, le groupe de travail a sélectionné une méthode d'évaluation du poids des preuves parmi un inventaire de 25 méthodes et démarches analysées en 2016 par



l'équipe d'action « poids des preuves » du GT « Méthodologie d'évaluation des risques » (MER) de l'Anses (Martin *et al.* 2018, Anses 2016a).

Sur les 25 méthodes et démarches analysées, une présélection a été effectuée par le GT Particules sur la base de trois critères : applicabilité au domaine santé-environnement, intégrabilité des études observationnelles humaines et d'expérimentation animale et exclusion des méthodes strictement statistiques (approche Bayésienne par exemple). Les méthodes statistiques ont été exclues car non pertinentes étant donnée la période tronquée de publication des études composant le corpus (études publiées depuis 2013). Par ailleurs, les ressources auraient été insuffisantes au traitement du nombre important de triplets (exposition, durée d'exposition, évènement sanitaire). Ainsi, 6 méthodes ont été présélectionnées par le GT :

- La démarche *Approach for Systematic Review and Evidence Integration for Literature-Based Environmental Health Science Assessments* développée par l'OHAT (*Office of Health Assessment and Translation*) du *National Toxicology Program* aux Etats Unis (NTP OHAT 2015a) ;
- La méthodologie de revue systématique *Navigation Guide* (Woodruff et Sutton 2014) ;
- La méthode utilisée par l'OMS-CIRC pour ses monographies (CIRC 2006) et son adaptation proposée dans le cadre de la mise à jour de l'expertise Anses « Radiofréquences et santé » (Anses 2013) ;
- La méthode utilisée par la *World Cancer Research Fund International* (WCRF 2014),
- La méthode proposée par Hope et Clarkson (Hope et Clarkson 2014)
- La méthode proposée par le Comité Scientifique des Risques Sanitaires Emergents et Nouveaux sur l'utilisation de la littérature scientifique pour évaluer le poids de la preuve et l'incertitude associée (SCENIHR 2012).

L'équipe d'action « poids des preuves » du GT MER et les experts du volet santé du GT Particules se sont réunis le 31 mars 2016 afin de comparer les 6 méthodes présélectionnées (Annexe 9). Sur ces 6 méthodes, 2 méthodes ne sont pas retenues : WCRF et Hope et Clarkson, 2014. En effet, la méthode WCRF est axée sur la nutrition, considère surtout les études épidémiologiques et inclut une méta-analyse, ce qui n'est pas compatible avec les travaux du GT. La méthode Hope et Clarkson associe quant à elle chaque ligne de preuve à une seule étude, ce qui ne permet pas l'intégration d'un ensemble de publications et semble peu adapté au nombre d'indicateurs d'exposition et d'évènements sanitaires considérés dans les travaux du GT. Pour les 4 autres méthodes, l'équipe d'action « poids des preuves » du GT MER a réalisé une extraction des différentes questions nécessaires à l'évaluation du poids de la preuve. Ces extractions ont contribué à estimer la faisabilité et la pertinence de ces méthodes par rapport à la problématique des effets sanitaires des particules en fonction de leur composition et de leur source d'une part, et par rapport aux contraintes de la saisine (ressources et temps) d'autre part.

Sur la base de ces considérations, 2 méthodes ont été envisagées par le GT Particules (la méthode de l'OHAT et la méthode de l'OMS-CIRC adaptée par l'Anses) ainsi qu'une démarche plus narrative. La méthode de l'OHAT se distinguait des autres par ses avantages en termes de directivité et de transparence. Ses inconvénients principaux sont le temps d'appropriation et de test de la méthode, ainsi que le temps d'élaboration des outils matriciels. La mise en cohérence avec la revue REVIHAAP servant de point de départ pour les travaux est une difficulté supplémentaire. En effet, cette dernière est une revue de consensus associant des auteurs de premier plan sur le sujet, qui n'a donc pas été élaborée selon les critères directifs et transparents décrits dans la méthode de l'OHAT. La méthode narrative est celle pour laquelle l'appropriation est la plus facile et la plus souple en terme de mise en cohérence avec REVIHAAP ; mais elle manque de directivité, de transparence et de reproductibilité. Enfin, la méthode adaptée par l'Anses de l'OMS-CIRC se base sur un arbre de décision avec des critères relativement larges, ce qui la situe entre la méthode de l'OHAT et la méthode narrative en termes de transparence et de directivité.

La méthode de l'OHAT a finalement été retenue par le GT Particules sur la base des comparaisons faites et compte tenu du nombre important de couples exposition-événement sanitaire, nécessitant l'utilisation d'une méthode structurante pour organiser les connaissances disponibles. Cette méthode facilite également l'harmonisation des critères d'évaluation de la qualité des études et des lignes de preuves entre les différents experts du groupe de travail. La méthode de l'OHAT constitue une adaptation des recommandations définies précédemment par le groupe de travail GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). Ces recommandations ont historiquement été utilisées dans la littérature pour évaluer la qualité d'un ensemble de preuve, généralement des essais cliniques randomisés. Elles sont similaires à l'approche utilisée par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* pour classer les études humaines et ont été adoptées par le groupe collaboratif Cochrane pour évaluer la qualité des données rapportées dans des revues de la littérature. De plus, GRADE intègre certains critères liés à la considération de la causalité, historiquement introduits par Bradford Hill.

### **2.2.5.2 Processus de la méthode adaptée de l'OHAT**

Le processus de la méthode de l'OHAT se décline en 7 étapes (NTP OHAT 2015a, Rooney *et al.* 2014). Pour évaluer le niveau d'indication d'effet apporté par les études chez l'Homme et par les études d'expérimentation animale publiées après la revue REVIHAAP, le groupe de travail a appliqué les étapes 1 à 6 de la méthode de l'OHAT (Figure 3) :

- Étape 1 : Formulation du problème et développement du protocole (cf. chapitre 2.2.3)
- Étape 2 : Recherche et sélection des études pour inclusion (cf. chapitres 2.2.2 et 2.2.5.2)
- Étape 3 : Extraction des données à partir des études (cf. chapitre 2.2.5.3)
- Étape 4 : Évaluation de la qualité des études individuelles (cf. chapitre 2.2.5.4)
- Étape 5 : Cote du niveau de confiance dans le corpus d'études (cf. chapitre 2.2.5.5)
- Étape 6 : Traduction du niveau de confiance en niveau d'indication d'effet sanitaire (cf. chapitre 2.2.5.6)

L'étape 7 de la méthode de l'OHAT conduirait à conclure sur le niveau de danger en combinant les indications apportées par les études chez l'Homme et chez l'animal, avec le soutien des études mécanistiques. Cette étape n'a pas été appliquée par le groupe de travail puisqu'il n'est pas possible de conclure sur le niveau de danger à partir d'un corpus limité aux études publiées après REVIHAAP. Dans le cas des présents travaux, l'étape 7 se limite à conclure sur le niveau d'indication d'effet sanitaire apporté par les corpus d'études chez l'Homme d'une part et chez l'animal d'autre part.

### **2.2.5.3 Recherche et sélection des études pour inclusion**

Les études publiées après REVIHAAP ont été identifiées à partir de la recherche bibliographique initiale sur les moteurs de recherche Pubmed et Scopus décrite au chapitre 2.2.2 et détaillée dans l'Annexe 4, avec une restriction de date de publication à partir de 2013. Les recherches ont été mises à jour jusqu'au 5 février 2016. Ces requêtes ont fourni 4 677 références (sans tri, résultats Pubmed et Scopus sans doublons) et 101 publications ont été sélectionnées *via* d'autres sources (liste disponible en Annexe 10) : identifiées dans des revues de la littérature ou identifiées par les membres et coordinateurs du groupe de travail à partir des corpus en Annexes 3 et 5.

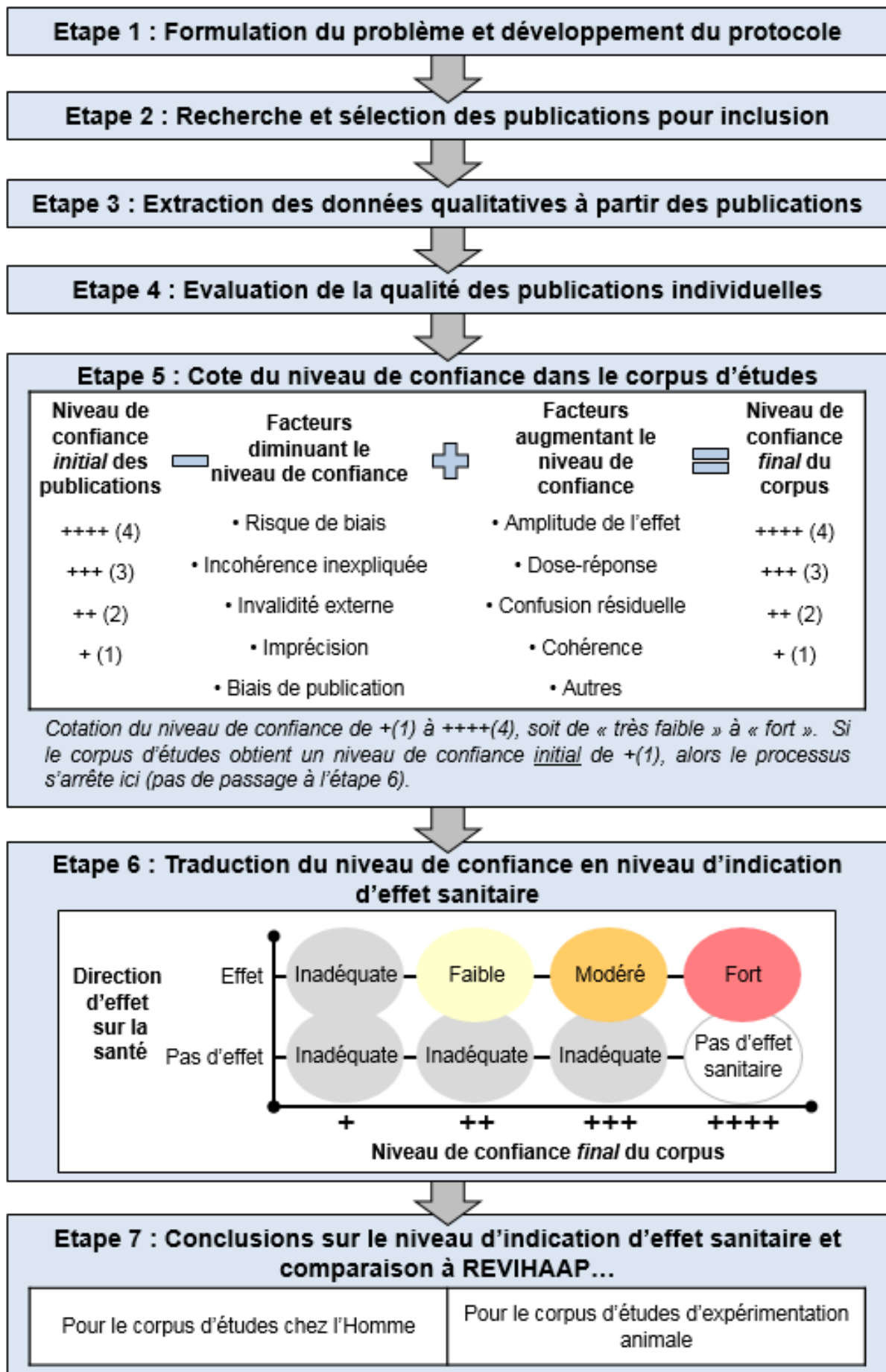


Figure 3 : Processus de l'approche adoptée par le groupe de travail (adapté de NTP OHAT (2015a))

Les critères d'inclusion définis à partir des PECOTS (cf. chapitre 2.2.3.1) et des ressources disponibles en traduction de langues étrangères sont les suivants :

- Études chez l'Homme (observationnelle, quasi-expérimentale, ou clinique) ou études toxicologiques d'expérimentation animale (n'inclut pas les revues de la littérature, les études *in vitro* et *in silico* ; inclut les méta-analyses sur des études de cohortes réalisées selon un protocole harmonisée) ;
- Études examinant des effets des particules de l'air ambiant extérieur selon leur composition, source ou taille (n'inclut pas les études sur les PM<sub>10</sub> et les PM<sub>2,5</sub> sans spéciation chimique ou affectation de source) ;
- Et publication rédigée en anglais ou en français.

Après un tri sur le titre et la résumé (double lecture par les coordinateurs du groupe de travail), 244 références ont été retenues comme éligibles sur la base des critères d'inclusion, à partir des 4 677 obtenues par les requêtes bibliographiques. Après évaluation du texte intégral des publications (simple lecture par un coordinateur du groupe de travail), 184 publications ont été jugées éligibles et pertinentes parmi les 244 publications précédentes et les 101 publications identifiées par d'autres sources. Après évaluation du texte intégral des 184 publications en double lecture par les membres du groupe de travail, 160 publications ont finalement été retenues (ces références sont toutes listées à l'Annexe 11) :

- 127 publications<sup>1</sup> d'études chez l'Homme : 120 études observationnelles<sup>2</sup>, 7 études cliniques<sup>3</sup> et 5 études quasi-expérimentales<sup>4</sup> (une publication peut inclure différents types d'études) ;
- 33 publications d'études toxicologiques d'expérimentation animale : 14 sur des études d'exposition unique, 9 sur des études d'exposition (sub)aiguë et 9 sur des études d'exposition (sub)chronique

Ce processus de sélection est illustré en Figure 4. Les 148 publications exclues sont listées à l'Annexe 12.

#### **2.2.5.4 Extraction des données à partir des études**

Les données descriptives (qualitatives) des 160 publications incluses ont été extraites par un ou deux membres du volet santé du GT puis vérifiées par les autres membres (deux membres sur le volet épidémiologique et un membre sur le volet toxicologique) et par un coordinateur du groupe de travail pour en assurer l'exhaustivité et la précision. Toute anomalie dans l'extraction de ces données était résolue par discussion. Les auteurs n'ont pas été contactés en cas de données manquantes dans l'étude.

Comme le prévoit la procédure de l'OHAT, le groupe de travail a évalué la pertinence et la faisabilité d'appliquer une méta-analyse en utilisant les données quantitatives extraites des publications (NTP OHAT 2015a, Rooney *et al.* 2014). Étant donnée la période de publication tronquée des études composant le corpus (depuis 2013) et la grande variété de designs d'études inclus dans le corpus, la combinaison des résultats en une méta-analyse a été jugée inappropriée.

---

<sup>1</sup> 127 publications correspondantes à 130 études.

<sup>2</sup> Inclut principalement des études de cohortes prospectives et méta-analyses sur de larges échantillons de la population générale, des études de séries temporelles écologiques et des études de panel.

<sup>3</sup> Exposition contrôlée ou randomisation en double aveugle.

<sup>4</sup> Études interventionnelles avec exposition non contrôlée.

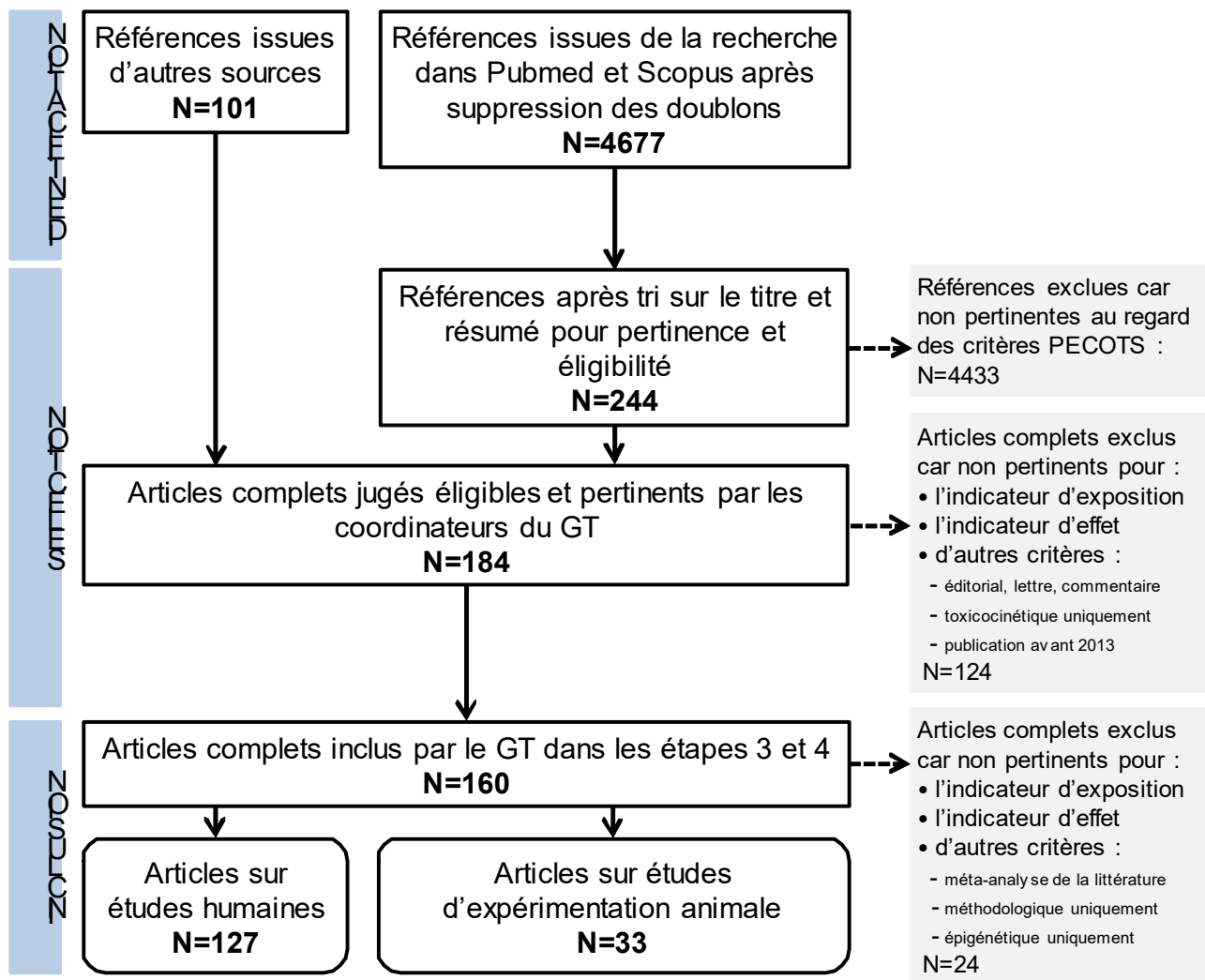


Figure 4 : Diagramme de sélection des études, adapté de NTP OHAT (2015a)

Par ailleurs, les ressources auraient été insuffisantes au traitement du nombre important de publications et de triplets (indicateur d'exposition, durée d'exposition, évènement sanitaire). Ainsi, les données quantitatives n'ont pas été extraites.

Les données extraites ont été stockées dans un fichier Excel (un classeur par publication). Chaque fichier Excel a été renommé en incluant le nom du premier auteur, l'année de publication, le type de l'étude (humaine ou d'expérimentation animale), la date d'extraction, et les initiales du ou des membres du groupe de travail ayant effectué l'extraction (tel que « Nom du 1<sup>er</sup> auteur\_année de publication\_étude humaine/animale\_date de révision\_initiales du membre du GT ». Le format utilisé pour les grilles d'extraction des données qualitatives est issu de l'OHAT (NTP OHAT 2015a) et est présenté dans le Tableau 10 pour les études chez l'Homme et dans le Tableau 11 pour les études d'expérimentation sur animal.

Les éléments d'extraction des données sont répertoriés séparément pour les études chez l'Homme et pour les études d'expérimentation animale. Ils sont hébergés sur le serveur de l'Anses. Les éléments d'extraction des données pour les 160 études du corpus sont disponibles au public et peuvent être téléchargés<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> [https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_Descriptionetudes.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_Descriptionetudes.pdf)

Tableau 10 : Format de la grille d'extraction des données pour les études humaines

<b>Financement</b>	Source(s) de financement
	Conflits d'intérêt rapportés par les auteurs ( <i>*biais de reporting</i> )
<b>Sujets</b>	Population étudiée (nom/description)
	Dates de l'étude et période d'échantillonnage
	Géographie (pays, région, état, etc.)
	Démographie (sexe, race/ethnicité, âge)
	Nombre de sujets (ciblés, recrutés, n/groupe d'analyse, taux de participation/suivi) ( <i>*biais de données manquantes</i> )
	Critères d'inclusion/exclusion, stratégie de recrutement
	Description du groupe de référence ( <i>*biais de sélection</i> )
	Design d'étude (par ex : cohorte prospective ou rétrospective, cas-témoin nichée, série temporelle, transversale, méta-analyse, etc.)
	Durée du suivi ( <i>*biais d'information</i> )
	Durée de l'exposition (court terme, long terme, court et long terme)
<b>Méthodes</b>	Catégorie d'effet sanitaire (par ex : cardiovasculaire)
	Évènement sanitaire (par ex : pression artérielle) ( <i>*biais de reporting</i> )
	Diagnostic/méthodes de mesure de l'évènement
	Facteurs de confusion/modification et prise en compte ou non dans l'analyse (facteurs d'ajustement retenus/manquants, modèles mono/multi-polluants, confusion PM <sub>2.5</sub> , etc.) ( <i>*biais de confusion</i> )
	Substances/composés/sources
	Évaluation de l'exposition (niveau individuel, semi-individuel, régional, adresse de résidence, personnelle, mesurée, modèle complexe, indicateur trafic) ( <i>*biais d'information</i> )
	Évaluation de l'exposition - détails méthodologiques (par ex : métrologie, limite de détection, modèle LUR, unité en concentration, unité en proportion de PM <sub>2.5</sub> , etc.) ( <i>*biais d'information</i> )
	Méthodes statistiques (régression de Cox, logistique, linéaire, <i>chemical mass balance</i> , analyse factorielle, <i>principal component analysis</i> , <i>cluster analysis</i> , etc.) ( <i>*biais d'information</i> )
	Niveaux d'exposition (par ex : moyenne, médiane, déviation standard, 25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> percentile, min/max, etc.), intervalle des niveaux d'exposition, nombre de cas exposés
	Résultats statistiques (par ex : composés/sources avec association positive/nulle/négative significative/non significative, composés/sources par ordre décroissant de $\beta$ ajustés, OR ajustés, différences moyennes standardisées, SMR, risques relatifs, par unité de concentration, par intervalle interquartile, etc.)
<b>Résultats</b>	Puissance statistique
	Dose-réponse (par ex : analyse de tendance)
<b>Autres</b>	Sur les enquêtes des auteurs, les conversions de résultats statistiques, etc.

Abréviations : SMR : Standardized Mortality Ratio ; OR : Odds Ratio ; LUR : Land-Use Regression.



**Tableau 11 : Format de la grille d'extraction des données pour les études d'expérimentation animale**

<b>Financement</b>	Source(s) de financement
	Conflits d'intérêt rapportés par les auteurs ( <i>*biais de reporting</i> )
<b>Modèle animal</b>	Sexe
	Espèces
	Souche
	Origine des animaux
	Age ou période de vie à l'évaluation de la dose et de l'effet
	Régime alimentaire et information sur l'élevage (par ex, nom/source d'alimentation)
<b>Traitement</b>	Substances/composés/sources d'émission
	Origine des substances/composés
	Pureté des substances, conditionnement des particules (en solution, extraction, etc.) ( <i>*biais d'information</i> )
	Niveaux de dose ou concentration, composition, granulométrie
	Autres détails liés à la dose (par ex, dose administrée vérifiée par la mesure, information sur la dosimétrie interne) ( <i>*biais d'information</i> )
	Véhicule utilisé pour les animaux exposés
	Voies d'administration (inhalation, instillation intratrachéale, intranasale, canulation endotrachéale, oropharyngée, oral, injection, dermale, etc.) ( <i>*biais d'information</i> )
	Durée et fréquence des dosages (par ex, heures, jours, semaines, jours/semaine)
	Design d'étude (par ex, traitement unique, aigu, subaigu, subchronique soit 90 jours chez le rongeur, chronique, multigénérationnel, développementale, autre)
	Conformité aux lignes directrices (par ex, EPA, OCDE, NTP ou autre pour le design d'étude, conditions BPL, conditions non BPL mais cohérence avec une ligne directrice ou avec une publication revue par les pairs)
	Nombre d'animaux par groupe (et nombre de mères par groupe dans les études développementales) ( <i>*biais de données manquantes</i> )
<b>Méthodes</b>	Procédure de randomisation, dissimulation des répartitions, évaluation en aveugle des effets ( <i>*biais de sélection</i> )
	Méthode de contrôle des effets portée dans les études développementales ( <i>*biais d'information</i> )
	Utilisation de contrôles négatifs et si des contrôles sont non traités, traités par véhicule, ou les deux
	Reporting des données des contrôles positifs, la réponse attendue a-t-elle été observée ? ( <i>*biais d'information</i> )
	Catégorie d'effet sanitaire (par ex : cardiovasculaire)
	Évènement sanitaire (par ex : pression artérielle)
	Diagnostic ou méthode de mesure de l'évènement ( <i>*biais d'information</i> )
	Méthodes statistiques ( <i>*biais d'information</i> )
<b>Résultats</b>	Mesures des effets pour chaque substance/composé/sources (par ex : significatif/non significatif, composés/sources par ordre décroissant d'effet, moyenne, médiane, fréquence et mesures de précision ou variance, etc.)
	Puissance statistique
	Dose-réponse (par ex : analyse de tendance)
	Données sur concentration interne, toxicocinétiques, toxicodynamiques (quand rapportées)
<b>Autres</b>	Sur les enquêtes des auteurs, les conversions de résultats statistiques, etc.

Abréviations : BPL : bonnes pratiques de laboratoire ; EPA : US Environmental Protection Agency ; OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques ; NTP : US National Toxicology Program.

## 2.2.5.5 Evaluation de la qualité des études individuelles

### 2.2.5.5.1 *Cotation des risques de biais*

Le risque de biais présent dans chaque publication a été évalué en utilisant une adaptation de l'approche développée par l'OHAT. Cette méthode consiste en une grille de cotation, et permet de coter parallèlement les risques de biais provenant d'études chez l'Homme et d'études chez l'animal tout en facilitant la prise en compte du risque de biais dans les flux de données grâce à des termes et des catégories communs (NTP OHAT 2015a, b).

L'outil de cotation des risques de biais utilisé par le GT est composé d'un ensemble de 15 questions, classées en 7 catégories (Tableau 12). Chaque question correspond à un potentiel risque de biais présent dans la publication. Une grille de cotation est remplie pour chaque publication. L'outil inclut une combinaison des 11 questions proposées par l'OHAT (NTP OHAT 2015a) et de 4 questions précédemment utilisées dans une monographie du NTP (NTP 2013). Le design de l'étude détermine le sous-ensemble de questions d'intérêt (parmi 15) pour évaluer les risques de biais (Tableau 12).

Les membres du GT et les rapporteurs ont été formés à la mise en œuvre de la grille lors d'une phase pilote visant à clarifier les critères de cotation. Chaque publication a été évaluée indépendamment par deux évaluateurs formés (membres du GT ou rapporteurs), qui ont répondu à toutes les questions de risque de biais en utilisant l'une des six options du Tableau 13 (++, +, NR, -, --, NA). Les informations ou les procédures d'étude qui n'ont pas été rapportées dans l'étude sont supposées ne pas avoir été menées, à moins que cela puisse être déduit de manière directe, ce qui est assimilé à un risque de biais « probablement fort » coté NR. La dernière option (NA : non applicable) s'applique lorsque la question n'est pas applicable au design de l'étude considérée (Tableau 12).

Afin de faciliter et d'uniformiser les cotations entre les évaluateurs, des facteurs généraux pouvant agir sur la cotation du risque de biais ont été prédéfinis (Tableau 15) en s'appuyant sur :

- Certains chapitres de *l'Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter* (US EPA 2009) : Evaluating evidence for inferring causation (p. 103-106), Attribution of ambient PM health effects to specific constituents or sources (p. 645-646), Monitoring of PM (p.171-191), Mathematical modeling of PM (p. 255-289), Issues in exposure assessment for PM and its components (p. 303-336),
- Les revues de la littérature analysées lors de l'analyse initiale (cf. chapitre 2.2.2.4),
- Certaines publications utilisées pour lister les facteurs de confusion potentiels (Annexe 13).

Le groupe de travail n'a pas élaboré en amont de protocole plus détaillé étant donnée la lourdeur attendue de ce processus, en lien avec l'hétérogénéité des designs d'étude, des indicateurs d'exposition, des indicateurs d'effet et des méthodes statistiques. En conséquence, la distinction entre ++ et +, et entre - et --, a parfois été difficile. Toute divergence entre les cotations des deux évaluateurs a été résolue par le biais de discussions incluant l'ensemble des membres du GT et rapporteurs, afin d'atteindre une cote finale de risque de biais pour chaque question, ainsi qu'un énoncé de la base de cette cote. Le format de la grille de cotation, une fois remplie et discutée par les évaluateurs, est visible dans le Tableau 14. Les grilles de cotation ont été stockées dans un classeur Excel – également utilisé pour l'extraction des données qualitatives (cf. chapitre 2.2.5.4).

D'autres membres du GT ont pu être consultés pour aider à la cotation des risques de biais si des compétences spécifiques étaient nécessaires (par exemple : méthode statistique de répartition des sources, modèle additif d'analyse de régression multiple).



Tableau 12 : Questions pour évaluer le risque de biais et applicabilité par design d'étude

	Expérimentation animale	Essai clinique contrôlé chez l'Homme	Cohorte	Cas-témoins	Étude transversale	Série de cas
<b>Biais de sélection :</b>						
1. La dose/exposition a-t-elle été correctement randomisée ?	x	x				
2. La répartition dans les groupes d'étude a-t-elle été correctement dissimulée ?	x	x				
3. La comparabilité des groupes est-elle adéquate ?			x	x	x	
<b>Confusion :</b>						
4.A. Le design de l'étude prend-il en compte les facteurs de confusions importants et les variables modifiantes ?	x*		x	x	x	x
4.B. Les chercheurs ont-ils ajusté ou contrôlé pour d'autres expositions qui peuvent <i>a priori</i> biaiser les résultats (par ex, PM <sub>2,5</sub> ) ?	x*		x	x	x	x
<b>Interprétation :</b>						
5.A. Les conditions expérimentales sont-elles identiques dans les différents groupes ?	x					
5.B. Les écarts au protocole d'étude ont-ils un impact sur les résultats ?	x	x				
6. Les groupes d'études ont-ils été maintenus en aveugle pour les personnels de recherche et les sujets humains durant l'étude ?	x	x				
<b>Attrition :</b>						
7. Les données sont-elles incomplètes du fait de l'attrition ou de l'exclusion de l'analyse ?	x	x	x	x	x	
<b>Détection :</b>						
8. L'évaluation de l' <i>outcome</i> est-il réalisé en aveugle (niveau d'exposition ou groupe d'étude non connu) ?	x	x	x	x	x	
9. Les variables de confusion sont-elles évaluées de façon cohérente entre les différents groupes et en utilisant des mesures valides et fiables ?			x	x	x	x
10. Peut-on être confiant sur la caractérisation de l'exposition ?	x	x	x	x	x	x
11. Peut-on être confiant sur l'évaluation de l' <i>outcome</i> ?	x	x	x	x	x	x
<b>Reporting selectif :</b>						
12. Tous les <i>outcomes</i> mesurés ont-ils été rapportés ?	x	x	x	x	x	x
<b>Autres sources de biais :</b>						
13. Y a-t-il d'autres menaces potentielles pour la validité interne (par ex, méthodes statistiques non appropriées, adhésion des chercheurs au protocole d'étude) ?	x	x	x	x	x	x

\* Questions adaptées de la version originale OHAT. Les cadres bleus désignent les questions clés.

Tableau 13 : Définitions des cotations du risque de biais (en réponse aux questions de la grille)

Cotation	Définition
++	Le risque de biais est <u>faible</u> : Il y a des indications directes de bonnes pratiques dans la publication
+	Le risque de biais est <u>probablement faible</u> : Il y a des indications indirectes de bonnes pratiques dans la publication <b>OU</b> les éventuelles déviations aux bonnes pratiques sont jugées insuffisantes pour sensiblement modifier les résultats, la direction ou l'amplitude des biais
- ou NR	Le risque de biais est <u>probablement fort</u> : Il y a des indications indirectes de mauvaises pratiques dans la publication <b>OU</b> les informations fournies sur les pratiques sont insuffisantes
--	Le risque de biais est <u>fort</u> : Il y a des indications directes de mauvaises pratiques dans la publication
NA	L'évaluation du risque de biais n'est pas applicable au design de l'étude

Tableau 14 : Exemple de grille de cotation des risques de biais complétée pour une étude humaine

Catégorie	Questions	Eval. n°1	Eval. n°2	Eval. finale
Biais de sélection	1. La dose/exposition a-t-elle été correctement randomisée ?	NA	NA	NA
	2. La répartition dans les groupes d'étude a-t-elle été correctement dissimulée ?	NA	NA	NA
	3. La comparabilité des groupes est-elle adéquate ?	++	++	++
Confusion	4.A. Le design de l'étude prend-il en compte les facteurs de confusions importants et les variables modifiantes ?	++	+	+
	4.B. Les chercheurs ont-ils ajusté ou contrôlé pour d'autres expositions qui peuvent <i>a priori</i> biaiser les résultats (par ex, PM <sub>2,5</sub> ) ?	++	++	++
Interprétation	5.A. Les conditions expérimentales sont-elles identiques dans les différents groupes ?	NA	NA	NA
	5.B. Les écarts au protocole d'étude ont-ils un impact sur les résultats ?	NA	NA	NA
	6. Les groupes d'études ont-ils été maintenus en aveugle pour les personnels de recherche et les sujets humains durant l'étude ?	NA	NA	NA
Attrition	7. Les données sont-elles incomplètes du fait de l'attrition ou de l'exclusion de l'analyse ?	++	++	++
Détection	8. L'évaluation de l' <i>outcome</i> est-il réalisé en aveugle (niveau d'exposition ou groupe d'étude non connu) ?	++	++	++
	9. Les variables de confusion sont-elles évaluées de façon cohérente entre les différents groupes et en utilisant des mesures valides et fiables ?	++	++	++
	10. Peut-on être confiant sur la caractérisation de l'exposition ?	-	--	-
	11. Peut-on être confiant sur l'évaluation de l' <i>outcome</i> ?	+	+	+
Reporting sélectif	12. Tous les <i>outcomes</i> mesurés ont-ils été rapportés ?	++	++	++
Autres	13. Y a-t-il d'autres menaces potentielles pour la validité interne (par ex, méthodes statistiques non appropriées, adhésion des chercheurs au protocole d'étude) ?	+	++	+

Eval. : évaluation. Les réponses indiquées ont été choisies pour illustrer le format de la grille.

Tableau 15 : Guides généraux définis pour certaines questions de l'outil de cotation des risques de biais

Catégories	Questions	Études humaines	Études d'expérimentation animale
Biais de sélection	1.	-	-
	2.	-	-
	3.	Considérer la comparabilité entre les sujets les plus exposés et les moins exposés, pas la comparabilité entre les cohortes (dans le cas des méta-analyses). Prendre en compte la représentativité des groupes.	
Confusion	4.A.	Exemples : - Sexe, âge, tabac, éducation, profession, % >65 ans ; - Humidité relative, météorologie, épidémie de grippe, jours de vacances (études de série temporelle) ; - % de résidences avec air conditionné (études multi-villes, multi-centriques, etc.). Une liste étendue est disponible en Annexe 11.	Exemples (pertinence à considérer selon le composé et l'évènement sanitaire) : - Comportement, alimentation, poids corporel, anesthésique (irritant) ; - Exposition par toilette, voie cutanée (études corps entier) ; - Animal contraint (accoutumance/acclimatation de l'animal à la méthode dans les études museau ou nose-only, masque, oropharyngée ?).
	4.B.	<u>Facteurs pouvant augmenter le risque de biais</u> (en faveur d'une cote – ou – –) : inclusion limitée aux composés qui contribuent le plus à la concentration massique des particules (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , carbone organique, carbone élémentaire, etc.), absence de certains composés pertinents pour la santé, modèle polluant unique sans ajustement sur les autres co-variables environnementales, estimations de risque pour une proportion du composé dans PM <sub>2,5</sub> . <u>Facteurs pouvant diminuer le risque de biais</u> (en faveur d'une cote + ou ++): modèle multi-composés, prise en compte du biais de confusion par les PM <sub>2,5</sub> (méthode des résidus, ajustement de la concentration du composé sur PM <sub>2,5</sub> , terme d'interaction entre composé et PM <sub>2,5</sub> ), estimation de risque pour une concentration du composé des PM <sub>2,5</sub> , inclusion de nombreux composés particulaires et gazeux dans le modèle de répartition des sources, prise en compte des agents biologiques (par ex, endotoxines).	<u>Facteurs pouvant augmenter le risque de biais</u> (en faveur d'une cote – ou – –) : caractérisation limitée aux composés qui contribuent le plus à la concentration massique des particules (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , carbone organique, carbone élémentaire, etc.), absence de caractérisation de certains composés pertinents pour la santé. <u>Facteurs pouvant diminuer le risque de biais</u> (en faveur d'une cote + ou ++): modèle multi-composés, prise en compte du biais de confusion par les PM <sub>2,5</sub> ou les particules ambiantes concentrées, inclusion de nombreux composés particulaires et gazeux dans le modèle de répartition des sources.  <u>Notes</u> : - avec les particules ambiantes concentrées (CAP) fines : co-polluants gazeux non proportionnellement concentrés, absence/réduction des interactions particules/gaz (sauf si réintroduction des gaz) et absence de prise en compte des PM <sub>2,5-10</sub> - avec les CAP ultrafines : diminution de la fraction organique, HAPs et EC par rapport à PUF air ambiant
Interprétation	5.A.	-	-
	5.B.	-	-
	6.	-	-
Attrition	7.	<u>Facteurs pouvant augmenter le risque de biais</u> (en faveur d'une cote – ou – –) : nombreux perdus de vue.	
	8.	-	-

Catégories	Questions	Études humaines	Études d'expérimentation animale
	9.	-	-
		<u>Facteurs pouvant augmenter le risque de biais</u> (en faveur d'une cote – ou – –) : exposition régionale (concentration moyenne sur une région ou une grille de faible résolution spatiale), mesure de l'exposition sur une période ancienne, nombreuses données manquantes ou valeurs <LOD, évaluation de l'exposition trafic fondée uniquement sur des indicateurs de proximité ou de volume (trafic routier ou poids lourds circulants), méthode métrologique obsolète.	<u>Facteurs pouvant augmenter le risque de biais</u> (en faveur d'une cote – ou – –) : absence de mesures des concentrations à plusieurs intervalles de temps (études d'exposition répétée), nombreuses valeurs <LOD ou <LOQ, méthode métrologique obsolète, volume minute (insufflé) <volume respiratoire minute calculé pour les animaux testés (museau ou <i>nose-only</i> , masque ou oropharyngée), flux d'air <10 renouvellements d'air par minutes et/ou volume total des animaux testés >5% du volume de la chambre (études corps entier), humidité relative dans la tranche inférieure de l'intervalle 30%-70%, absence d'instrument de réduction ou élimination de la charge électrique de l'aérosol.
Détection	10.	<u>Facteurs pouvant diminuer le risque de biais</u> (en faveur d'une cote + ou ++): exposition contrôlée, évaluation prospective de l'exposition, exposition individuelle (inclut exposition évaluée à partir de modèles de dispersion complexes, n'inclut pas exposition évaluée uniquement à partir de la mesure sur la station la plus proche du lieu de résidence), évaluation de l'exposition trafic inclut la mesure de polluants du trafic (par ex, carbone suie et carbone élémentaire), méthode d'évaluation de l'exposition publiée dans une revue à comité de lecture, étude multi-villes selon un protocole harmonisé.	<u>Facteurs pouvant diminuer le risque de biais</u> (en faveur d'une cote + ou ++): conformité aux lignes directrices (par ex, EPA, OCDE, NTP, conditions BPL) ou avec une méthodologie revue par les pairs, concentrations vérifiées par l'analyse, analyse de la dose interne et/ou distribution interne des particules, stabilité de l'aérosol assurée ou rendue plausible (système d'exposition <i>flow-through</i> souvent plus opérationnel que système <i>directed-flow</i> ), efficacité de récupération des particules sur le filtre, faible variation rapportée de la température et l'humidité relative dans le système d'exposition et dans l'environnement du laboratoire, limitation ou absence de perte des composés organiques les plus volatils.
		<u>Facteurs pouvant augmenter le risque de biais</u> (en faveur d'une cote – ou – –) : données populationnelles (à l'échelle d'une région), indicateurs de santé auto-déclarés.	
	11.	<u>Facteurs pouvant diminuer le risque de biais</u> (en faveur d'une cote + ou ++): données individuelles, données issues d'un registre, indicateurs de santé évalués par mesure directe (par ex, examens cliniques, biologiques).	<u>Facteurs pouvant diminuer le risque de biais</u> (en faveur d'une cote + ou ++): conformité aux lignes directrices (par ex, EPA, OCDE, NTP, conditions BPL) ou avec une méthodologie revue par les pairs, évènement sanitaire et méthode de détermination clairement décrits.
Reporting selectif	12.	-	-
			<u>Facteurs pouvant augmenter le risque de biais</u> (en faveur d'une cote – ou – –) : nombre insuffisant d'animaux par groupe, conditions de surcharge pulmonaire chez le rongeur, étude des particules de fraction grossière (> 2,5 µm) par administration autre que endotrachéale ou intratrachéale chez le rongeur.
Autres	13.		

La formulation des questions est visible dans le Tableau 14. Abréviations : LOD : valeur limite de détection ; LOQ : valeur limite de quantification ; BPL : bonnes pratiques de laboratoire ; EPA : US Environmental Protection Agency ; OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques ; NTP : US National Toxicology Program.

Comme le préconise l'OHAT, plusieurs questions sur le risque de biais ont été considérées comme des questions clés dans l'évaluation des études car ces questions pourraient avoir un impact plus important sur le biais global de la publication considérée (Tableau 12). Les quatre questions clés pour les études observationnelles chez l'Homme portent sur : la confusion, l'ajustement sur d'autres expositions (notamment, PM<sub>2,5</sub>), la caractérisation de l'exposition et l'évaluation des effets. Pour les études expérimentales sur l'animal, les deux questions clés retenues par le groupe de travail portent sur la caractérisation de l'exposition et l'évaluation des effets. Ces questions clés ont été utilisées à l'étape suivante pour faciliter la cotation du risque de biais dans les corpus d'études (cf. chapitre 2.2.5.6). Elles ont aussi été utilisées pour classer les études chez l'Homme en trois classes allant de Tier 1 pour les études avec le plus faible risque de biais à Tier 3 pour celles avec le plus fort risque de biais (Tableau 16). Ce classement n'a pas été réalisé pour les études expérimentales sur l'animal, moins nombreuses et avec des protocoles plus hétérogènes.

**Tableau 16 : Classement des études humaines en fonction des risques de biais identifiées dans les grilles de cotation pour les 4 questions clés**

Cote du risque de biais dans les grilles de cotation (selon méthode de l'OHAT)	Cote du risque de biais dans les grilles de cotation (méthode de l'OHAT adaptée par le groupe de travail)	Classement de l'étude	Études humaines % (N)
Faible ou probablement faible pour les questions clés + faible ou probablement faible pour la plupart des autres questions	Faible ou probablement faible pour les questions clés + faible ou probablement faible pour la plupart des autres questions	Tier 1	59% (77)
Ni Tier 1 ni Tier 3	Ni Tier 1 ni Tier 3	Tier 2	32% (42)
Elevé ou probablement élevé pour les questions clés + élevé ou probablement élevé pour la plupart des autres questions	Elevé ou probablement élevé pour au moins 2 questions clés	Tier 3	8% (11)

*Abréviation : OHAT : Office of Health Assessment and Translation du National Toxicology Program. Les questions clés des grilles de cotation des risques de biais sont identifiées dans le Tableau 12.*

Les résultats de la cotation du risque de biais de toutes les études individuelles pour toutes les questions et l'énoncé de leur base sont disponibles au public et peuvent être téléchargés<sup>1</sup>. Une synthèse des grilles sans l'énoncé associé à la cotation figure à l'Annexe 14.

Dans les études chez l'Homme, les risques de biais les plus fréquemment cotés « forts » ou « probablement forts » sont ceux liés : à la caractérisation de l'exposition (25% des études), à des questions autres (par exemple, méthodes statistiques) (15% des études), aux facteurs de confusion ou variables modifiantes (12% des études) et à l'ajustement ou au contrôle sur d'autres expositions (notamment, PM<sub>2,5</sub>) (9% des études) (Tableau 17).

Dans les études d'expérimentation animale, les risques de biais sont fréquemment non renseignables à partir des données de la publication concernant la randomisation de la dose administrée (76% des études), la dissimulation de l'allocation des groupes d'étude (90% des études), le maintien en aveugle des groupes d'études pour les personnels de recherche durant l'étude (88% des études) et l'évaluation en aveugle de l'effet (60% des études). Les risques de biais évalués qui sont les plus fréquemment cotés « forts » ou « probablement forts » sont ceux liés : aux facteurs de confusion ou variables modifiantes (26% des études) et à l'attrition ou l'exclusion de données de l'analyse (24% des études) (Tableau 18).

<sup>1</sup> Etudes chez l'Homme :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_ALLanalysis\\_together\\_090519\\_etudeshumaines.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_ALLanalysis_together_090519_etudeshumaines.xlsx)

Etudes d'expérimentation animale :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_ALLanalysis\\_together\\_animales\\_12mars19.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_ALLanalysis_together_animales_12mars19.xlsx)

**Tableau 17 : Pourcentage d'études chez l'Homme présentant un risque de biais coté « fort » ou « probablement fort »**

Questions sur les risques de biais*		% d'études présentant un risque « fort » ou « probablement fort »	Nombre d'études
Biais de sélection	1. La dose/exposition a-t-elle été correctement randomisée ?	0,0%	6
	2. La répartition dans les groupes d'étude a-t-elle été correctement dissimulée ?	0,0%	5
	3. La comparabilité des groupes est-elle adéquate ?	2,4%	124
Confusion	4.A. Le design de l'étude prend-il en compte les facteurs de confusions importants et les variables modifiantes ?	11,9%	126
	4.B. Les chercheurs ont-ils ajusté ou contrôlé pour d'autres expositions qui peuvent a priori biaiser les résultats (par ex, PM2,5) ?	8,5%	129
Interprétation	5.A. Les conditions expérimentales sont-elles identiques dans les différents groupes ?	0,0%	1
	5.B. Les écarts au protocole d'étude ont-ils un impact sur les résultats ?	0,0%	2
	6. Les groupes d'études ont-ils été maintenus en aveugle pour les personnels de recherche et les sujets humains durant l'étude ?	0,0%	19
Attrition	7. Les données sont-elles incomplètes du fait de l'attrition ou de l'exclusion de l'analyse ?	1,5%	130
Détection	8. L'évaluation de l'outcome est-il réalisé en aveugle (niveau d'exposition ou groupe d'étude non connu) ?	3,2%	126
	9. Les variables de confusion sont-elles évaluées de façon cohérente entre les différents groupes et en utilisant des mesures valides et fiables ?	3,1%**	129
	10. Peut-on être confiant sur la caractérisation de l'exposition ?	25,4%	130
	11. Peut-on être confiant sur l'évaluation de l'outcome ?	2,3%	130
Reporting sélectif	12. Tous les outcomes mesurés ont-ils été rapportés ?	0,8%	130
Autres	13. Y a-t-il d'autres menaces potentielles pour la validité interne (par ex, méthodes statistiques non appropriées, adhésion des chercheurs au protocole d'étude) ?	15,4%	130

\* En gris, les questions posées uniquement pour les études cliniques et quasi-expérimentales (ne concernant pas les études observationnelles). \*\* Inclut 4 études dont une étude avec risque de biais non renseignable et trois études avec un risque de biais coté « probablement fort » ou « fort ».



**Tableau 18 : Pourcentage d'études d'expérimentation chez l'animal présentant un risque de biais coté « fort » ou « probablement fort »**

	Questions sur les risques de biais*	% d'études présentant un risque « fort » ou « probablement fort »	% d'études où le risque est NR	Nombre d'études
Biais de selection	1. La dose/exposition a-t-elle été correctement randomisée ?	0,0%	75,8%	33
	2. La répartition dans les groupes d'étude a-t-elle été correctement dissimulée ?	3,1%	90,1%	32
	3. La comparabilité des groupes est-elle adéquate ?	n/a	n/a	n/a
Confusion	4.A. Le design de l'étude prend-il en compte les facteurs de confusions importants et les variables modifiantes ?	25,8%	6,5%	31
	4.B. Les chercheurs ont-ils ajusté ou contrôlé pour d'autres expositions qui peuvent <i>a priori</i> biaiser les résultats (par ex, PM <sub>2,5</sub> ) ?	6,1%	0,0%	33
Interprétation	5.A. Les conditions expérimentales sont-elles identiques dans les différents groupes ?	6,1%	0,0%	33
	5.B. Les écarts au protocole d'étude ont-ils un impact sur les résultats ?	3,1%	0,0%	32
	6. Les groupes d'études ont-ils été maintenus en aveugle pour les personnels de recherche et les sujets humains durant l'étude ?	3,0%	87,9%	33
Attrition	7. Les données sont-elles incomplètes du fait de l'attrition ou de l'exclusion de l'analyse ?	24,2%	12,1%	33
Détection	8. L'évaluation de l' <i>outcome</i> est-il réalisé en aveugle (niveau d'exposition ou groupe d'étude non connu) ?	9,1%	60,1%	33
	9. Les variables de confusion sont-elles évaluées de façon cohérente entre les différents groupes et en utilisant des mesures valides et fiables ?	n/a	n/a	n/a
	10. Peut-on être confiant sur la caractérisation de l'exposition ?	15,2%	0,0%	33
	11. Peut-on être confiant sur l'évaluation de l' <i>outcome</i> ?	3,0%	0,0%	33
Reporting selectif	12. Tous les <i>outcomes</i> mesurés ont-ils été rapportés ?	0,0%	0,0%	33
Autres	13. Y a-t-il d'autres menaces potentielles pour la validité interne (par ex, méthodes statistiques non appropriées, adhésion des chercheurs au protocole d'étude) ?	12,1%	0,0%	33

\* En gris, les questions posées uniquement pour les études cliniques et quasi-expérimentales (ne concernant pas les études observationnelles). Abréviations : n/a : non applicable ; NR : non renseignable.

### 2.2.5.5.2 Définition du niveau de confiance initial

Le niveau de confiance initial a été coté pour chaque étude individuelle en répondant à quatre questions définissant des caractéristiques clés en termes de design d'étude (Tableau 19). Ces questions sont indépendantes de l'outil de cotation des risques de biais évoqué précédemment (cf. chapitre 2.2.5.5.1). Les études expérimentales (expérimentation animale, essai clinique contrôlé, etc.) ont systématiquement un niveau de confiance initial « fort » ; les études observationnelles ont un niveau de confiance initial généralement « faible » ou « modéré », qui ne peut excéder le niveau « modéré » (car absence d'exposition contrôlée).

**Tableau 19 : Définition du niveau de confiance initial des études individuelles**

---

Exposition contrôlée ? (0 : non ; 1 : oui)

---

Exposition précédant l'effet ? (0 : non ; 1 : oui)

---

Données individuelles pour l'effet ? (0 : non ; 1 : oui)

---

Groupe de comparaison ? (0 : non ; 1 : oui)

---

**Confiance initiale ?** = somme des réponses aux 4 questions avec l'interprétation :

= 1 | niveau de confiance **très faible** (+)

= 2 | niveau de confiance **faible** (++)

= 3 | niveau de confiance **modéré** (+++)

= 4 | niveau de confiance **fort** (++++)

---

**Le niveau de confiance initial et la cotation des risques de biais apportent une vision très globale de la qualité des études individuelles ainsi que des corpus d'études qu'elles composent. Ils ne prennent cependant pas en compte les risques de biais au sein d'une même étude ou d'un même corpus d'études qui diffèrent en fonction des composés, sources et événements sanitaires. Ces risques de biais différenciés par composés, sources et événements sanitaires ont été pris en compte dans l'étape suivante pour coter le niveau de confiance dans le corpus d'études.**



### 2.2.5.6 Cote du niveau de confiance dans le corpus d'études

Les publications ont été regroupées en corpus d'études dans un ensemble de lignes de preuves, selon les composés/sources, durées d'exposition, catégories d'effet, évènements sanitaires, et niveau de confiance initial de chacune (la Figure 5 en présente la logique). Une ligne de preuve rassemble ainsi des informations de nature identique ou proche, intégrées pour répondre à notre objectif d'évaluation d'indication sanitaire sur la base des études publiées après REVIHAAP et jusqu'en février 2016. Au total, 724 lignes de preuves ont été obtenues d'après les 127 publications d'études sur l'Homme et 314 lignes de preuves ont été obtenues d'après les 33 publications d'études expérimentales sur animal.

**A**

Publication	Niveau de confiance initial	Composé ou source			Durée		Catégorie d'effet			Evènement sanitaire			
		C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	...	Court terme	Long terme	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	...	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	...
A	++	x	x	...	x		x	x	...	x	x		
B	+++	x		...	x			x	...			x	x
C	++	x	x	...	x		x	x	...	x	x	x	

**B**

Composé ou source	Durée	Catégorie d'effet	Evènement sanitaire	Niveau de confiance initial	Corpus
C <sub>1</sub>	Court terme	E <sub>1</sub>	V <sub>1</sub>	++	A, C
C <sub>1</sub>	Court terme	E <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	++	A, C
C <sub>1</sub>	Court terme	E <sub>1</sub>	V <sub>3</sub>	++	C
C <sub>1</sub>	Court terme	E <sub>2</sub>	V <sub>1</sub>	++	A, C
C <sub>1</sub>	Court terme	E <sub>2</sub>	V <sub>2</sub>	++	A, C
C <sub>1</sub>	Court terme	E <sub>2</sub>	V <sub>2</sub>	+++	B
C <sub>1</sub>	Court terme	E <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	++	C
C <sub>1</sub>	Court terme	E <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	+++	B
C <sub>2</sub>	Court terme	E <sub>1</sub>	V <sub>1</sub>	++	A, C
C <sub>2</sub>	Court terme	E <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>	++	A, C
C <sub>2</sub>	Court terme	E <sub>1</sub>	V <sub>3</sub>	++	C
C <sub>2</sub>	Court terme	E <sub>2</sub>	V <sub>1</sub>	++	A, C
C <sub>2</sub>	Court terme	E <sub>2</sub>	V <sub>2</sub>	++	A, C
C <sub>2</sub>	Court terme	E <sub>2</sub>	V <sub>3</sub>	++	C

Figure 5 : Logique de regroupement des publications individuelles (A) en corpus dans les lignes de preuves (B) pour des composés C<sub>i</sub>, des catégories d'effet E<sub>i</sub>, et des évènements sanitaires V<sub>i</sub>

Le cas des études humaines est ici présenté comme exemple. Pour les études d'expérimentation animale, les catégories utilisées pour la durée d'exposition sont (sub) aigue, (sub) chronique et exposition unique.

La qualité des corpus de chaque ligne de preuve a été évaluée d'après des facteurs définis dans l'approche de l'OHAT. Ces facteurs, au nombre de 10, représentent 5 facteurs augmentant la confiance que l'on porte aux résultats du corpus et 5 facteurs diminuant la confiance que l'on porte aux résultats du corpus. Ainsi, le niveau de confiance final du corpus d'études correspond au niveau de confiance initial, de + (1) à ++++ (4), moins les facteurs de diminution (de 0 à 5) plus les facteurs d'augmentation (de 0 à 5) (Figure 6). Le niveau de confiance final représente la qualité globale du corpus et indique la confiance que l'on porte à ces résultats. Le niveau de confiance final ne peut pas être <1 ni >4.

Niveau de confiance initial	Facteurs diminuant le niveau de confiance	Facteurs augmentant le niveau de confiance	Niveau de confiance final du corpus
++++ (4)	• Risque de biais	• Amplitude de l'effet	++++ (4)
+++ (3)	• Incohérence inexpliquée	• Relation dose-réponse	+++ (3)
++ (2)	• Invalidité externe	• Facteurs de confusion résiduels	++ (2)
+ (1)	• Imprécision	• Cohérence	+ (1)
	• Biais de publication	• Autres	

**Figure 6 : Cotation du niveau de confiance final du corpus d'après le niveau de confiance initial des publications et les facteurs augmentant et diminuant ce niveau de confiance**

Les 5 facteurs diminuant le niveau de confiance des corpus correspondent à de sérieuses limitations liées à : un risque de biais, une incohérence inexpliquée, une invalidité externe, une imprécision, et la détection d'un risque de biais de publication. Les 5 facteurs augmentant le niveau de confiance des corpus sont : une amplitude large d'effet, l'identification d'une relation dose-réponse, la présence de facteurs de confusion résiduels confortant l'association observée (ou l'absence d'association observée), la cohérence entre les modèles, espèces, ou populations, et la présence d'autres facteurs jugés importants (par exemple, la rareté ou la spécificité de l'évènement sanitaire considéré). La qualité du corpus d'études ne peut pas être déclassée ou surclassée deux fois pour une même raison correspondant à deux facteurs. De même, elle ne peut pas être déclassée ou surclassée deux fois pour une raison se trouvant à la limite de deux facteurs.

Ensuite, chaque ligne de preuves a été évaluée sur la présence ou l'absence d'un effet sur la santé (effet vs. pas d'effet) mis en évidence d'après les données des corpus. Dans le cas des lignes présentant plusieurs niveaux de confiance pour un même triplet (exposition, durée, et évènement sanitaire), la décision de présence ou d'absence d'un effet a été faite sur la ligne présentant le niveau de confiance final le plus élevé.

Chaque ligne de preuve a été évaluée (facteurs de diminution, facteurs d'augmentation, décision sur la présence ou non d'un effet), de manière indépendante, par un rapporteur ou un membre du groupe de travail. L'évaluation était ensuite discutée par les évaluateurs au complet (membres du groupe de travail et rapporteurs). Les décisions étaient actées après consensus au sein des participants. Les raisons menant à une augmentation ou une diminution du niveau de confiance ont été documentées dans les lignes de preuves (dans une colonne dédiée). Les lignes de

preuves issues des études humaines et d'expérimentation animale sont disponibles au public et peuvent être téléchargées<sup>1</sup>.

### 2.2.5.6.1 Les facteurs de diminution du niveau de confiance du corpus

Un risque de biais, considéré sérieux, dans le corpus d'études est le premier facteur de diminution potentielle du niveau de confiance. Ce déclassement, qui reflète l'ensemble du corpus, doit être appliqué quand la majorité des publications sur laquelle se fonde la décision d'un effet ou non sur la santé présentent un risque de biais probable ou très probable. La présence d'un tel risque peut être évaluée sur la base des questions clés des grilles de cotation des risques de biais des études individuelles portant sur l'évaluation de l'exposition, l'évaluation de l'évènement sanitaire d'intérêt, et les facteurs de confusion (individuels ou concernant) les co-expositions (Tableau 12). Le groupe de travail a identifié des lignes de conduite générales afin d'harmoniser la prise de décision pour la diminution du niveau de confiance du corpus :

- L'absence de modèles bi- ou multi-polluants dans des études présentant des effets sur la santé constitue un risque de biais considéré sérieux, car l'effet observé pourrait être celui de la masse totale des particules ou d'un autre composé. De manière similaire, un effet devenant nul après ajustement sur la masse totale des particules ou un autre composé peut constituer un risque de biais, car cela suggère que l'effet n'est pas celui du composé d'intérêt. Ces critères ne s'appliquent cependant pas aux publications examinant les effets des sources sur la santé puisque les sources, lorsqu'elles sont définies d'après une méthode statistique de répartition, sont multi-polluants *per se*.
- La faible performance des modèles d'estimation de l'exposition sur le long terme, lorsqu'ils sont faits au niveau de l'adresse résidentielle, est considérée comme un sérieux risque de biais. Le groupe de travail a estimé prudent de considérer un tel risque de manière systématique bien que le biais causé puisse être différentiel (éloignant les effets du nul) ou non différentiel (rapprochant les effets du nul) – les deux cas étant difficilement identifiables. Il est à noter que cette diminution pourra, dans certains cas, être compensée par une augmentation du niveau de confiance pour les facteurs de confusion résiduels. Par exemple, les publications utilisant les modèles développés dans le cadre du projet TRANSPHORM<sup>2</sup> pour une méta-analyse de multiples cohortes européennes présentent toujours un risque de biais en raison de la faible performance des modèles dans certaines villes. Cependant, l'utilisation de ces modèles dans des cohortes individuelles (examinée individuellement et non dans le cadre d'une méta-analyse) pour lesquelles les performances sont bonnes ne constitue pas un risque de biais.

---

<sup>1</sup> Etudes chez l'Homme (santé respiratoire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_chez\\_Homme\\_Sante\\_respiratoire.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_chez_Homme_Sante_respiratoire.xlsx)

Etudes chez l'Homme (santé cardiovasculaire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_chez\\_Homme\\_Sante\\_cardiovasculaire.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_chez_Homme_Sante_cardiovasculaire.xlsx)

Etudes chez l'Homme (autres que santé respiratoire et santé cardiovasculaire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_chez\\_Homme\\_Autres.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_chez_Homme_Autres.xlsx)

Etudes d'expérimentation animale (santé respiratoire et autres que santé cardiovasculaire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_experimentales\\_chez\\_Animal\\_Sante\\_respiratoire\\_Autres.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_experimentales_chez_Animal_Sante_respiratoire_Autres.xlsx)

Etudes d'expérimentation animale (santé cardiovasculaire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_experimentales\\_chez\\_Animal\\_Sante\\_cardiovasculaire.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_experimentales_chez_Animal_Sante_cardiovasculaire.xlsx)

<sup>2</sup> TRANSPHORM : *Transport related Air Pollution and Health impacts – Integrated Methodologies for Assessing Particulate Matter*.

- L'utilisation d'un seul site de mesure pour une large zone (design classique des études de séries temporelles) constitue un sérieux risque de biais dans le cas de composés présentant une forte hétérogénéité spatiale (notamment, les particules ultrafines), mais pas pour d'autres. La présence d'autres limitations dans la mesure de l'exposition des séries temporelles peut également justifier une diminution du niveau de confiance, comme par exemple, une large proportion de données manquantes ou un site peu représentatif de l'exposition urbaine.

Une incohérence inexplicquée ou une grande variabilité dans les effets observés dans le corpus d'études (direction ou magnitude) est le second facteur de diminution potentielle du niveau de confiance. Il est ici question de comparer les résultats principaux des différentes publications composant le corpus. Le groupe de travail, au vue de la quantité de données à traiter, a préféré se concentrer sur la direction et la magnitude des effets, sans utiliser de tests statistiques formels (tels que Q et I<sup>2</sup>). Les incohérences ou contradictions pouvant être expliquées, par le design d'étude par exemple, ne sont pas concernées. Les autres facteurs explicatifs incluent : les caractéristiques des populations d'études, l'évaluation ou la mesure de l'exposition, la définition de l'évènement sanitaire, la méthode statistique utilisée et la présence de risque de biais. La puissance statistique n'est pas considérée ici – mais sera évaluée plus loin dans le facteur lié à l'imprécision.

Un risque d'invalidité externe ou de manque d'applicabilité, considéré sérieux, dans le corpus d'études est le troisième facteur de diminution potentielle du niveau de confiance. Ce déclassement, qui reflète l'ensemble du corpus, doit être appliqué quand la majorité des publications sur laquelle se fonde la décision d'un effet ou non sur la santé présentent un risque probable ou très probable. Le risque d'invalidité externe reflète le manque de pertinence du corpus pour répondre à l'objectif de l'évaluation défini en termes de PECOTS (cf. chapitre 2.2.3.1). Il peut être lié à la population d'étude, l'évènement sanitaire considéré, ou l'indicateur d'exposition utilisé :

- Une population d'étude très spécifique, peu représentative de la population générale, constitue un risque d'invalidité externe – par exemple, une population humaine présentant un indice de masse corporelle très élevé et incluant de nombreux fumeurs avec des antécédents de maladie cardiovasculaire (Hopke *et al.* 2015). De manière similaire, des effets rapportés uniquement dans un sous-groupe particulier de la population d'étude peut amener à diminuer le niveau de confiance – par exemple, des associations observées parmi les participants obèses présentant un certain polymorphisme génétique (Devlin *et al.* 2014). Des effets observés uniquement dans une population animale rendue plus sensible à un traitement ou une exposition constitue également un risque d'invalidité externe – par exemple, des rongeurs génétiquement modifiés sensibles à l'apparition de l'évènement sanitaire d'intérêt (Keebaugh *et al.* 2015).
- Le caractère indirect ou peu prédictif de l'indicateur sanitaire à l'égard de l'évènement sanitaire d'intérêt peut constituer un risque d'invalidité externe – par exemple, des modifications d'ARNm comme marqueur indirect d'inflammation systémique chez l'animal (Ma *et al.* 2015). Chez l'Homme, une durée de suivi trop courte pour un évènement sanitaire à longue période de latence (lié au cancer par exemple) peut également amener à diminuer le niveau de confiance dans le corpus.
- Le caractère indirect de l'indicateur d'exposition à l'égard du composé ou de la source d'intérêt constitue un risque d'invalidité externe. De manière similaire, l'absence de test statistique direct entre l'exposition d'intérêt (à un composé ou une source) et l'indicateur sanitaire peut amener à diminuer le niveau de confiance du corpus. Par exemple, certaines publications ont utilisé un composé unique comme marqueur de l'exposition à une source (par exemple, les PM<sub>10</sub> marqueurs d'un site de déchets dangereux dans Ancona *et al.* (2015)) ou ont considéré une zone résidentielle comme marqueur de l'exposition à un composé spécifique (par exemple, la comparaison de deux communautés dans Niu *et al.* (2013)).

Des niveaux ambiants de pollution plus élevés que ceux traditionnellement observés en France et en Europe ne constituent pas un risque d'invalidité externe et n'entraînent pas une diminution du niveau de confiance du corpus. Ce choix permet de conclure sur le niveau de confiance, indépendamment de la présence ou non d'un composé ou d'une source en forte concentration en France ou en Europe, et de tenir compte des effets potentiels observés sur d'autres zones géographiques. Les conclusions fondées uniquement sur des études présentant des niveaux élevés de pollution sont signalées comme telles aux étapes ultérieures.

Une grande imprécision des résultats rapportés dans le corpus d'études est le quatrième facteur de diminution potentielle du niveau de confiance. Ce facteur reflète le niveau d'incertitude autour des effets observés et concerne l'ensemble du corpus sur lequel se fonde la décision d'un effet ou non sur la santé. La significativité statistique, avec l'intervalle de confiance et la puissance statistique, sont les critères de choix pour évaluer l'imprécision. Selon l'OHAT, cette dernière peut être évaluée de manière quantitative lorsque le ratio de la borne supérieure sur la borne inférieure est  $\geq 10$  (dans le cas des rapports de cotes ou risques relatifs) ou lorsque la différence entre la borne supérieure et la borne inférieure est  $\geq 100$  (dans le cas d'une mesure absolue). Mais ces critères n'ont pas été appliqués par le groupe de travail en raison de la grande diversité d'événements sanitaires et de méthodes rencontrées dans les publications. Dans le cas particulier de multiples résultats imprécis ou devenant imprécis au sein d'une publication (au travers de différents modèles statistiques ou niveaux d'ajustement), il a été décidé de diminuer le niveau de confiance pour imprécision. Le groupe de travail reconnaît qu'il est parfois difficile de distinguer l'imprécision de l'incohérence inexplicite. En cas de doute, un seul déclassement s'applique.

La présence d'un risque de biais de publication pour le corpus d'études est le cinquième et dernier facteur de diminution potentielle du niveau de confiance. Un tel risque de biais devra être hautement suspecté pour provoquer une diminution du niveau de confiance du corpus. Il est admis que les analyses montrant des résultats significatifs ont plus de chance d'être publiées que celles présentant des résultats nuls ou non significatifs. Pour évaluer ce phénomène, l'OHAT recommande d'examiner les années de publications des études (selon les résultats rapportés et les tailles d'échantillons), d'évaluer les sources de financements, d'identifier les revues de la littérature et les méta-analyses et d'examiner la littérature grise (résumés soumis à des conférences ou articles courts). Une telle investigation n'a pas été entreprise par le groupe de travail en raison de la période tronquée de publication des études composant le corpus (études publiées depuis 2013 jusqu'en février 2016). Néanmoins, le groupe de travail juge que le risque de biais de publication peut être considéré faible car la majorité des publications examine et présente les résultats de plusieurs composés et sources à la fois sans *a priori*.

#### 2.2.5.6.2 Les facteurs d'augmentation du niveau de confiance du corpus

Une amplitude large d'effet ou d'association est le premier facteur d'augmentation potentielle du niveau de confiance du corpus d'études. Un surclassement ne s'appliquera que si l'amplitude est large et que d'éventuels biais ne peuvent pas l'expliquer. Les recommandations du groupe de travail GRADE<sup>1</sup> considère qu'un risque relatif  $\geq 2$  ou  $\leq 0,5$  a peu de chance d'être expliqué par un biais (non différentiel) seul. Ce critère semble cependant trop strict pour être appliqué à des études humaines observationnelles qui, souvent, rapportent des effets faibles, utilisent des mesures absolues (de la pression artérielle par exemple) et considèrent diverses unités d'exposition dans les modèles ( $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ou un écart interquartile). Ainsi, le groupe de travail a proposé d'évaluer l'amplitude de l'effet d'un composé d'intérêt sur la base de l'effet observé pour la masse totale des particules ou pour d'autres composés au sein des publications individuelles (c'est-à-dire, le composé d'intérêt montre une association plus forte ou similaire à celle de la masse totale des particules). D'autres considérations ont pu être considérées au cas par cas. Tous les résultats, y

<sup>1</sup> GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*.



compris certains n'atteignant pas la significativité statistique mais avec une forte asymétrie de l'intervalle de confiance par rapport au nul, ont été considérés dans l'évaluation de l'amplitude.

La détection d'une relation dose-réponse est le second facteur d'augmentation potentielle du niveau de confiance du corpus. Selon l'OHAT, les schémas de dose-réponse peuvent être observés au sein des publications (catégorisation de l'exposition en quintiles ou utilisation de modèles statistiques plus complexes) comme entre les publications (incluant des niveaux de pollution différents). Cependant, ce dernier cas n'a pas été considéré lors de l'évaluation des lignes de preuves puisque cela aurait demandé l'extraction, l'harmonisation et la comparaison des données quantitatives, à partir d'un corpus d'études très large et dont la date de publication est tronquée.

La présence suspectée de facteurs de confusion résiduels dans le corpus est le troisième facteur d'augmentation potentielle du niveau de confiance. Ce facteur s'applique à l'ensemble du corpus et concerne principalement les études humaines observationnelles. Les facteurs de confusion résiduels sont des déterminants non considérés dans les analyses qui seraient susceptibles, s'ils avaient été inclus, de renforcer le résultat déjà observé (association ou absence d'association). Lors de l'évaluation des lignes de preuves, le groupe de travail a considéré de manière systématique ce type de facteur en lien avec l'estimation de l'exposition. Cette décision se base sur l'hypothèse que les erreurs de classification liées à l'estimation de l'exposition sont généralement considérées comme non différentielles (bien que la nature exacte du biais soit inconnue dans chaque étude), biaisant les résultats vers le nul. Ainsi, des associations déjà observées malgré la présence de ce biais ne pourraient être que renforcées après prise en compte du dit facteur de confusion résiduelle (c'est-à-dire, une *meilleure* estimation de l'exposition, plus proche de l'exposition réelle des individus), augmentant donc le niveau de confiance du corpus (Sheppard *et al.* (2005) citée dans US EPA (2009)). Cette démarche s'applique pour les composés individuels ainsi que pour les sources, car les erreurs de classification liée à l'exposition à une source d'intérêt sont supposées être réparties de manière non différentielle, en particulier lorsque l'exposition a été définie selon une méthode statistique de répartition des sources (Samoli *et al.* 2016a). Spécifiquement :

- Sur le court terme, l'utilisation d'une station de mesure unique pour une zone ou une ville est considérée non optimale et entraîne une augmentation du niveau de confiance lorsqu'un effet est observé. Il s'agit du design classique des études de séries temporelles, mais ce cas peut également inclure certaines études de panel. Pour l'exposition aux sources d'émissions, définie selon une méthode statistique de répartition, il est attendu des erreurs de mesure plus importantes pour certains facteurs sources spatialement plus hétérogènes (comme le trafic routier) que d'autres (comme les aérosols secondaires) (Samoli *et al.* 2016a). L'augmentation du niveau de confiance n'aura pas lieu quand les données incluses sont pondérées ou moyennées en utilisant plusieurs stations de mesures ou quand le site de mesure considéré est proche de l'adresse résidentielle des participants (par exemple, l'étude de panel de Wu *et al.* (2013)).
- Sur le long terme, l'utilisation de mesures ou de modèles d'estimation de l'exposition avec une échelle grossière, plus large que l'adresse résidentielle, est considérée non optimale et entraîne une augmentation du niveau de confiance lorsqu'un effet est observé. De manière similaire, l'utilisation de modèles d'estimation présentant de faibles performances prédictives entraîne une augmentation du niveau de confiance lorsqu'un effet est observé – c'est le cas des publications utilisant les modèles développés dans le cadre du projet TRANSPHORM<sup>1</sup> pour la méta-analyse de multiples cohortes européennes.

---

<sup>1</sup> TRANSPHORM : *Transport related Air Pollution and Health impacts – Integrated Methodologies for Assessing Particulate Matter.*

La cohérence des résultats au travers des publications du corpus est le quatrième facteur d'augmentation potentielle du niveau de confiance. Selon l'OHAT, la cohérence peut être évaluée entre les publications pour différentes espèces ou animaux, différentes populations (avec des caractéristiques différentes : temps, lieu, durée ou niveaux d'exposition), et différents designs (par exemple, études de cohorte, semi expérimentale ou cas-témoins). Le niveau de confiance ne peut donc pas être augmenté quand le corpus n'inclut qu'un nombre limité de publications. La cohérence peut concerner un effet ou une absence d'effet. Dans le cas des lignes de preuves incluant différents niveaux de confiance initiaux, la cohérence ne pourra être augmentée qu'une seule fois, sur la ligne avec le niveau de confiance le plus élevé.

D'autres facteurs jugés importants et déterminés au cas par cas constituent le cinquième facteur d'augmentation potentielle du niveau de confiance du corpus. Selon l'OHAT, un exemple possible inclut la spécificité de l'association rapportée pour des événements sanitaires rares ou sans causes multiples, la particularité de cette association augmentant la confiance que l'on porte au corpus. Dans le cadre de ses travaux, le groupe de travail n'ont identifié aucune raison justifiant une augmentation du niveau de confiance du corpus pour ce facteur.

### 2.2.5.6.3 *Direction d'effet*

Pour chaque ligne de preuve, une décision de direction d'effet sur la santé a finalement été prise sur la base des résultats fournis par le corpus. Cette direction d'effet correspond à la présence ou non d'un effet sur la santé du composé d'intérêt, sur une durée déterminée, pour un événement sanitaire déterminé. Elle se décline en deux catégories : effet sur la santé vs. pas d'effet sur la santé. La direction d'effet prend en compte les résultats de l'ensemble du corpus, quelque soient les niveaux de confiance initiaux. Dans les cas de lignes incluant plusieurs niveaux de confiance initiaux, la décision est prise sur la ligne montrant le niveau de confiance final le plus élevé.

Cette décision s'est largement basée sur la règle du plus grand nombre (c'est-à-dire, qu'une majorité de publications du corpus montrant un effet amenait à conclure à la présence d'un effet, et *vice versa*), bien que la qualité des publications ait également été prise en compte (notamment, les risques de biais éventuels et la taille de l'échantillon). Suivant un certain principe de précaution, les membres du groupe de travail et les rapporteurs ont toujours favorisé la décision « d'effet sur la santé » dans les cas où les effets rapportés (bien que minoritaires) étaient issus de publications de bonne qualité ou quand la précédente règle était difficilement applicable ( $\leq 3$  publications). Les décisions prises ont été documentées dans les lignes de preuves (dans la colonne « commentaires » dédiée).

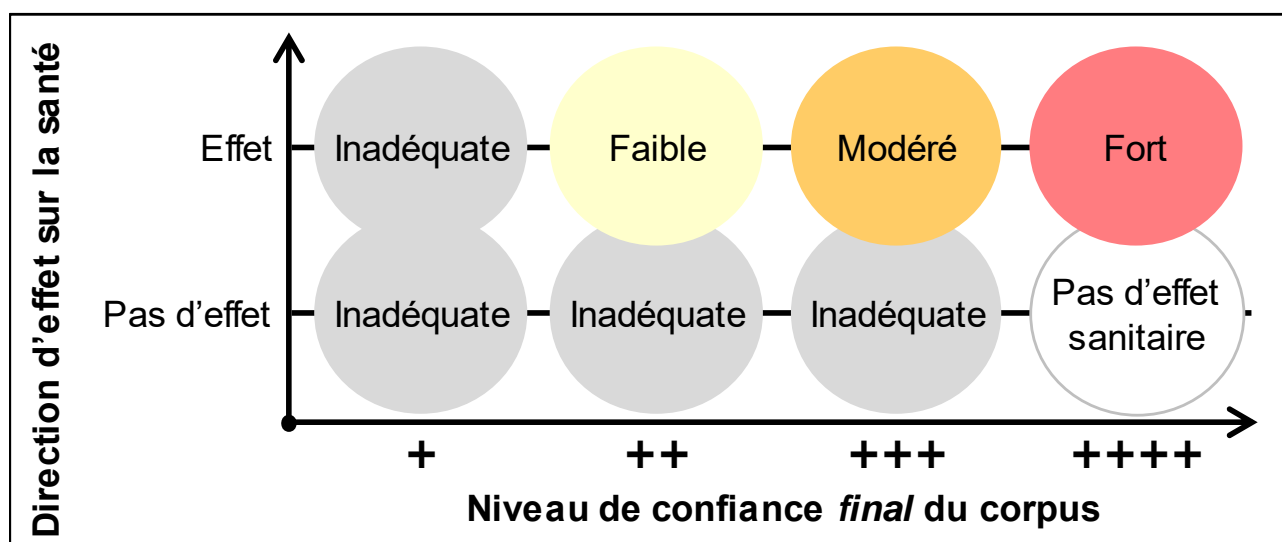
## 2.2.5.7 Traduction du niveau de confiance en niveau d'indication d'effet sanitaire

### 2.2.5.7.1 *Niveau d'indication d'effet d'une exposition d'intérêt sur un événement sanitaire*

Pour chaque ligne de preuve, le niveau de confiance final du corpus et la direction d'effet sur la santé sont combinés pour obtenir le niveau d'indication d'effet d'un composé ou d'une source d'intérêt sur un événement sanitaire déterminé (selon Figure 7). Dans le cas des lignes incluant plusieurs niveaux de confiance finaux, le niveau de confiance final le plus élevé est utilisé. Il existe 5 niveaux d'indication : fort, modéré, faible, inadéquat, et pas d'effet sanitaire.

Ces niveaux d'indications représentent l'existence plus ou moins avérée d'une association (ou absence d'association) entre l'exposition aux particules de l'air ambiant (selon les composés et sources des particules) et des événements sanitaires :

- Niveau d'indication « **fort** » d'effet : la cote de confiance dans le corpus est « forte » à l'égard de l'association entre une exposition et un évènement sanitaire déterminés,
- Niveau d'indication « **modéré** » d'effet : la cote de confiance dans le corpus est « modérée » à l'égard de l'association entre une exposition et un évènement sanitaire déterminés,
- Niveau d'indication « **faible** » d'effet : la cote de confiance dans le corpus est « faible » à l'égard de l'association entre une exposition et un évènement sanitaire déterminés,
- Niveau d'indication « **inadéquat** » d'effet : la cote de confiance dans le corpus est « très faible » à l'égard de l'association entre une exposition et un évènement sanitaire déterminés, ou la cote de confiance est « très faible », « faible » ou « modérée » et le corpus d'études ne montre pas d'association,
- « **Pas d'effet sanitaire** » : la cote de confiance dans le corpus est « forte » à l'égard de l'absence d'association entre une exposition et un évènement sanitaire déterminés.



Cotation du niveau de confiance de +(1) à ++++(4), soit de « très faible » à « fort »

**Figure 7 : Définition du niveau d'indication d'effet d'un composé ou d'une source sur un évènement sanitaire à partir de la combinaison du niveau de confiance final du corpus et de la direction d'effet**

Les trois premiers traduisent directement l'existence (plus ou moins avérée) d'une association entre un composé ou une source, pour une durée déterminée, sur un évènement sanitaire. Le niveau d'indication « inadéquat » traduit une confiance très faible dans le corpus ou une confiance trop faible ( $\leq +++/3$ ) pour soutenir l'absence d'association. La conclusion d'une absence d'effet sanitaire n'est atteinte que lorsque la cote de confiance dans le corpus est forte et qu'aucune association n'a été observée.

Au delà de la simple existence d'une association, la méthode d'évaluation utilisée par le groupe de travail implique un certain degré de causalité puisque plusieurs critères de causalité, tels qu'historiquement décrits par Bradford Hill, ont été inclus dans le processus (Bradford Hill 1965). Par exemple, les critères relatifs à la force des associations, la cohérence des résultats, et l'existence d'une relation dose-réponse apparaissent dans la méthode proposée par l'OHAT en tant que facteurs diminuant ou augmentant le niveau de confiance des corpus. De même, les notions de temporalité et de preuve expérimentale sont considérées dans la cotation du niveau de confiance initial des publications.



### 2.2.5.7.2 Indication d'effet d'une exposition d'intérêt sur une catégorie sanitaire

Les niveaux d'indication d'effet définis précédemment pour chacun des composés ou sources (par exemple, carbone suie), durées (par exemple, court terme), et événements sanitaires (par exemple, mortalité cardiovasculaire, hospitalisations pour causes cardiovasculaires, et pression artérielle) ont ensuite été regroupés pour permettre de conclure à une indication d'effet du composé ou de la source sur la catégorie sanitaire correspondante (par exemple, l'indication d'effet à court terme du carbone suie sur la santé cardiovasculaire). Ainsi, les niveaux d'indication sanitaire d'un même composé/source sur plusieurs événements sont combinés afin de renforcer et soutenir la conclusion sur la catégorie sanitaire. Les mêmes libellés que ceux utilisés à l'étape précédente sont considérés : fort, modéré, faible, inadéquate, et pas d'effet sanitaire. Là encore, les indications d'effet représentent l'existence plus ou moins avérée d'une association (ou absence d'association) entre l'exposition aux particules de l'air ambiant (selon les composés et sources des particules) et une catégorie sanitaire.

Pour les études chez l'Homme, le groupe de travail a mis en place un arbre de décision permettant de standardiser au mieux la définition de l'indication d'effet des composés et sources sur les catégories sanitaires (Figure 8). Cet arbre de décision intègre les niveaux d'indication d'effet sur les événements sanitaires (précédemment obtenus, cf. chapitre 2.2.5.7.1), la sévérité de ces événements (selon Tableau 7 et Tableau 8), le nombre de publications des corpus correspondants, et les éventuels risques de biais ou d'invalidité externe identifiés dans les lignes de preuves pour ces corpus (cf. chapitre 2.2.5.6).

Les principales étapes pour évaluer l'indication d'effet d'une exposition sur une catégorie sanitaire sont :

- Le groupe de travail énumère tout d'abord les différents événements sanitaires (au sein d'un triplet composé/source, durée d'exposition et catégorie sanitaire) pour lesquels un niveau d'indication d'effet a été obtenu – pas d'effet, faible, modéré, ou fort.
  - Si un de ces événements est sévère, le niveau d'indication d'effet le plus élevé (selon l'ordre faible < modéré < fort) est retenu comme base pour la suite de la démarche.
  - Si seuls des événements non sévères ont été identifiés, alors le niveau d'indication d'effet le plus élevé est systématiquement diminué (selon l'ordre inadéquat < faible < modéré < fort) puis retenu comme base pour la suite de la démarche.

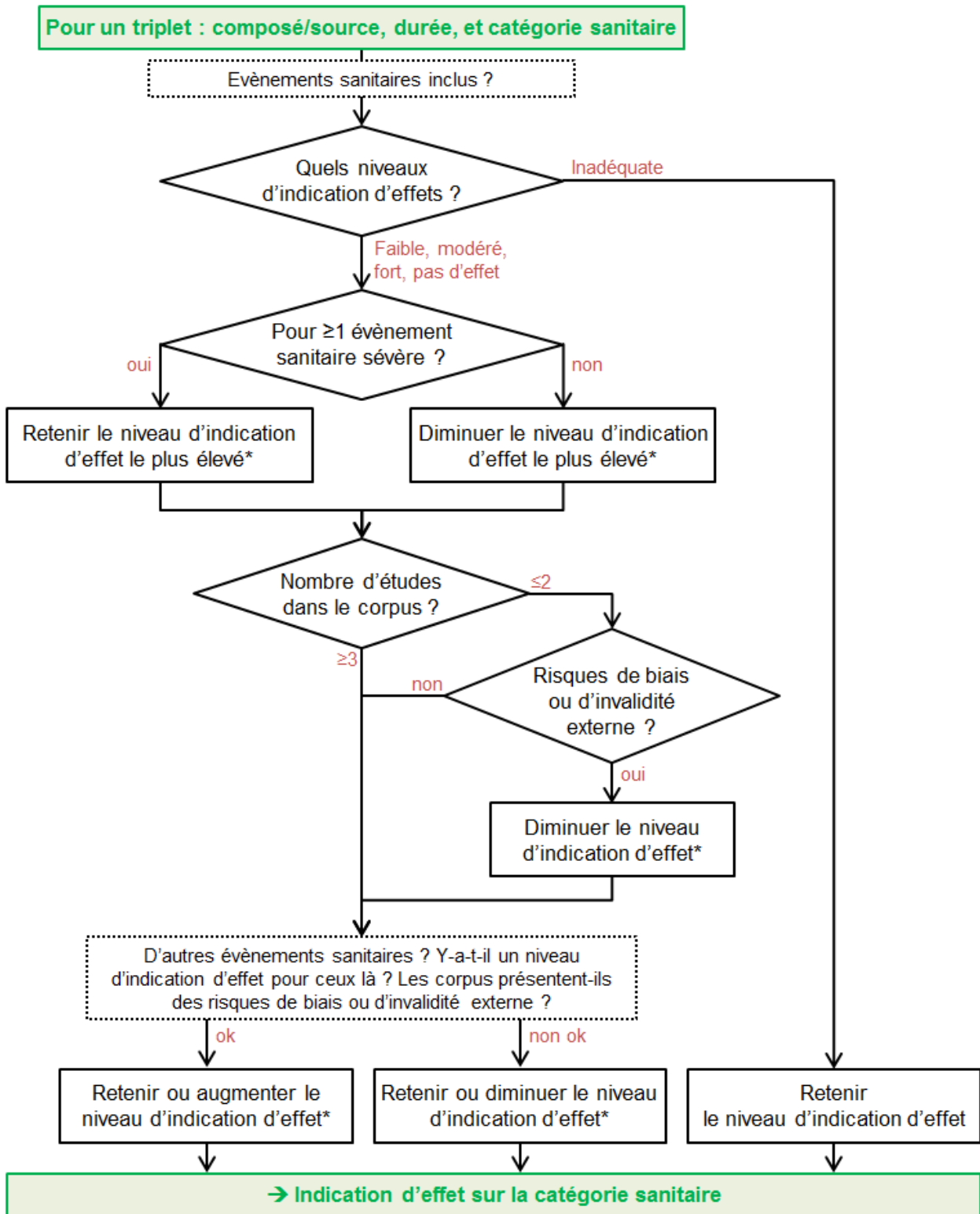
Si seuls des niveaux d'indication d'effet « inadéquats » ont été mis en évidence pour tous les événements sanitaires, alors l'indication d'effet est également « inadéquate » pour la catégorie sanitaire correspondante – et les deux étapes suivantes ne sont pas considérées.

- Pour le (ou les) événement(s) sanitaire(s) mis en évidence, les corpus d'études sont évalués. Un corpus comprenant un faible nombre de publications ( $\leq 2$  publications), en plus de présenter un risque de biais ou d'invalidité externe, entraîne une diminution du niveau d'indication d'effet retenu à l'étape précédente (selon l'ordre inadéquat < faible < modéré < fort).
- Les autres événements sanitaires pour lesquels les niveaux d'indication (faible, modéré, ou fort) n'étaient pas les plus élevés sont finalement identifiés et évalués. Leur nombre, leur sévérité, et la qualité des corpus correspondant (nombre de publications et risque potentiel de biais ou d'invalidité externe) peut conforter, diminuer, ou augmenter le niveau d'indication d'effet retenu à l'étape précédente. La présence de nombreux niveaux d'indication « inadéquats » peut également diminuer le niveau d'indication d'effet retenu à l'étape précédente. L'indication d'effet obtenue à cette étape est finalement retenue pour la catégorie sanitaire.

Les niveaux ambiants de pollution rapportés dans les études humaines sur lesquelles se basent les niveaux d'indication d'effet ne constituent pas un critère de diminution ou d'augmentation de l'indication d'effet. Cependant, ces niveaux (surtout s'ils sont très élevés par rapport à ceux communément observés en France ou en Europe) peuvent nuancer les conclusions à l'égard de l'objectif de l'évaluation. Ainsi, dans le présent rapport, le groupe de travail précise et signale toutes indications d'effets basées uniquement sur des publications présentant des niveaux ambiants de pollution élevés peu représentatifs de ceux rencontrés en France et en Europe.

Pour les études chez l'animal d'expérimentation, le groupe de travail a suivi un arbre décisionnel identique mais sans faire de distinction entre les études fondées sur des durées d'exposition (sub) aiguës et (sub) chroniques. Lorsque le corpus incluait seulement des études d'exposition unique (études mécanistiques), le niveau d'indication retenu était systématiquement « inadéquat ».

Toute diminution ou augmentation du niveau d'indication d'effet amenant à la conclusion sur l'indication d'effet d'un composé ou d'une source des particules sur une catégorie d'évènements sanitaires est justifiée et rapportée dans les sous-chapitres dédiés dans le chapitre Résultats.



**Figure 8 : Arbre décisionnel permettant de définir l'indication d'effet d'une exposition d'intérêt pour une durée déterminée sur une catégorie sanitaire.**

Arbre décisionnel établi pour les études chez l'Homme. Les losanges désignent une condition, les rectangles pleins désignent une action, les rectangles pointillés désignent une liste ou une évaluation qualitative. \* Selon l'ordre inadéquat < faible < modéré < fort.

## 2.2.6 Synthèse et conclusion sur le poids de la preuve des effets sanitaires

Les conclusions consistent en la synthèse et la mise en perspective des deux apports de connaissances considérés durant les travaux, afin de pouvoir conclure sur le poids des preuves des effets sanitaires des particules de l'air ambiant. Les apports considérés sont, d'une part, les preuves d'effets sanitaires des composés et sources des particules de l'air ambiant apporté par REVIHAAP (cf. chapitre 2.2.4), et, d'autre part, les indications d'effets obtenues à partir des études publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 (cf. chapitre 2.2.5). Les nouveautés apportées par les études publiées après REVIHAAP ont notamment été mises en exergue.

Pour clarifier la formulation des conclusions, une trame de rédaction a été établie après une phase pilote où les membres du groupe de travail ont proposé différentes options. Les conclusions ont été rédigées par deux membres du groupe de travail en suivant la trame définie, l'un pour les études chez l'Homme et l'autre pour les études d'expérimentation animale. Les conclusions ont été soumises à la relecture des membres du groupe de travail et toute divergence sur la formulation a été résolue par le biais de discussions.

La trame de synthèse et de conclusion se décline en plusieurs parties, pour chacun des composés et sources des particules de l'air ambiant. Les études humaines et les études d'expérimentation animale ont été considérées séparément mais de manière similaire, afin de faciliter la comparaison de leurs conclusions.

Le premier paragraphe reprend littéralement (après traduction en français) les conclusions de la revue REVIHAAP qu'elles soient exprimées en termes de niveau de preuves ou simplement en termes d'associations rapportées. L'organisation est également la même, décrivant tout d'abord le niveau de preuve (s'il a été décrit) puis les associations rapportées dans les études humaines observationnelles et les études toxicologiques. L'absence de niveau de preuve ou d'association rapportée a également été mentionnée.

Le second paragraphe décrit les indications d'effet sur les catégories sanitaires obtenues d'après les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016. Le groupe de travail a distingué les cas dans lesquels ces indications constituaient une confirmation ou une nouveauté par rapport aux conclusions (niveau de preuve ou associations rapportées) de REVIHAAP. Une indication « inadéquate » d'effet constitue une absence de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP lorsque ce dernier incluait un niveau de preuve ou rapportait des associations. Cette synthèse des indications d'effet conserve certains points considérés importants par le groupe de travail, tels que la catégorie sanitaire et la durée d'exposition. Afin d'alléger le texte, les événements sanitaires correspondants à ces indications n'ont été mentionnés que dans certains cas notables, par exemple lorsque les indications sont basées uniquement sur des événements non sévères (infracliniques).

Le troisième paragraphe décrit les indications d'effet sur les catégories sanitaires obtenues d'après les études toxicologiques d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016. Là encore, le groupe de travail a distingué les cas dans lesquels ces indications constituaient une confirmation, une nouveauté ou une absence de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP. Cette synthèse des indications d'effet conserve de nombreux points considérés importants par le groupe de travail, notamment les espèces, les événements sanitaires et les indicateurs d'expositions (lorsqu'ils ne représentent pas directement le composé ou la source énoncé dans le titre du chapitre).

## 2.3 Résultats

Les résultats sont présentés par composés puis sources des particules, selon la structure suivante :

- Composé ou source de particules
  - Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP
    - Études épidémiologiques
    - Études cliniques
    - Études toxicologiques
  - Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP
    - Études chez l'Homme<sup>1</sup>
    - Études expérimentales sur animal<sup>2</sup>
  - Conclusions

### 2.3.1 Effets sanitaires selon la composition des particules

#### 2.3.1.1 Carbone suie, carbone élémentaire et carbone organique, primaire et secondaire

##### 2.3.1.1.1 Sources des particules carbonées

Les principales sources de particules de carbone sont les moteurs diesel, la combustion de bois résidentiel et de charbon, les centrales utilisant du pétrole lourd ou centrales à charbon, le brûlage des résidus de l'agriculture et les feux de forêt. Par conséquent, le carbone suie est un indicateur universel d'un mélange variable de particules provenant d'une grande variété de sources de combustion. Lorsqu'il est mesuré dans l'atmosphère, le carbone suie est toujours associé à

---

<sup>1</sup> Cotation des risques de biais des études individuelles évaluées (études chez l'Homme) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_ALLanalysis\\_together\\_090519\\_etudeshumaines.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_ALLanalysis_together_090519_etudeshumaines.xlsx)

Grille des lignes de preuve (études chez l'Homme, santé respiratoire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_chez\\_Homme\\_Sante\\_respiratoire.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_chez_Homme_Sante_respiratoire.xlsx)

Grille des lignes de preuve (études chez l'Homme, santé cardiovasculaire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_chez\\_Homme\\_Sante\\_cardiovasculaire.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_chez_Homme_Sante_cardiovasculaire.xlsx)

Grille des lignes de preuve (études chez l'Homme, (autres que santé respiratoire et santé cardiovasculaire)) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_chez\\_Homme\\_Autres.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_chez_Homme_Autres.xlsx)

<sup>2</sup> Cotation des risques de biais des études individuelles évaluées (études d'expérimentation animale) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_ALLanalysis\\_together\\_animales\\_12mars19.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_ALLanalysis_together_animales_12mars19.xlsx)

Grille des lignes de preuve (études d'expérimentation animale, santé respiratoire et autres que santé cardiovasculaire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_experimentales\\_chez\\_Animal\\_Sante\\_respiratoire\\_Autres.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_experimentales_chez_Animal_Sante_respiratoire_Autres.xlsx)

Grille des lignes de preuve (études d'expérimentation animale, santé cardiovasculaire) :

[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_LDP\\_Etudes\\_experimentales\\_chez\\_Animal\\_Sante\\_cardiovasculaire.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_LDP_Etudes_experimentales_chez_Animal_Sante_cardiovasculaire.xlsx)

d'autres substances issues de la combustion de carburants carbonés, tels que les composés organiques (Janssen *et al.* 2012). Le carbone organique provient non seulement de la combustion mais aussi des processus atmosphériques et des émissions de la végétation (par exemple, l'isoprène). Les émissions primaires de carbone sont l'un des principaux contributeurs à la formation d'aérosols organiques secondaires (une composante importante des PM<sub>2,5</sub>).

### 2.3.1.1.2 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

#### 2.3.1.1.2.1 **Études épidémiologiques**

Les données de la littérature établissent un lien entre les particules de **carbone suie** et l'altération de la santé cardiovasculaire et la mortalité prématurée, tant pour les expositions à court terme (24 heures) que pour les expositions à long terme (annuelles). Dans les analyses prenant simultanément en compte le carbone suie et les PM<sub>2,5</sub>, les associations persistent pour le carbone suie. Ainsi, même si le carbone suie n'est pas l'agent causal direct, il est un indicateur supplémentaire de la qualité de l'air pour évaluer les risques pour la santé des particules provenant de sources primaires de combustion (trafic routier), y compris les particules organiques, non totalement prises en compte avec les PM<sub>2,5</sub>. Concernant le **carbone organique**, il existe de plus en plus d'informations sur les associations avec la santé. Cependant, les preuves sont insuffisantes pour faire la distinction entre la toxicité des aérosols organiques primaires et secondaires.

Plus en détails, les effets estimés sur la santé pour une augmentation de 1 µg/m<sup>3</sup> de l'exposition au carbone suie étaient plus importants que pour une même augmentation des PM<sub>10</sub> ou PM<sub>2,5</sub>. Mais les effets estimés pour une augmentation d'un intervalle interquartile étaient similaires. De plus, l'effet des particules de carbone suie persistait dans les modèles à deux polluants examinés dans les séries temporelles (i.e. incluant les PM totaux). Le rapport du bureau régional de l'OMS pour l'Europe sur le carbone suie concluait que le carbone suie n'était pas responsable en lui-même des effets observés sur la santé mais qu'il pouvait être interprété comme indicateur de certains constituants chimiques issus du processus de combustion (Janssen *et al.* 2012). Ainsi, le carbone suie serait un meilleur indicateur de la nocivité des particules issues de la combustion que ne l'est la masse totale des particules.

Dans les études épidémiologiques, les effets du carbone organique issu de la combustion sont difficiles à séparer de ceux du carbone suie et/ou du carbone élémentaire en raison d'une forte corrélation due à leur source commune : les processus de combustion (Janssen *et al.* 2012). Le carbone élémentaire est le plus fortement associé aux particules de combustion primaire et au carbone organique primaire, tandis que la formation d'aérosols organiques secondaires est retardée par rapport aux émissions primaires, le carbone organique secondaire se formant à plus longue distance dans l'atmosphère. Le carbone organique secondaire possède une composante biologique importante mais ses effets sur la santé étaient rarement étudiés.

Il convient de noter que le carbone organique est un mélange très complexe d'aérosols organiques primaires et secondaires qui peuvent contenir des composants spécifiques pouvant avoir d'importants effets sur la santé. Ainsi, l'impact du carbone organique sur la santé peut varier considérablement au cours du temps et d'un site à l'autre.

Les « niveaux de preuve » et les « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 20 et le Tableau 21 respectivement.

Tableau 20 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour le carbone suie, le carbone organique, et les aérosols organiques (primaires et secondaires)

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP
Carbone suie	Court terme, 24 heures	Santé cardiovasculaire	Nd	Preuves d'une association
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Preuves suffisantes
		Santé cardiovasculaire et respiratoire	Admissions hospitalières de cause cardiopulmonaire	Preuves suffisantes
		Mortalité toutes causes	n/a	Preuves d'une association, Preuves suffisantes
	Long terme, annuelle	Santé cardiovasculaire	Nd	Preuves d'une association, Preuves suffisantes
		Mortalité toutes causes	n/a	Preuves d'une association, Preuves suffisantes
	Long terme	Santé cardiovasculaire et respiratoire	Mortalité cardiopulmonaire	Preuves suffisantes
Carbone organique	n/a	n/a	n/a	Informations croissantes sur les associations avec des effets sanitaires
Aérosols organiques primaires (AOP) Aérosols organiques secondaires (AOS)	n/a	n/a	n/a	Preuves insuffisantes pour distinguer entre toxicité des AOP et AOS

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.



Tableau 21 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour le carbone élémentaire et le carbone organique d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Carbone élémentaire	Long terme	Santé cardiovasculaire	Cardiopathie ischémique	Association	Ostro <i>et al.</i> (2010)
Carbone organique	Court terme	Santé cardiovasculaire	Nd	Association	Delfino <i>et al.</i> (2010), Ito <i>et al.</i> (2011), Kim <i>et al.</i> (2012), Son <i>et al.</i> (2012), Zanobetti et Schwartz (2009)
		Santé respiratoire	Nd	Association	Kim <i>et al.</i> (2008)
			Marqueurs de l'inflammation	Association	Hildebrandt <i>et al.</i> (2009)
	Long terme	Santé cardiovasculaire	Cardiopathie ischémique	Association	Ostro <i>et al.</i> (2010)
		Santé respiratoire	Mortalité respiratoire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2010)
	Carbone organique primaire	Court terme	Santé cardiovasculaire	Marqueurs de stress oxydant systémique, marqueurs de l'inflammation systémique	Association
Pression artérielle				Association	Delfino <i>et al.</i> (2010)
Sous-décalage du segment ST (ischémie cardiaque)				Association	Delfino <i>et al.</i> (2011)
Carbone organique secondaire	Court terme	Santé cardiovasculaire	Marqueurs de stress oxydant systémique, marqueurs de l'inflammation systémique	Absence d'association	Delfino <i>et al.</i> (2009)
			Pression artérielle	Absence d'association	Delfino <i>et al.</i> (2010)
			Sous-décalage du segment ST (ischémie cardiaque)	Absence d'association	Delfino <i>et al.</i> (2011)
		Santé respiratoire	Marqueurs de l'inflammation pulmonaire	Association	Delfino <i>et al.</i> (2010a)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.



### 2.3.1.1.2.2 Études cliniques

Les effets de 2 heures d'exposition à des particules ultrafines de carbone, sans aucun composé adsorbé à leur surface, ont été étudiés. Des volontaires sains, exposés à des concentrations de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , avaient une fraction de déposition totale dans le système respiratoire élevée (moyenne  $\pm$  déviation standard :  $0,66 \pm 0,12$  au repos) qui augmentait avec l'exercice physique ( $0,83 \pm 0,04$ ) (Frampton 2001). Les sujets asthmatiques avaient une déposition plus élevée ( $0,76 \pm 0,05$ ) que les sujets sains au repos (Frampton *et al.* 2004). Des effets des particules ultrafines de carbone ont été observés à la fois sur la variabilité du rythme cardiaque et sur la repolarisation cardiaque, mais aucun effet n'a été observé sur des marqueurs de l'inflammation systémique et de la coagulation (Frampton 2001, Frampton *et al.* 2004, Mills *et al.* 2011), ni aucune altération vasculaire (Mills *et al.* 2011). Il a été montré que le retrait des particules de carbone présentes dans les gaz d'échappement dilués de moteur diesel prévenait les effets néfastes sur le système cardiovasculaire (Lucking *et al.* 2011, Mills *et al.* 2011). La différence était expliquée par les différences de composition des gaz d'échappement, les particules de carbone suie étant riches en particules organiques (semi)volatiles et en métaux. Aucune étude n'avait été identifiée pour des périodes d'exposition supérieures à 2 heures (Mills *et al.* 2011).

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 22.

### 2.3.1.1.2.3 Études toxicologiques

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une véritable étude toxicologique, Biswas *et al.* (2009) ont pu démontrer qu'une partie importante de la production d'espèces réactives de l'oxygène induite par la suie (associée à un stress oxydant et à une inflammation) pouvait être attribuée à la fraction organique (semi)volatile des particules ultrafines de carbone, suggérant que les particules organiques non reconnues comme PM peuvent être responsables d'une part importante de la toxicité de la fraction carbonée des PM. Ainsi, il est peu probable que les particules ultrafines de carbone sans aucun composé adsorbé à leur surface conduisent à des effets nocifs sur la santé aux concentrations extérieures actuelles.

D'autres particules (comme les sulfates), non étudiées dans les études toxicologiques, pourraient agir comme transporteurs. Verma *et al.* (2009a) ont montré, pour Los Angeles en été, que les particules organiques primaires et secondaires possèdent une forte activité rédox. Néanmoins, les transformations photochimiques des émissions primaires avec le vieillissement atmosphérique pourraient augmenter le potentiel toxique des particules primaires, considérant la génération de stress oxydant et les dommages cellulaires consécutifs.

Le bureau régional de l'OMS pour l'Europe a conclu que les particules de carbone suie ne sont peut-être pas des composants toxiques directs majeurs des particules fines mais qu'elles peuvent agir comme un transporteur universel d'une grande variété de substances chimiques ayant une toxicité variable pour les poumons, les cellules immunitaires et (éventuellement) la circulation sanguine systémique (Janssen *et al.* 2012).

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 23.

Tableau 22 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules ultrafines de carbone d'après des études cliniques

Type des études source(s)	Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Clinique, population asthmatique	Particules ultrafines de carbone [10 et 25 µg/m <sup>3</sup> ]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire	Variabilité du rythme cardiaque, repolarisation cardiaque	Association	Frampton <i>et al.</i> (2004)
				Marqueurs de l'inflammation systémique, marqueurs de la coagulation	Absence d'association	Frampton <i>et al.</i> (2004)
Clinique, volontaires sains	Particules ultrafines de carbone [70 µg/m <sup>3</sup> ]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire	Altération vasculaire	Absence d'association	Mills <i>et al.</i> (2011)
				Trouble de la coagulation	Absence d'association	Mills <i>et al.</i> (2011)
Clinique	Particules d'échappement diesel	Court terme, 1 et 2 heures	Santé cardiovasculaire	Nd	Association	Lucking <i>et al.</i> (2011), Mills <i>et al.</i> (2011)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

Tableau 23 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules ultrafines de carbone d'après des études d'expérimentation animale

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules ultrafines de carbone, inhalation chez des rats [180 µg/m <sup>3</sup> ]	Aiguë, 24 heures	Santé cardiovasculaire	Augmentation du rythme cardiaque	Association	Harder <i>et al.</i> (2005)
			Diminution de la variabilité du rythme cardiaque	Association	Harder <i>et al.</i> (2005)
			Modification de l'expression de gènes liés à la thrombogénicité	Absence d'association	Harder <i>et al.</i> (2005)
		Santé respiratoire	Inflammation pulmonaire	Absence d'association	Harder <i>et al.</i> (2005)
Particules ultrafines de carbone, inhalation chez des rats spontanément hypertendus [172 µg/m <sup>3</sup> ]	Aiguë, 24 heures	Santé cardiovasculaire	Augmentation de la pression artérielle	Association	Upadhyay <i>et al.</i> (2008)
			Augmentation du rythme cardiaque	Association	Upadhyay <i>et al.</i> (2008)
			Induction de l'expression d'ARNm (héméoxgénase,-1, endothéline-1, récepteurs à l'endothéline, facteur tissulaire, inhibiteur de l'activateur du plasminogène dans le poumon)	Association	Upadhyay <i>et al.</i> (2008)
			Marqueurs de l'inflammation systémique	Absence d'association	Upadhyay <i>et al.</i> (2008)
		Santé respiratoire	Marqueurs de l'inflammation pulmonaire	Absence d'association	Upadhyay <i>et al.</i> (2008)

### 2.3.1.1.3 Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP

#### 2.3.1.1.3.1 Carbone suie et carbone élémentaire

##### 2.3.1.1.3.1.1 Études chez l'Homme

###### 2.3.1.1.3.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 20 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la santé respiratoire (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Chen *et al.* 2015, Chen *et al.* 2016, De Prins *et al.* 2014, Delfino *et al.* 2013, Habre *et al.* 2014, Jones *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Mirowsky *et al.* 2015, Ostro *et al.* 2015, Pun *et al.* 2014, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016, Winquist *et al.* 2014, Winquist *et al.* 2015). Au total, 12 événements sanitaires ont été considérés, dont 7 considérés sévères : la mortalité pour cause respiratoire, les hospitalisations chez l'adulte et l'enfant pour cause respiratoire, l'asthme et les sifflements (hospitalisations, symptômes, incidence) chez l'adulte et l'enfant, la BPCO et la bronchite chronique, et les infections respiratoires et ORL.

Ces données fournissent une indication « forte » d'effet sur les hospitalisations de causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Jones *et al.* 2015, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2015) et une indication « modérée » d'effet sur la mortalité de causes respiratoires (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Ostro *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016). D'autres publications fournissent une indication « modérée » d'effet sur les hospitalisations de causes respiratoires chez l'enfant (Samoli *et al.* 2016) et une indication « faible » d'asthme et de sifflements (Sarnat *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2015).

Les indications précédentes sont soutenues par les indications « modérées » obtenues pour des événements sanitaires infracliniques, tels que la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) chez l'adulte (Chen *et al.* 2015, Chen *et al.* 2016, Mirowsky *et al.* 2015) et l'enfant (De Prins *et al.* 2014, Delfino *et al.* 2013) et les marqueurs d'inflammation dans le condensat de l'air exhalé chez l'enfant (De Prins *et al.* 2014). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Les indications d'effets sont « inadéquates » pour les autres événements sanitaires étudiés : BPCO et bronchite chronique (Sarnat *et al.* 2015), asthme et sifflements chez l'enfant (Habre *et al.* 2014, Winquist *et al.* 2014), diminution de la fonction ventilatoire (Mirowsky *et al.* 2015), infections respiratoires et ORL (Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Sarnat *et al.* 2015) et marqueurs d'inflammation dans le condensat de l'air exhalé autres que FeNO (Chen *et al.* 2016).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des événements tant sévères qu'infracliniques, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Il a été recensé 14 publications, dont 13 européennes, examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la santé respiratoire (Adam *et al.* 2015, Cai *et al.* 2014, De Prins *et al.* 2014, Dimakopoulou *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Gehring *et al.* 2013, Gruzieva *et al.* 2014, Hansell *et al.* 2016, Jacquemin *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013

NPACT 4, MacIntyre *et al.* 2014, Molter *et al.* 2015, Schikowski *et al.* 2014, Yang *et al.* 2016). Au total, 12 types d'évènement sanitaire ont été étudiés, dont 7 considérés sévères : la mortalité de causes respiratoires, l'asthme (symptômes, incidence) et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, la BPCO et la bronchite chronique, les infections respiratoires et ORL chez l'adulte et l'enfant, et la rhinite chez l'enfant.

Ces données fournissent une indication « modérée » d'effets sur les BPCO et bronchites chroniques (Cai *et al.* 2014, Hansell *et al.* 2016, Schikowski *et al.* 2014), résultat soutenu par des indications « faibles » d'effets sur d'autres évènements sévères : la mortalité de causes respiratoires (Dimakopoulou *et al.* 2014, Hansell *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4) et les infections respiratoires et ORL de l'enfant (MacIntyre *et al.* 2014). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Une indication « modérée » d'effets a été obtenue pour les marqueurs d'inflammation dans le condensat de l'air exhalé, autres que FeNO, chez l'enfant (De Prins *et al.* 2014). De plus, les associations observées dans 2 publications fournissent une indication « faible » d'effets sur la diminution de la fonction ventilatoire chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Gehring *et al.* 2013).

Les indications d'effets sont « inadéquates » (pas d'association observée ou seulement suggérée) pour les autres évènements sanitaires : asthme et sifflements respiratoires chez l'adulte (Jacquemin *et al.* 2015) et chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Molter *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), infections respiratoires et ORL chez l'adulte (Hansell *et al.* 2016), rhinite chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), diminution de la fonction ventilatoire (Adam *et al.* 2015), sensibilisation allergique chez l'enfant (Gruziova *et al.* 2014), et FeNO chez l'enfant (De Prins *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des évènements sévères et non sévères, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur la santé respiratoire.**

### 2.3.1.1.3.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 26 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la santé cardiovasculaire (Atkinson *et al.* 2016, Bartell *et al.* 2013, Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Chen *et al.* 2016, M. Chung *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Lin *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Mirowsky *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Ostro *et al.* 2015, Pun *et al.* 2014, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Sun *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016, Winquist *et al.* 2015, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015). Au total, 11 types d'évènement sanitaire ont été étudiés, dont 5 considérés sévères : la mortalité de causes cardiovasculaires, les hospitalisations de causes cardiovasculaires, les infarctus et évènements coronariens, l'insuffisance et la congestion cardiaque, et l'AVC.

Les données fournissent une indication « forte » d'effets sur divers évènements sévères : la mortalité de causes cardiovasculaires (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Ostro *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016), les hospitalisations de causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2015), et les infarctus et autres évènements coronariens (S. Y. Kim *et al.* 2015, Sarnat *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ces publications. Les associations significatives et robustes observées dans 2 publications soutiennent le résultat précédent en fournissant une indication « modérée » d'effet sur l'insuffisance et la congestion cardiaque (Sarnat *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2015). L'indication d'effet sur la mortalité par accident vasculaire cérébral est, quant à elle, « faible » (Lin *et al.* 2015) ; aucun modèle multi-polluants n'a été réalisé dans cette publication, ce qui constitue un risque de biais.

Les résultats de 3 publications non européennes fournissent une indication « faible » d'effets sur l'altération du rythme cardiaque, évènement infraclinique de la santé cardiovasculaire (Bartell *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015, Sun *et al.* 2015). Seule l'étude de Sun *et al.* (2015) incluait une analyse multi-polluants ; les 4 autres publications n'ont pas observé d'association (Chen *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Sarnat *et al.* 2015).

Les indications d'effets sont « inadéquates » pour les autres évènements sanitaires étudiés, tous infracliniques : altération de la pression artérielle (Chen *et al.* 2016, M. Chung *et al.* 2015, Mirowsky *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Wu *et al.* 2013), altération de la fonction vasculaire (Morishita *et al.* 2015a), et modification de marqueurs d'inflammation systémique (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013), de coagulation (Strak *et al.* 2013), et de stress oxydant systémique (Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des évènements sévères et non sévères, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 16 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la santé cardiovasculaire (Adar *et al.* 2015, Beelen *et al.* 2014, Cesaroni *et al.* 2014, Crouse *et al.* 2016, Fuks *et al.* 2014, Hansell *et al.* 2016, Kaufman *et al.* 2016, K. H. Kim *et al.* 2014, Lanki *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Perez *et al.* 2015, Stafoggia *et al.* 2014, Sun *et al.* 2013, Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 MESA, 2013 WHIOS). Au total, 7 types d'évènement sanitaire ont été étudiés, dont 3 considérés sévères : mortalité pour causes cardiovasculaires, infarctus et évènements coronariens, et AVC.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets de l'exposition au carbone suie ou au carbone élémentaire sur la mortalité de causes cardiovasculaires (Beelen *et al.* 2014, Crouse *et al.* 2016, Hansell *et al.* 2016, Vedal *et al.* 2013 WHIOS) et sur les infarctus et autres évènements coronariens (Beelen *et al.* 2014, Cesaroni *et al.* 2014, Hansell *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 WHIOS). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ce groupe de publications.

Les résultats précédents sont soutenus par des indications « faibles » d'effets sur des marqueurs d'inflammation systémique et des marqueurs de coagulation (multiples marqueurs considérés, ainsi qu'un score global), tous deux évènements infracliniques de la santé cardiovasculaire (Adar *et al.* 2015). Un risque de biais a été mis en évidence dans cette unique publication en lien avec l'absence de modèles multi-polluants.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour le dernier évènement sévère étudié, l'AVC (Beelen *et al.* 2014, Hansell *et al.* 2016, Stafoggia *et al.* 2014, Vedal *et al.* 2013 WHIOS), en raison de l'absence d'association ou des faibles associations non significatives rapportées. L'indication est également « inadéquate » pour l'altération de la pression artérielle (Fuks *et al.* 2014) et l'augmentation de l'épaisseur de l'intima média et de la calcification carotidienne (Kaufman *et al.* 2016, K. H. Kim *et al.* 2014, Perez *et al.* 2015, Sun *et al.* 2013, Vedal *et al.* 2013 MESA). Pour ce dernier évènement, des associations ont bien été rapportées par certaines publications, mais elles n'étaient pas toujours significatives (Perez *et al.* 2015, Stafoggia *et al.* 2014) ou robustes à un ajustement sur d'autres polluants (Sun *et al.* 2013).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des évènements tant sévères qu'infracliniques, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur la santé cardiovasculaire.**



### 2.3.1.1.3.1.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 8 publications, dont 5 européennes, examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la mortalité toutes causes (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Krall *et al.* 2013, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015, Ostro *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets de l'exposition au carbone suie ou au carbone élémentaire sur la mortalité toutes causes. Cette indication s'appuie principalement sur 3 publications montrant des associations positives, significatives et robustes à l'ajustement sur la masse des PM<sub>2,5</sub> et/ou d'autres composés particulaires (S. Y. Kim *et al.* 2015, Krall *et al.* 2013, Ostro *et al.* 2015). Liu et Zhang (2015) observent également une association positive significative en hiver, mais n'ont pas réalisé de test avec un modèle multi-polluant. Ueda *et al.* (2016) observent des associations positives mais qui disparaissent (voire deviennent négatives) après ajustement sur les oxydants photochimiques, NO<sub>2</sub> et PM<sub>2,5</sub>. Globalement, les trois autres publications examinant cet événement sanitaire n'observent pas d'associations (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur des associations robustes, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 5 publications, dont 2 européennes, examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2014a, Y. Chung *et al.* 2015, Crouse *et al.* 2016, Hansell *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4) et une publication nord-américaine examinant la relation avec l'espérance de vie (Dominici *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « forte » d'effets de l'exposition au carbone suie ou au carbone élémentaire sur la mortalité toutes causes d'après 5 publications montrant, de manière cohérente, des associations positives significatives (Beelen *et al.* 2014a, Y. Chung *et al.* 2015, Crouse *et al.* 2016, Hansell *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Ces associations sont sujettes à des risques de biais du fait de l'absence de modèle multi-polluants (Beelen *et al.* 2014a, Hansell *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4) et d'associations devenant négatives après ajustement sur la masse des PM<sub>2,5</sub> ou d'autres composés particulaires (Crouse *et al.* 2016). Néanmoins, le niveau d'indication est renforcé par la cohérence des associations positives observées dans toutes les publications et par les relations exposition-risque observées dans 3 publications (Beelen *et al.* 2014a, Crouse *et al.* 2016, Hansell *et al.* 2016).

Dominici *et al.* (2015) n'ont pas observé d'association avec un autre indicateur relié à la mortalité : l'espérance de vie. Cette étude présente un risque de biais lié à la caractérisation écologique de l'exposition (moyenne annuelle de la concentration en carbone élémentaire à l'échelle du comté) se limitant à la différence entre la concentration moyenne annuelle mesurée sur 2 années (2007 vs. 2002).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant des publications avec des risques de biais mais rapportant des associations cohérentes et des relations exposition-risque, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à long terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.1.3.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 2 publications non européennes examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et les hospitalisations toutes causes (Qiao *et al.* 2014, Wang *et al.* 2013c).

Les données fournissent une indication « forte » d'effets d'après deux études de séries temporelles à Shanghai montrant des associations positives, significatives et de forte amplitude entre le carbone élémentaire (Qiao *et al.* 2014) ou le carbone suie (Wang *et al.* 2013c) et le nombre de visites aux urgences. Dans les deux études, les associations sont robustes à l'ajustement sur la masse des PM<sub>2,5</sub> et une relation exposition-risque est mise en évidence. L'étude de Qiao *et al.* (2014) ne présente pas de risque de biais. L'étude de Wang *et al.* (2013c) présente quant à elle des risques de biais en lien avec la durée limitée de l'analyse (<2 ans), le manque de variable d'ajustement (par exemple : épidémie de grippe), et la très large zone considérée pour l'utilisation d'un seul moniteur. Ces deux publications présentent des concentrations de particules très élevées par rapport à celles communément observées en France (moyennes journalières ( $\pm$ déviations standard) des PM<sub>2,5</sub> : 53,9 $\pm$ 31,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et 54,9 $\pm$ 37,0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans Wang *et al.* (2013c) et Qiao *et al.* (2014), respectivement).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des associations fortes et robustes, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur les hospitalisations toutes causes. Cette indication se base sur des études avec des concentrations ambiantes de particules élevées par rapport à celles communément observées en France.**

##### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.1.3.1.1.5 Santé neurologique

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la santé neurologique.

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 6 publications, dont 4 européennes, examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016, Cowell *et al.* 2015, Guxens *et al.* 2016, Newman *et al.* 2013, Sunyer *et al.* 2015, Zijlema *et al.* 2016). Au total, 4 types d'événement sanitaire ont été étudiés, tous considérés sévères : autisme, hyperactivité et performances cognitives chez l'enfant, et dépression.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets sur le développement des performances cognitives chez l'enfant (Basagana *et al.* 2016, Cowell *et al.* 2015, Sunyer *et al.* 2015). Deux publications (Basagana *et al.* 2016, Sunyer *et al.* 2015) présentent des analyses similaires sur une même population d'étude à Barcelone. Elles montrent des associations significatives entre la concentration de carbone élémentaire, mesurée dans des écoles, et une diminution du développement de la mémoire de travail, de la mémoire de travail supérieure et de l'attention, à partir d'une étude de cohorte prospective incluant presque 2 700 enfants de 7-10 ans scolarisés dans 39 écoles à Barcelone et suivis sur un an. La publication de Sunyer *et al.* (2015) montre également une relation exposition-risque avec les trois indicateurs d'effet. L'étude de Cowell *et al.* (2015) examine la relation entre exposition individuelle prénatale au carbone suie et des indicateurs de l'inattention, de la mémoire visuelle, et de la mémoire verbale à l'âge de 6 ans dans une étude de cohorte prospective de 258 enfants à Boston, États Unis. Cette étude montre



une association significative pour l'inattention uniquement dans un sous-groupe spécifique (les garçons avec une exposition prénatale au stress). Des risques de biais ont été mis en évidence dans les 3 publications : absence de modèles multi-polluants. Dans l'étude de Cowell *et al.* (2015), un autre risque de biais a été détecté en lien avec l'absence de prise en compte de l'exposition post-natale et le manque de puissance statistique.

L'indication est « inadéquate » pour l'autisme chez l'enfant d'après une méta-analyse de 4 cohortes européennes ne montrant pas d'association entre l'exposition prénatale à l'absorbance des PM<sub>2,5</sub> et des traits autistiques cliniques ou à la limite infracliniques/cliniques chez des enfants de 4 à 10 ans (Guxens *et al.* 2016). L'indication est également « inadéquate » pour les effets de l'exposition prénatale au carbone élémentaire sur l'hyperactivité chez l'enfant d'après une cohorte prospective de 576 enfants suivis jusqu'à 7 ans à Cincinnati, aux États Unis (Newman *et al.* 2013). Cette dernière publication montre une association dans un sous-groupe spécifique (les enfants dont la mère a un niveau d'éducation supérieur aux études secondaires), ne montre pas d'association avec les quatre autres indicateurs du troubles du comportement testés et présente des risques de biais (absence de modèles multi-polluants, absence de prise en compte du bruit et des antécédents de troubles du comportements chez les parents, exposition estimée sur la première année uniquement avec une prévalence importante de déménagements). L'indication d'effet sur la dépression est finalement « inadéquate » d'après l'analyse de 4 cohortes européennes (Pays-Bas, Allemagne, Norvège, Finlande) incluant des adultes de 44 à 55 ans (pas d'association rapportée avec les symptômes de dépression) (Zijlema *et al.* 2016).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité de deux études (dans 3 publications) montrant un effet sur le développement des performances cognitives chez l'enfant mais présentant des risques de biais amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur la santé neurologique, en particulier chez l'enfant.**

#### 2.3.1.1.3.1.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 4 publications, dont 2 européennes, examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2013, Schembari *et al.* 2014). Au total, 3 types d'événement sanitaire ont été étudiés dont 2 considérés sévères : faible poids de naissance et malformations congénitales.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur le faible poids de naissance (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2013). L'étude de Basu *et al.* (2014) montre une association significative entre l'exposition gestationnelle au carbone élémentaire et le faible poids de naissance (<2,5 kg) ainsi que sur la diminution du poids de naissance (en continu). Cette étude de cohorte rétrospective fondée sur des registres de naissances entre 2000 et 2006 dans 8 comtés de Californie présente des risques de biais lié à l'estimation de l'exposition à l'échelle du comté, l'absence de variables de confusion individuelles en raison du design écologique (consommation de tabac et d'alcool de la mère pendant la grossesse), et l'absence de modèle multi-polluants et de mesure des gaz. L'étude de Ebisu *et al.* (2014) montre une association à la limite de la significativité avec le faible poids de naissance pour les participants résidant à moins de 25 km d'une station de mesure, aucune association n'étant observée avec les autres distances testées (de 5 à 30 km). Il s'agit également d'une étude de cohorte rétrospective basée sur des registres de naissances entre 2000 et 2006 dans le Connecticut pour laquelle aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. Une analyse poolée de 14 cohortes européennes (12 pays) montre une association non significative entre l'exposition gestationnelle à la concentration de PM<sub>2,5</sub>abs estimée à l'adresse de résidence et le faible poids de naissance dans le modèle mono-polluant, non robuste aux ajustements dans les modèles bi-polluants (Pedersen *et al.* 2013). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur la diminution de la circonférence crânienne à la naissance, événement non sévère lié à la santé périnatale (Pedersen *et al.* 2013). Une association significative a été rapportée entre la circonférence crânienne et l'exposition à PM<sub>2,5</sub>abs durant la grossesse dans 14 cohortes européennes, ne présentant pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

Les données fournissent une indication « inadéquate » pour les malformations congénitales (pas d'association montrée avec PM<sub>2,5</sub>abs) (Schembari *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité de trois publications suggestives d'un effet sur le faible poids de naissance, dont certaines présentant des risques de biais, amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.1.3.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 3 publications, dont 2 européennes, examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et les cancers broncho-pulmonaires, en particulier l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2013) et la mortalité associée (Hansell *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet. Dans une méta-analyse de 14 cohortes européennes, l'association suggérée entre PM<sub>2,5</sub>abs et incidence du cancer du poumon dans le modèle simple (peu d'ajustement) disparaît après ajustement sur le tabac et d'autres variables individuelles (Raaschou-Nielsen *et al.* 2013). Les données d'une cohorte britannique recrutée sur registre et suivie sur 39 ans fournissent une association positive et significative entre la mortalité associée au cancer du poumon et les concentrations de carbone suie (Hansell *et al.* 2016) ; mais l'analyse présente un risque de biais lié au manque de variables individuelles, en particulier sur le tabac, et la performance faible à modérée du modèle d'estimation de l'exposition. Enfin, dans une cohorte américaine vivant dans 100 régions des États Unis, aucune association positive n'est observée entre la mortalité associée au cancer du poumon et le carbone élémentaire des PM<sub>2,5</sub> (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Des risques de biais ont par ailleurs été mis en évidence en lien avec l'estimation de l'exposition à l'échelle écologique (une seule valeur par région) avec un grand nombre de données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.1.1.3.1.1.8 Cancer (autres)

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre exposition à court terme au carbone suie ou carbone élémentaire et les cancers, plus particulièrement la mortalité par cancers (S. Y. Kim *et al.* 2015).

Cette publication fournit une indication « faible » d'effet du carbone élémentaire dans les particules de l'air ambiant sur la mortalité par cancers. Il s'agit d'une étude de séries temporelles sur la période 2003-2007 à Denver aux États-Unis qui fournit des associations positives significatives sur les lags 0-3 et 1 ainsi qu'aux lags 10, 11, et 12. Les associations sont robustes aux ajustements sur la masse des PM<sub>2,5</sub> (selon méthode des résidus) et d'autres composés et gaz (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO, O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> et NO<sub>2</sub>). Cette étude présente un risque de biais lié à son design atypique qui associe une exposition à court terme (journalière) avec les décès par cancers impliquant généralement un long temps de latence (plusieurs années). Ainsi, elle suggère un effet du carbone élémentaire sur

l'augmentation de la probabilité de décès dans une population de malades du cancer, mais ne permet pas de se prononcer sur l'incidence de décès par cancer.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une publication uniquement suggestive d'un effet (sur la mortalité dans une population de malades du cancer) et présentant des risques de biais amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur les cancers.**

#### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre exposition à long terme à l'absorbance des PM<sub>2,5</sub> et les cancers (O'Callaghan-Gordo *et al.* 2015), traitant un événement sanitaire considéré non sévère.

Les données fournissent une indication d'effet « inadéquate ». En effet, seul un marqueur indirect de cancers a été considéré – fréquence des micronoyaux dans le sang de mères et le sang du cordon ombilical (indicateur associé au risque de cancer chez l'adulte dans la littérature) – et aucune association significative n'a été rapportée par les auteurs.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur les cancers.**

### 2.3.1.1.3.1.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et le diabète ou autres troubles du métabolisme.

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication non européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie ou au carbone élémentaire et les troubles du métabolisme et autres événements sanitaires liés au diabète (Crouse *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « inadéquate » en raison de l'absence d'association observée entre le carbone suie et la mortalité cardio-métabolique. Des risques d'invalidité externe ont été mis en évidence : indicateur d'effet non spécifique au diabète (incluant les décès liés au diabète mais aussi ceux liés à des causes cardiovasculaires) et interprétation difficile des résultats en raison de l'orientation méthodologique de la publication.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du carbone suie ou carbone élémentaire sur le diabète et les troubles du métabolisme.**

### 2.3.1.1.3.1.2 Études expérimentales sur animal

#### 2.3.1.1.3.1.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique, une étude d'exposition subaiguë et une étude d'exposition unique. L'absence de test statistique (Snow *et al.* 2014) et l'absence d'effet sur les paramètres mesurés au niveau du LBA de rongeurs (Mauderly *et al.* 2014b) amènent à conclure à un niveau d'indication « inadéquat » d'effet respiratoire pour le carbone élémentaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du carbone suie ou carbone élémentaire sur la santé respiratoire.**

### 2.3.1.1.3.1.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique, une étude d'exposition subaigue et une étude d'exposition unique, cette dernière (Snow *et al.* 2014) ayant abouti à un niveau d'indication « inadéquate ».

Dans le cadre d'une étude par inhalation chez des rats, 6 heures/jour pendant une semaine, exposés aux produits de différentes sources de combustion (échappements de moteur Diesel : de 44 à 996 µg/m<sup>3</sup>, échappements de moteur essence : de 7 à 61 µg/m<sup>3</sup>, combustion de biomasse : de 41 à 1041 µg/m<sup>3</sup> et combustion de charbon : de 117 à 1015 µg/m<sup>3</sup>), une baisse du cholestérol sérique a été observée chez les animaux exposés aux échappements de moteur Diesel (Mauderly *et al.* 2014b). Celle-ci est corrélée aux concentrations en carbone élémentaire ainsi qu'en alcanes organiques mais uniquement dans le cadre de l'exposition subaigue (Mauderly et Seilkop 2014c). Ces données fournissent une indication « modérée » d'un effet cardiovasculaire. Le rapport REVIHAAP mentionne également une diminution transitoire du HDL<sup>1</sup> lors d'une exposition à des échappements diesel, cette diminution était cependant en lien avec le NO<sub>2</sub>.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, la disponibilité de deux études d'une même équipe (hors étude d'exposition unique), et la faible sévérité du seul paramètre mesuré montrant un effet amène à conclure à une indication « faible » d'effets du carbone élémentaire sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.1.3.2 Carbone organique

#### 2.3.1.1.3.2.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.1.3.2.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 13 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone organique et la santé respiratoire (Basagana *et al.* 2015, Chen *et al.* 2015, Delfino *et al.* 2013, Habre *et al.* 2014, Jones *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Mirowsky *et al.* 2015, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016, Winquist *et al.* 2015). Au total, 9 types d'événement sanitaire ont été examinés, dont 6 considérés sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, les hospitalisations toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, la BPCO et la bronchite chronique, et les infections respiratoires et ORL.

Les données fournissent une indication « forte » d'effets de l'exposition au carbone organique sur les hospitalisations de causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, Jones *et al.* 2015, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. Cette indication est principalement basée sur les résultats observés dans une méta-analyse de séries temporelles incluant 64 villes aux États-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Trois autres publications montrent des associations positives mais non significatives, et ponctuellement observées sur certains lags ou non robustes à l'ajustement sur la masse totale (Basagana *et al.* 2015, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Pun *et al.* 2014). Les 3 dernières publications examinant les hospitalisations de causes respiratoires ne montrent pas d'association (Jones *et al.* 2015, Sarnat *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2015). Soutenant les résultats précédents, les données fournissent une indication « faible » d'effets sur les visites aux urgences pour asthme ou sifflements (Sarnat *et al.*

---

<sup>1</sup> HDL : *high density lipoprotein* (lipoprotéine de haute densité).

2015, Winquist *et al.* 2015), bien que les associations observées soient sensiblement réduites après ajustement sur d'autres polluants.

Une indication d'effet « modérée » a été obtenue sur l'altération du FeNo chez l'adulte (Chen *et al.* 2015, Mirowsky *et al.* 2015), soutenue par une indication d'effet « faible » sur l'altération du FeNO chez l'enfant (Delfino *et al.* 2013), tous deux évènements infracliniques, non sévères, de la santé respiratoire.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité de causes respiratoires car, bien que positives, les associations observées n'atteignaient pas la significativité statistique (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016). Les derniers évènements étudiés obtiennent également une indication d'effet « inadéquate » : visites aux urgences pour BPCO ou bronchite chronique (Sarnat *et al.* 2015), asthme ou sifflements respiratoires chez l'enfant (Habre *et al.* 2014), visites aux urgences pour infections respiratoires et ORL (Sarnat *et al.* 2015), et diminution de la fonction ventilatoire (Mirowsky *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, l'indication d'effet obtenue pour un évènement sévère majeur, et les associations positives observées pour d'autres évènements amènent à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du carbone organique sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 1 publication examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone organique et un évènement sanitaire, considéré sévère, lié à la santé respiratoire : la mortalité toutes causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets de l'exposition au carbone organique sur la mortalité de causes respiratoires. Un risque de biais a été mis en évidence (absence de modèles multi-polluants, une seule valeur d'exposition par région, et présence de données manquantes) mais les rapports de cotes observés étaient d'amplitude importante, semblable à celle des PM<sub>2,5</sub> (compris entre 1,05 et 1,10 pour une augmentation d'un interquartile), et robustes à la méthode statistique utilisée (modèle Cox standard et à effets aléatoires, avec et sans co-variables contextuelles). De plus, la population d'étude était large et vivant dans 100 régions réparties sur le territoire des États-Unis.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une unique publication montrant des résultats cohérents et robustes, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du carbone organique sur la santé respiratoire**

### 2.3.1.1.3.2.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 19 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone organique et la santé cardiovasculaire (Bartell *et al.* 2013, Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Lin *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Mirowsky *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Ueda *et al.* 2016, Winquist *et al.* 2015, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015). Au total, 11 types évènements sanitaires ont été traités, donc 5 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, les AVC, les infarctus et évènements coronariens, et l'insuffisance et la congestion cardiaque.

Les données fournissent une indication « forte » d'effets de l'exposition au carbone organique sur les visites aux urgences pour infarctus (S. Y. Kim *et al.* 2015, Sarnat *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ces 2 publications. Soutenant le résultat précédent, une indication « modérée » d'effets a été obtenue pour l'insuffisance et la



congestion cardiaque d'après des publications nord-américaines, ne présentant pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe (Sarnat *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2015). L'indication d'effet est « faible » sur la mortalité par AVC d'après les associations rapportées dans une publication chinoise (Lin *et al.* 2015). L'absence de modèles multi-polluants est à noter (ce qui constitue un risque de biais).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets à court terme du carbone organique sur des marqueurs d'inflammation systémique (CRP et nombre de globules blancs) (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013) et de coagulation sanguine (facteur de von Willebrand) (Strak *et al.* 2013), avec des associations robustes à l'ajustement sur d'autres polluants. Il est à noter que ces deux publications incluent la même population (participants vivant à Utrecht). L'indication précédente est soutenue par une indication « faible » d'effets sur l'altération de la pression artérielle (Mirowsky *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Wu *et al.* 2013) et l'altération du rythme cardiaque (Bartell *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Sarnat *et al.* 2015). Cette indication se base sur les associations rapportées dans quelques publications uniquement, pour lesquelles un risque de biais ou d'invalidité externe a été mis en évidence : pas de modèle multi-polluants (Morishita *et al.* 2015b, Bartell *et al.* 2013), population « saine » présentant un indice de masse corporelle très élevé et une prévalence non négligeable d'hypercholestérolémie (Morishita *et al.* 2015b), et absence de certaines variables d'ajustement jugées importantes (Wu *et al.* 2013).

Les associations rapportées dans quelques publications n'étaient pas suffisantes pour conclure sur une autre indication d'effet que « inadéquate » pour : la mortalité de causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Ueda *et al.* 2016) et les hospitalisations de causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015, Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2015). Une indication d'effet « inadéquate » a également été obtenue pour les marqueurs de la fonction vasculaire (Morishita *et al.* 2015a) et de stress oxydant systémique (Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015), là encore en raison de l'absence d'association.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets sur des événements tant sévères qu'infracliniques, soutenues par des associations positives quoique non significatives, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du carbone organique sur la santé cardiovasculaire**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 6 publications, toutes non européennes, examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone organique et la santé cardiovasculaire (S. Y. Kim *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Sun *et al.* 2013, Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 MESA, 2013 WHIOS). Au total, 4 événements sanitaires ont été étudiés, dont 3 considérés sévères : la mortalité de causes cardiovasculaires, les infarctus et événements coronariens, et les accidents vasculaires cérébraux.

Les données fournissent des indications « modérées » d'effets de l'exposition au carbone organique sur les accidents vasculaires cérébraux (incidence et mortalité) et sur la mortalité toutes causes cardiovasculaires (Vedal *et al.* 2013 WHIOS). Bien que ces indications soient fondées sur une unique publication nord-américaine, cette dernière inclut une large population (vivant dans 46 villes des États-Unis) et ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. De plus, les associations étaient d'amplitude importante, proche de celle des PM<sub>2,5</sub>, et robustes en modèles multi-polluants.

De manière cohérente, les résultats rapportés dans 3 publications fournissent une indication « modérée » d'effets sur l'épaisseur de l'intima-média carotidienne, mais pas sur la calcification artérielle, événements infracliniques de la santé cardiovasculaire (S. Y. Kim *et al.* 2014, Sun *et al.* 2013, Vedal *et al.* 2013 MESA). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence dans ces publications.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les infarctus et événements coronariens (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 WHIOS) car aucune association n'était observée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant des indications d'effets pour des événements tant sévères qu'infracliniques, d'après des publications ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets de l'exposition à long terme au carbone organique sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.1.3.2.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 6 publications, dont 1 européenne, examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone organique et la mortalité toutes causes (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Krall *et al.* 2013, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015, Ueda *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets du carbone organique sur la mortalité toutes causes. Cette indication est basée sur 3 études qui montrent des associations positives, significatives et robustes à l'ajustement sur la masse des PM<sub>2,5</sub> (S. Y. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3) ou sur la masse d'autres composés particulaires (Krall *et al.* 2013). Une autre étude montrait des associations positives qui disparaissent ou devenaient négatives après l'ajustement sur les oxydants photochimiques, NO<sub>2</sub> et PM<sub>2,5</sub> (Ueda *et al.* 2016). Une étude ne montre pas d'association (Liu et Zhang 2015) et une dernière montre des associations négatives (Basagana *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur des associations robustes, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme du carbone organique sur la mortalité toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications nord-américaines examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone organique et la mortalité toutes causes (Y. Chung *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4) et une publication nord-américaine examinant la relation avec l'espérance de vie (Dominici *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets du carbone organique sur la mortalité toutes causes et l'espérance de vie (pas d'association montrée).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du carbone organique sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.1.3.2.1.4 Hospitalisations toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone organique et les hospitalisations toutes causes (Qiao *et al.* 2014).

Les données fournissent une indication « forte » d'effets du carbone organique sur les hospitalisations toutes causes d'après une étude de séries temporelles à Shanghai qui montre des associations positives et significatives entre le carbone organique et le nombre de visites en services d'urgence. Les associations rapportées sont robustes à l'ajustement sur la masse des PM<sub>2,5</sub> et une relation exposition-risque a été mise en évidence. L'étude ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. Il est à noter que les concentrations de particules mesurées dans cette publication sont très élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière (±déviation standard) des PM<sub>2,5</sub> : 54,9±37,0 µg/m<sup>3</sup>).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une seule publication, sans risque de biais, rapportant des résultats robustes ainsi qu'une relation exposition-risque, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du carbone organique sur les hospitalisations toutes causes. Cette indication se base sur des études avec des concentrations ambiantes de particules élevées par rapport à celles communément observées en France.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme au carbone organique et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.1.3.2.1.5 Santé neurologique

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme au carbone organique et la santé neurologique.

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone organique et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016), traitant un évènement considéré sévère : les performances cognitives chez l'enfant.

Ces données fournissent une indication « faible » d'effets sur les performances cognitives chez l'enfant (Basagana *et al.* 2016). Cette indication se base sur l'association positive, à la limite de la significativité statistique, observée entre un des marqueurs considéré (l'inattention) et la concentration de carbone organique mesurée dans l'air extérieur de 39 écoles à Barcelone (environ 2 700 enfants inclus). Un risque de biais a été mis en évidence du fait de l'absence de modèles multi-polluants.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, la disponibilité d'une unique étude suggestive d'un effet sur un seul marqueur (parmi les 3 étudiés) et la présence d'un risque de biais amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du carbone organique sur la santé neurologique.**

#### 2.3.1.1.3.2.1.6 Santé périnatale

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications nord-américaines examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone organique et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014), traitant un évènement sanitaire sévère : le faible poids de naissance.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet (pas d'association montrée). Des risques de biais ont été mis en évidence dans l'étude de Basu *et al.* (2014) : estimation de l'exposition à l'échelle du comté et absence de variables de confusion importantes en raison du design écologique (consommation de tabac et d'alcool de la mère pendant la grossesse).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du carbone organique sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.1.3.2.1.7 Cancers broncho-pulmonaires

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication nord-américaine examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone organique et les cancers broncho-pulmonaires, en particulier la mortalité associée à ce type de cancer (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).



Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet car aucune association n'a été observée dans cette étude de cohorte prospective portant sur un large échantillon de la population générale incluant 445 860 individus vivant dans 100 régions des États-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du carbone organique sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.1.1.3.2.1.8 Cancer (autres)

##### *Effets à court terme*

Une publication a examiné la relation entre exposition à court terme au carbone organique et les cancers, plus particulièrement la mortalité par cancers (S. Y. Kim *et al.* 2015).

Cette publication fournit une indication « faible » d'effet du carbone organique dans les particules de l'air ambiant sur la mortalité par cancers. Il s'agit d'une étude de séries temporelles sur la période 2003-2007 à Denver aux États-Unis qui fournit des associations positives significatives sur les lags 0-3 et 1 ainsi qu'aux lags 9, 10, 11, et 12. La plupart des associations sont robustes aux ajustements sur la masse des PM<sub>2,5</sub> (selon la méthode des résidus) et d'autres composés et gaz (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO, O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> et NO<sub>2</sub>). Cette analyse présente un risque de biais lié à son design atypique qui associe une exposition à court terme (journalière) avec les décès par cancers impliquant généralement un long temps de latence (plusieurs années). Ainsi, elle suggère un effet du carbone organique sur l'augmentation de la probabilité de décès dans une population de malades du cancer, mais ne permet pas de se prononcer sur l'incidence de décès par cancer.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une publication présentant des risques de biais (uniquement suggestive d'un effet sur la mortalité dans une population de malades du cancer) amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du carbone organique sur les cancers.**

##### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme au carbone organique et des événements sanitaires liés aux cancers, autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.1.3.2.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au carbone organique et le diabète ou autres troubles du métabolisme.

### 2.3.1.1.3.2.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.1.1.3.2.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique, une étude d'exposition subaigue et une étude d'exposition unique, cette dernière (Snow *et al.* 2014) ayant abouti à un niveau d'indication « inadéquate ». Les expositions subaigue et subchronique de rats mâles et femelles ont été réalisées au sein de la même étude (Mauderly et Seilkop 2014c, Mauderly *et al.* 2014b). Les rats ont inhalé 6 h/jour pendant 1 semaine ou 6 mois des aérosols issus de différentes sources de combustion (échappements de moteur Diesel : de 44 à 996 µg/m<sup>3</sup>, échappements de moteur essence : de 7 à 61 µg/m<sup>3</sup>, combustion de biomasse : de 41 à 1041 µg/m<sup>3</sup> et combustion de charbon : de 117 à 1015 µg/m<sup>3</sup>). Ces expositions ont provoqué une baisse de la phosphatase alcaline dans les lavages broncho alvéolaires (LBA) des animaux qui ont été exposés pendant 1 semaine ou 6 mois à la combustion de biomasse, et cette baisse était corrélée à la concentration

de carbone organique. Bien que cette baisse ne trouve pas d'explication physiologique rationnelle, son observation quel que soit le temps d'exposition et aussi bien chez les animaux mâles et femelles constitue un niveau d'indication « fort » d'effet. Cependant l'absence d'effets sur les autres paramètres mesurés au niveau des LBA (protéines totales, enzymes et cytokines), limite la portée de cette indication.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, la disponibilité uniquement de deux études d'une même équipe montrant un effet (hors étude d'exposition unique), et la faible sévérité du seul paramètre mesuré montrant un effet amènent à conclure à une indication « faible » d'effets du carbone organique sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.1.3.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique, une étude d'exposition subaiguë et une étude d'exposition unique, cette dernière (Snow *et al.* 2014) ayant abouti à un niveau d'indication « inadéquate ». Dans le cadre d'une étude par inhalation chez des rats, 6 h/jour pendant une semaine, exposés aux produits de différentes sources de combustion (échappements de moteur Diesel : de 44 à 996  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , échappements de moteur essence : de 7 à 61  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , combustion de biomasse : de 41 à 1041  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et combustion de charbon : de 117 à 1015  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), une augmentation du facteur VII de coagulation a été rapportée chez les animaux exposés à la combustion de biomasse et aux échappements de moteur Diesel, et cette augmentation était corrélée à la concentration de carbone organique (Mauderly et Seilkop 2014c). Par contre la hausse de ce facteur VII n'était pas associée à des modifications sur l'hématocrite, le nombre d'hématies ou encore la teneur en hémoglobine. Ces données fournissent une indication « modérée » d'un effet cardiovasculaire venant conforter les conclusions du rapport REVIHAAP. Lors d'une exposition subchronique à 58  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 5 h/jour, 4 jours/semaine pour 8 semaines (Keebaugh *et al.* 2015) de souris ApoE<sup>-/-</sup> à des particules ultrafines concentrées dénudées ou non de leur fraction organique, il est observé une variabilité nette du rythme cardiaque pour les particules non dénudées. Cet effet qui avait été rapporté dans le rapport REVIHAAP constitue un niveau d'indication « fort » d'effet cardiovasculaire du carbone organique. La fraction organique des particules est également associée à une augmentation du malondialdéhyde sérique, marqueur de stress oxydant et de la taille des plaques d'athérosclérose qui n'avait pas été mentionnée dans le rapport REVIHAAP. Le niveau d'indication d'effet cardiovasculaire apporté pour ces deux marqueurs est « modéré » compte-tenu de la pertinence du marqueur (malondialdéhyde sérique) et du niveau de signification statistique (taille des plaques d'athérosclérose).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement de deux études montrant un effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « modérée » d'effets du carbone organique sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.1.3.3 « Aérosols organiques secondaires »

#### 2.3.1.1.3.3.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.1.3.3.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme à des aérosols organiques secondaires, souvent définie avec une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Gass *et al.* 2015, Wu *et al.* 2014). Un seul évènement sévère a été traité : l'asthme et les sifflements chez l'enfant.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour l'asthme et les sifflements infantiles, car aucune association n'a été observée entre les niveaux journaliers d'aérosols organiques secondaires et les

visites aux urgences pour asthme chez les 5-18 ans à Atlanta, États Unis (Gass *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la diminution de la fonction ventilatoire, évènement infraclinique de la santé respiratoire, selon les associations nulles observées chez des adultes sains dans la banlieue de Pékin (Wu *et al.* 2014). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant aucune association, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets de l'exposition à court terme à des aérosols organiques secondaires sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme à des aérosols organiques secondaires, souvent définie par une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire.

#### 2.3.1.1.3.3.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme à des aérosols organiques secondaires, souvent définie par une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Bartell *et al.* 2013, Morishita *et al.* 2015a, Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015), traitant uniquement des évènements sanitaires infracliniques, considérés non sévères.

Les associations positives et significatives observées dans 2 publications fournissent une indication « faible » d'effets sur l'altération du rythme cardiaque (Bartell *et al.* 2013, Morishita *et al.* 2015a). Elles présentent toutes deux un risque d'invalidité externe car les populations incluses sont peu représentatives de la population générale – personnes âgées malades (Bartell *et al.* 2013) et jeunes volontaires sains (Morishita *et al.* 2015a).

Une indication d'effet « inadéquate » a été obtenue (en raison de l'absence d'association rapportée dans les publications) pour les autres évènements sanitaires, tous infracliniques : altération de la pression artérielle (Morishita *et al.* 2015a, Wu *et al.* 2014), altération de la fonction vasculaire (Morishita *et al.* 2015a), et modification de divers marqueurs de l'inflammation systémique, de la coagulation, et du stress oxydant (Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet pour un unique évènement infraclinique examiné dans des publications présentant des risques d'invalidité externe, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des aérosols organiques secondaires sur la santé cardiovasculaire.**

##### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme à des aérosols organiques secondaires, d'après une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire.

#### 2.3.1.1.3.3.1.3 Mortalité toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à des aérosols organiques secondaires, d'après une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes.

#### 2.3.1.1.3.3.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à des aérosols organiques secondaires, d'après une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.1.3.3.1.5 Santé neurologique

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme à des aérosols organiques secondaires, d'après une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

##### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à long terme à des aérosols organiques secondaires, définie par une méthode factorielle de répartition des sources, et les performances cognitives chez l'enfant, évènement sanitaire sévère lié à la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets car aucune association n'a été observée entre les indicateurs étudiés (mémoire de travail, mémoire de travail supérieure, et inattention) et la source « sulfates secondaires et matière organique », riche en  $\text{SO}_4^{2-}$  et  $\text{NH}_4^+$ , que ce soit pour les mesures faites dans l'environnement intérieur ou extérieur de 39 écoles à Barcelone. L'analyse ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant pas d'association, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des aérosols organiques secondaires sur la santé neurologique.**

#### 2.3.1.1.3.3.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre exposition à long terme à des aérosols organiques secondaires, définie selon une méthode de répartition factorielle des sources, et un évènement sanitaire sévère lié à la santé périnatale : le risque de pré-éclampsie (Dadvand *et al.* 2014).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets car aucune association n'a été observée entre le risque de pré-éclampsie et la source « sulfates secondaires et matière organique », riche en  $\text{NH}_4^+$ , S, et carbone total. La publication présente un risque de biais lié à la mesure de l'exposition : un seul site de mesure à Barcelone, pas de modélisation de l'exposition à l'adresse de résidence, et présence de données manquantes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant pas d'association, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des aérosols organiques secondaires sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.1.3.3.1.7 Cancers broncho-pulmonaires et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à des aérosols organiques secondaires, d'après une méthode de répartition des sources, et des évènements sanitaires liés aux cancers broncho-pulmonaires ou à d'autres types de cancers.

### 2.3.1.1.3.3.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à des aérosols organiques secondaires, d'après une méthode de répartition des sources, et le diabète et les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.1.3.3.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.1.1.3.3.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition subaigue et une étude d'exposition unique, cette dernière ne fournissant qu'une indication « inadéquate ». Dans leur étude d'exposition unique, les auteurs ont exposé des souris BALB/c par instillation intranasale à 50 µg de particules de moteur Diesel, en présence ou non d'ozone (3-6 ppm) pour former l'AOS (Win-Shwe *et al.* 2013). Un effet a été observé sur les marqueurs de stress oxydant et de l'inflammation, au niveau de la transcription spécifique de certains gènes, mais aucun effet n'a été rapporté sur l'histologie pulmonaire.

Diaz *et al.* (2013) ont réalisé une étude d'exposition subaigue en exposant à raison de 5 h/jour pendant 4 jours des rats Sprague-Dawley à des particules primaires (PM<sub>2.5</sub> issues du trafic routier, prélevées en tunnel), des particules primaires mélangées avec des AOS formés à partir de l'aérosol primaire privé de la fraction particulaire, d'ozone et d'ultraviolets (particules primaires + AOS), ou des AOS seuls, à raison de 5 h/jour pendant 4 jours (Diaz *et al.* 2013). Les auteurs n'ont pas observé d'effet sur les marqueurs de stress oxydant pulmonaire (ERO pulmonaires mesurés par chimiluminescence *in vivo*), mais rapportent des effets sur la fonction respiratoire et la cellularité du LBA. Ce dernier paramètre était augmenté en présence d'AOS, seuls ou associés à des particules primaires. Ces données fournissent un niveau d'indication « fort » d'effet respiratoire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'une étude montrant un effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « modérée » d'effets des aérosols organiques secondaires sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.1.3.3.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition subaigue. Comme préalablement décrit, Diaz *et al.* (2013) ont exposé des rats Sprague-Dawley à des particules primaires (PM<sub>2.5</sub> issues du trafic routier, prélevées en tunnel), des particules primaires mélangées avec des AOS formés à partir de l'aérosol primaire privé de la fraction particulaire, d'ozone et d'ultraviolets (particules primaires + AOS), ou des AOS seuls, à raison de 5 h/jour pendant 4 jours (Diaz *et al.* 2013). Les auteurs n'ont pas observé d'effet sur les marqueurs de stress oxydant systémique (ERO cardiaques mesurées par chimiluminescence *in vivo*), sur les marqueurs de coagulation, sur l'hématocrite, ni sur la concentration en hémoglobine. Ces données fournissent une « indication d'absence d'effet » et constituent une « nouveauté » par rapport aux conclusions de REVIHAAP.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'une étude ne montrant pas d'effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des aérosols organiques secondaires sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.1.3.3.2.3 Santé neurologique

Il a été recensé une étude d'exposition unique, une étude d'exposition subaigue et deux études d'exposition subchronique, toutes réalisées par la même équipe de recherche (Win-Shwe *et al.* 2013, Win-Shwe *et al.* 2014, Win-Shwe *et al.* 2015). Dans leur étude d'exposition unique, les auteurs ont exposé des souris BALB/c par instillation intranasale à 50 µg de particules de moteur Diesel, avec ou sans ozone (3-6 ppm). Aucun effet n'a été observé sur les marqueurs de

l'inflammation neuronale, sur les marqueurs de stress oxydant neuronal, ni sur d'autres marqueurs neuronaux (i.e., facteurs de croissances, récepteurs), soit un niveau d'indication « inadéquat » d'effet sanitaire pour ces marqueurs biologiques peu prédictifs. Une première publication de ces mêmes auteurs sur des études d'exposition corps entier subaiguë et subchronique de souris BALB/c (Win-Shwe *et al.* 2014) n'a pas non plus montré d'effet sur le comportement ni sur les performances cognitives, le niveau d'indication d'effet sanitaire étant donc là aussi qualifié de « inadéquat ». Les souris étaient exposées 5 h/jour, 5 jours/semaine pendant 1 mois ou 3 mois, à des conditions similaires, soit  $97,69 \pm 3,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de particules de moteur Diesel et  $113,99 \pm 3,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de particules de moteur Diesel et d'aérosol organique secondaire - AOS (issu du mélange de particules de moteur Diesel avec 0,6 ppm d'ozone et d'une dilution secondaire). Dans leur deuxième publication, Win-Shwe *et al.* (2015) ont exposé à ces mêmes conditions<sup>1</sup> des souris BALB/c gestantes et leur portée, 5 h/jour, 5 jours/semaine du 14<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 21<sup>ème</sup> jour après la parturition. Ils ont observé chez la portée (souris mâles âgées de 13 semaine environ) des effets de l'exposition aux particules de moteur Diesel et d'AOS sur le comportement et sur certains marqueurs neuronaux (facteurs de croissances, récepteurs) de ces souris. Le niveau d'indication de l'effet sanitaire est qualifié de « inadéquat » de par le risque de biais identifié (notamment ne donne pas d'indication du rôle des particules d'AOS seules) et le caractère peu prédictif des marqueurs biologiques étudiés.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des aérosols organiques secondaires sur la santé neurologique.**

#### 2.3.1.1.3.3.2.4 Santé périnatale

Il a été recensé une seule étude d'exposition subchronique (Win-Shwe *et al.* 2015) décrite ci-dessus. Ils ont observé des effets faibles de l'exposition aux particules de moteur Diesel et d'AOS sur le comportement et sur certains marqueurs neuronaux (facteurs de croissances, récepteurs) avec un niveau d'indication de l'effet sanitaire qualifié de « inadéquat », de par le risque de biais identifié (notamment ne donne pas d'indication du rôle des particules d'AOS seules) et le caractère peu prédictif des marqueurs biologiques étudiés.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des aérosols organiques secondaires sur la santé périnatale.**

### 2.3.1.1.3.4 Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)

#### 2.3.1.1.3.4.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.1.3.4.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et la santé respiratoire (Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Sarnat *et al.* 2015, Vattanasit *et al.* 2014). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été étudiés, dont 4 considérés sévères : les hospitalisations toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements, la BCPO et la bronchite chronique, et les infections respiratoires et ORL.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets de l'exposition aux HAP sur les BPCO et bronchites chroniques (Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Sarnat *et al.* 2015). Cette indication se base

---

<sup>1</sup>  $113,19 \pm 19,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de particules de moteur Diesel et  $130,90 \pm 31,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de particules de moteur Diesel et d'aérosol organique secondaire - AOS (issu du mélange de particules de moteur Diesel avec 0,6 ppm d'ozone et d'une dilution secondaire).



uniquement sur les résultats observés dans l'analyse de Sarnat *et al.* (2015), une série temporelle conduite à partir des registres de visites aux urgences dans le Missouri et l'Illinois aux États Unis. Un excès de risque statistiquement significatif a été rapporté pour 2 des 4 espèces chimiques de HAP étudiées (Benzo[b+k]fluoranthène et chrysène des PM<sub>2,5</sub>). L'étude ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. La seconde publication examinant cet événement rapportait des associations nulles – série temporelle dans 3 villes aux États Unis (Kioumourtzoglou *et al.* 2013).

Les données fournissent une indication « inadéquate » (pas d'association observée) pour les hospitalisations toutes causes respiratoires ainsi que pour causes spécifiques, telles que l'asthme et les infections respiratoires (Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Sarnat *et al.* 2015). L'indication d'effet est également « inadéquate » pour la sécrétion de la protéine CC16, marqueur de dommages du tissu pulmonaire et événement infraclinique de la santé respiratoire (Vattanasit *et al.* 2014). Cette dernière publication, une étude semi-expérimentale à Bangkok, présentait un risque de biais : analyse limitée à des tests de corrélation (pas d'analyse multi-polluants et absence d'importants facteurs de confusion).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une seule publication montrant une indication d'effet sur un événement sévère, sans risque de biais, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des hydrocarbures aromatiques polycycliques sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et la santé respiratoire.

#### 2.3.1.1.3.4.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 4 publications non européennes examinant la relation entre l'exposition à court terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et la santé cardiovasculaire (Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Ma *et al.* 2015, Sarnat *et al.* 2015, Vattanasit *et al.* 2014). Au total, 6 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 3 considérés sévères : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et événements coronariens, et l'insuffisance et la congestion cardiaque.

Les données fournissent des indications « inadéquates » (pas d'association observée) sur les hospitalisations pour causes cardiovasculaires et pour causes spécifiques (infarctus et événements coronariens et insuffisance et congestion cardiaque) (Kioumourtzoglou *et al.* 2013, Sarnat *et al.* 2015).

Concernant les événements infracliniques, les indications d'effets sont également « inadéquates » en raison de risques de biais identifiés (absence de tests statistiques) dans les publications examinant les marqueurs d'inflammation systémique (Vattanasit *et al.* 2014) et les marqueurs de stress oxydant systémique (Ma *et al.* 2015). Aucune association n'a été observée pour l'altération du rythme cardiaque, fournissant ainsi une indication « inadéquate » d'effet (Sarnat *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant pas d'associations, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des hydrocarbures aromatiques polycycliques sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et la santé cardiovasculaire.

#### 2.3.1.1.3.4.1.3 Mortalité toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et la mortalité toutes causes.

#### 2.3.1.1.3.4.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.1.3.4.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et la santé neurologique.

#### 2.3.1.1.3.4.1.6 Santé périnatale

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et la santé périnatale.

#### 2.3.1.1.3.4.1.7 Cancers broncho-pulmonaires et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et des événements sanitaires liés aux cancers broncho-pulmonaires ou à d'autres types de cancers.

#### 2.3.1.1.3.4.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.1.3.4.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.1.1.3.4.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique et deux études d'exposition subaiguë ou d'exposition répétée par instillations intratrachéales. Ces études ont amené à conclure à un niveau d'indication « inadéquat » soit par manque de prédictivité des marqueurs mesurés et de lien statistique avéré avec les concentrations en hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (Mauderly et Seilkop 2014c), soit en l'absence de réalisation d'une étude de corrélation entre l'effet produit et les HAP (Sancini *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des hydrocarbures aromatiques polycycliques sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.1.3.4.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique et deux études d'exposition subaiguë ou d'exposition répétée par instillations intratrachéales. Dans l'étude subchronique, Keebaugh *et al.* (2015) ont exposé par inhalation des souris ApoE<sup>-/-</sup> à 58 µg/m<sup>3</sup> de PUF concentrées (CAP PUF), 5 h/jour, 4 jours/semaine pendant 8 semaines (Keebaugh *et al.* 2015). Ils ont rapporté des atteintes du rythme cardiaque, un élargissement des plaques d'athérome où s'accumulent des lipides, et un stress oxydant systémique. Tous ces effets n'étaient pas observés lorsqu'ils utilisaient ces mêmes CAP dénudées de leur fraction organique semi-volatile, dont la concentration de certains HAP était diminuée. Ces résultats soulignent le rôle de la fraction organique dans les effets vasculaires qui



n'avait pas préalablement été rapporté dans REVIHAAP. Cependant, ils ne permettent pas d'incriminer spécifiquement les HAP amenant à conclure à un niveau d'indication « modéré ».

L'étude d'exposition subaiguë de Mauderly et Seilkop (2014c) a consisté à exposer des rats par inhalation, 6 h /jour pendant une semaine, aux produits de différentes sources de combustion (échappements de moteur Diesel : de 44 à 996 µg/m<sup>3</sup>, échappements de moteur essence : de 7 à 61 µg/m<sup>3</sup>, combustion de biomasse : de 41 à 1041 µg/m<sup>3</sup> et combustion de charbon : de 117 à 1015 µg/m<sup>3</sup>). L'analyse statistique mise en œuvre a permis d'identifier les HAP comme prédicteurs de l'augmentation du niveau d'hémoglobine lors d'une exposition à des échappements de moteur essence. Ces données fournissent une indication « modérée » d'effets cardiovasculaires. Dans l'étude d'exposition répétée par instillations intratrachéales menée par Sancini *et al.* (2014), le manque de prédictivité des paramètres mesurés et l'absence d'étude de corrélation avec les HAP amène à conclure à un niveau d'indication « inadéquat » d'effet cardiovasculaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, la disponibilité uniquement de deux études montrant un effet (hors étude d'exposition unique), la faible sévérité du paramètre mesuré montrant un effet dans Mauderly et Seilkop (2014c), et le manque de caractérisation du rôle de l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques dans Keebaugh *et al.* (2015) amènent à conclure à une indication « faible » d'effets des hydrocarbures aromatiques polycycliques sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.1.4 Conclusion

Les conclusions présentées ci-dessous sont déclinées pour les composés des particules de l'air ambiant décrits dans les sous-chapitres précédents : le carbone suie et le carbone élémentaire, le carbone organique, les aérosols organiques secondaires (en tant que facteur issu d'une méthode statistique de répartition des sources) et les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

##### 2.3.1.1.4.1 Carbone suie et carbone élémentaire

###### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait à des preuves suffisantes d'une association entre le carbone suie des particules de l'air ambiant et l'altération de la santé cardiovasculaire et la mortalité anticipée, tant pour les expositions à court terme (24 heures) que pour les expositions à long terme (annuelles).

Chez l'Homme, la revue concluait à des preuves suffisantes d'une association avec les admissions hospitalières de cause cardiopulmonaire pour les expositions à court terme et avec la mortalité cardiopulmonaire pour les expositions à long terme. REVIHAAP n'évoquait pas d'autres catégories sanitaires.

Concernant les études toxicologiques, REVIHAAP concluait qu'il est peu probable que les particules ultrafines de carbone sans aucun composé adsorbé à leur surface conduisent à des effets nocifs sur la santé aux concentrations ambiantes actuelles. La revue rapportait qu'une partie importante de la production d'espèces réactives de l'oxygène induite par la suie (associée à un stress oxydant et à une inflammation) pouvait être attribuée à la fraction organique (semi) volatile des particules ultrafines de carbone. D'après deux études expérimentales chez le rat, REVIHAAP rapportait une association entre une exposition aiguë (24 heures) aux particules ultrafines de carbone et des altérations du rythme cardiaque et de la pression artérielle ainsi qu'une absence d'association avec l'inflammation pulmonaire.

###### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **forte** » d'altération de la santé **respiratoire** et **cardiovasculaire** pour les expositions à court terme au carbone suie ou carbone élémentaire, ainsi qu'une indication « **modérée** » pour les

expositions à long terme, **confirmant** ainsi les conclusions de REVIHAAP. Les données fournissent également des indications « **modérée** » et « **forte** » d'effet sur la **mortalité** anticipée (mortalité toutes causes) pour des expositions à court et long terme respectivement, **confirmant** là encore les conclusions de REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets du carbone suie ou du carbone élémentaire sur des événements non évoqués par REVIHAAP. Les données fournissent une indication « **forte** » d'augmentation du nombre **d'hospitalisations** toutes causes pour les expositions à court terme, une indication « **faible** » d'altération de la santé **neurologique** pour les expositions à long terme (développement des performances cognitives chez l'enfant) et une indication « **faible** » d'altération de la santé **périnatale** (faible poids de naissance).

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **modérée** » d'altération de la santé **cardiovasculaire** par le carbone suie, **confirmant** ainsi les conclusions de REVIHAAP, avec des effets sur des lésions athérosclérotiques et altérations du rythme cardiaque chez des souris exposées à des particules ultrafines et à leur fraction organique semi-volatile et l'altération du rythme cardiaque et de la pression artérielle chez des souris exposées à des particules ultrafines de carbone faiblement chargées en composés organiques. L'indication d'effet est « **faible** » concernant le carbone élémentaire avec un effet sur la baisse du cholestérol sérique.

Les études d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP apportent de **nouvelles informations** en fournissant une indication « **modérée** » d'altération de la santé **respiratoire** : inflammation pulmonaire chez des rats hypertendus âgés exposés à des particules ultrafines de carbone faiblement chargées en composés organiques.

### **2.3.1.1.4.2 Carbone organique**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait à l'existence d'informations croissantes sur les associations entre le carbone organique et la santé respiratoire et cardiovasculaire.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme au carbone organique contenu dans les particules de l'air ambiant et la santé (respiratoire et cardiovasculaire). La revue rapportait également des associations entre l'exposition à long terme et la santé respiratoire (mortalité) et la santé cardiovasculaire (cardiopathie ischémique). REVIHAAP précisait néanmoins que les effets du carbone organique issu de la combustion sont difficiles à séparer de ceux du carbone suie ou du carbone élémentaire en raison de leur forte corrélation (due à leur source commune).

Concernant les études toxicologiques chez l'animal, REVIHAAP n'évoquait pas spécifiquement les éventuels effets du carbone organique sur la santé. La revue notait que le carbone organique est un mélange très complexe d'aérosols organiques primaires et secondaires qui peuvent contenir des composants spécifiques pouvant avoir d'importants effets sur la santé. Elle notait également que l'impact du carbone organique sur la santé peut varier considérablement au cours du temps et d'un site à l'autre.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **forte** » d'altération de la santé **respiratoire** (hospitalisations) et de la santé **cardiovasculaire** (infarctus, insuffisance et la congestion cardiaque, et événements infra cliniques) par l'exposition à court terme au carbone organique, **confirmant** ainsi les associations rapportées par REVIHAAP. Les données fournissent également une indication « **modérée** »

d'altération de la santé **respiratoire** (mortalité) et de la santé **cardiovasculaire** (mortalité, AVC) sur le long terme, **confirmant** là encore les associations rapportées par REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à court terme du carbone organique, en fournissant une indication « **forte** » d'effet sur les **hospitalisations** toutes causes (indication basée sur une publication incluant des concentrations ambiantes élevées peu représentatives de celles communément observées en France) et une indication « **modérée** » d'effet sur la **mortalité** toutes causes.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent **de nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP, en fournissant une indication « **modérée** » d'effet sur la santé **cardiovasculaire** à court terme. Les données rapportent un effet sur le stress oxydant systémique et le développement de l'athérosclérose chez des souris après une exposition subchronique. Une variabilité du rythme cardiaque a été à nouveau rapportée lors de l'exposition subchronique de souris ApoE<sup>-/-</sup> à des particules chargées en composés organiques. En exposition subaiguë chez le rat, la hausse du facteur VII de coagulation conforte la plausibilité d'un effet cardiovasculaire.

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP fournissent également une indication « **faible** » d'effet sur la santé **respiratoire** à court terme (baisse de la phosphatase alcaline broncho alvéolaire lors d'expositions subaiguë et subchronique de rats mâles et femelles), apportant de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP.

### **2.3.1.1.4.3 Aérosols organiques secondaires**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait que les preuves étaient insuffisantes pour distinguer la toxicité des aérosols organiques primaires de celle des aérosols organiques secondaires.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux aérosols organiques secondaires et la santé respiratoire (inflammation pulmonaire). Des associations étaient également rapportées entre l'exposition à court terme aux aérosols organiques primaires et la santé cardiovasculaire (pour plusieurs événements infra cliniques).

Concernant les études toxicologiques, REVIHAAP n'évoquait pas d'éventuels effets des aérosols organiques secondaires sur la santé.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études humaines publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent des indications « inadéquates » d'effets à court terme des aérosols organiques secondaires, définis selon une méthode de répartition des sources, sur la santé respiratoire et la santé cardiovasculaire, n'apportant ainsi aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **modérée** » d'effet sur la santé **respiratoire** (inflammation et atteinte de la fonction respiratoire chez des rats lors d'une exposition subaiguë à des aérosols seuls ou associés à des particules primaires), apportant ainsi de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP.

#### 2.3.1.1.4.4 Hydrocarbures aromatiques polycycliques

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

La revue REVIHAAP n'examinait pas les effets à court ou long terme des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) des particules de l'air ambiant sur la santé.

##### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **faible** » d'altération de la santé **respiratoire** (BPCO et bronchite chronique) par l'exposition à court terme aux HAP, apportant ainsi de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP.

##### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **faible** » d'altération de la santé **cardiovasculaire**, apportant ainsi de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP. Les données montrent un effet potentiel sur le rythme cardiaque et l'athérosclérose chez des souris ApoE<sup>-/-</sup> après exposition subchronique à des particules chargées en composés organiques, ainsi qu'un effet sur l'augmentation du niveau d'hémoglobine de rats lors d'une exposition subaigue.

## 2.3.1.2 Particules ultrafines

### 2.3.1.2.1 *Sources et particularités des particules ultrafines*

Les particules ultrafines sont définies comme des particules dont le diamètre de mobilité est inférieur à 100 nm et dont la plupart sont issues du processus de combustion en milieu urbain (Peters, Rückerl, et Cyrus 2011). Les particules ultrafines primaires émises sont rapidement transformées en raison de la coagulation, de l'adsorption, et de la formation de particules secondaires. De plus, la formation de nouvelles particules se produit dans l'atmosphère et peut donner lieu à une concentration élevée de particules dans les modes de nucléation et Aitken (0-20 nm et 20-100 nm), ce qui est particulièrement important dans les zones (urbaines, industrielles, et rurales)   forte photochimie (Reche *et al.* 2011).

En conséquence, les particules ultrafines ont une plus grande variabilité spatiale et temporelle que les particules fines. Typiquement, elles sont caractérisées par la concentration en nombre de particules, qui est la métrique utilisée par la plupart des dispositifs de mesure. La recherche sur les nanomatériaux est applicable à l'évaluation de la toxicité potentielle des particules ultrafines et a montré que non seulement leur taille, mais aussi leur composition, leur chimie de surface et leur charge de surface sont importantes (Bakand, Hayes, et Dechsakulthorn 2012). Bien que les particules ultrafines soient définies par la taille et le nombre, cette fraction peut contenir des composants tels que des métaux et des hydrocarbures aromatiques polycycliques.

### 2.3.1.2.2 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

#### 2.3.1.2.2.1 ** tudes épidémiologiques**

D'après les études épidémiologiques, les preuves étaient encore limitées quant aux effets sur la santé des particules ultrafines (Rückerl *et al.* 2011), bien que le potentiel de tels effets ait été jugé important dans une synthèse d'avis d'experts (Knol *et al.* 2009).

Des associations entre les niveaux journaliers de particules ultrafines et les admissions à l'hôpital pour causes cardiovasculaires, ainsi que la mortalité de causes cardiovasculaires, ont été rapportées dans une synthèse d'experts en 2010 (Hoek *et al.* 2010). Les particules ultrafines ou leur concentration en nombre ont été associées aux admissions à l'hôpital pour causes cardiovasculaires dans des études Européennes multicentriques (Von Klot *et al.* 2005, Lanki *et al.* 2006) ainsi que dans des études n'incluant qu'une seule ville (Franck *et al.* 2011, Andersen *et al.* 2010, Andersen *et al.* 2008). Les associations entre les particules fines et la mortalité naturelle étaient également très robustes dans les études de séries temporelles (Atkinson *et al.* 2010, Berglind *et al.* 2009, Breitner *et al.* 2009). Par contre, la littérature examinant les admissions à l'hôpital pour cause respiratoire donnait des résultats mitigés (Andersen *et al.* 2008, Iskandar *et al.* 2012, Leitte *et al.* 2011, Leitte *et al.* 2012).

Les effets des particules ultrafines sur l'altération de la fonction cardiaque, l'inflammation et la coagulation ont été suggérés de manière ponctuelle entre 2005 et 2012 – d'après les revues de Weichenthal (2012), Rückerl *et al.* (2011) – et sont soutenus par des résultats plus récents (Rich *et al.* 2012).

Les « niveaux de preuve » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 24. Les « associations » rapportées à partir des études observationnelles humaines et à partir des revues de la littérature ont été extraites dans le Tableau 25 et le Tableau 26 respectivement.

**Tableau 24 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines sur la santé d'après les études humaines**

Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté	Étude(s) source(s)
Court terme (Nd)	Santé respiratoire	Nd	Preuves limitées mais croissantes	n/a
	Santé cardiovasculaire	Nd	Preuves limitées mais croissantes	n/a
	Santé neurologique	Nd	Preuves limitées mais croissantes	n/a
	Mortalité toutes causes, santé respiratoire, santé cardiovasculaire (Nd)	Admissions hospitalières, aggravation des symptômes de l'asthme, altération de la fonction respiratoire (Nd)	Possibilité forte d'effets	Elicitation d'experts : Knol <i>et al.</i> (2009)
			Possibilité forte d'effets	Elicitation d'experts : Knol <i>et al.</i> (2009)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

**Tableau 25 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines d'après des études observationnelles humaines**

Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)	
Court terme	Santé respiratoire	Admissions hospitalières	Association « mitigée »	Andersen <i>et al.</i> (2008), Iskandar <i>et al.</i> (2012), Leitte <i>et al.</i> (2011), Leitte <i>et al.</i> (2012)	
				Hoek <i>et al.</i> (2010), Von Klot <i>et al.</i> (2005), Lanki <i>et al.</i> (2006), Andersen <i>et al.</i> (2010), Andersen <i>et al.</i> (2008), Franck <i>et al.</i> (2011)	
	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Association	Mortalité cardiovasculaire	Hoek <i>et al.</i> (2010)
				Marqueurs d'altération de la fonction cardiaque, de l'inflammation, et de la coagulation	Rückerl <i>et al.</i> (2011), Weichenthal (2012), Rich <i>et al.</i> (2012)
	Mortalité toutes causes	n/a	Association	Berglind <i>et al.</i> (2009), Breitner <i>et al.</i> (2009), Atkinson <i>et al.</i> (2010)	

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.



**Tableau 26 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines d'après les revues de la littérature**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Nanoparticules manufacturées	Nd	Santé respiratoire	Troubles de la phagocytose et défaillances des mécanismes de défense ; lésions cellulaires, génération d'espèces réactives de l'oxygène ; stress oxydant ; Inflammation ; production de cytokines ; diminution de glutathion épuisement mitochondrial ; lésions des protéines et de l'ADN	Association	Bakand, Hayes, et Dechsakulthorn (2012)

*Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.*

### 2.3.1.2.2.2 Études cliniques

Des études cliniques et toxicologiques ont montré que les particules ultrafines agissent par l'intermédiaire de mécanismes qui ne sont pas partagés avec les particules plus grosses (telles que PM<sub>2,5</sub> et PM<sub>10</sub>) qui dominent pourtant les mesures de masse.

Quelques études cliniques publiées entre 2005 et 2012 ont suggéré que les particules fines avaient des répercussions sur la santé à très court terme (<2 heures) (Langrish *et al.* 2009, Mills *et al.* 2011, Mills *et al.* 2007), soutenant ainsi les études antérieures. Cependant, la contribution spécifique des particules ultrafines n'avait pas pu être confirmée puisque la plupart des études utilisaient un mélange de gaz et de particules. Chez des sujets sains en chambre d'exposition, les nanoparticules de carbone ne semblaient pas avoir d'impact sur la fonction cardiaque, la coagulation, ou la rigidité artérielle (Mills *et al.* 2011). Dans un autre contexte clinique, le retrait d'un grand nombre de particules à l'aide de filtres permettait de prévenir l'augmentation de la rigidité artérielle et de la coagulation (Bräuner *et al.* 2008). Des conclusions similaires ont été obtenues dans une étude expérimentale dans laquelle les sujets (sains et atteints de maladie coronarienne) devaient porter un masque tout en marchant dans les rues de Pékin (Langrish *et al.* 2009). L'existence de populations sensibles n'a pas été montrée et la majorité des études ne considèrent qu'une période d'exposition de deux heures.

### 2.3.1.2.2.3 Études Toxicologiques

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de l'action des particules ultrafines. Ces dernières ont la capacité de migrer de l'espace alvéolaire vers les tissus et de se propager par voie systémique, atteignant de nombreux organes, dont le cœur, le foie, les reins, et le cerveau (Kreyling, Hirn, et Schleh 2010). Les particules ultrafines présentent systématiquement une multitude de réponses biologiques dues à leur surface réactive (Bakand, Hayes, et Dechsakulthorn 2012). Leurs actions toxicologiques incluent l'altération du processus de phagocytose et des défaillances des mécanismes de défense, une détérioration cellulaire, la génération d'espèces réactives à l'oxygène, de stress oxydant, d'inflammation, et de cytokines, un épuisement mitochondrial, et des dommages aux protéines et à l'ADN (Bakand, Hayes, et



Dechsakulthorn 2012) ; la plupart se produisant également avec des particules plus grosses. Cependant, à la lumière des différentes biodistributions par inhalation et de la probabilité que les particules ultrafines puissent échapper aux mécanismes de défenses naturelles, il est probable que les particules ultrafines soient également liées à des voies biologiques et des réponses différentes de celles des particules plus grosses.

Les « niveaux de preuve » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 27. Les « associations » rapportées à partir des études cliniques ont été extraites dans le Tableau 28.

**Tableau 27 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines d'après des études cliniques et toxicologiques**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules ultrafines	Nd	Nd	Nd	Action (en partie) par des mécanismes non partagés avec les PM <sub>2,5</sub> ou les PM <sub>10</sub>	Nd

*Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.*

Tableau 28 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les effets des particules ultrafines d'après des études cliniques

Type des études source(s)	Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Clinique, volontaires sains	Particules ultrafines, filtration de l'air intérieur au Danemark [7718-12988 à 2533-4058 p/cm <sup>3</sup> ]	Court terme, 48 heures	Santé cardiovasculaire	Rigidité artérielle et coagulation sanguine	Association	Bräuner <i>et al.</i> (2008)
	Particules ultrafines, port de masque facial dans des zones très polluées à Pékin [sans masque : 24184 (22061-26306) p/cm <sup>3</sup> ]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire	Pression sanguine et variabilité du rythme cardiaque	Association	Langrish <i>et al.</i> (2009)
	Nanoparticules de carbone élémentaire pur [3865.10 <sup>3</sup> ±424.10 <sup>3</sup> p/cm <sup>3</sup> ]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire	Rigidité artérielle et coagulation sanguine	Absence d'association	Mills <i>et al.</i> (2011)
Clinique, volontaires avec coronaropathies	Particules ultrafines, port de masque facial dans des zones très polluées à Pékin [de 4,39.10 <sup>4</sup> ±1,45.10 <sup>4</sup> p/cm <sup>3</sup> sans masque à 0,12.10 <sup>4</sup> ±0,04.10 <sup>4</sup> p/cm <sup>3</sup> avec masque]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire	Pression sanguine et variabilité du rythme cardiaque	Association	Langrish <i>et al.</i> (2012)*

Abréviations : p/cm<sup>3</sup> : particules/cm<sup>3</sup>. \*Référence non mentionnée mais utilisée implicitement dans REVIHAAP.

### 2.3.1.2.3 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

#### 2.3.1.2.3.1 **Études chez l'Homme**

##### 2.3.1.2.3.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules ultrafines (PUF) ou au nombre de particules (PNC) et la santé respiratoire (Chen *et al.* 2016, Lanzinger *et al.* 2016, Laumbach *et al.* 2014, Schaumann *et al.* 2014). Au total, 4 événements sanitaires ont été traités, un seul considéré sévère : la mortalité toutes causes respiratoires.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets de l'exposition aux PUF ou PNC sur la mortalité de causes respiratoires (Lanzinger *et al.* 2016). Cette indication se base sur une unique publication incluant une méta analyse de séries temporelles dans 5 villes d'Europe centrale. Bien que les associations positives observées n'atteignent pas la significativité statistique, elles sont robustes à l'ajustement sur les PM<sub>2,5</sub> et deviennent même significatives après ajustement sur NO<sub>2</sub>. La publication comporte un risque de biais lié à l'estimation de l'exposition, la mesure issue d'une station fixe pour chaque ville étant jugée insuffisante pour capturer la large hétérogénéité spatiale des PUF.

Les données fournissent des indications « faibles » d'effets de l'exposition aux PUF ou PNC sur la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) (Chen *et al.* 2016) et sur d'autres marqueurs d'inflammation dans le condensat de l'air exhalé (Chen *et al.* 2016, Laumbach *et al.* 2014). Ces études expérimentale (Chen *et al.* 2016) et semi-expérimentale (Laumbach *et al.* 2014) présentent toutes deux un risque de biais (absence de contrôle sur les gaz). Un risque d'invalidité externe a également été détecté car seulement 5 hommes sains ont été inclus dans l'étude pilote de Chen *et al.* (2016). Enfin, une publication fournit une indication « d'absence d'effet sanitaire » de l'exposition aux PUF ou PNC sur les marqueurs d'inflammation du lavage broncho-alvéolaire (Schaumann *et al.* 2014). Dans cette étude un peu particulière (d'exposition humaine contrôlée randomisée en double aveugle), aucune association n'a été observée entre l'inhalation de PUF et la réponse inflammatoire induite par provocation allergique dans les 24 heures (chez 12 sujets asthmatiques allergiques).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des événements sévères et infracliniques, amène à conclure une indication « faible » d'effets à court terme des particules ultrafines ou nombre de particules sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Il n'a été identifié aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme à des particules ultrafines et la santé respiratoire.

##### 2.3.1.2.3.1.1.2 Santé cardiovasculaire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 11 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules ultrafines (PUF) ou au nombre de particules (PNC) et la santé cardiovasculaire (Bartell *et al.* 2013, Chen *et al.* 2016, M. Chung *et al.* 2015, Devlin *et al.* 2014, Lanzinger *et al.* 2016, Laumbach *et al.* 2014, Liu *et al.* 2013, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Sun *et al.* 2015, Wang *et al.* 2015). Au total, 7 types d'événement sanitaire ont été traités, dont 2 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets de l'exposition aux PUF ou PNC sur les hospitalisations de causes cardiovasculaires (Liu *et al.* 2013). Cette indication est basée sur les associations significatives observées dans une unique publication incluant une analyse de séries temporelles à Pékin, Chine. Les effets de l'exposition exprimée en nombre de particules (PNC) étaient plus forts que ceux de l'exposition exprimée en concentration massique (PUF). Il est à noter que cette publication présente un risque de biais (une unique station de mesure jugée insuffisante pour capturer l'hétérogénéité spatiale des PUF, présence de données manquantes, et absence de données individuelles élémentaires – âge et sexe – mettant en doute la qualité des registres utilisés) ainsi qu'un risque d'invalidité externe (pas de contrôle sur le statut socio-économique du district).

Les données fournissent des indications « modérées » d'effets de l'exposition à court terme aux PUF ou PNC sur des paramètres infracliniques de la santé cardiovasculaire : altération de la pression artérielle (Chen *et al.* 2016, M. Chung *et al.* 2015, Devlin *et al.* 2014), altération de la fonction vasculaire (Devlin *et al.* 2014, Wang *et al.* 2015), et modification de marqueurs de l'inflammation systémique (Devlin *et al.* 2014, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Wang *et al.* 2015). Certaines publications présentent un risque d'invalidité externe lié à la taille réduite de l'échantillon (5 personnes incluses dans une étude pilote) (Chen *et al.* 2016) ou son manque de représentativité (patients atteints de diabète ou présentant un syndrome métabolique) (Devlin *et al.* 2014, Wang *et al.* 2015). Une indication « faible » d'effets a été obtenue pour les marqueurs de la coagulation (Devlin *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Wang *et al.* 2015), mais avec le même risque d'invalidité externe.

Les indications d'effets sont « inadéquates » pour la mortalité de causes cardiovasculaires (Lanzinger *et al.* 2016) et l'altération du rythme cardiaque (Bartell *et al.* 2013, Chen *et al.* 2016, Devlin *et al.* 2014, Laumbach *et al.* 2014, Sun *et al.* 2015) car aucune association n'était observée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, l'indication d'effet sur les hospitalisations basée sur une unique publication présentant un risque de biais, mais le soutien d'indications d'effets cohérentes pour des événements infracliniques, amènent à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme des particules ultrafines ou nombre de particules sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 1 publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules ultrafines (PUF) ou au nombre de particules (PNC) et un événement sanitaire, considéré non sévère, lié à la santé cardiovasculaire (Aguilera *et al.* 2016).

Cette publication fournit une indication « modérée » d'effets de l'exposition aux PUF ou PNC sur l'épaisseur de l'intima-média carotidienne, marqueur infraclinique de l'athérosclérose (Aguilera *et al.* 2016). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence dans cette étude de cohorte dans 4 villes de Suisse. Les associations étaient robustes à tous les niveaux d'ajustement (du moins strict au plus strict) et présentaient une amplitude similaire à celle des PM<sub>2.5</sub>. Des associations plus fortes étaient observées chez les participants diabétiques, ceux ayant un niveau d'éducation relativement faible, et ceux ayant un risque cardiovasculaire élevé.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude montrant un effet fort sur un marqueur cardiovasculaire infraclinique, amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme des particules ultrafines ou nombre de particules sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.2.3.1.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules ultrafines ou au nombre de particules et la mortalité toutes causes (Lanzinger *et al.*

2016). Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets pour cet évènement en raison de l'absence d'association observée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant pas d'association, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules ultrafines ou nombre de particules sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme aux particules ultrafines ou au nombre de particules et la mortalité toutes causes.

#### 2.3.1.2.3.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux particules ultrafines ou au nombre de particules et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.2.3.1.1.5 Santé neurologique

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme aux particules ultrafines ou au nombre de particules et la santé neurologique.

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules ultrafines (PUF) ou au nombre de particules (PNC) et la santé neurologique (Sunyer *et al.* 2015), traitant un évènement sévère : le développement des performances cognitives chez l'enfant.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets sur les performances cognitives chez l'enfant (Sunyer *et al.* 2015). Il s'agit d'une étude de cohorte prospective incluant 2618 enfants de 7-10 ans scolarisés dans 39 écoles à Barcelone. Les auteurs montrent des associations significatives entre la concentration en nombre de particules ultrafines mesurée dans les écoles et une diminution du développement de la mémoire de travail supérieure (air intérieur et extérieur) et de l'attention (air extérieur uniquement). La publication rapporte également une relation exposition-risque avec tous les indicateurs sanitaires étudiés en lien avec les mesures faites dans la cour des écoles (air extérieur). Un risque de biais a été mis en évidence du fait de l'absence de modèles multi-polluants (notamment CO<sub>2</sub>) et de l'absence de prise en compte du confinement dans les classes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une seule publication présentant des résultats pour plusieurs indicateurs sanitaires ainsi qu'une relation dose-réponse, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme des particules ultrafines ou nombre de particules sur la santé neurologique.**

#### 2.3.1.2.3.1.1.6 Santé périnatale

Il n'a pas été recensé de publications examinant la relation entre exposition à long terme aux particules ultrafines ou au nombre de particules et la santé périnatale.

#### 2.3.1.2.3.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux particules ultrafines ou au nombre de particules et des évènements sanitaires liés au cancer du poumon ou à d'autres types de cancers.

### 2.3.1.2.3.1.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux particules ultrafines ou au nombre de particules et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.2.3.2 Études expérimentales sur animal

#### 2.3.1.2.3.2.1.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition aiguë et quatre études d'exposition unique. Les études d'exposition unique à elles seules (Y. H. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, McGee *et al.* 2015, Plummer *et al.* 2015) ont abouti à un niveau d'indication « inadéquat » compte-tenu du mode d'exposition, ceci étant renforcé par des résultats divergents entre les études.

Dans l'étude d'Upadhyay *et al.* (2014), des rats spontanément hypertendus âgés de 12-13 mois ont inhalé pendant 24 h des particules ultrafines (PUF) de carbone de 31 nm de diamètre qui ont été générées par décharge à étincelles et sont donc potentiellement peu chargées en composés organiques. La concentration d'exposition était de 180 µg/m<sup>3</sup> et la masse déposée dans les poumons a été estimée à 31 µg sur 24h. Cette exposition a provoqué une inflammation caractérisée par une neutrophilie dans le LBA et une augmentation du taux d'IL-6 mais pas du TNF- α et de la N-acétyl glucosaminidase, 24 h après la fin de l'exposition. Ces effets n'avaient pas été précédemment observés lorsque l'étude avait été réalisée selon le même protocole mais en utilisant des rats spontanément hypertendus plus jeunes (6-7 mois). Sur les animaux âgés, l'étude des transcrits au niveau pulmonaire a montré aussi une induction significative de marqueurs de stress oxydant (hème-oxygénase 1), de vasoconstriction (endothéline -1 ; récepteurs A et B de l'endothéline), de la coagulation (tissue factor et plasminogen activator -1) dès le premier jour après l'exposition alors que chez les rats plus jeunes, ces marqueurs n'étaient significativement induits qu'après 3 jours. L'inflammation pulmonaire n'était pas associée à des changements histopathologiques pulmonaires. Cette étude apporte des résultats nouveaux par rapport à REVIHAAP avec un niveau d'indication « fort » d'effets respiratoires des PUF faiblement chargées en composés organiques et avec une sensibilité particulière des animaux hypertendus âgés.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'une étude montrant un effet (hors études d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « modérée » d'effets sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.2.3.2.1.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé deux études d'exposition subchronique, une étude d'exposition aiguë et une étude d'exposition unique, cette dernière (Y. H. Kim *et al.* 2015) ayant abouti à un niveau d'indication « inadéquate ».

L'étude d'exposition aiguë est celle Upadhyay *et al.* (2014), dans laquelle des rats spontanément hypertendus âgés de 12-13 mois ont inhalés pendant 24 h des PUF de carbone générées par décharge à étincelles. Une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque a été observée dans les 24 h suivant la fin de l'exposition. Ces résultats sont cohérents avec une précédente étude réalisée selon le même protocole mais en utilisant des rats spontanément hypertendus plus jeunes (6-7 mois). Elle est associée, uniquement chez les rats âgés, à une inflammation systémique caractérisée par l'augmentation de la protéine C réactive, de l'haptoglobine et du fibrinogène sérique. Parmi une série de transcrits étudiés au niveau cardiaque, seul celui de l'endothéline-1 présente une augmentation chez les rats âgés. L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau d'indication « modéré » d'effet cardiovasculaire.

Les deux études d'exposition subchronique ont utilisé des PUF prélevées à Los Angeles mais le mode de préparation de l'aérosol et sa concentration diffèrent lors des expositions par inhalation corps entier d'animaux présentant une invalidation génique qui elle aussi est différente entre les



deux études. En effet dans un cas, il s'agit de PUF concentrées (CAP) utilisées à 58 µg/m<sup>3</sup> pour exposer des souris ApoE<sup>-/-</sup>, 5 h/jour, 4 jours/semaine pendant 8 semaines (Keebaugh *et al.* 2015) et dans l'autre cas, il s'agit de PUF qui sont prélevées sur filtre puis ré-aérosolisées après leur détachement des filtres pour exposer des souris LDLR<sup>-/-</sup>, à 360 µg/m<sup>3</sup>, 5 h/jour, 3 jours/semaine pendant 10 semaines (Li *et al.* 2013). Les deux études montrent un effet des PUF sur la formation de plaques d'athérome qui est significativement atténué si les CAP sont dénudées de leur fraction organique semi-volatile (Keebaugh *et al.* 2015) ou si les animaux ont une diète enrichie afin de prévenir un métabolisme lipidique pro-athérogène (Li *et al.* 2013). La formation des plaques est associée à l'accumulation de lipides oxydés. De plus, l'étude de Keebaugh *et al.* (2015) montre que les PUF provoquent des atteintes du rythme cardiaque qui ne sont pas observées si les PUF sont dénudées de leur fraction organique. Ces nouvelles études supportent le développement de lésions athérosclérotiques par les PUF qui avaient déjà été décrites par {Araujo, 2008 #32798} mais pas rapportées dans REVIHAAP ; de plus, elles montrent pour l'une d'entre elles un impact sur le rythme cardiaque. L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau d'indication « modéré » d'effet cardiovasculaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « modérée » d'effets sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.2.4 Conclusion

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

La revue REVIHAAP concluait à des preuves encore limitées quant aux effets sur la santé des particules ultrafines, bien que le potentiel de tels effets ait été jugé important par une précédente synthèse d'avis d'experts (Knol *et al.* 2009).

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux particules ultrafines et la santé cardiovasculaire (mortalité et hospitalisations) et la mortalité toutes causes (non accidentelles), mais rapportait des associations mitigées avec la santé respiratoire (hospitalisations). REVIHAAP n'évoquait aucun effet à long terme sur la santé.

D'après des études toxicologiques chez l'animal, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition aigue (24 heures) aux particules ultrafines chez le rat et la santé cardiovasculaire (altération du rythme cardiaque et de la pression artérielle) mais rapportait une absence d'association avec l'inflammation systémique. La revue rapportait une absence d'association entre l'exposition aigue aux particules ultrafines et la santé respiratoire (inflammation pulmonaire).

##### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **modérée** » d'altération de la santé **cardiovasculaire** (hospitalisations et marqueurs infra cliniques) par les expositions à court terme aux particules ultrafines, **confirmant** ainsi les associations rapportées par REVIHAAP. L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité toutes causes (non accidentelles), n'apportant aucune information nouvelle par rapport à REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP jusque février 2016 apportent également de **nouvelles informations** quant aux effets des particules ultrafines sur la santé. Les données fournissent une indication « **faible** » d'altération de la santé **respiratoire** sur le court terme, une indication « **faible** » d'altération de la santé **cardiovasculaire** sur le long terme (épaisseur de l'intima-média carotidienne) et une indication « **faible** » d'altération de la santé **neurologique** sur le long terme (développement des performances cognitives de l'enfant).



### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **modérée** » d'effet sur la santé **cardiovasculaire**, **confirmant** ainsi les associations rapportées dans REVIHAAP. Les données confirment un effet sur le rythme cardiaque et indiquent un effet sur l'athérosclérose chez des souris génétiquement modifiées après une exposition subchronique à des particules ultrafines. L'effet sur le rythme cardiaque est également trouvé chez des rats hypertendus après une exposition aiguë à des particules ultrafines de carbone.

Les études d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **modérée** » d'effet sur la santé **respiratoire**, notamment l'altération de l'inflammation pulmonaire chez des rats hypertendus après exposition aiguë à des particules ultrafines de carbone, ce qui constitue une **information nouvelle** par rapport à REVIHAAP.

## **2.3.1.3 Particules grossières**

### *2.3.1.3.1 Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

#### **2.3.1.3.1.1 Études épidémiologiques**

##### *Effets à court terme*

En 2009, l'évaluation scientifique intégrée de l'US EPA a conclu, sur la base d'études épidémiologiques, humaines contrôlées et toxicologiques, qu'il existait des preuves « suggestives d'une relation causale entre l'exposition à court terme aux particules grossières et des effets sur la santé cardiovasculaire et respiratoire, ainsi que sur la mortalité » (US EPA 2009). Pour les événements cardiovasculaires (hospitalisations et effets physiologiques), l'effet des particules grossières était comparable à celui des PM<sub>2,5</sub>.

Depuis 2009, les preuves des effets à court terme des particules grossières sur la santé cardiorespiratoire et la mortalité ont considérablement augmenté. De nombreuses études ont rapporté des associations entre les niveaux de particules grossières et la mortalité cardiovasculaire (Atkinson *et al.* 2010, Malig et Ostro 2009, Mallone *et al.* 2011, Chen *et al.* 2011), respiratoire (Chen *et al.* 2011), et totale (Meister, Johansson, et Forsberg 2012, Tobias *et al.* 2011). Une étude a rapporté une association entre niveaux journaliers de particules grossières et sifflements dans une population d'enfants asthmatiques en Californie (Mann *et al.* 2010). Finalement, des auteurs ont observé une association positive entre particules grossières et admissions à l'hôpital de cause respiratoire (incluant toutes causes, asthme, et BPCO) à Hong Kong, élargissant ainsi la diversité géographique de la littérature (Qiu *et al.* 2012). Les effets des particules grossières étaient légèrement inférieurs à ceux des PM<sub>2,5</sub> et diminuaient davantage dans le modèle à deux polluants, mais les associations subsistaient pour les admissions toutes causes respiratoires et les admissions dues aux BPCO.

Il convient de noter que dans l'étude de Qiu *et al.* (2012), comme dans la plupart des études, les concentrations de particules grossières ont été calculées en soustrayant les PM<sub>2,5</sub> mesurées des PM<sub>10</sub> mesurées. Il y a donc plus d'erreurs de mesure pour les particules grossières que pour les PM<sub>2,5</sub>, ce qui rendrait les associations entre les particules grossières et les effets sur la santé plus difficiles à déterminer, question soulevée par l'évaluation scientifique intégrée de l'US EPA. De plus, les particules grossières présentent une variabilité spatiale plus importante que les particules fines et s'infiltrant moins efficacement dans l'air intérieur, ce qui complique davantage l'évaluation de l'exposition dans les études épidémiologiques.

Les « niveaux de preuve » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 29.

**Tableau 29 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après des études observationnelles**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules grossières	Court terme	Mortalité toutes causes	n/a	Preuves suggestives d'une relation causale	n/a
		Santé cardiovasculaire	Nd	Preuves suggestives d'une relation causale	n/a
		Santé respiratoire	Nd	Preuves suggestives d'une relation causale	n/a

*Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.*

#### *Effets à long terme*

L'évaluation scientifique intégrée de l'US EPA en 2009 indiquait qu'il n'y avait « pas suffisamment de preuves pour tirer des conclusions sur les effets sur la santé de l'exposition à long terme aux particules grossières ». À sa suite, seules deux publications américaines ont examiné les effets d'une exposition à long terme aux particules grossières ; toutes deux utilisaient le même modèle d'estimation des concentrations. La première n'a pas trouvé d'association avec la mortalité ou l'incidence de maladie coronarienne dans une population de femmes infirmières (Puett *et al.* 2009). La seconde suggérait un effet des particules grossières sur la santé cardiovasculaire chez les hommes, notamment l'incidence d'un accident vasculaire cérébral ischémique (Puett *et al.* 2011).

L'US EPA notait en 2009 que la composition des particules grossières peut varier considérablement entre les villes, mais qu'il existe peu de données probantes sur les effets des diverses composantes biologiques et chimiques des particules grossières. Les preuves ont commencé à s'accumuler pour les poussières de désert, constituée principalement de matière crustale. Cependant, peu d'études ont comparé les effets sur la santé des particules grossières selon leurs sources. Une étude suédoise menée à Stockholm a montré un effet plus fort des particules grossières sur la mortalité pendant la saison froide (Meister, Johansson, et Forsberg 2012), suggérant un effet délétère plus important des particules grossières provenant de l'usure des routes. En effet, à ces latitudes, les niveaux de particules grossières sont plus élevés pendant l'hiver à cause de la friction plus importante des pneus (utilisation de crampons) et du salage des routes.

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP à partir des études observationnelles humaines ont été extraites dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules grossières	Court terme	Mortalité toutes causes	n/a	Association	Meister, Johansson, et Forsberg (2012), Tobias <i>et al.</i> (2011), US EPA (2009)
		Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Association	US EPA (2009)
			Nd	Association	Atkinson <i>et al.</i> (2010), Chen et Zhao (2011), Malig et Ostro (2009), Mallone <i>et al.</i> (2011)
		Santé respiratoire	Admissions hospitalières	Association	US EPA (2009), Qiu <i>et al.</i> (2012)
			Admissions hospitalières pour asthme	Association	Qiu <i>et al.</i> (2012)
			Admissions hospitalières pour BPCO	Association	Qiu <i>et al.</i> (2012)
			Respiration sifflante chez des enfants asthmatiques	Association	Mann <i>et al.</i> (2010)
			Nd	Association	Chen <i>et al.</i> (2011)
		Symptômes des voies respiratoires inférieures, respiration sifflante, consommation de médicaments	Absence d'association	US EPA (2009)	
		Long terme	Mortalité toutes causes	n/a	Absence d'association
Santé cardiovasculaire	Coronaropathies		Absence d'association	Puett <i>et al.</i> (2009)	
	Accident vasculaire cérébral ischémique		Association (mais indication limitée)	Puett <i>et al.</i> (2011)	

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

### 2.3.1.3.1.2 Études cliniques

Graff *et al.* (2009) ont conclu que l'exposition aux particules grossières provoque une réponse physiologique modérée, mais mesurable, chez de jeunes volontaires sains (2 heures d'exposition, 90 µg/m<sup>3</sup>), dont la portée et l'ampleur étaient similaires à celle des volontaires exposés aux particules fines. Bien qu'il ne s'agisse pas là d'une comparaison directe, ces résultats suggèrent que les deux fractions de particules ont un impact comparable dans l'induction de changements cardiopulmonaires en exposition aiguë. Aucune autre étude n'avait été publiée entre 2005 et 2012.

Les « niveaux de preuve » et « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 31 et le Tableau 32 respectivement.

**Tableau 31 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après études cliniques**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules grossières	n/a	n/a	n/a	Données rares	n/a

Abréviations : n/a : non applicable.

**Tableau 32 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après études cliniques sur volontaires sains**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules grossières (CAP) [89 µg/m <sup>3</sup> , de 23,7 à 159,6 µg/m <sup>3</sup> ]	Court terme	Santé respiratoire	Marqueurs d'inflammation dans lavage broncho alvéolaire	Association	Graff <i>et al.</i> (2009)
		Santé cardiovasculaire	Libération de t-PA dans le plasma (marqueur coagulation), diminution de la variabilité du rythme cardiaque (Nd)	Association	Graff <i>et al.</i> (2009)

Abréviations : CAP : particules ambiantes concentrées ; t-PA : activateur tissulaire du plasminogène.

### 2.3.1.3.1.3 Études toxicologiques

Peu d'études ont comparé la toxicité des particules grossières et des particules fines. Les quelques études disponibles ont généralement recueilli les particules sur des filtres et utilisé des essais *in vitro* ou des expositions intratrachéales pour évaluer leur dangerosité relative, souvent en relation avec les sources d'émissions. L'interprétation de la toxicité des particules grossières par rapport aux particules fines doit être prudente étant donné que l'inhalabilité et l'efficacité de dépôt dans les voies respiratoires des particules grossières sont considérablement plus faibles. Ceci explique aussi l'absence d'études expérimentales par inhalation de particules grossières. Wegesser, Pinkerton, et Last (2009) ont rapporté que la toxicité par unité de masse des deux

fractions était globalement similaire, bien que les particules fines semblent avoir un plus grand potentiel inflammatoire. Des expérimentations (exposition intratrachéale) chez des rats et des souris ont montré que les particules grossières et fines avaient des effets similaires sur les cellules du poumon, avec même un risque plus fort pour les particules grossières (Halatek *et al.* 2011, Happo *et al.* 2010). Étant donné que l'efficacité de dépôt et la structure des particules grossières et fines diffèrent grandement, les effets sanitaires dans une population peuvent différer pour des expositions égales en masse.

Les « niveaux de preuve » et « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 33 et le Tableau 34 respectivement.

**Tableau 33 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après des études d'expérimentation animale**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules grossières	n/a	n/a	n/a	Toxicité potentiellement égale à celle des PM <sub>2,5</sub> à masse équivalente	n/a

Abréviations : n/a : non applicable.

**Tableau 34 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules grossières d'après des études d'expérimentation animale**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules grossières, feux de végétation : instillation intratrachéale chez des souris [100 µg dans 50 µL (PBS)]	Exposition unique, 24 heures	Santé respiratoire	Marqueurs de l'inflammation (incluant histologie pulmonaire) et de cytotoxicité	Association	Wegesser, Pinkerton, et Last (2009)
Particules grossières : instillation intratrachéale chez des souris [270 µg en moyenne dans 50 µL ; 820 µg en dose cumulée pour 3 administrations répétées]	Aiguë, 24 heures	Santé respiratoire	Marqueurs de l'inflammation et de cytotoxicité	Association	Happo <i>et al.</i> (2010)
Particules grossières : instillation intratrachéale chez des rats [3 mg/kg p.c. ou 10 mg/kg p.c. (solution saline)]	Exposition unique, 24 heures	Santé respiratoire	Marqueurs de l'inflammation (incluant histologie pulmonaire) et de cytotoxicité	Association	Gerlofs-Nijland <i>et al.</i> (2007)
Particules grossières : instillation intratrachéale chez des rats [0,3 mL (solution saline)]	Aiguë, 24 heures	Santé respiratoire	Réponse inflammatoire	Association	Halatek <i>et al.</i> (2011)

Abréviations : PBS : tampon phosphate salin ; p.c. : poids corporel.

### 2.3.1.3.2 Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP

#### 2.3.1.3.2.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.3.2.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 8 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules grossières (PM<sub>10-2,5</sub>) et la santé respiratoire (Cadelis, Tourres, et Molinie 2014, Cheng, Chiu, et Yang 2015, Janssen *et al.* 2013, Lanzinger *et al.* 2016, Malig *et al.* 2013, Michikawa *et al.* 2015, Reyes *et al.* 2014, Samoli *et al.* 2013). Au total, 6 types d'évènements, tous sévères, ont été traités : la mortalité toutes causes respiratoires, les hospitalisations toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, la BPCO et la bronchite chronique, les infections respiratoires et ORL.

Une indication « modérée » d'effet a été obtenue pour deux évènements sévères : l'asthme et les sifflements (hospitalisations) (Cheng, Chiu, et Yang 2015, Malig *et al.* 2013) et la BPCO et la bronchite chronique (mortalité et hospitalisations) (Cheng, Chiu, et Yang 2015, Janssen *et al.* 2013, Malig *et al.* 2013). Ces publications ne présentaient pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. Une seule d'entre elles considérait une population européenne (Janssen *et al.* 2013). Cette indication est soutenue par des publications, majoritairement européennes, fournissant une indication « faible » d'effets des particules grossières sur la mortalité toutes causes respiratoires (Janssen *et al.* 2013, Lanzinger *et al.* 2016, Samoli *et al.* 2013) et les hospitalisations toutes causes respiratoires (Malig *et al.* 2013, Michikawa *et al.* 2015, Reyes *et al.* 2014). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ce groupe. Une indication « faible » d'effet des particules grossières a également été obtenue pour l'asthme et les sifflements chez l'enfant (visites aux urgences) (Cadelis, Tourres, et Molinie 2014). Cette publication présentait un risque d'invalidité externe puisque l'analyse se concentrait sur une autre exposition (les particules grossières étaient étudiées de manière indirecte).

Enfin, les données fournissent une indication « inadéquate » pour les infections respiratoires et ORL (Cheng, Chiu, et Yang 2015, Janssen *et al.* 2013, Malig *et al.* 2013). Le niveau de confiance était faible pour la seule étude présentant une association (Cheng, Chiu, et Yang 2015) ; les autres publications ne rapportaient pas d'association (Malig *et al.* 2013) ou des associations non robustes (Janssen *et al.* 2013).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour de nombreux évènements sévères, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets des particules grossières sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Il a été recensé 11 publications, toutes européennes, examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules grossières et la santé respiratoire (Adam *et al.* 2015, Bentayeb *et al.* 2015, Cai *et al.* 2014, Dimakopoulou *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Gehring *et al.* 2013, Gruzieva *et al.* 2014, Jacquemin *et al.* 2015, MacIntyre *et al.* 2014, Molter *et al.* 2015, Schikowski *et al.* 2014). Au total, 9 types d'évènements ont été traités, dont 6 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, les BPCO ou bronchites chroniques, les infections respiratoires et ORL chez l'enfant, et la rhinite chez l'enfant.

Les données fournissent une indication d'effet « faible » pour un seul évènement sévère (parmi les 6 traités) : les infections respiratoires et ORL chez l'enfant (MacIntyre *et al.* 2014). Cette méta analyse de 10 cohortes de naissance européennes trouve des associations significatives entre les



particules grossières et le diagnostic de pneumonie chez les moins de 3 ans. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été détecté.

Cette indication est soutenue par les associations suggérées dans 2 publications entre les particules grossières et la diminution de la fonction ventilatoire chez l'enfant, fournissant ainsi une indication d'effet « faible » pour cet évènement considéré non sévère de la santé respiratoire (Gehring *et al.* 2015, Gehring *et al.* 2013). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été détecté.

Pour les 7 autres évènements étudiés dans 9 publications, les données ne fournissent qu'une indication d'effet « inadéquate » en raison de l'absence d'association ou de leur faible amplitude : mortalité toutes causes respiratoires (Bentayeb *et al.* 2015, Dimakopoulou *et al.* 2014), l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Jacquemin *et al.* 2015, Molter *et al.* 2015), les BPCO et bronchites chroniques (Cai *et al.* 2014, Schikowski *et al.* 2014), la rhinite infantile (Gehring *et al.* 2015), et la sensibilisation allergique chez l'enfant (Gruzieva *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour deux évènements dans des publications ne présentant pas de risques de biais, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme des particules grossières sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**

#### 2.3.1.3.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 16 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules grossières (PM<sub>10-2,5</sub>) et la santé cardiovasculaire (Bartell *et al.* 2013, Brook *et al.* 2013, Janssen *et al.* 2013, Lanzinger *et al.* 2016, Lin *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Liu *et al.* 2013, Michikawa *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015b, Reyes *et al.* 2014, Samoli *et al.* 2013, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Wang *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015). Au total, 10 types d'évènement ont été traités, dont 3 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, et les AVC.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets sur 5 évènements sanitaires, tous infracliniques : modification de la pression artérielle et du rythme cardiaque (Bartell *et al.* 2013, Morishita *et al.* 2015b), altération de certains marqueurs d'inflammation systémique (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Wang *et al.* 2015), et altération de la fonction vasculaire (Wang *et al.* 2015) et de l'endothélium vasculaire (Brook *et al.* 2013). Ces indications d'effets sont majoritairement fondées sur des publications non européennes qui présentent un risque de biais – données d'exposition non décrites (Brook *et al.* 2013) – ou d'invalidité externe – population peu représentative de la population générale (Bartell *et al.* 2013, Morishita *et al.* 2015b, Wang *et al.* 2015)).

Les données ne fournissent qu'une indication d'effet « inadéquate » sur la mortalité toutes causes cardiovasculaires car, bien que les associations rapportées soient positives, aucune n'atteignait la significativité statistique (Janssen *et al.* 2013, Lanzinger *et al.* 2016, Lin *et al.* 2016, Samoli *et al.* 2013). Pour les derniers évènements traités, l'absence d'association observée dans les publications fournit une indication d'effet « inadéquate » pour les hospitalisations toutes causes respiratoires (Liu *et al.* 2013, Michikawa *et al.* 2015, Reyes *et al.* 2014), la mortalité pour cause spécifique d'AVC (Lin *et al.* 2015), et les marqueurs de la coagulation et de stress oxydant systémique (Strak *et al.* 2013, Wang *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et le caractère infraclinique des évènements montrant une indication d'effet amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des particules grossières sur la santé cardiovasculaire.**

##### *Effets à long terme*



Il a été recensé 8 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules grossières et la santé cardiovasculaire (Adar *et al.* 2015, Beelen *et al.* 2014, Bentayeb *et al.* 2015, Cesaroni *et al.* 2014, Fuks *et al.* 2014, Lanki *et al.* 2015, Perez *et al.* 2015, Stafoggia *et al.* 2014). Au total, 7 types d'évènements ont été traités, dont 3 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et évènements coronariens, et les AVC.

Seules des indications d'effet « inadéquates » ont été obtenues. En effet, aucune association convaincante n'a été rapportée par les publications examinant des évènements sévères (Beelen *et al.* 2014, Bentayeb *et al.* 2015, Cesaroni *et al.* 2014, Stafoggia *et al.* 2014). Le même constat s'applique aux 4 évènements infracliniques étudiés : la modification des marqueurs d'athérosclérose (Perez *et al.* 2015), l'altération de la pression artérielle (Fuks *et al.* 2014), et l'altération de certains marqueurs de l'inflammation systémique et de la coagulation (Adar *et al.* 2015, Lanki *et al.* 2015). Les publications ne présentaient pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant pas d'associations, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules grossières sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.3.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications européennes examinant les effets à court terme des particules grossières sur la mortalité toutes causes (Janssen *et al.* 2013, Lanzinger *et al.* 2016, Samoli *et al.* 2013).

Les publications n'observaient pas d'association, fournissant ainsi une indication « inadéquate » d'effet. Seule l'analyse de Janssen *et al.* (2013) présentait un risque de biais, en lien avec l'estimation de l'exposition (une seule valeur d'exposition considérée pour l'ensemble des Pays Bas).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules grossières sur la mortalité toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications européennes examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules grossières et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2014a, Bentayeb *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur la base de larges échantillons : 22 cohortes européennes dans la méta-analyse de Beelen *et al.* (2014a) et environ 20000 participants inclus dans l'analyse de Bentayeb *et al.* (2015). Les associations positives observées étaient par ailleurs robustes à l'ajustement sur les gaz (ozone et dioxyde d'azote). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été identifié.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des associations robustes observées dans 2 publications ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme des particules grossières sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.3.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 2 publications, non européennes, examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules grossières et les hospitalisations toutes causes (Wang *et al.* 2013c, Michikawa *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets des particules grossières. Cette indication se base uniquement sur les résultats observés par Wang *et al.* (2013c). Les auteurs rapportent également une relation dose-réponse entre les niveaux journaliers de particules grossières à Shanghai et le risque relatif des visites aux urgences. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la durée limitée de l'analyse (<2 ans), le manque de variable d'ajustement, et la très large zone considérée pour l'utilisation d'un seul moniteur. Il est à noter que les concentrations de particules mesurés pour cette analyse sont très élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière ( $\pm$ déviation standard) des  $PM_{2,5}$  :  $53,9 \pm 31,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). La deuxième publication ne montrait pas d'association (Michikawa *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec une indication d'effet basée sur une seule publication présentant des risques de biais, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des particules grossières sur les hospitalisations toutes causes. Cette indication se base sur des études avec des concentrations ambiantes de particules élevées par rapport à celles communément observées en France.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme aux particules grossières et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.3.2.1.1.5 Santé neurologique

#### *Effets à court terme*

Il n'a été aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme aux particules grossières et la santé neurologique.

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules grossières et des caractéristiques autistiques chez les enfants, événement sanitaire sévère lié à la santé neurologique (Guxens *et al.* 2016). Cette méta analyse de 4 cohortes fournit une indication « inadéquate » d'effet en raison de l'absence d'association observée pour tous les indicateurs étudiés et niveaux d'ajustement considérés.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant pas d'associations, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules grossières sur la santé neurologique.**

#### 2.3.1.3.2.1.1.6 Santé périnatale

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications européennes examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules grossières pendant la grossesse et la santé périnatale (Pedersen *et al.* 2013, Schembari *et al.* 2014). Au total, 3 types d'évènement ont été considérés, dont 2 sévères : la diminution du poids de naissance et le risque de malformations.

Les données d'une publication fournissent une indication d'effet « faible » des particules grossières sur la circonférence crânienne, seul évènement infraclinique considéré ici (Pedersen *et al.* 2013). L'association observée était d'amplitude similaire à celle des  $PM_{2,5}$ . Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été identifié dans cette analyse incluant 14 cohortes de naissance européennes.

Cette même publication n'observe pas d'effet des particules grossières sur le poids de naissance, fournissant ainsi une indication « inadéquate » d'effet (Pedersen *et al.* 2013). Une indication « inadéquate » d'effet a également été obtenue pour les malformations congénitales car, sur les 18

indicateurs considérés, un seul (risque de défaut de la paroi abdominale) était associé à l'exposition aux particules grossières durant la grossesse (Schembari *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication fondée sur une unique publication et un unique évènement considéré non sévère, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules grossières sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.3.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre exposition à long terme aux particules grossières et le cancer du poumon, plus particulièrement son incidence, évènement sanitaire sévère (Raaschou-Nielsen *et al.* 2013). Les données de cette méta analyse européenne (incluant 17 cohortes) fournissent une indication d'effet « inadéquate ». Bien qu'une association soit suggérée dans le modèle simple (peu d'ajustement), elle disparaît après ajustement sur le tabac et le statut socio-économique.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules grossières sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.1.3.2.1.1.8 Cancers (autres)

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme aux particules grossières et des évènements sanitaires liés aux cancers, autres que broncho-pulmonaires.

##### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre exposition à long terme aux particules grossières et des évènements sanitaires liés aux cancers (O'Callaghan-Gordo *et al.* 2015), traitant un évènement sanitaire considéré non sévère.

Les données fournissent une indication d'effet « inadéquate » des particules grossières sur les cancers. En effet, seul un marqueur indirect de cancers a été considéré – fréquence des micronoyaux dans le sang de mères et du cordon, indicateur associé au risque de cancer chez l'adulte dans la littérature – et aucune association significative n'a été observée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules grossières sur les cancers.**

#### 2.3.1.3.2.1.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux particules grossières et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### **2.3.1.3.2.2 Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.1.3.2.2.1.1 Santé respiratoire

Il a été recensé six études d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, McGee *et al.* 2015, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Zosky *et al.* 2014). Bien que ces données fournissent des indications « modérées » à « fortes » d'effets sur la cellularité du LBA, sur les concentrations en protéines et les activités de certaines enzymes du LBA, de même

que sur l'histologie pulmonaire, elles n'indiquent pas d'effet sur la fonction respiratoire (McGee *et al.* 2015). Globalement, ces études ont confirmé le potentiel inflammatoire associé à l'exposition aiguë aux particules PM<sub>2,5-10</sub> (marqueurs de l'inflammation incluant l'histologie pulmonaire) déjà rapporté dans REVIHAAP malgré la sensibilité particulière des animaux utilisés (souris sensibilisées à l'induction de l'asthme ou souris sensibilisées à l'ovalbumine) et la divergence des résultats entre ces études. Dans la dernière étude, Zosky *et al.* (2014) ont étudié les effets sur la santé respiratoire de souris BALB/c femelles de PM<sub>10</sub> (100 µg, DAMM<sup>1</sup> compris entre 2,45 et 4,27 µm sauf un échantillon à 1,52 µm) issues de prélèvements sur des sols désertiques de l'ouest australien, 6 h, 24 h et 7 jours après leur administration unique par instillation intranasale. Ils ont rapporté des effets sur la cellularité du LBA (neutrophilie) de même que sur certains marqueurs de l'inflammation (IL-1β, IL-6, MIP-2), 6 et 24 h après l'exposition, confirmant ainsi les résultats préalablement rapportés dans REVIHAAP. De plus, ces auteurs ont observé des effets sur l'élasticité pulmonaire après 6 h, 24 h et/ou 7 jours en fonction des PM<sub>10</sub> testées.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'études d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules grossières sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.3.2.1.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une seule étude d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015). Les auteurs n'ont pas montré d'effet des particules grossières issues d'une usine de recyclage de déchets électroniques sur les marqueurs de l'inflammation systémique ni sur la formulation sanguine.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'une étude d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules grossières sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.3.3 Conclusion

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait à des preuves suggestives d'un effet de l'exposition à court terme aux particules grossières sur la santé respiratoire, la santé cardiovasculaire, et la mortalité toutes causes (non accidentelles). La revue rapportait que les preuves étaient insuffisantes pour conclure à un effet à long terme des particules grossières sur la santé.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux particules grossières et la santé respiratoire (respiration sifflante chez des enfants asthmatiques, asthme et BPCO, hospitalisations) ainsi que la santé cardiovasculaire (mortalité, hospitalisations) et la mortalité toutes causes. La revue rapportait une association suggérée entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et l'exposition à long terme aux particules grossières.

Concernant les études toxicologiques chez l'animal, REVIHAAP rapportait l'absence d'association entre l'exposition à court terme aux particules grossières et l'inflammation pulmonaire et la cytotoxicité. La revue n'évoquait pas l'association entre les particules grossières et la santé cardiovasculaire.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les associations rapportées dans REVIHAAP sur les effets à **court terme** des particules grossières sur la santé. En effet, les données fournissent une indication « **modérée** » d'altération de la santé

---

<sup>1</sup> DAMM : diamètre aérodynamique moyen en masse

**respiratoire** (mortalité, asthme, BPCO) et une indication « **faible** » d'altération de la santé **cardiovasculaire** (nombreux marqueurs infra cliniques). L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité toutes causes sur le court terme, n'apportant pas d'information complémentaire par rapport à REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à **long terme** des particules grossières sur la santé, grâce à une indication « **faible** » d'altération de la santé **respiratoire** (chez l'enfant) et une indication « **modérée** » d'effet sur la **mortalité toutes causes**. Enfin, les données fournissent une indication « **faible** » d'effet sur les **hospitalisations** toutes causes après une exposition à court terme, ce qui constitue une **information nouvelle** par rapport à REVIHAAP.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effets des particules grossières sur la santé (respiratoire ou cardiovasculaire), n'apportant aucune information complémentaire par rapport à REVIHAAP.

### **2.3.1.4 Aérosols inorganiques secondaires**

#### **2.3.1.4.1 Sources et particularités des aérosols inorganiques secondaires**

Le sulfate et le nitrate sont des composants majeurs des particules inorganiques secondaires qui sont formées à partir des polluants primaires gazeux. En raison de leur grande solubilité, de leur faible dangerosité, et de leur abondance dans le corps humain, il a été suggéré que ces particules seraient moins nocives que, par exemple, les particules primaires dérivées de la combustion (Schlesinger et Cassee 2003).

Il convient de noter que, comme le carbone suie, le sulfate est associé à un certain nombre d'autres constituants issus de la combustion de combustibles fossiles, tels que des métaux de transition et des composés organiques. Dans de nombreuses régions, les sulfates et les nitrates sont associés à l'hydrogène et à l'ammonium. Le sulfate pourrait être considéré comme un indicateur des constituants nocifs issus de la combustion de produits pétroliers et de charbon, mais la situation peut être plus complexe. En effet, il a été rapporté que le sulfate augmente la solubilité du fer (Oakes *et al.* 2012), ce qui peut augmenter la nocivité des particules. L'étude de suivi de *l'Harvard Six Cities Study* a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation évidente des estimations d'effet de la masse des PM<sub>2,5</sub> avec le temps, malgré la baisse relativement plus importante des concentrations de sulfate comparé aux PM<sub>2,5</sub> pendant la période étudiée (Lepeule *et al.* 2012). Cela suggère que le sulfate contribue à la toxicité des particules ambiantes. En tout état de cause, il n'était toujours pas clair si l'élimination du SO<sub>2</sub> (un précurseur du sulfate) des émissions de combustion de produits pétroliers et du charbon entraînerait une réduction significative des effets sur la santé associés à ces sources. De plus, il est admis que si une nouvelle formation de particules d'acide sulfurique ou de sulfate d'ammonium se produit dans l'atmosphère, ces nouvelles particules peuvent agir comme un puits de condensation pour les composés organiques primaires et secondaires.

Le nitrate est un autre indicateur des émissions des procédés de combustion, incluant les gaz des échappements du trafic qui sont riches en oxydes d'azote.

### 2.3.1.4.2 Résumé de l'analyse des études rapportées dans REVIHAAP

#### 2.3.1.4.2.1 Études épidémiologiques

En 2009, l'US EPA concluait déjà sur l'existence d'une association entre le sulfate et la santé, notamment cardiovasculaire, d'après des études épidémiologiques à court terme. Depuis, les publications ont continué à rapporter des associations entre les sulfates et la mortalité cardiovasculaire (Ito *et al.* 2011, Son *et al.* 2012) ainsi que les admissions à l'hôpital pour cause cardiovasculaire (Ito *et al.* 2011) et respiratoire (Atkinson *et al.* 2010, Kim *et al.* 2012, Ostro *et al.* 2009). Les niveaux journaliers de sulfates ont également été associés à des changements physiologiques liés à la santé cardiovasculaire (Anderson *et al.* 2010, Bind *et al.* 2012).

Les indications d'effets associés au nitrate sont contrastées entre les études ; l'une indiquait un effet sur la mortalité cardiovasculaire et non sur la mortalité respiratoire (Son *et al.* 2012) et deux autres études indiquaient des effets sur les hospitalisations de cause respiratoire et non sur celles de cause cardiovasculaire (Atkinson *et al.* 2010, Kim *et al.* 2012). Il est à noter que ces deux dernières publications n'observaient pas d'association pour le sulfate, ce qui illustre des indications contradictoires sur le sulfate.

Ni le rôle des cations (par exemple, l'ammonium), ni les interactions avec les métaux ou les composants absorbés (par exemple, les particules organiques) n'ont été documentés dans les études épidémiologiques. Même si les particules inorganiques secondaires considérées (en particulier les particules de sulfate) n'étaient pas les agents responsables des effets, elles constituent des indicateurs supplémentaires de la qualité de l'air pour évaluer les risques pour la santé.

Les « niveaux de preuve » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 35.

**Tableau 35 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les aérosols inorganiques secondaires d'après des études observationnelles humaines**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Aérosols inorganiques secondaires	n/a	n/a	n/a	Rôle des cations (par ex, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ) et interactions avec les métaux ou composants absorbés (par ex, particules organiques) mal documentés	n/a
Particules inorganiques secondaires (notamment particules riches en sulfate)	n/a	n/a	n/a	Même si peuvent ne pas être des agents causaux, une métrique de la qualité de l'air supplémentaire et valable pour évaluer les risques sanitaires	n/a

Abréviations : n/a : non applicable.

Les études examinant les effets à long terme des sulfates et des nitrates sont plus rares. Dans une étude menée en Californie, sulfates et nitrates étaient associés à la mortalité cardiopulmonaire ; l'association restait même positive pour les sulfates et le carbone organique dans un modèle à deux polluants (Ostro *et al.* 2010). Une cohorte américaine a également mis en évidence un lien entre exposition au sulfate au long cours et mortalité (Smith *et al.* 2009).



Les « niveaux de preuve » et les « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 36 et le Tableau 37 respectivement.

**Tableau 36 : Niveaux de preuve rapportés dans REVIHAAP pour les composés inorganiques secondaires d'après les revues de la littérature**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules inorganiques secondaires	Nd	Nd	Nd	Faible action biologique	Schlesinger et Cassee (2003)
Composés de sulfate particuliers	Nd	Nd	Nd	Peu ou pas de preuve d'une association causale aux concentrations ambiantes	Reiss <i>et al.</i> (2007)
Composés de nitrate particuliers	Nd	Nd	Nd	Pas de preuve d'une association causale aux concentrations ambiantes	Reiss <i>et al.</i> (2007)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable

#### 2.3.1.4.2.2 Études cliniques et toxicologiques

Aucune nouvelle preuve toxicologique sur le rôle des aérosols inorganiques secondaires tels que l'ammonium, les sulfates et les nitrates n'a été rapportée par REVIHAAP depuis la revue de Schlesinger et Cassee (2003). Cette dernière concluait que ces particules ont une faible action biologique chez les êtres humains et animaux sains et, dans les quelques modèles étudiés d'animaux fragilisés, à des niveaux correspondants aux niveaux environnementaux.

Reiss *et al.* (2007) ont indiqué que les données toxicologiques fournissent peu ou pas de preuve d'une association causale entre les composés de sulfate particuliers et la santé aux concentrations ambiantes actuelles. Une conclusion similaire était donnée pour les composés de nitrate. Cependant, il ne peut être exclu que les cations associés aux sulfates et nitrates (tels que les métaux de transition, l'acidité marquée par des cations hydrogènes) ou des composants absorbés (telles que les particules organiques) soient la cause sous-jacente des fortes associations observée entre le sulfate et la santé. En effet, le sulfate d'ammonium ou le bisulfate d'ammonium peut être considéré comme un composé relativement peu toxique, en comparaison des métaux de transition ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Aucune étude toxicologique n'avait été publiée sur le rôle des sulfates (ou des nitrates) dans le mélange complexe des particules. Actuellement, il ne peut être exclu que ces composés inorganiques secondaires aient une influence sur la biodisponibilité d'autres composés tels que certains métaux.



Tableau 37 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les aérosols inorganiques secondaires d'après les études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Sulfate secondaire	Court terme	Santé cardiovasculaire	Nd	Association	US EPA (2009)
		Santé respiratoire	Nd	Association	US EPA (2009)
Facteur « sulfate secondaire et/ou composés organiques » (analyse factorielle des sources de PM <sub>10</sub> )	Court terme	Mortalité toutes causes	Nd	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
Sulfate	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ito <i>et al.</i> (2011), Son <i>et al.</i> (2012)
			Admissions hospitalières	Association	Ito <i>et al.</i> (2011)
				Absence d'association	Atkinson <i>et al.</i> (2010), Kim <i>et al.</i> (2012)
				Arythmie ventriculaire	Association
		Dysfonctionnement endothélial	Association	Bind <i>et al.</i> (2012)	
		Santé respiratoire	Admissions hospitalières	Association	Atkinson <i>et al.</i> (2010), Kim <i>et al.</i> (2012), Ostro <i>et al.</i> (2009)
	Long terme	Santé cardiovasculaire et respiratoire	Mortalité cardiorespiratoire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2010)
Mortalité toutes causes		Nd	Association	Smith <i>et al.</i> (2009)	
Nitrate, ammonium	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Son <i>et al.</i> (2012)

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Facteur « nitrate secondaire et/ou composés organiques » (analyse factorielle des sources de PM <sub>10</sub> )	Court terme	Mortalité toutes causes	Nd	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
Nitrate	Court terme	Santé respiratoire	Mortalité respiratoire	Absence d'association	Son <i>et al.</i> (2012)
			Admissions hospitalières	Association	Atkinson <i>et al.</i> (2010), Kim <i>et al.</i> (2012)
		Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Absence d'association	Atkinson <i>et al.</i> (2010), Kim <i>et al.</i> (2012)
	Long terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2010)
		Santé respiratoire	Mortalité respiratoire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2010)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

### 2.3.1.4.3 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

#### 2.3.1.4.3.1 **Facteur « aérosols inorganiques secondaires »**

##### 2.3.1.4.3.1.1 **Études chez l'Homme**

###### 2.3.1.4.3.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications non européennes examinant la relation entre exposition à court terme aux aérosols inorganiques secondaires, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Wu *et al.* 2014, Winquist *et al.* 2014, Pun *et al.* 2015). Au total, 3 types d'évènements sanitaires ont été traités, dont 2 sévères : les hospitalisations toutes causes respiratoires (Pun *et al.* 2015) et l'asthme et les sifflements chez l'enfant (Winquist *et al.* 2014).

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur l'asthme et les sifflements chez l'enfant, plus particulièrement les visites aux urgences, en lien avec une source riche en SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (Winquist *et al.* 2014). Les associations observées étaient maintenues dans les modèles incluant de multiples polluants. La publication ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

Une indication « inadéquate » d'effet a été obtenue pour les autres évènements sanitaires, en raison de la sensibilité des résultats à l'ajustement sur la masse totale (le cas des hospitalisations toutes causes respiratoires (Pun *et al.* 2015)) ou à l'indicateur sanitaire utilisé (le cas de la fonction ventilatoire chez l'enfant (Wu *et al.* 2014)).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur une seule publication mais avec des résultats robustes et sans risque de biais, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des aérosols inorganiques secondaires sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**

###### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme à des aérosols inorganiques secondaires, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire.

###### 2.3.1.4.3.1.1.2 Santé cardiovasculaire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à court terme à des aérosols inorganiques secondaires, souvent définie par une méthode de répartition des sources, et des évènements sanitaires liés à la santé cardiovasculaire (Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015). Au total, 4 types d'évènement ont été étudiés, tous infracliniques.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur un marqueur d'inflammation systémique, le TNF- $\alpha$  (Wu *et al.* 2014). Cette étude semi-expérimentale inclut une population plutôt réduite (40 participants dans la banlieue de Pékin) et utilise une factorisation matricielle originaire des États Unis pour identifier les sources des PM<sub>2,5</sub>. Elle ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

Les autres évènements étudiés (modification de la pression artérielle, de certains marqueurs de coagulation, et de certains indicateurs systémiques de stress oxydant) n'obtiennent qu'une indication « inadéquate » d'effet (Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015) car aucune association n'a été rapportée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant d'indication que pour un évènement infraclinique, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des aérosols inorganiques secondaires, selon une méthode de répartition des sources, sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Aucune publication n'a examiné la relation entre exposition à long terme à des aérosols inorganiques secondaires, déterminée par méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire.

##### **2.3.1.4.3.1.1.3 Mortalité toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à des aérosols inorganiques secondaires, définie selon méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes.

##### **2.3.1.4.3.1.1.4 Hospitalisations toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à des aérosols inorganiques secondaires, définie selon méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

##### **2.3.1.4.3.1.1.5 Santé neurologique**

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme à des aérosols inorganiques secondaires, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre exposition à long terme à des aérosols inorganiques secondaires, définie selon une analyse factorielle des sources, et les performances cognitives chez l'enfant (Basagana *et al.* 2016), évènement sanitaire sévère de la santé neurologique.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets car aucune association n'a été observée pour aucun des indicateurs étudiés (inattention et mémoire immédiate) avec la source « nitrates secondaires », riche en NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, que ce soit pour l'environnement intérieur ou extérieur. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des aérosols inorganiques secondaires, selon une méthode de répartition des sources, sur la santé neurologique.**

##### **2.3.1.4.3.1.1.6 Santé périnatale**

#### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre exposition à long terme à des aérosols inorganiques secondaires, définie selon une analyse factorielle, et un évènement sévère lié à la santé périnatale : le risque de pré éclampsie (Dadvand *et al.* 2014).

Aucune association n'a été observée, fournissant une indication « inadéquate » d'effet de la source « nitrates secondaires et matière organique », riche en  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NH}_4^+$  et total carbone, sur cet évènement. Aucun risque de biais ou d'invalidité externe n'a été mis évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des aérosols inorganiques secondaires, définis selon méthode de répartition des sources, sur la santé périnatale.**

#### **2.3.1.4.3.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire et autres cancers**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à des aérosols inorganiques secondaires, déterminée par méthode de répartition des sources, et des évènements sanitaires liés aux cancers broncho-pulmonaires et autres cancers.

#### **2.3.1.4.3.1.1.8 Diabète et troubles du métabolisme**

Il n'a pas été recensé de publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à des aérosols inorganiques secondaires, déterminée par une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### **2.3.1.4.3.1.2 Études expérimentales sur animal**

Il n'a pas été recensé de publication examinant la relation entre exposition à des aérosols inorganiques secondaires, déterminée par une méthode de répartition des sources, et la santé.

### **2.3.1.4.3.2 Sulfate (S)**

#### **2.3.1.4.3.2.1 Études chez l'Homme**

##### **2.3.1.4.3.2.1.1 Santé respiratoire**

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 13 publications examinant les associations entre exposition à court terme au sulfate et la santé respiratoire (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Chen *et al.* 2015, Chen *et al.* 2016, Habre *et al.* 2014, Jones *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016, Winquist *et al.* 2014). Au total, 8 types d'évènements ont été traités, dont 6 sévères : les hospitalisations et la mortalité toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, la BPCO et la bronchite chronique, et les infections respiratoires et ORL.

Les données de 7 publications fournissent une indication « forte » d'effet du sulfate sur les hospitalisations toutes causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Jones *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015), d'après des publications ne présentant pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. Ce résultat est soutenu par une indication « faible » d'effet obtenue pour la mortalité toutes causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016). Les 2 publications rapportant des associations présentent un risque de biais lié à la mesure de l'exposition (beaucoup de données manquantes) (Li *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016). Enfin, les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur l'asthme, plus spécifiquement les visites aux urgences correspondantes (Sarnat *et al.* 2015), ainsi qu'une indication « faible » sur les symptômes respiratoires infantiles (Habra *et al.* 2014, Winquist *et al.* 2014).

Deux études chinoises fournissent une indication « modérée » d'effet sur l'altération de la fraction expirée du monoxyde d'azote ( $\text{FeNO}$ ), évènement sanitaire infraclinique (Chen *et al.* 2015, Chen

*et al.* 2016). Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la spécificité des particules générées pour l'exposition contrôlée (Chen *et al.* 2016) et l'absence de contrôle sur les gaz, notamment dioxyde d'azote (Chen *et al.* 2015, Chen *et al.* 2016). De plus, les populations incluses étaient restreintes (5 sujets dans l'étude pilote de Chen *et al.* (2016)) ou spécifiques (patients atteints de BPCO dans Chen *et al.* (2015)), ce qui constitue un risque d'invalidité externe.

Les indications d'effets sont « inadéquates » (pas d'association rapportée ou association seulement suggérée) pour les autres événements sévères traités (infections respiratoires et ORL, BPCO et bronchite chronique, dans Sarnat *et al.* (2015)) ainsi que pour les autres marqueurs d'inflammation dans le condensat de l'air exhalé (Chen *et al.* 2016).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour de nombreux événements sévères, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme au sulfate et la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Fuertes *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Yang *et al.* 2016). Au total, 5 types d'évènement ont été traités, dont 4 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'enfant, la rhinite chez l'enfant, et les infections respiratoires et ORL chez l'enfant.

Les données fournissent une indication d'effets « faible » sur 2 événements sévères de la santé respiratoire de l'enfant : l'asthme et la rhinite (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016). Les deux publications portent sur la même cohorte de naissance (PIAMA aux Pays Bas) mais utilisent des suivis différents. Les associations observées étaient généralement robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules, mais un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition au sulfate à l'adresse de résidence.

L'indication d'effet est également « faible » pour la diminution de la fonction ventilatoire chez l'enfant, événement infraclinique de la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015). Ces publications incluent de larges échantillons (notamment la méta-analyse de Eeftens *et al.*) et rapportent des associations robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules. La faible performance des modèles d'estimation de l'exposition à l'adresse résidentielle des sujets constitue un risque de biais pour les 2 publications.

Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet (absence d'association) pour la mortalité toutes causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4) et les infections respiratoires et ORL de l'enfant (Fuertes *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec des indications d'effets similaires pour deux événements sanitaires, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**

#### 2.3.1.4.3.2.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 19 publications examinant la relation entre exposition à court terme au sulfate et la santé cardiovasculaire (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Chen *et al.* 2016, S. Y. Kim *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lin *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Ueda *et al.* 2016, Wilson 2015, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016). Au total, 11 types d'évènements sanitaires ont été traités, dont 5 considérés sévères : la mortalité et hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et événements coronariens, l'insuffisance et la congestion cardiaque, et les AVC.



Deux publications fournissent une indication d'effet « modérée » du sulfate sur les infarctus et événements coronariens (S. Y. Kim *et al.* 2015, Sarnat *et al.* 2015). L'une présentait des associations significatives pour un lag isolé et pas de modèles multi-polluants (S. Y. Kim *et al.* 2015) ; la seconde ne montrait pas d'association (Sarnat *et al.* 2015). Soutenant le résultat précédent, l'indication d'effet sur la mortalité par AVC est « faible » d'après les résultats rapportés dans une publication n'évaluant pas de modèles multi-polluants (ce qui constitue un risque de biais) (Lin *et al.* 2015).

L'indication d'effet est « modérée » pour un marqueur d'inflammation systémique, le fibrinogène, selon une publication européenne ne présentant pas de risque de biais ou d'invalidité externe (Strak *et al.* 2013). Les autres marqueurs étudiés (CRP et compte des globules blancs) n'étaient pas associés au sulfate (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013). Les données fournissent également une indication « modérée » d'effet sur l'altération de la pression artérielle (Chen *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Wu *et al.* 2013), bien que deux publications présentent un risque de biais ou d'invalidité externe – échantillons réduits ou peu représentatifs de la population générale (Chen *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015b).

Les données fournissent une indication d'effet « inadéquate » pour la mortalité toutes causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Ueda *et al.* 2016, Wilson 2015). En effet, seules 3 de ces publications ont observé des associations (Li *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Wilson 2015) et certaines d'entre elles présentent un risque de biais : moniteur unique avec beaucoup de données manquantes (Lin *et al.* 2016) et interprétation des résultats rendue difficile à cause de l'orientation méthodologique de l'analyse (Wilson 2015). L'indication d'effet est « inadéquate » pour les effets du sulfate sur les autres événements sanitaires étudiés, car aucune association cohérente n'a été observée pour : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015), l'insuffisance et la congestion cardiaque (Sarnat *et al.* 2015), l'altération du rythme cardiaque et de la fonction vasculaire (Chen *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Sarnat *et al.* 2015), et l'altération de la coagulation et du stress oxydant systémique (Strak *et al.* 2013, Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour de multiples événements, sévères et infracliniques, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 11 publications examinant la relation entre exposition à long terme au sulfate et la santé cardiovasculaire (Bilenko *et al.* 2015, Crouse *et al.* 2016, Hampel *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Sun *et al.* 2013, Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 MESA, 2013 WHIOS, Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Au total, 6 types d'événements sanitaires ont été traités, dont 3 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et événements coronariens, et les AVC.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur les infarctus et événements coronariens (incidence et hospitalisations) d'après 4 publications (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 WHIOS, Wolf *et al.* 2015). Des associations positives ont été observées dans toutes les études, avec notamment des effets forts (rapports de risque entre 1,05 et 1,08) dans deux publications (Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 WHIOS), mais l'absence de modèles multi-polluants est à noter (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Ce résultat est soutenu par l'indication d'effet « faible » obtenue pour la mortalité toutes causes cardiovasculaires (Crouse *et al.* 2016, Vedal *et al.* 2013 WHIOS, Wang *et al.* 2014) et les AVC (Vedal *et al.* 2013 WHIOS). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ce groupe de publications.



L'indication d'effet est « faible » pour l'altération de la pression artérielle chez l'enfant, évènement considéré non sévère de la santé cardiovasculaire, d'après les données d'une cohorte aux Pays Bas (Bilenko *et al.* 2015). La magnitude des associations observées était similaire à celle des PM<sub>2,5</sub> et persistait après ajustement sur la masse totale des particules. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition à l'adresse résidentielle.

Les données fournissent une indication d'effet « inadéquate » (absence d'association) pour les autres évènements sanitaires, tous infracliniques : marqueurs de d'inflammation systémique (Hampel *et al.* 2015) et d'athérosclérose (S. Y. Kim *et al.* 2014, Sun *et al.* 2013, Vedal *et al.* 2013 MESA).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour plusieurs évènements sévères, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.4.3.2.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 7 publications examinant la relation entre exposition à court terme au sulfate et la mortalité toutes causes (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Krall *et al.* 2013, Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015, Ueda *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « faible » d'effet. Quatre publications, toutes non européennes, observaient des associations positives (Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015, Ueda *et al.* 2016), bien qu'elles ne persistaient pas toujours après ajustement sur la masse totale des particules (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3) ou qu'un tel ajustement n'ait pas été réalisé (Li *et al.* 2015, Liu et Zhang 2015). Seule l'association rapportée par Ueda *et al.* (2016) était robuste à l'ajustement sur d'autres composés, notamment carbone élémentaire et carbone organique. Les autres publications n'observaient pas d'association (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Krall *et al.* 2013).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité de plusieurs publications montrant des associations amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 4 publications examinant les associations entre exposition à long terme au sulfate et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015, Crouse *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4) et l'espérance de vie (Dominici *et al.* 2015), tous deux considérés évènements sanitaires sévères.

Ces données fournissent une indication « modérée » d'effet sur la mortalité toutes causes. Cette indication se base sur 3 publications incluant de larges échantillons et présentant des associations fortes (Beelen *et al.* 2015, Crouse *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), souvent robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules (Beelen *et al.* 2015, Crouse *et al.* 2016). Des risques de biais ou d'invalidité externe ont été mis en évidence en lien avec l'absence de modèles multi-polluants (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), l'estimation de l'exposition au niveau écologique (région) (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), la performance limitée des modèles d'estimation de l'exposition (Beelen *et al.* 2015), et l'interprétation difficile des résultats due à l'orientation méthodologique de l'analyse (Crouse *et al.* 2016). Les données d'une publication fournissent une indication également « modérée » d'effet du sulfate sur la diminution de l'espérance de vie, soutenant ainsi les résultats précédents, sans risque majeur de biais ou d'invalidité externe (Dominici *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des associations cohérentes dans plusieurs publications, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.4.3.2.1.4 Hospitalisations toutes causes

##### *Effets à court terme*

Une seule publication a examiné la relation entre exposition à court terme au sulfate et les hospitalisations toutes causes (Qiao *et al.* 2014).

Cette publication fournit une indication « faible » d'effet grâce à une association significative entre les niveaux quotidiens de sulfate et les visites aux urgences le jour même à Shanghai. Cette association ne persistait pas après ajustement sur la masse totale des particules. Il est à noter que les concentrations de particules mesurées dans cette publication sont très élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière ( $\pm$ déviatoin standard) des  $PM_{2,5}$  :  $54,9 \pm 37,0 \mu g/m^3$ ).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une unique publication avec des résultats non robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur les hospitalisations toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme au sulfate des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.4.3.2.1.5 Santé neurologique

Il n'a pas été recensé de publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au sulfate des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

#### 2.3.1.4.3.2.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre exposition à long terme au sulfate et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016, Pereira *et al.* 2014). Au total, 3 types d'évènements ont été traités, dont 2 considérés sévères : le risque de naissance prématurée et la diminution du poids de naissance.

L'indication d'effet est « modérée » pour le faible poids de naissance d'après les associations rapportées dans deux publications (Basu *et al.* 2014, Pedersen *et al.* 2016). Les effets sont forts et observés dans de larges populations : une analyse poolée de plusieurs cohortes de naissance européennes (Pedersen *et al.* 2016) et une cohorte recrutée sur registre dans toute la Californie (Basu *et al.* 2014). De plus, les associations étaient robustes à l'ajustement sur la masse totale des  $PM_{2,5}$  et sur d'autres composés particuliers dans l'analyse de Pedersen *et al.* (2016). Des risques de biais ont été mis en évidence dans la publication de Basu *et al.* (2014) : estimation de l'exposition à l'échelle du comté, absence de variables de confusion importantes en raison du design écologique (consommation de tabac et d'alcool de la mère pendant la grossesse), et absence de modèle multi-polluants. La troisième publication rapportait une association nulle (Ebisu, Belanger, et Bell 2014).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur la diminution de la circonférence crânienne, évènement infraclinique de la santé périnatale (Pedersen *et al.* 2016). L'association entre le sulfate et la circonférence crânienne était forte, d'amplitude supérieure à celle des  $PM_{2,5}$ , et robuste à l'ajustement sur la masse totale et sur d'autres composés particuliers.

Seule une indication « inadéquate » d'effet a été retenue pour le risque de naissance prématurée car l'association n'était que suggérée pour une exposition pendant le premier trimestre de grossesse (Pereira *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant des associations fortes et robustes observées sur de larges échantillons, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.4.3.2.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme au sulfate et les cancers broncho-pulmonaires, traitant 2 événements sanitaires sévères : l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et la mortalité associée à ce type de cancer (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Ces publications fournissent une indication « faible » d'effet. Elles observent toutes deux des effets positifs et forts dans de larges échantillons de la population générale. Dans la méta analyse de Raaschou-Nielsen *et al.* (2016), l'amplitude de l'association persistait après ajustement sur la masse totale des PM<sub>2,5</sub>, mais la significativité statistique n'était atteinte que dans le sous-groupe des participants n'ayant pas déménagé pendant la durée du suivi. Des risques de biais ont été mis en évidence en lien avec la performance limitée du modèle d'estimation de l'exposition dans certaines villes (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) ainsi qu'avec l'absence de modèles multi-polluants, le nombre de mesures manquantes, et l'estimation de l'exposition à l'échelle de la région (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur le cancer du poumon.**

#### 2.3.1.4.3.2.1.8 Cancers (autres)

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre exposition à court terme au sulfate et les cancers, plus particulièrement la mortalité par cancers (S. Y. Kim *et al.* 2015). Aucune association n'était observée dans cette série temporelle nord-américaine, fournissant ainsi une indication d'effet « inadéquate » pour cet événement.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant pas d'associations, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur les cancers.**

##### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme au sulfate des particules de l'air ambiant et des événements sanitaires liés aux cancers, autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.4.3.2.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme au sulfate des particules de l'air ambiant et le diabète ou autres troubles du métabolisme.

### Effets à long terme

Il a été recensé une publication examinant la relation entre exposition à long terme au sulfate et un évènement sanitaire lié au diabète et aux troubles du métabolisme : la mortalité cardio-métabolique (Crouse *et al.* 2016).

L'indication d'effet est « faible » d'après l'association significative rapportée par les auteurs, de même amplitude que celle des PM<sub>2,5</sub>, et robuste après ajustement sur la masse totale (Crouse *et al.* 2016). Cette publication présente un risque de biais, en lien avec l'estimation de l'exposition à long terme à l'échelle du code postal, et un risque d'invalidité externe : indicateur sanitaire peu spécifique au diabète (incluant les décès liés au diabète ainsi qu'à des causes cardiovasculaires) et interprétation des résultats difficile à cause de l'orientation méthodologique de l'analyse.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur une unique publication présentant un risque de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du sulfate des particules de l'air ambiant sur le diabète et les troubles du métabolisme.**

## 2.3.1.4.3.2.2 Études expérimentales sur animal

### 2.3.1.4.3.2.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé sept études d'exposition unique, une étude d'exposition subaiguë et une étude d'exposition subchronique. Suite à la réalisation de leur étude d'exposition unique, Snow *et al.* (2014) n'ont pas pu conclure quant à l'effet de l'exposition aux sulfates sur les concentrations en protéines ou les activités de certaines enzymes du LBA (Snow *et al.* 2014). Les autres études d'exposition unique montrent un effet sur la cellularité du LBA (Y. H. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Pardo *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014). Toutefois, dans leurs études d'exposition de rongeurs par inhalation 6 h/jour pendant 1 semaine ou 6 mois à des aérosols issus de différentes sources de combustion (échappements de moteur Diesel : de 44 à 996 µg/m<sup>3</sup>, échappements de moteur essence : de 7 à 61 µg/m<sup>3</sup>, combustion de biomasse : de 41 à 1041 µg/m<sup>3</sup> et combustion de charbon : de 117 à 1015 µg/m<sup>3</sup>), Mauderly et Seilkop (2014c) n'ont pas observé d'effet des sulfates sur les enzymes du LBA.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du sulfate des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

### 2.3.1.4.3.2.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé deux études d'exposition subchronique et deux études d'exposition unique, ces deux dernières ne fournissant qu'une indication « inadéquat ». En effet, les études d'exposition unique n'ont pas montré d'effet sur les marqueurs de stress oxydant systémique ni sur les marqueurs de coagulation (Ma *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014).

Concernant les deux études (sub)chroniques, Vedal *et al.* (2013) ont exposé des souris mâles, hypercholestérolémiques (souche ApoE<sup>-/-</sup>) 6 h/jour, 7 jours/semaine pendant 50 jours à un mélange d'émissions issues de moteurs Diesel et essence, avec ou sans la fraction particulaire (particules : 0 à 300 µg/m<sup>3</sup> ; NO<sub>x</sub> : 0 à 30 ppm ; CO : 0 à 100 ppm ; composés organiques volatils non méthaniques : 0 à 15 ppm) (Vedal *et al.* 2013). Mauderly et Seilkop (2014c) ont exposés des rongeurs mâles et femelles 6 h/jour pendant 1 semaine ou 6 mois à des aérosols issus de différentes sources de combustion (échappement de moteur Diesel : 44 à 996 µg/m<sup>3</sup>, échappement de moteur Essence : 7 à 61 µg/m<sup>3</sup>, combustion de biomasse : 41 à 1041 µg/m<sup>3</sup>, et de combustion de charbon : 117 à 1015 µg/m<sup>3</sup>) (Mauderly et Seilkop 2014c).

Mauderly et Seilkop (2014c) confirment les précédentes conclusions de REVIHAAP en ne montrant pas d'effet des sulfates sur l'hématocrite et sur les concentrations en hémoglobine ni sur les marqueurs de coagulation, ni sur le stress oxydant systémique (Mauderly et Seilkop 2014c).

Par contre, Vedal *et al.* (2013) rapportent un effet des sulfates sur l'apparition d'un stress oxydant systémique et des marqueurs de lésions athérosclérotiques (Vedal *et al.* 2013). En effet, les sulfates faisaient partie des premiers prédicteurs sur les concentrations en TBARS<sup>1</sup>, en MOMA-2<sup>2</sup> et sur la surface de la plaque d'athérome. Ces données fournissent un niveau d'indication « modéré » d'effet cardiovasculaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'une étude montrant un effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « faible » d'effets du sulfate des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.4.3.3 Nitrate (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/N)

#### 2.3.1.4.3.3.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.4.3.3.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 9 publications examinant la relation entre exposition à court terme au nitrate et la santé respiratoire (Basagana *et al.* 2015, Chen *et al.* 2015, Jones *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016). Au total, 6 types d'évènements sanitaires ont été traités, dont 5 considérés sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, les hospitalisations toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements, les infections respiratoires et ORL, et les BPCO et bronchites chroniques.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet pour l'unique évènement infraclinique considéré, l'altération du FeNO (Chen *et al.* 2015). Cette étude de panel incluait des patients atteints de BPCO vivant dans la banlieue de Shanghai. L'association rapportée entre FeNO et NO<sub>3</sub><sup>-</sup> le jour précédent était significative et persistait après ajustement sur la masse totale des particules. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Les indications d'effets sont « inadéquates » pour les 5 évènements sévères étudiés : la mortalité toutes causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016), les hospitalisations toutes causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, Jones *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015), les visites aux urgences pour causes spécifiques (asthme, infections respiratoires, bronchopneumopathie chronique obstructive) (Sarnat *et al.* 2015). La majorité des publications ne montraient pas d'association ou ne faisaient que les suggérer (faible amplitude, pas de significativité statistique).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur un unique évènement infraclinique étudié dans une unique publication, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme du nitrate des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme au nitrate des particules de l'air ambiant et la santé respiratoire.

<sup>1</sup> TBARS : substances réagissant avec l'acide Thio barbiturique (marqueur de peroxydation lipidique)

<sup>2</sup> MOMA-2 : marqueur sélectif de monocyte-macrophage (marqueur d'une infiltration de monocyte-macrophage détectable dans les lésions athérosclérotiques)



### 2.3.1.4.3.3.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 14 publications examinant la relation entre exposition à court terme au nitrate et la santé cardiovasculaire (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lin *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Ueda *et al.* 2016, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016). Au total, 10 types d'évènements sanitaires ont été traités, dont 5 considérés sévères : la mortalité toutes causes, les hospitalisations toutes causes, les infarctus et évènements coronariens, l'insuffisance et la congestion cardiaque, et les AVC.

Les données fournissent une indication « forte » d'effet sur les hospitalisations pour causes cardiovasculaires, sans risque majeur de biais ou d'invalidité externe mis en évidence (Basagana *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015). Trois de ces publications observent une association (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014), bien qu'elle ne persiste que dans deux d'entre elles en modèles multi-polluants (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014). Ce résultat est soutenu par l'indication d'effet « modérée » obtenue pour un autre type d'évènement sévère, les infarctus et les évènements coronariens ; mais la présence de risque de biais (absence de modèle multi-polluants) est à noter (S. Y. Kim *et al.* 2015, Sarnat *et al.* 2015). L'indication d'effet est « faible » pour les AVC, avec là encore l'absence de modèles multi-polluants (Lin *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet pour 3 évènements infracliniques : modification de la pression artérielle (Wu *et al.* 2013) et altération de certains marqueurs de l'inflammation systémique (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013) et de stress oxydant systémique (Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Les indications d'effets pour les autres évènements sanitaires sont « inadéquates » : mortalité toutes causes cardiovasculaire (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Ueda *et al.* 2016), insuffisance et congestion cardiaque (Sarnat *et al.* 2015), altération du rythme cardiaque (Sarnat *et al.* 2015), et modification de marqueurs de la coagulation (Strak *et al.* 2013). Globalement, toutes les associations observées étaient faibles et non significatives.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour de multiples évènements, sévères et infracliniques, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du nitrate des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre exposition à long terme au nitrate et un évènement sanitaire sévère de la santé cardiovasculaire : la mortalité toutes causes cardiovasculaires (Crouse *et al.* 2016).

Cette publication fournit une indication « inadéquate » d'effet. Bien que les auteurs observent une association positive en modèle simple, elle ne persiste pas après ajustement sur la masse totale des particules (selon les deux méthodes considérées). L'analyse présente un risque d'invalidité externe liée à l'orientation méthodologique de l'analyse, qui rend les résultats difficilement interprétables.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du nitrate des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.4.3.3.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 7 publications examinant la relation entre exposition à court terme au nitrate et la mortalité toutes causes (Basagana *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2015, Krall *et al.* 2013, Li *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015, Ueda *et al.* 2016).

Trois publications non européennes observent des associations positives et significatives (Li *et al.* 2015, Liu et Zhang 2015, Ueda *et al.* 2016), fournissant ainsi une indication « faible » d'effet. L'absence de modèles multi-polluants introduit un risque de biais. Les autres publications, et notamment les deux larges études de Basagaña *et al.* (2015) et de Lippmann *et al.* (2013 NPACT3), n'observent aucune association.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur des publications présentant un risque de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du nitrate des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme au nitrate et 2 événements sanitaires sévères liés à la mortalité : la mortalité toutes causes et (Y. Chung *et al.* 2015, Crouse *et al.* 2016) et la diminution de l'espérance de vie (Dominici *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur la mortalité toutes causes. Cette indication est largement basée sur une seule publication américaine incluant une large population de personnes âgées et observant des associations robustes à l'ajustement sur la masse totale (Y. Chung *et al.* 2015). La seconde publication observe une association positive en modèle simple (non robuste en modèle multi-polluants), soutenant le résultat précédent, mais présente également un risque d'invalidité externe (interprétation des résultats rendue difficile par l'orientation méthodologique de l'analyse) (Crouse *et al.* 2016). L'indication d'effet est « inadéquate » pour la diminution de l'espérance de vie car aucune association n'a été observée (Dominici *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et l'indication d'effet obtenue d'après une unique publication sans risque de biais ou d'invalidité externe, soutenue par le résultat positif d'une autre publication, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du nitrate dans l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

### 2.3.1.4.3.3.1.4 Hospitalisations toutes causes

#### *Effets à court terme*

Une publication a examiné la relation entre exposition à court terme au nitrate et les hospitalisations toutes causes (Qiao *et al.* 2014).

Les données fournissent une indication d'effet « modérée » grâce à l'association positive significative rapportée par les auteurs entre niveaux journaliers de nitrate à Shanghai et les hospitalisations toutes causes le jour même. L'association était robuste à l'ajustement sur la masse totale des particules, selon les deux méthodes utilisées. L'analyse ne présentait pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. Il est à noter que les concentrations de particules utilisées dans cette publication sont très élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière ( $\pm$ déviatoin standard) des PM<sub>2,5</sub> : 54,9 $\pm$ 37,0  $\mu$ g/m<sup>3</sup>).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, n'incluant qu'une seule publication mais montrant des résultats robustes, sans risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme du nitrate dans l'air ambiant sur les hospitalisations toutes causes. Cette indication se base sur des études avec des concentrations ambiantes de particules élevées par rapport à celles communément observées en France.**



### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme au nitrate des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.4.3.3.1.5 Santé neurologique

### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme au nitrate des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre exposition à long terme au nitrate et un évènement sanitaire sévère lié à la santé neurologique : les performances cognitives chez l'enfant (Basagana *et al.* 2016). Les données fournissent une indication d'effet « inadéquate » car aucune association n'a été observée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant pas d'associations, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du nitrate dans les particules de l'air ambiant sur la santé neurologique.**

#### 2.3.1.4.3.3.1.6 Santé périnatale

### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications nord-américaines examinant la relation entre exposition à long terme au nitrate et un évènement sanitaire sévère lié à la santé périnatale : la diminution du poids de naissance (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet de l'exposition pendant la grossesse sur la diminution du poids de naissance, avec des associations significatives rapportées dans les deux publications. Dans Ebisu, Belanger, et Belle (2014), les résultats sont robustes à l'ajustement sur d'autres composés, un risque accru de faible poids de naissance (<2 500 g) a également été rapporté, et aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. A l'inverse, Basu *et al.* (2014) n'examinent pas de modèles multi-polluants malgré les associations positives et significatives observées pour le poids de naissance en continu, ce qui constitue un risque de biais. D'autres risques de biais ont été mis en évidence pour cette analyse : estimation de l'exposition à l'échelle du comté et absence de variables de confusion importantes en raison du design écologique (consommation de tabac et d'alcool de la mère pendant la grossesse).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet largement basée sur une publication sans risque de biais, soutenue par les associations rapportées dans une autre publication, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du nitrate des particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.4.3.3.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au nitrate des particules de l'air ambiant et les cancers broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.4.3.3.1.8 Cancers (autres)

### *Effets à court terme*

Une publication a examiné la relation entre exposition à court terme au nitrate et un évènement sanitaire considéré sévère lié aux cancers : la mortalité pour cause de cancer (S. Y. Kim *et al.* 2015).

Cette publication nord-américaine fournit une indication « inadéquate » d'effet. Bien qu'une association significative ait été observée entre les niveaux journaliers de nitrate et la mortalité pour cause de cancer, elle était de très faible amplitude (risque relatif à 1,01) et non robuste à l'ajustement sur la masse totale des particules. Cette publication présente un risque de biais lié à son design atypique qui associe une exposition à court terme (journalière) avec les décès par cancers, impliquant généralement un long temps de latence (plusieurs années).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du nitrate des particules de l'air ambiant sur les cancers.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme au nitrate des particules de l'air ambiant et des événements sanitaires liés aux cancers, autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.4.3.3.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme au nitrate des particules de l'air ambiant et le diabète ou autres troubles du métabolisme.

##### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre exposition à long terme au nitrate et un événement sanitaire sévère lié au diabète et aux troubles du métabolisme : la mortalité cardio-métabolique (Crouse *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet car l'association observée dans le modèle simple n'était pas robuste à l'ajustement sur la masse totale des particules. Cette publication présente un risque d'invalidité externe en lien avec l'orientation méthodologique de l'analyse (rendant l'interprétation des résultats difficile) et l'indicateur sanitaire peu spécifique au diabète (incluant les décès liés au diabète ainsi qu'à des causes cardiovasculaires).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec une seule publication présentant une association non robuste et un risque d'invalidité externe, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du nitrate des particules de l'air ambiant sur le diabète et les troubles du métabolisme.**

#### 2.3.1.4.3.3.2 **Études expérimentales sur animal**

##### 2.3.1.4.3.3.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition unique, une étude d'exposition subaiguë et une étude d'exposition subchronique. Ma *et al.* (2015), après une exposition unique de rats Wistar, mâles et femelles, à une suspension de particules fines (PM<sub>2.5</sub>) par instillation intratrachéale et à des gaz (SO<sub>2</sub> : 15 mg/m<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub> : 12 mg/m<sup>3</sup>, et CO : 400 mg/m<sup>3</sup>, 4 h/jour), n'ont pas pu conclure quant à l'existence d'un effet sur les activités d'enzymes antioxydantes dans le lavage broncho-alvéolaire (Ma *et al.* 2015). Dans leurs études subaiguë et subchronique, Mauderly et Seilkop (2014c), après exposition des rongeurs 6 h/jour pendant 1 semaine ou 6 mois à des aérosols issus de différentes sources de combustion (échappement de moteur Diesel : 44 à 996 µg/m<sup>3</sup>, échappement de moteur Essence : 7 à 61 µg/m<sup>3</sup>, combustion de biomasse : 41 à 1041 µg/m<sup>3</sup>, et de combustion de charbon : 117 à 1015 µg/m<sup>3</sup>) n'ont pas observé d'effet sur les enzymes du lavage broncho-alvéolaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement de deux études d'une même équipe ne montrant pas d'effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du nitrate des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.4.3.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition unique, une étude d'exposition subaiguë et deux études d'exposition subchronique. Ma *et al.* (2015), après une exposition unique de rats Wistar, mâles et femelles, à une suspension de particules fines (PM<sub>2,5</sub>) par instillation intratrachéale et à des gaz (SO<sub>2</sub> : 15 mg/m<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub> : 12 mg/m<sup>3</sup>, et CO : 400 mg/m<sup>3</sup> 4 h /jour), n'ont pas pu conclure sur l'induction d'un stress oxydant systémique par NO<sub>3</sub><sup>-</sup> ce qui a amené à conclure à un niveau d'indication « inadéquat » d'effet cardiovasculaire (Ma *et al.* 2015). Mauderly et Seilkop (2014c) ont exposé des rongeurs mâles et femelles 6 h/jour pendant 1 semaine ou 6 mois à des aérosols issus de différentes sources de combustion (échappements de moteur Diesel : de 44 à 996 µg/m<sup>3</sup>, échappements de moteur essence : de 7 à 61 µg/m<sup>3</sup>, combustion de biomasse : de 41 à 1041 µg/m<sup>3</sup> et combustion de charbon : de 117 à 1015 µg/m<sup>3</sup>) (Mauderly et Seilkop 2014c). L'étude d'exposition sur 1 semaine a montré un effet de l'exposition au NO<sub>3</sub><sup>-</sup> contenu dans des échappements du moteur essence sur le nombre d'hématies et sur les concentrations en hémoglobine. Ces données fournissent une indication « modérée » d'effet cardiovasculaire. Dans l'étude d'exposition sur 6 mois de Mauderly et Seilkop (2014c) réalisée selon le même protocole, le NO<sub>3</sub><sup>-</sup> n'apparaissait pas dans les premiers prédicteurs d'effet (6<sup>ème</sup> prédicteur) sur les concentrations en hémoglobine. Vedal *et al.* (2013) ont exposé des souris mâles, hypercholestérolémiques (souche ApoE<sup>-/-</sup>) 6 h/jour, 7 jours/semaine pendant 50 jours à un mélange d'émissions issues de moteur Diesel et de moteur essence, avec ou sans la fraction particulaire (particules : 0 à 300 µg/m<sup>3</sup> ; NO<sub>x</sub> : 0 à 30 ppm ; CO : 0 à 100 ppm ; composés organiques volatils non méthaniques : 0 à 15 ppm). Ces auteurs rapportent que NO<sub>3</sub><sup>-</sup> faisait partie des premiers prédicteurs sur les concentrations en MOMA-2<sup>1</sup>, en MMP<sup>2</sup> et sur la surface de plaque d'athérome, les résultats étant plus mitigés sur la concentration en TBARS<sup>3</sup>. Les données de l'étude subchronique de Vedal *et al.* (2013) fournissent un niveau d'indication « faible » d'effet de l'exposition au NO<sub>3</sub><sup>-</sup> sur l'induction de lésions athérosclérotiques.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la faible sévérité des deux seuls paramètres mesurés montrant un effet (Mauderly et Seilkop 2014c) amènent à conclure à une indication « faible » d'effets du nitrate des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.4.3.4 Ammonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

##### 2.3.1.4.3.4.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.4.3.4.1.1 Santé respiratoire

*Effets à court terme*

---

<sup>1</sup> MOMA-2 : marqueur sélectif de monocyte-macrophage (marqueur d'une infiltration de monocyte-macrophage détectable dans les lésions athérosclérotiques)

<sup>2</sup> MMP : métalloprotéases matricielles dont l'expression augmente lors des processus de remodelage tissulaire (ex : angiogenèse, réparation tissulaire), elles sont notamment impliquées dans les maladies cardiovasculaires (athérosclérose)

<sup>3</sup> TBARS : substances réagissant avec l'acide Thio barbiturique (marqueur de peroxydation lipidique)

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme à l'ammonium et la santé respiratoire (Chen *et al.* 2015, Jones *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Pun *et al.* 2014, Ueda *et al.* 2016). Au total, 3 types d'évènements ont été considérés, dont 2 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires et les hospitalisations toutes causes respiratoires.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur l'augmentation de la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO), un marqueur infraclinique d'inflammation des voies respiratoires (Chen *et al.* 2015). Cette étude de panel (de 6 visites) inclut 28 patients retraités atteints de BPCO peu sévère vivant à Shanghai. Une association positive significative a été rapportée entre le FeNO et l'exposition à l'ammonium le jour précédent, association persistante dans le modèle ajusté sur la masse totale de PM<sub>2,5</sub> (selon la méthode des résidus).

Les données fournissent des indications « inadéquates » d'effets sur les 2 évènements sévères étudiés : la mortalité de causes respiratoires (Li *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016) et les hospitalisations de causes respiratoires (Jones *et al.* 2015, Li *et al.* 2015, Pun *et al.* 2014). Bien que des associations aient été observées, la forte corrélation entre NH<sub>4</sub><sup>+</sup> et SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> était suspectée d'en être le déterminant (Jones *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule publication montrant une indication d'effet pour un uniquement marqueur infraclinique amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme de l'ammonium dans les particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme à l'ammonium des particules de l'air ambiant et la santé respiratoire.

#### 2.3.1.4.3.4.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 5 publications non européennes examinant la relation entre l'exposition à court terme l'ammonium et la santé cardiovasculaire (Li *et al.* 2015, Lin *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Pun *et al.* 2014, Ueda *et al.* 2016). Au total, 3 types d'évènement sanitaire ont été étudiés, tous considérés sévères : la mortalité de causes cardiovasculaires, les hospitalisations de causes cardiovasculaires, et les AVC.

Une étude de série temporelle chez 5,5 millions de résidents à Guangzhou en Chine fournit une indication « faible » d'effets sur la mortalité par AVC (Lin *et al.* 2015). La publication rapporte des associations statistiquement significatives et robustes à l'ajustement sur SO<sub>2</sub> et NO<sub>2</sub>. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec l'absence d'ajustement sur les PM<sub>2,5</sub> totales et aux données manquantes d'exposition (seulement 4 mois dans l'année disponibles). Il est à noter que les concentrations de particules mesurées dans cette publication sont très élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière (±déviation standard) des PM<sub>2,5</sub> : 41,4±23,4 µg/m<sup>3</sup>).

Les données fournissent des indications « inadéquates » d'effets sur la mortalité de causes cardiovasculaires (Li *et al.* 2015, Lin *et al.* 2016, Ueda *et al.* 2016) et les hospitalisations de causes cardiovasculaires (Li *et al.* 2015, Pun *et al.* 2014). Bien que des augmentations statistiquement significatives et d'amplitude proche de celles des PM<sub>2,5</sub> aient été observées (Lin *et al.* 2016, Ueda *et al.* 2016), des risques de biais ont été mis en évidence (pas de modèles multi-polluants, données manquantes d'exposition, méthodes peu claires, ou variables d'ajustement manquantes) et ces résultats contrastaient avec d'autres (Li *et al.* 2015). Pour les hospitalisations de causes cardiovasculaires, seules des associations faibles ou nulles étaient rapportées (Li *et al.* 2015, Pun *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur une publication rapportant une association robuste, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme de l'ammonium dans les particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire. Cette indication se base sur des études avec des concentrations ambiantes de particules élevées par rapport à celles communément observées en France.**

#### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre l'exposition à long terme à l'ammonium des particules de l'air ambiant et la santé cardiovasculaire, traitant un évènement sanitaire considéré sévère : la mortalité toutes causes cardiovasculaires (Crouse *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets sur la mortalité de causes cardiovasculaires (Crouse *et al.* 2016). Dans cette cohorte prospective canadienne, une association statistiquement significative, d'amplitude similaire à celle de la masse totale des particules, était observée dans le modèle mono-polluant. Cependant, elle ne persistait pas dans les modèles multi-polluants. De plus, l'analyse présente un risque d'invalidité externe liée à l'orientation méthodologique de l'analyse (rendant l'interprétation des résultats difficile).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une seule publication présentant un risque d'invalidité externe, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme de l'ammonium des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.4.3.4.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 4 publications non européennes examinant la relation entre l'exposition à court terme à l'ammonium des particules de l'air ambiant et la mortalité toutes causes (Krall *et al.* 2013, Li *et al.* 2015, Liu et Zhang 2015, Ueda *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « faible » d'effets de l'exposition au  $\text{NH}_4^+$  sur la mortalité toutes causes. Cette indication s'appuie principalement sur les résultats rapportés dans une unique publication, une étude de séries temporelles à Nagoya au Japon (Ueda *et al.* 2016). Les auteurs rapportent une association positive, significative, et d'amplitude robuste après ajustement sur les oxydants photochimiques, le  $\text{NO}_2$  et la masse des  $\text{PM}_{2,5}$ . La forte corrélation entre  $\text{NH}_4^+$  et  $\text{SO}_4^{2-}$  était néanmoins suspectée d'être un déterminant de ces associations. Des risques de biais ont été mis en évidence : données d'exposition manquantes, moyenne journalière calculée sur 9-21h, méthode peu détaillée et absence de variables de confusion considérées importantes (Ueda *et al.* 2016). Une autre publication montre également une association positive significative ; l'absence de modèles multi-polluant constitue un risque de biais dans cette étude nord-américaine (Liu et Zhang 2015). A l'inverse, certains auteurs ont rapporté des associations négatives et significatives à Pékin (Li *et al.* 2015) ou une absence d'association aux États Unis (Krall *et al.* 2013).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet d'après deux études avec des risques de biais, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme de l'ammonium des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication nord-américaine examinant la relation entre l'exposition à long terme à l'ammonium et la mortalité toutes causes (Crouse *et al.* 2016) et une autre publication nord-américaine examinant la relation avec l'espérance de vie (Dominici *et al.* 2015), tous deux évènements sanitaires considérés sévères.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets de l'exposition à long terme au  $\text{NH}_4^+$  sur la mortalité toutes causes (Crouse *et al.* 2016). Cette indication se base sur une seule publication rapportant des associations positives, significatives et robustes dans les modèles multi-

polluants. Cette étude de cohorte prospective en population générale au Canada, incluant une très large population, présente un risque d'invalidité externe liée à l'orientation méthodologique de l'analyse, rendant difficile l'interprétation des résultats.

L'indication d'effet est également « modérée » pour la diminution de l'espérance de vie (Dominici *et al.* 2015). Les auteurs rapportent une association entre le  $\text{NH}_4^+$  et la diminution de l'espérance de vie, y compris dans le modèle multi-polluants, mais uniquement dans les comtés non urbains (aux États Unis). Des risques de biais ont été mis en évidence du fait de la caractérisation écologique de l'exposition (moyenne annuelle de la concentration en ammonium sur chaque comté) se limitant à la différence entre la concentration moyenne annuelle mesurée sur deux années (2007 vs. 2002).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité de deux études montrant des effets, mais présentant des risques de biais, amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme de l'ammonium des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.4.3.4.1.4 Hospitalisations toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme à l'ammonium et les hospitalisations toutes causes (Qiao *et al.* 2014).

Les données fournissent une indication « faible » d'effets du  $\text{NH}_4^+$  sur les hospitalisations toutes causes (Qiao *et al.* 2014). Cette étude de séries temporelles à Shanghai montre des associations positives et significatives entre les niveaux journaliers d'ammonium et le nombre de visites aux urgences le jour même. Un risque de biais a été mis en évidence car les associations n'étaient pas robustes à l'ajustement sur la masse totale des  $\text{PM}_{2,5}$  (selon les deux méthodes considérées : ajustement simple et méthode des résidus). Il est à noter que les concentrations de particules utilisées dans cette publication sont très élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière ( $\pm$ déviatoin standard) des  $\text{PM}_{2,5}$  :  $54,9 \pm 37,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, n'incluant qu'une unique publication montrant des effets non robustes et présentant des risques de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme de l'ammonium des particules de l'air ambiant sur les hospitalisations toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il n'a pas été recensé de publications examinant la relation entre exposition à long terme au à l'ammonium des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.4.3.4.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à l'ammonium des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

#### 2.3.1.4.3.4.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications nord-américaines examinant la relation entre l'exposition à long terme à l'ammonium des particules de l'air ambiant et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014) traitant un type d'évènement sanitaire considéré sévère : le faible poids de naissance.

Les données d'une publication fournissent une indication « faible » d'effets du  $\text{NH}_4^+$  sur le faible poids de naissance (Basu *et al.* 2014). Les auteurs montrent une association significative entre



l'exposition gestationnelle au  $\text{NH}_4^+$  et le faible poids de naissance (<2,5 kg) ainsi que la diminution du poids de naissance (en continu). L'association avec le faible poids de naissance n'était pas robuste à l'ajustement sur le statut socio-économique de la commune de résidence. Cette étude de cohorte rétrospective fondée sur des registres de naissances dans 8 comtés de Californie présente des risques de biais : estimation de l'exposition à l'échelle du comté, absence de prise en compte du statut tabagique et de la consommation d'alcool de la mère dans les modèles (en raison du design écologique), et absence de modèle multi-polluants. La deuxième publication de ce groupe, pour laquelle aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence, ne montrait pas d'association avec le faible poids de naissance (Ebisu, Belanger, et Bell 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule publication montrant des effets mais présentant des risques de biais amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme de l'ammonium des particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.4.3.4.1.7 Cancer broncho-pulmonaires et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme à l'ammonium des particules de l'air ambiant et des événements sanitaires liés aux cancers.

#### 2.3.1.4.3.4.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme à l'ammonium des particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication canadienne examinant la relation entre l'exposition à long terme à l'ammonium et la mortalité cardio-métabolique (Crouse *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet. En effet, les auteurs rapportent une association positive significative qui n'est pas robuste dans les modèles multi-polluants. Des risques d'invalidité externe ont également été mis en évidence en lien avec l'indicateur d'effet sanitaire peu spécifique au diabète (incluant les décès liés au diabète et ceux liés à des causes cardiovasculaires) et l'interprétation difficile des résultats due à l'orientation méthodologique de l'analyse.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme de l'ammonium des particules de l'air ambiant sur le diabète et les troubles du métabolisme.**

### 2.3.1.4.3.4.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.1.4.3.4.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition subaigue et une étude d'exposition subchronique ayant abouti à un niveau d'indication « inadéquat » d'effet (Mauderly et Seilkop 2014c) ; les expositions subaigue et subchronique des rongeurs mâles et femelles ont été réalisées lors d'une même étude. Les rongeurs ont été exposés 6 h /jour pendant 1 semaine ou 6 mois à des aérosols issus de différentes sources de combustion (échappements de moteur Diesel : de 44 à 996  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , échappements de moteur essence : de 7 à 61  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , combustion de biomasse : de 41 à 1041  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et combustion de charbon : de 117 à 1015  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Ces expositions n'ont pas modifié l'activité de la phosphatase alcaline dans les LBA des rongeurs exposés 1 semaine ou 6 mois aux émissions les plus riches en  $\text{NH}_4^+$ , à savoir échappement de moteur Diesel et surtout la



combustion de charbon. De même, aucun effet sur d'autres paramètres susceptibles de refléter toute altération de la santé respiratoire n'a pu être associé à l'exposition au  $\text{NH}_4^+$ , amenant à la conclusion d'un niveau d'indication « inadéquat » d'effet respiratoire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets de l'ammonium des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.4.3.4.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé deux études d'exposition subchronique (Mauderly et Seilkop 2014c, Vedal *et al.* 2013) au  $\text{NH}_4^+$  et une étude d'exposition subaiguë (Mauderly et Seilkop 2014c).

Dans l'étude d'exposition subchronique de Mauderly et Seilkop (2014c), des souris mâles, jeunes adultes et hypercholestérolémiques (souche ApoE<sup>-/-</sup>) ont été exposées par inhalation aux effluents de différentes sources de combustion (échappements de moteur Diesel : de 44 à 996  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , échappements de moteur essence : de 7 à 61  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , combustion de biomasse : de 41 à 1041  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et combustion de charbon : de 117 à 1015  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). L'analyse statistique spécifiquement mise en œuvre (*multiple additive regression tree*, MART) a permis d'identifier le  $\text{NH}_4^+$  parmi les prédicteurs de la réponse des biomarqueurs de remodelage vasculaire pro-athérosclérotique (augmentation de l'endothéline-1 induite par  $\text{NH}_4^+$  des échappements de moteurs Diesel et essence, diminution du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et augmentation de MMP-9 provoquée par  $\text{NH}_4^+$  des échappements de moteur essence). L'identification des facteurs de réduction du niveau de confiance (score MART relativement faible, comparativement à d'autres composés, paramètres peu prédictifs, modèle de souris transgéniques ApoE<sup>-/-</sup>, régime riche en matières grasses, risque de biais lié à l'influence possible d'autres composés) résumés dans la grille, amène à conclure à un niveau d'indication « inadéquat » d'effet cardiovasculaire du  $\text{NH}_4^+$ .

Dans l'étude d'exposition subaiguë de Mauderly et Seilkop (2014c), réalisée selon le même protocole mais chez des rats F344 exposés pendant une semaine à raison de 6 h/jour, le  $\text{NH}_4^+$  n'apparaissait pas parmi les premiers prédicteurs de la réponse des marqueurs sanguins testés (hématocrite, hémoglobine, phosphatase alcaline, cholestérol, chlore, facteur VII de coagulation).

Dans l'étude subchronique de Vedal *et al.* (2013), des souris mâles, hypercholestérolémiques (souche ApoE<sup>-/-</sup>) ont été exposées 6 h /jour, 7 jours/semaine, pendant 50 jours à un mélange d'émissions issues de moteur Diesel et de moteur essence, avec ou sans la fraction particulaire (particules : 0 à 300  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ;  $\text{NO}_x$  : 0 à 30 ppm ; CO : 0 à 100 ppm ; composés organiques volatils non méthaniques : 0 à 15 ppm). La concentration en  $\text{NH}_4^+$  figure parmi les composés présentant le score le plus élevé dans l'analyse MART pour prédire l'effet sur la surface des plaques d'athérome au niveau de l'aorte, et sur des concentrations en MOMA-2<sup>1</sup> et MMP-2/MMP-9. Toutefois, l'identification de facteurs de réduction du niveau de confiance (i.e., modèle de souris transgéniques ApoE<sup>-/-</sup>, régime riche en matières grasses, risque de biais lié à l'influence d'autres composés non exclue : PM, sulfate, faible effectif des groupes de souris), résumés dans la grille, amène à conclure à un niveau d'indication « faible » d'effet cardiovasculaire du  $\text{NH}_4^+$ .

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement de deux études montrant un effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets de l'ammonium des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

<sup>1</sup> MOMA-2 : marqueur sélectif de monocyte-macrophage (marqueur d'une infiltration de monocyte-macrophage détectable dans les lésions athérosclérotiques)

#### 2.3.1.4.4 Conclusion

Les conclusions présentées ci-dessous sont déclinées pour les composés décrits dans les sous-chapitres précédents : facteur « aérosols inorganiques secondaires » (AIS), sulfates, nitrates (et dérivés azotés) et ammonium.

REVIHAAP concluait que les données toxicologiques ne fournissaient que peu de preuve d'un effet délétère des particules inorganiques secondaires individuelles (incluant ammonium, sulfate, et nitrate) aux niveaux ambiants actuels. Cependant, REVIHAAP évoquait plusieurs études épidémiologiques rapportant des associations entre la santé humaine, notamment cardiovasculaire, et le sulfate et le nitrate. La revue n'excluait pas que ces composés inorganiques secondaires aient une influence sur la biodisponibilité d'autres composés tels que les métaux de transition, l'acidité marquée par des cations hydrogènes, ou les composants absorbés (telles que les particules organiques).

##### 2.3.1.4.4.1 Facteur « Aérosols Inorganiques Secondaires »

###### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux facteurs « sulfate secondaire » et « nitrate secondaire » (d'après analyse factorielle des PM<sub>10</sub>) et la mortalité (cardiovasculaire et toutes causes). REVIHAAP n'évoquait pas d'autres événements sanitaires ni d'éventuels effets à long terme. Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP ne rapportait aucune association spécifique.

###### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 n'apportent pas de nouvelles informations pour les catégories sanitaires évoquées dans REVIHAAP car elles ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'altération de la santé cardiovasculaire par l'exposition à court terme à des aérosols inorganiques secondaires (définie selon méthode de répartition des sources). De plus, aucune publication n'a été recensée concernant la mortalité toutes causes.

Les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à court terme des aérosols inorganiques secondaires sur la santé respiratoire (asthme et sifflements chez l'enfant), en fournissent une indication « **faible** » d'effet.

##### 2.3.1.4.4.2 Sulfates

###### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme au sulfate, ainsi qu'au sulfate secondaire, et la santé (respiratoire et cardiovasculaire). La revue rapportait également des associations entre l'exposition à long terme au sulfate et la mortalité (cardiorespiratoire et toutes causes).

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP n'évoquait pas d'association entre le sulfate et la santé.

###### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les associations rapportées par REVIHAAP quant aux effets à **court terme** du sulfate, en fournissant une indication « **faible** » d'altération de la santé **respiratoire** (hospitalisations, mortalité, asthme,

et marqueurs infra cliniques) et une indication « **modérée** » d'altération de la santé **cardiovasculaire** (infarctus, AVC, et marqueurs infra cliniques). Les données fournissent également une indication « **modérée** » d'effet à **long terme** du sulfate sur la **mortalité** toutes causes, ce qui confirme les associations rapportées dans REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusque février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à **court terme** du sulfate sur la **mortalité** toutes causes, en fournissant une indication « **faible** » d'effet. Les études publiées depuis REVIHAAP apportent également de nouvelles informations sur les effets d'une exposition à **long terme** au sulfate. En effet, elles fournissent une indication « **faible** » d'altération de la santé **respiratoire** (chez l'enfant : asthme, rhinite, et fonction ventilatoire), une indication « **modérée** » d'altération de la santé **cardiovasculaire** (mortalité, infarctus, et AVC), une indication « **modérée** » d'altération de la santé **périnatale** (poids de naissance), et une indication « **faible** » d'effet sur les **cancers broncho-pulmonaires**.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP apportent de **nouvelles informations** quant aux effets du sulfate sur la **santé cardiovasculaire**. Elles fournissent une indication « **faible** » d'effet sur le stress oxydant systémique et l'apparition de lésions athérosclérotiques pour une exposition (sub)chronique chez des souris génétiquement modifiées présentant une hypercholestérolémie, mais aucun effet n'était rapporté sur la numération-formule sanguine et les marqueurs de coagulation chez des rats sauvages.

### **2.3.1.4.4.3 Nitrates (et dérivés azotés)**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme au nitrate et les hospitalisations pour causes respiratoires et pour causes cardiovasculaires, bien que les résultats soient contrastés (aucune association pour la mortalité respiratoire). La revue rapportait également une association entre l'exposition à long terme au nitrate et la mortalité (respiratoire et cardiovasculaire).

Concernant les études toxicologiques d'expérimentation animale, REVIHAAP n'évoquait pas d'association entre le nitrate et la santé.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les associations rapportées dans REVIHAAP sur les effets à court terme du nitrate en fournissant une indication « **faible** » d'altération de la santé **respiratoire** (marqueur infra clinique) et une indication « **forte** » d'altération de la santé **cardiovasculaire** (hospitalisations, infarctus, AVC, et marqueurs infra cliniques). Les données confirment également les associations rapportées dans REVIHAAP quant aux effets à **long terme** du nitrate, en fournissant une indication « **modérée** » d'effet sur la **mortalité** toutes causes. Cependant, l'indication était « inadéquate » pour la santé cardiovasculaire (mortalité) sur le long terme, n'apportant aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent également de **nouvelles informations** quant aux effets du nitrate sur des catégories sanitaires non évoquées dans REVIHAAP. En effet, les données fournissent une indication « **modérée** » d'effet à court terme sur les **hospitalisations** toutes causes et une indication « **modérée** » d'altération de la santé **périnatale** par une exposition à **long terme** (poids de naissance).

### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **faible** » d'effet des nitrates sur la santé **cardiovasculaire** avec un effet potentiel sur la numération formule sanguine chez des rats sauvages et l'apparition de lésions athérosclérotiques chez des souris génétiquement modifiées présentant une hypercholestérolémie après une exposition (sub)chronique, ce qui constitue une **nouveauté** par rapport à REVIHAAP.

#### **2.3.1.4.4 Ammonium**

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP n'avait pas identifié d'études examinant les effets de l'ammonium sur la santé, mais rapportait une association entre l'exposition à court terme à un mélange de nitrate et d'ammonium sur la santé cardiovasculaire (mortalité).

Concernant les études toxicologiques d'expérimentation animale, REVIHAAP n'évoquait pas d'association entre l'ammonium et la santé.

##### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à **court terme** de l'ammonium, en fournissant une indication « **faible** » d'altération de la santé **respiratoire** (marqueur infra clinique), une indication « **faible** » d'altération de la santé **cardiovasculaire** (AVC), et une indication « **faible** » d'effet sur la **mortalité toutes causes**. Les données apportent également de nouvelles informations pour les effets à **long terme**, avec une indication « **faible** » d'effet sur la **mortalité toutes causes** (mortalité et espérance de vie).

##### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusque février 2016 n'apportent pas de nouvelles informations car seules des indications « inadéquates » d'effet ont été obtenues.

#### **2.3.1.5 Métaux de transition, composés métalliques et autres oligo-éléments**

##### *2.3.1.5.1 Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

###### **2.3.1.5.1.1 Études épidémiologiques**

Quelques études de panel et de population publiées après 2009 ont considéré des métaux de transition. Une comparaison de la nocivité relative des différents métaux n'était pas possible à ce stade, car la plupart des études incluaient uniquement quelques métaux, surtout le zinc et le nickel, et il existe une variabilité importante dans les résultats disponibles. De plus, aucune tendance n'apparaissait pour les métaux de transition en tant que catégorie générale ; selon l'étude et l'indicateur d'effet, des associations étaient observées pour tous les métaux étudiés, quelques-uns, ou aucun. Les preuves épidémiologiques les plus nombreuses concernaient l'association entre le nickel et les admissions hospitalières pour cause cardiovasculaire (Bell *et al.* 2009, Ito *et al.* 2011, Mostofsky *et al.* 2012, Zanobetti *et al.* 2009).

Les « niveaux de preuve » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 38.

**Tableau 38 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les métaux de transition d'après des études observationnelles humaines**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Nickel	Nd	Santé cardio-vasculaire	Admissions hospitalières	Métal pour lequel les preuves épidémiologiques sont les plus nombreuses	Bell <i>et al.</i> (2009), Ito <i>et al.</i> (2011), Mostofsky <i>et al.</i> (2012), Zanobetti <i>et al.</i> (2009)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

### 2.3.1.5.1.2 Études cliniques et toxicologiques

Les oxydes métalliques sont des substances traditionnellement considérées comme relativement inertes sur le plan chimique. Cependant, dans de très petites gammes de taille (ultrafines), ces particules ont été reliées à une toxicité médiée par un stress oxydant significatif (Duffin, Mills, et Donaldson 2007). Certains métaux, comme le zinc oxide, se dissolvent dans le corps humain ; d'autres, comme les ions zinc, peuvent altérer l'homéostasie de l'organisme et provoquer un stress oxydant ou une inflammation. L'étude de Lippmann *et al.* (2006) montrait un effet à court terme du nickel sur la fonction cardiaque, mais pas d'effet à long terme. Chez des jeunes adultes sains, l'exposition (contrôlée) à des PM<sub>2,5</sub> causait une élévation du fibrinogène sanguin après 18 heures, effet corrélé avec le facteur cuivre-zinc-vanadium des particules utilisées. Une étude montrait un stress oxydant cardiaque associé au zinc et au cuivre hydrosolubles pour des expositions uniques de rats par instillation intratrachéale à de très fortes doses de poussières de pneus (Gottipolu *et al.* 2008). Les évaluations toxicologiques des constituants de l'air ambiant n'ont pas identifié un métal individuel comme étant une cause probable de problèmes de santé humaine associés aux particules (Lippmann *et al.* 2006, Lippmann et Chen 2009). Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraites dans le Tableau 39 (études d'expérimentation animale) et le Tableau 40 (études cliniques).

Dans leur revue, Lippmann et Chen (2009) concluaient que si des métaux spécifiques avaient des effets sur la santé, autres que ceux à court terme du nickel sur la fonction cardiaque, ils n'étaient pas encore connus. Globalement, il apparaissait que les effets cardiovasculaires des particules de l'air ambiant étaient fortement influencés, sinon dominés, par leurs teneurs métalliques, en particulier les métaux de transition, et que le nickel était probablement un composé clé (Lippmann et Chen 2009). En dépit de la preuve toxicologique que des effets néfastes sur la santé pouvaient résulter d'exposition contrôlée utilisant des métaux de transition, les auteurs concluaient qu'il était improbable que ces composés puissent expliquer tous les effets sanitaires observés aux niveaux ambiants actuels dans les études épidémiologiques. Cependant, REVIHAAP soutenait que les métaux de transition constituaient un groupe de composés pour lesquels des mesures de réduction amélioreraient très probablement l'état de santé des populations.

**Tableau 39 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les métaux de transition, composés métalliques et autres éléments d'après des études d'expérimentations animales**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Nickel (CAP), inhalation chez des souris ApoE <sup>-/-</sup> : pics d'exposition journaliers ~175 ng/m <sup>3</sup>	6 heures par jour, 5 jours par semaines pendant 6 mois	Santé cardio-vasculaire	Changement de la fonction cardiaque, réponse à court terme à des pics journaliers	Association	Lippmann <i>et al.</i> (2006)
Nickel (CAP), inhalation chez des souris ApoE <sup>-/-</sup> : 43 ng/m <sup>3</sup> en moyenne	6 heures par jour, 5 jours par semaines pendant 6 mois	Santé cardio-vasculaire	Nd	Absence d'association	Lippmann <i>et al.</i> (2006)
Zinc et cuivre hydrosolubles (poussières de pneus), instillation intratrachéale chez des rats : 5 mg/kg p.c. (solution saline)	Exposition unique	Santé cardio-vasculaire	Stress oxydant cardiaque	Association	Gottipolu <i>et al.</i> (2008)

*Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; CAP : Particules ambiantes concentrées (concentrated ambient particles).*



Tableau 40 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les métaux de transition, composés métalliques et autres éléments d'après des études cliniques

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Facteur cuivre-zinc-vanadium [23,1–311,1 µg/m <sup>3</sup> de CAP, particules <2,5 µm]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire, jeunes adultes sains	Augmentation du fibrinogène sanguin à 18h post-exposition	Association	Ghio, Kim, et Devlin (2000)†, Huang <i>et al.</i> (2003)†
PM <sub>2,5</sub> [21,2–80,3 µg/m <sup>3</sup> de CAP, particules <2,5 µm]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire, jeunes adultes sains	Diminution de la variabilité de rythme cardiaque	Absence d'association	Devlin <i>et al.</i> (2003)
		Santé cardiovasculaire, personnes âgées saines	Diminution de la variabilité de rythme cardiaque	Association	Devlin <i>et al.</i> (2003)
Certains métaux (Cadmium, Potassium, Zinc, Calcium, Nickel) des CAP [150 µg/m <sup>3</sup> PM <sub>2,5</sub> ]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire, sujets sains	Diminution moyenne du diamètre de l'artère brachiale	Association suggestive non significative (mais significative avec carbone organique et carbone élémentaire)	Urch <i>et al.</i> (2004)†
PM <sub>2,5</sub> [150 µg/m <sup>3</sup> CAP]	Court terme, 2 heures	Santé cardiovasculaire, sujets sains	Pression sanguine	Absence d'association (mais significative avec carbone organique)	Urch <i>et al.</i> (2005)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; CAP : Particules ambiantes concentrées. † Référence non mentionnée mais utilisée implicitement dans REVIHAAP.

### 2.3.1.5.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

#### 2.3.1.5.2.1 **Nickel (Ni)**

##### 2.3.1.5.2.1.1 **Études chez l'Homme**

###### 2.3.1.5.2.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 7 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme au Nickel des particules de l'air ambiant et la santé respiratoire (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Cakmak *et al.* 2014, Habre *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Vattanasit *et al.* 2014). Au total, 5 types d'évènement sanitaires ont été traités, dont 3 considérés sévères : la mortalité de causes respiratoires, les hospitalisations de causes respiratoires, et l'asthme et les sifflements chez l'enfant.

Les données fournissent une indication « forte » d'effets de l'exposition au nickel sur les hospitalisations de causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014). Cette indication se base sur 2 publications observant des associations statistiquement significatives et robustes à l'ajustement sur la concentration de PM (Basagana *et al.* 2015) ou d'autres composés (sauf carbone suie) (Bell *et al.* 2014). L'indication d'effet est « modérée » pour la mortalité de causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015). Cette méta-analyse de 5 villes du sud de l'Europe observe une association significative sur un des lags étudiés (lag 2) pour la fraction PM<sub>10</sub> uniquement, cette association étant robuste à l'ajustement sur la masse totale (méthode des résidus). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ce groupe de publications.

L'indication d'effet est « inadéquate » (absence d'association) pour le dernier évènement sévère considéré, les symptômes respiratoires de l'enfant (toux et sifflements) (Habra *et al.* 2014), ainsi que pour 2 évènements infracliniques de la santé respiratoire : diminution de la fonction ventilatoire (Cakmak *et al.* 2014) et sécrétion de la protéine CC16, marqueur de dommage du tissu pulmonaire (Vattanasit *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets sur 2 évènements sévères, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du nickel des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme au nickel des particules de l'air ambiant et la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Fuertes *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Yang *et al.* 2016). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 considérés sévères : la mortalité de causes respiratoires, l'asthme ou les sifflements chez l'enfant, la rhinite infantile, et les infections respiratoires et ORL de l'enfant.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur l'asthme ou les sifflements chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016). Cette indication se base sur les associations observées entre les symptômes récents et les concentrations annuelles à l'adresse actuelle dans une cohorte de naissance multicentrique aux Pays-Bas (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016). Les associations étaient légèrement plus fortes et plus proches de la signification statistique pour le suivi des enfants à 12-14 ans (Yang *et al.* 2016), mais les associations observées à 11-12 ans persistaient après l'ajustement sur la concentration en masse des particules – un tel ajustement

n'ayant pas été mené dans la publication précédente (Gehring *et al.* 2015). Aucune association n'était rapportée pour l'incidence de l'asthme ni avec l'exposition estimée à l'adresse de résidence à la naissance.

Les indications d'effets sont « inadéquates » (pas d'association observée) pour les autres événements sévères chez l'enfant (rhinite et infections respiratoires) (Fuertes *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016) ainsi que pour la diminution de la fonction ventilatoire chez l'enfant, événement infraclinique de la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015). L'indication d'effet sur la mortalité de causes respiratoires est également « inadéquate » d'après l'absence d'association observée dans une large cohorte dans 100 régions des États-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un unique événement (symptômes asthmatiques récents) avec un unique indicateur d'exposition (adresse actuelle) parmi tous ceux considérés, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du nickel des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.5.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 16 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme au Nickel des particules de l'air ambiant et la santé cardiovasculaire (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016a, Dai *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Ma *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015a, Niu *et al.* 2013, Pun *et al.* 2014, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Vattanasit *et al.* 2014, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016). Au total, 9 types d'événement sanitaire ont été traités, dont 2 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets de l'exposition à court terme au nickel sur les hospitalisations de causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014). Cette indication se base sur les résultats observés dans 2 publications : une méta-analyse d'études de séries temporelles dans 5 villes du sud de l'Europe (Basagana *et al.* 2015) et une étude de séries temporelles à Hong Kong (Pun *et al.* 2014). Les associations rapportées n'étaient pas toujours robuste à l'ajustement sur la masse totale des particules (Basagana *et al.* 2015). Les deux autres publications examinant les hospitalisations de causes cardiovasculaires rapportaient des associations nulles (Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ce groupe.

Les indications d'effets sont « modérées » pour deux événements infracliniques de la santé cardiovasculaire : l'altération de la pression artérielle (Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015a, Wu *et al.* 2013) et la modification de marqueurs de stress oxydant systémique (Ma *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015). Seules deux publications (sur 4) observaient des associations avec la pression artérielle (Dai *et al.* 2016, Wu *et al.* 2013). Des associations ont été observées avec différents marqueurs de stress oxydant : EC-SOD et GPx1<sup>1</sup> (Wu *et al.* 2016) et Ox-LDL et CD36<sup>2</sup> (Wu *et al.* 2015). Ce groupe d'études ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. Enfin, les données fournissent une indication « faible » d'effets sur les marqueurs d'inflammation systémique (Dai *et al.* 2016a, Niu *et al.* 2013, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Vattanasit *et al.* 2014) et les marqueurs d'altération de l'endothélium vasculaire (Dai *et al.* 2016a, Niu *et al.* 2013). Les effets du nickel sont suggérés dans

<sup>1</sup> GPx1 : glutathion peroxydase 1.

<sup>2</sup> CD36 : récepteur du cluster de différenciation 36.

une majorité de publication (Dai *et al.* 2016a, Niu *et al.* 2013, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013) mais un risque de biais a été mis en évidence : absence de modèles multi-polluants (Niu *et al.* 2013) ou associations non robustes en modèles multi-polluants (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013).

Les indications d'effets sont « inadéquates » (pas d'association observée) pour les autres événements étudiés : mortalité de causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015), altérations du rythme cardiaque (Cakmak *et al.* 2014, Morishita *et al.* 2015a), altérations de la fonction vasculaire (Morishita *et al.* 2015a), et modification de marqueurs de la coagulation (Strak *et al.* 2013).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet sur un événement sévère et de multiples marqueurs infracliniques, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme du nickel des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 7 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme au nickel des particules de l'air ambiant et la santé cardiovasculaire (Bilenko *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Niu *et al.* 2013, Thurston *et al.* 2015, Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 2 sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et les infarctus et événements coronariens.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet du nickel sur la pression artérielle de l'enfant, événement infraclinique de la santé cardiovasculaire (Bilenko *et al.* 2015). Dans cette cohorte multi-centrique néerlandaise, les auteurs rapportent une association positive, mais non significative, entre la pression artérielle à 12 ans et la concentration annuelle de nickel à l'adresse résidentielle. L'amplitude de l'association était robuste après ajustement sur la masse totale des particules. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets de l'exposition à long terme au nickel des particules de l'air ambiant sur les 2 événements sévères étudiés : infarctus et événements coronariens (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Wolf *et al.* 2015) et mortalité de causes cardiovasculaires (Wang *et al.* 2014). Bien que 2 publications – incluant la même population nord-américaine – observent des associations significatives entre le nickel et la mortalité par pathologie cardiaque ischémique, les conclusions étaient fortement sensibles à la méthode statistique utilisée (incohérence entre les modèles à effets aléatoires et à effets fixes) et des risques de biais étaient mis en évidence : pas de modèles multi-polluants, beaucoup de données d'exposition manquantes, et estimation de l'exposition à l'échelle de la région (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Aucune association n'était rapportée dans les autres publications (Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Enfin, les indications d'effets sont également « inadéquates » pour les derniers événements sanitaires, considérés non sévères : modification de marqueurs d'inflammation systémique (Hampel *et al.* 2015, Niu *et al.* 2013) et altération de l'endothélium vasculaire (Niu *et al.* 2013).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet pour un unique événement infraclinique, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du nickel des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.5.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications, dont une européenne, examinant la relation entre l'exposition à court terme au nickel et la mortalité toutes causes (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet car les associations observées étaient nulles (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015) ou isolées (un seul lag sur 6 considérés, sans significativité statistique) (Basagana *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du nickel des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications, dont une européenne, examinant la relation entre l'exposition à long terme au nickel et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Ces données fournissent une indication « inadéquate » d'effet (absence d'association).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du nickel des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.5.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a pas été recensé de publications examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au nickel des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.5.2.1.1.5 Santé neurologique

##### *Effets à court terme*

Il n'a pas été recensé de publications examinant la relation entre exposition à court terme au nickel des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre exposition à long terme au nickel des particules de l'air ambiant et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016), traitant un évènement sanitaire considéré sévère : l'altération des performances cognitives de l'enfant.

L'indication d'effet est « inadéquate » d'après une étude de cohorte prospective chez 2618 enfants dans 39 écoles à Barcelone. Les auteurs n'observent pas d'association entre la concentration de Ni mesurée dans les écoles et les marqueurs de développement de la mémoire de travail, de la mémoire de travail supérieure et de l'attention.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du nickel des particules de l'air ambiant sur la santé neurologique.**

#### 2.3.1.5.2.1.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 3 publications, dont une européenne, examinant la relation entre l'exposition à long terme au nickel et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016), traitant 2 types d'évènements sanitaires, dont un considéré sévère : le faible poids de naissance.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur le risque de faible poids de naissance (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016). Deux études observent des associations significatives avec l'exposition au nickel durant la grossesse dans les modèles mono-polluants (Basu *et al.* 2014, Pedersen *et al.* 2016), mais l'association est de très faible amplitude (rapport de cote à 1,01) (Basu *et al.* 2014) ou non robuste à l'ajustement sur la masse des PM<sub>2,5</sub> et au soufre (Pedersen *et al.* 2016). Ces deux études portent sur de larges échantillons :

analyse poolée de 8 cohortes de naissance européennes (Pedersen *et al.* 2016) et étude de cohorte rétrospective fondée sur les registres de naissances dans 8 comtés de Californie (Basu *et al.* 2014). Les 2 publications présentent des risques de biais : absence de variables de confusion importantes (consommation de tabac et d'alcool de la mère) (Basu *et al.* 2014), absence de modèle multi-polluants (Basu *et al.* 2014), estimation de l'exposition à l'échelle du comté (Basu *et al.* 2014), et faible performance du modèle d'estimation de l'exposition à l'adresse de résidence dans certaines villes d'Europe (Pedersen *et al.* 2016). La troisième publication rapportait une association nulle (Ebisu, Belanger, et Bell 2014).

Soutenant les résultats précédents, les données d'une publication fournissent une indication « modérée » d'effet du nickel pendant la grossesse sur la diminution de la circonférence crânienne (Pedersen *et al.* 2016). Dans cette analyse poolée de 8 cohortes européennes, l'association était forte, d'amplitude supérieure à celle des PM<sub>2,5</sub>, et robuste à l'ajustement sur la masse totale et au soufre. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition dans certaines villes d'Europe.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et l'indication d'effet sur le faible poids de naissance d'après 2 publications, soutenue par les résultats observés pour la diminution de la circonférence crânienne, amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du nickel des particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.5.2.1.1.7 Cancers broncho-pulmonaires

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications, dont une européenne, examinant la relation entre l'exposition à long terme au nickel des particules de l'air ambiant et des événements sanitaires liés aux cancers broncho-pulmonaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Raaschou-Nielsen *et al.* 2016).

L'indication d'effet est « faible » d'après les données d'une seule publication (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016). Cette méta-analyse de 14 cohortes européennes montre des associations positives, bien que non significatives, avec l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016). La significativité statistique n'est atteinte que dans le sous-groupe des participants n'ayant pas déménagé pendant la durée du suivi. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la performance limitée du modèle d'estimation de l'exposition dans certaines villes d'Europe (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016). La seconde publication, traitant de la mortalité associée au cancer du poumon, ne montre pas d'association (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Dans cette étude de cohorte prospective portant sur une large population vivant dans 100 régions des États-Unis, des risques de biais ont été mis en évidence : absence de modèles multi-polluants, beaucoup de données d'exposition manquantes, et une estimation de l'exposition à l'échelle de la région.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule publication, uniquement suggestive d'un effet et présentant un risque de biais, amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du nickel des particules de l'air ambiant sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.1.5.2.1.1.8 Cancers (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au nickel des particules de l'air ambiant et les cancers, autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.5.2.1.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au nickel des particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.



### 2.3.1.5.2.1.2 Études expérimentales sur animal

#### 2.3.1.5.2.1.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé sept études d'exposition unique, ces dernières ne fournissant qu'une indication « inadéquate ». De plus, dans les études d'exposition unique, les modifications de la cellularité, des protéines et/ou des activités des enzymes du LBA ne pouvaient être imputées au Ni spécifiquement (Y. H. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Ma *et al.* 2015, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Pardo *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du nickel des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.5.2.1.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude subchronique et trois études d'exposition unique, ces dernières ne fournissant qu'une indication « inadéquate ». Les études d'exposition unique ne permettent pas de se prononcer sur l'imputabilité du Ni spécifiquement dans les effets des particules observés sur les marqueurs de stress oxydant et sur la fonction vasculaire (Ma *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014). Parmi les risques de biais identifiés, les effets rapportés n'ont pas été spécifiquement corrélés avec le Ni mais avec un groupe de métaux contenant le Ni. Les études de Snow *et al.* (2014) et Y. H. Kim *et al.* (2015) n'ont pas montré d'effet sur l'hématocrite et sur les concentrations en hémoglobine, sur les marqueurs de coagulation, ni sur les marqueurs de l'inflammation.

Dans une étude subchronique, Ying *et al.* (2013) ont exposé des souris mâles hypercholestérolémiques (souche ApoE<sup>-/-</sup>) à de l'air filtré, à des CAP (69,6 ± 48,4 µg/m<sup>3</sup>), de l'air filtré + Ni, ou des CAP + Ni (66,5 ± 44,6 µg/m<sup>3</sup>), 6 h/jour, 5 jours/semaine pendant un peu plus de 3 mois (Ying *et al.* 2013). Les concentrations en Ni étaient respectivement de 0,9 ± 5,5, 440,6 ± 557,3, et 467,9 ± 601,1 ng/m<sup>3</sup> dans les CAP, l'air filtré + Ni, et les CAP + Ni. Aucun effet n'a été montré sur les marqueurs de l'inflammation systémique mais un effet du nickel a été observé sur les marqueurs de stress oxydant systémique de même que sur la fonction vasculaire (contraction de l'aorte). Ces données fournissent une indication « modérée » d'effet cardiovasculaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'une étude montrant un effet (hors étude d'exposition unique), mais particulièrement probante, amènent à conclure à une indication « modérée » d'effets du nickel des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.5.2.2 Zinc (Zn)

#### 2.3.1.5.2.2.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.5.2.2.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 8 publications examinant la relation entre exposition à court terme au zinc et la santé respiratoire (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Cakmak *et al.* 2014, Habre *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015). Au total, 8 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 7 considérés sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, les hospitalisations toutes causes respiratoires chez l'adulte et l'enfant, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, la BPCO et la bronchite chronique, et les infections respiratoires et ORL.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet pour l'unique évènement infraclinique étudié dans ce groupe, la diminution de la fonction ventilatoire (Cakmak *et al.* 2014). L'amplitude des associations entre le zinc et différents indicateurs de la fonction ventilatoire (notamment VEMS<sup>1</sup>) était atténuée après ajustement sur les gaz et la masse totale des particules. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. Il est à noter que les conditions d'exposition pour les 59 participants de cette étude semi-expérimentale nord-américaine ne sont pas représentatives d'une exposition usuelle.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur tous les évènements sanitaires sévères étudiés : mortalité toutes causes respiratoires (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015), hospitalisations toutes causes respiratoires chez l'adulte et l'enfant (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015), les visites aux urgences pour causes spécifiques (asthme, infections respiratoires, et BPCO) (Sarnat *et al.* 2015), et l'asthme et les sifflements chez l'enfant (Habre *et al.* 2014). Bien que quelques associations aient été rapportées de manière isolée, elles n'ont pas été jugées suffisantes pour permettre de conclure (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur une unique publication et un unique évènement infraclinique, amène à conclure à une indication « faible » d'effet à court terme du zinc des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme au zinc et la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Fuertes *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Yang *et al.* 2016). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'enfant, la rhinite chez l'enfant, et les infections respiratoires et ORL de l'enfant.

Les données de 3 publications fournissent une indication « faible » d'effet sur la rhinite infantile et les infections respiratoires et ORL chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016, Fuertes *et al.* 2014). Les 3 publications, toutes européennes, observent des associations. Le modèle d'estimation de l'exposition utilisé dans la méta-analyse de Fuertes *et al.* (2014) présente des performances limitées pour certaines villes d'Europe, ce qui constitue un risque de biais.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet (absence d'association) pour les autres évènements sévères, la mortalité toutes causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4) et l'asthme chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), ainsi que pour la fonction ventilatoire chez l'enfant, seul évènement infraclinique étudié dans ce groupe (Eeftens *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant des indications d'effets pour deux évènements considérés sévères, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du zinc sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**

#### 2.3.1.5.2.2.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 13 publications examinant la relation entre exposition à court terme au zinc et la santé cardiovasculaire (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016a, Dai *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Morishita *et al.* 2015b, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016). Au total, 9 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 sévères : la mortalité toutes causes

---

<sup>1</sup> VEMS : Volume Expiratoire Maximum en 1 Seconde.

cardiovasculaires, les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et évènements coronariens, et l'insuffisance et la congestion cardiaque.

Les données de 5 publications fournissent une indication « modérée » d'effet sur deux évènements sévères : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires et les visites aux urgences pour insuffisance et congestion cardiaque (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence dans ces publications.

Les résultats précédents sont soutenus par l'indication « modérée » d'effets du zinc sur la pression artérielle (Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015b, Wu *et al.* 2013) et certains marqueurs de stress oxydant systémique (Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015), évènements infracliniques de la santé cardiovasculaire. Certaines publications rapportant des associations présentaient également un risque d'invalidité externe (population réduite ou non représentative de la population générale) ou un risque de biais (analyse statistique simpliste basée sur des comparaisons de moyennes ou absence de modèles multi-polluants).

Les autres évènements sanitaires étudiés n'obtiennent qu'une indication « inadéquate » d'effet qu'ils soient sévères, mortalité toutes causes cardiovasculaires (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015) et infarctus et évènements coronariens (Sarnat *et al.* 2015), ou infracliniques : altérations du rythme cardiaque (Cakmak *et al.* 2014, Morishita *et al.* 2015b, Sarnat *et al.* 2015), marqueurs d'inflammation systémique et d'altération de l'endothélium vasculaire (Dai *et al.* 2016a), et marqueurs de stress oxydant (Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des évènements tant sévères qu'infracliniques, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme du zinc sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 7 publications examinant la relation entre exposition à long terme au zinc et la santé cardiovasculaire (Adar *et al.* 2015, Bilenko *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 2 sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et les infarctus et évènements coronariens.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets sur certains marqueurs de l'inflammation systémique (notamment fibrinogène), bien que les associations soient d'amplitude faible et non robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules (Adar *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015). La méta-analyse de Hampel *et al.* (2015) présentait un risque de biais lié à la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition dans certaines villes d'Europe.

L'indication d'effet sur les infarctus et évènements coronariens (incidence, mortalité) est « inadéquate » (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Wolf *et al.* 2015). Les publications de Lippmann *et al.* (2013 NPACT4) et de Thurston *et al.* (2015) portent sur la même étude. Lippmann *et al.* (2013 NPACT 4) observent des associations significatives uniquement avec le modèle Cox standard, les associations étant non significatives dans le modèle à effets aléatoires. Les associations sont également non significatives dans l'étude de Wolf *et al.* (2015). De plus, ces 2 études présentent également un risque de biais lié à l'absence de modèles multi-polluants (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015) et à l'estimation de l'exposition, soit qu'elle ait été faite au niveau écologique (une seule valeur pour la région) (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015) ou que les modèles d'estimation aient présenté des performances limitées dans certaines villes (Wolf *et al.* 2015). L'indication est également « inadéquate » pour les autres évènements sanitaires car aucune association n'était observée pour : la mortalité de causes cardiovasculaires (Wang *et al.* 2014), la modification de certains marqueurs de coagulation (Adar *et al.* 2015), et l'altération de la pression artérielle chez l'enfant (Bilenko *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille montrant une indication d'effet basée sur 2 publications, uniquement pour des événements infracliniques, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du zinc des particules dans l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.5.2.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme au zinc et la mortalité toutes causes (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet en raison de l'absence d'association rapportée de manière cohérente dans toutes les publications. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du zinc des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme au zinc et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

En se basant sur l'absence d'association observée dans les 2 publications, les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition dans certaines villes (Beelen *et al.* 2015) et l'estimation de l'exposition à l'échelle de la région, avec un grand nombre de données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du zinc des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.5.2.2.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au zinc des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.5.2.2.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au zinc des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

#### 2.3.1.5.2.2.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre exposition à long terme au zinc et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016). Au total, 2 types d'évènement sanitaires ont été traités, dont un sévère : la diminution du poids de naissance.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur le faible poids de naissance (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016). Les 2 publications rapportant des associations positives incluent de larges populations : une analyse poolée de 8 cohortes de naissance européennes (Pedersen *et al.* 2016) et une cohorte rétrospective basée sur des registres de naissances en Californie (Basu *et al.* 2014). Elles présentent un risque de biais lié à la

nature écologique de l'estimation de l'exposition (à l'échelle du comté) (Basu *et al.* 2014), l'absence de covariables individuelles importantes telles que consommation d'alcool et de tabac de la mère (Basu *et al.* 2014), et la faible performance du modèle d'estimation d'exposition dans certaines villes (Pedersen *et al.* 2016). De plus, les modèles multi-polluants n'ont pas toujours été menés (Basu *et al.* 2014) ou provoquaient la disparition de l'association (Pedersen *et al.* 2016). La dernière publication de ce groupe observait une absence d'association entre le zinc et le poids de naissance (Ebisu, Belanger, et Bell 2014).

Les données fournissent une indication « faible » d'effet du zinc sur la diminution de la circonférence crânienne, événement infraclinique de la santé périnatale (Pedersen *et al.* 2016). Les auteurs rapportent une association positive et significative qui disparaît après ajustement sur la masse totale (Pedersen *et al.* 2016). Cette analyse poolée de plusieurs cohortes européennes présentait par ailleurs un risque de biais lié à la faible performance du modèle d'estimation d'exposition dans certaines villes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant des indications d'effets basées sur des associations non robustes à l'ajustement sur la masse totale, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du zinc des particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.5.2.2.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme aux particules de zinc et les cancers broncho-pulmonaires, en particulier l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et la mortalité associée (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), deux événements sanitaires considérés sévères.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet car aucune association n'a été observée. Les 2 publications incluent de très larges populations représentatives de la population générale : une méta-analyse de 14 cohortes européennes (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et une cohorte américaine vivant dans 100 régions des États Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Des risques de biais liés à l'estimation de l'exposition ont été mis en évidence en lien avec la faible performance des modèles d'estimation dans certaines villes (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et l'estimation de l'exposition à l'échelle de la région, avec un grand nombre de données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme du zinc des particules de l'air ambiant sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.1.5.2.2.1.8 Cancer (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au zinc des particules de l'air ambiant et des événements sanitaires liés aux cancers autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.5.2.2.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au zinc des particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.



### 2.3.1.5.2.2 Études expérimentales sur animal

#### 2.3.1.5.2.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition répétée par instillations intratrachéales et six études d'exposition unique, ces dernières ne fournissant qu'une indication « inadéquate ». De plus, les études d'exposition unique ne permettaient pas d'imputer spécifiquement au Zn les effets sur la cellularité, les protéines et/ou les activités des enzymes du lavage broncho-alvéolaire (Y. H. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Pardo *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014).

Sancini *et al.* (2014), après exposition de souris BALB/c à 100 µg de PM<sub>2.5</sub> par instillation intratrachéale, à raison de 3 instillations à trois jours d'intervalle, ont observé des modifications histologiques pulmonaires et notamment une érosion de l'épithélium bronchiolaire, des infiltrats inflammatoires, des exudats dans les espaces alvéolaires et bronchiolaires, et des renflements des parois alvéolaires sans inflammation massive (Sancini *et al.* 2014). Néanmoins, aucun test statistique ne supporte l'implication du Zn dans l'effet observé. Ces mêmes auteurs n'ont par ailleurs pas montré d'effet des particules testées contenant du Zn sur la cellularité ni sur les activités des enzymes du LBA de ces souris. Aussi, ces données ne fournissent-elles qu'un niveau d'indication « inadéquat » d'effet respiratoire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du zinc des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.5.2.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition répétée par instillations intratrachéales et trois études d'exposition unique, ces dernières ne fournissant qu'une indication « inadéquate ». Les résultats des trois études d'exposition unique n'ont pas montré d'effet des particules testées contenant du Zinc sur les marqueurs de l'inflammation systémique, sur les marqueurs de la coagulation, ni sur la fonction vasculaire (Y. H. Kim *et al.* 2015, Ma *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014).

Après l'exposition de souris BALB/c à 100 µg de PM<sub>2.5</sub> par instillation intratrachéale, à raison de 3 instillations à trois jours d'intervalle, les résultats rapportés par Sancini *et al.* (2014) ne permettent pas de se prononcer sur l'existence d'un effet du Zn sur les marqueurs de l'inflammation systémique (Sancini *et al.* 2014). En effet, aucun test statistique ne supporte l'implication du Zn dans l'effet observé sur des transcrits au niveau cardiaque. Ces données ne fournissent qu'un niveau d'indication « inadéquat » d'effet cardiovasculaire et ne permettent pas d'étayer l'implication du zinc dans le stress oxydant cardiaque suggérée dans REVIHAAP pour le zinc associé à d'autres métaux.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du zinc des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.5.2.3 Cuivre (Cu)

#### 2.3.1.5.2.3.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.5.2.3.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 6 publications examinant la relation entre exposition à court terme au cuivre et la santé respiratoire (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Habre *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Sarnat *et al.* 2015, Samoli *et al.* 2016). Au total, 7 types d'évènement sanitaire ont



été étudiés, tous sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, les hospitalisations toutes causes respiratoires chez l'adulte et l'enfant, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, les BPCO et bronchites chroniques, et les infections respiratoires et ORL.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet en raison de l'absence d'association observée pour tous les événements étudiés : mortalité et hospitalisations toutes causes respiratoires (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015), hospitalisations pour causes spécifiques (asthme et sifflements, BPCO et bronchite chronique, et infections respiratoires et ORL) (Sarnat *et al.* 2015), et symptômes respiratoires (toux, sifflements) chez l'enfant (Habre *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 4 publications, toutes européennes, examinant la relation entre exposition à long terme au cuivre et la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Fuertes *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016). Au total, 4 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 3 considérés sévères : l'asthme et les sifflements chez l'enfant, la rhinite infantile, et les infections respiratoires et ORL chez l'enfant.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet pour la diminution de la fonction ventilatoire de l'enfant, seul évènement infraclinique considéré ici (Eeftens *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015). Cette indication se base sur une unique publication rapportant une association, robuste en modèle multi-polluants, dans une cohorte de naissance néerlandaise (Gehring *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. La méta-analyse de Eeftens *et al.*, incluant 5 cohortes de naissances en Europe, ne trouvait pas d'effet du cuivre et les résultats par cohortes étaient fortement hétérogènes.

Les indications d'effets sont « inadéquates » pour tous les événements sévères car aucune association n'a été observée : l'asthme (incidence et symptômes récents) chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), la rhinite (incidence et symptômes récents) chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), et la pneumonie chez les enfants (Fuertes *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur une seule publication pour un unique évènement infraclinique, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.5.2.3.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 15 publications examinant la relation entre exposition à court terme au cuivre et la santé cardiovasculaire (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Dai *et al.* 2016a, Dai *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Ma *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015b, Niu *et al.* 2013, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016). Au total, 10 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et événements coronariens, et l'insuffisance et la congestion cardiaque.

L'absence d'association rapportée de manière cohérente dans 4 publications fournit une indication « d'absence d'effet sanitaire » à court terme du zinc sur les hospitalisations toutes causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et*

al. 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence dans ce groupe de publications.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet pour un événement infraclinique, l'altération des marqueurs de l'endothélium vasculaire (Dai *et al.* 2016a, Niu *et al.* 2013). Seule une publication chinoise observait une association (Niu *et al.* 2013) mais présentait également un risque de biais lié à l'absence de modèles multi-polluants. De plus, seuls 20 sujets ont pu être inclus dans cette analyse.

Les autres événements considérés obtiennent une indication « inadéquate » d'effet (aucune association observée) : la mortalité pour causes cardiovasculaires (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015), les visites aux urgences pour causes spécifiques (Sarnat *et al.* 2015), l'altération de la pression artérielle (Dai *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015b, Wu *et al.* 2013), l'altération du rythme cardiaque (Morishita *et al.* 2015b, Sarnat *et al.* 2015), et la coagulation, l'inflammation systémique, et le stress oxydant (Dai *et al.* 2016a, Ma *et al.* 2015, Niu *et al.* 2013, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'absence d'effet pour un événement sévère mais une indication d'effet pour un événement infraclinique, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 6 publications examinant la relation entre exposition à long terme au cuivre et la santé cardiovasculaire (Adar *et al.* 2015, Bilenko *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, Niu *et al.* 2013, Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Au total, 6 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 2 sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et l'incidence d'infarctus ou d'évènements coronariens.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets sur l'inflammation systémique (Adar *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, Niu *et al.* 2013), notamment d'après les associations fortes et robustes (avec Hs-CRP) observées dans une méta-analyse de 5 cohortes européennes qui présente un risque de biais lié à la performance limitée des modèles d'exposition dans certaines villes (Hampel *et al.* 2015). Les autres publications examinant l'inflammation systémique présentent elles aussi des associations positives mais non robustes à l'ajustement sur la masse totale (Adar *et al.* 2015) ou sujettes à un risque de biais et d'invalidité externe (pas de test statistique entre le composé et l'évènement en raison de la nature écologique de l'analyse – comparaison de communauté) (Niu *et al.* 2013). D'autres événements infracliniques ont obtenu une indication « faible » d'effet grâce à des associations robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules : l'altération de la pression artérielle chez l'enfant (Bilenko *et al.* 2015) et la modification de certains marqueurs de coagulation (Adar *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ces dernières publications.

Les indications d'effets sont « inadéquates » pour les 2 événements sévères étudiés, la mortalité toutes causes cardiovasculaires (Wang *et al.* 2014) et l'incidence d'évènements coronariens (Wolf *et al.* 2015), ainsi que pour l'altération de l'endothélium vasculaire (Niu *et al.* 2013). Aucune association convaincante n'a été rapportée dans ces publications.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour de multiples événements infracliniques, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.5.2.3.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre exposition à court terme au cuivre et la mortalité toutes causes (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet, puisque seule une suggestion d'effet a été rapportée dans une publication (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre exposition à long terme au cuivre et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015).

L'absence d'association observée par les auteurs fournit une indication « inadéquate » d'effet. Cette méta-analyse rassemble 19 cohortes européennes et présente un risque de biais lié à la faible performance des modèles d'estimation d'exposition dans certaines villes (Beelen *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

### 2.3.1.5.2.3.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au cuivre des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

### 2.3.1.5.2.3.1.5 Santé neurologique

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court terme au cuivre des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre exposition à long terme au cuivre et la santé neurologique, traitant un événement sanitaire considéré sévère : les performances cognitives de l'enfant (Basagana *et al.* 2016).

Les données fournissent une indication « faible » d'effet d'après l'association significative observée entre l'inattention, un des marqueurs étudiés, et les concentrations de cuivre mesurées dans l'environnement extérieur (dans l'enceinte de l'école) (Basagana *et al.* 2016). Cette indication est soutenue par l'association suggérée (à la limite de la significativité statistique) du cuivre avec la mémoire de travail, bien que les seules mesures présentant une association soient celles de l'air intérieur (dans les classes). L'absence de modèles multi-polluants constitue un risque de biais pour cette publication incluant une large population d'enfants scolarisés dans 39 écoles à Barcelone en Espagne.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une seule étude avec un risque de biais ne montrant pas d'effets francs, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur la santé neurologique.**

### 2.3.1.5.2.3.1.6 Santé périnatale

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme au cuivre et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Pedersen *et al.* 2016). Au total, 2 événements sanitaires ont été traités, dont un sévère : le faible poids de naissance.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur le faible poids de naissance d'après des associations positives rapportées dans les deux publications (Basu *et al.* 2014, Pedersen *et al.* 2016), bien qu'elles ne soient significatives que dans l'une (Basu *et al.* 2014). Des risques de biais ont été mis en évidence : estimation de l'exposition à l'échelle du comté (Basu *et al.* 2014), absence de variables de confusion individuelles importantes, telles que consommation de tabac et d'alcool de la mère durant la grossesse (Basu *et al.* 2014), faible performance du modèle d'estimation dans certaines zones d'Europe (Pedersen *et al.* 2016), et absence de modèles multi-polluants (Basu *et al.* 2014, Pedersen *et al.* 2016).

L'indication est également « faible » pour les effets du cuivre sur la diminution de la circonférence crânienne, événement infraclinique de la santé périnatale (Pedersen *et al.* 2016). Les associations étaient d'amplitude importante (similaire à celle des PM<sub>2,5</sub>) mais aucun modèle multi-polluants n'a été mené, ce qui constitue un risque de biais.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec des indications basées sur 2 publications présentant des risques de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

### 2.3.1.5.2.3.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre exposition à long terme au cuivre et les cancers broncho-pulmonaires, en particulier l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016).

Les associations positives rapportées par les auteurs fournissent une indication « faible » d'effet. Le rapport de risque gagnait en amplitude et significativité statistique dans le sous-groupe des participants n'ayant pas déménagé pendant la durée du suivi (passant de 1,13 à 1,25). Cette publication, qui rassemble 14 cohortes européennes dans une méta-analyse, présente un risque de biais en lien avec la faible performance des modèles d'estimation pour certaines villes d'Europe et l'absence de modèle multi-polluants pour ce composé.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une unique publication présentant des risques de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du cuivre des particules de l'air ambiant sur les cancers broncho-pulmonaires.**

### 2.3.1.5.2.3.1.8 Cancer (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au cuivre des particules dans l'air ambiant et les cancers, autres que broncho-pulmonaires.

### 2.3.1.5.2.3.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au cuivre des particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.5.2.3.2 Études expérimentales sur animal

#### 2.3.1.5.2.3.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé six études d'exposition unique, ces dernières ne fournissant qu'une indication « inadéquate » (Y. H. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Pardo *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014). Seules trois de ces études ont recherché spécifiquement l'implication du Cu dans les effets observés sur la cellularité et les concentrations en protéines du LBA par l'application de tests statistiques (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b). Mirowsky *et al.* (2015b) ont montré des corrélations significatives entre les teneurs en Cu des particules auxquelles les souris ont été exposées et le pourcentage de neutrophiles (coefficient de corrélation de Pearson=0,6,  $p<0,01$ ) et les concentrations en protéines du LBA (coefficient de corrélation de Pearson=0,2,  $p<0,05$ ). Par contre, Lippmann *et al.* (2013 NPACT 2) n'ont pas rapporté de corrélation entre les teneurs en Cu des particules auxquelles les souris avaient été exposées et le pourcentage de neutrophiles dans leur LBA (coefficient de corrélation de Pearson=0,1).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'études d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du cuivre des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.5.2.3.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé trois études d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015, Ma *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014). Aucune de ces études n'a montré d'effet significatif du Cu contenu dans les particules de l'air ambiant sur la genèse d'un stress oxydant systémique ou d'une inflammation systémique, sur l'altération de marqueurs de la coagulation, ou encore sur des modifications de l'hématocrite ou des teneurs en hémoglobine.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'études d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du cuivre des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.5.2.4 Vanadium (V)

#### 2.3.1.5.2.4.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.1.5.2.4.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 6 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme au vanadium et la santé respiratoire (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Cakmak *et al.* 2014, Habre *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014). Au total, 4 événements sanitaires ont été traités, dont 3 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, les hospitalisations toutes causes respiratoires, et l'asthme et les sifflements de l'enfant.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet du vanadium sur les hospitalisations toutes causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014). Cette indication se base sur les associations observées dans 3 publications (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Pun *et al.* 2014), la dernière ne rapportant que des associations nulles (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mise en évidence pour ce groupe de publications. Ce résultat est soutenu par l'indication « faible » d'effet obtenue pour les symptômes respiratoires (toux et sifflements) de l'enfant d'après une étude de panel américaine ne présentant pas de risque majeur de biais ou



d'invalidité externe (Habre *et al.* 2014). Cependant, cette indication se base sur une association isolée, observée uniquement pendant la saison froide (les résultats pour la saison chaude sont positifs mais n'atteignent pas la significativité statistique).

L'indication d'effet est « faible » pour l'unique évènement considéré non sévère étudié, la diminution de la fonction ventilatoire, d'après une étude de panel Canadienne incluant 60 étudiants sains (Cakmak *et al.* 2014). Un risque de biais a été mis en évidence car les associations disparaissaient après ajustement sur la masse totale des particules.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité toutes causes respiratoires en raison de la faible amplitude de l'association observée dans l'unique publication traitant cet évènement sanitaire (Basagana *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillé dans la grille, montrant des indications d'effets pour des évènements sévères et non sévères, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre exposition à long terme au vanadium et la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Fuertes *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Yang *et al.* 2016). Au total, 5 types d'évènement ont été traités, dont 4 considérés sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'enfant, la rhinite infantile, et les infections respiratoires et ORL chez l'enfant.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet pour 2 évènements sévères : l'asthme chez l'enfant (symptômes récents et incidence) et la rhinite (symptômes récents) chez l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016). Ces 2 publications utilisent des données issues de la même cohorte néerlandaise, mais considèrent des suivis différents. Les associations observées n'atteignaient pas la significativité statistique, mais elles étaient cohérentes et leur amplitude était robuste en modèle multi-polluants – quand de tels modèles ont été menés (Gehring *et al.* 2015). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

L'indication d'effet est « faible » pour la diminution de la fonction ventilatoire chez l'enfant, évènement infraclinique de la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015). Cette indication se base principalement sur les associations robustes observées entre les concentrations de vanadium à l'adresse résidentielle et la capacité vitale forcée dans une méta-analyse de 5 cohortes européennes (Eeftens *et al.* 2014), pour laquelle un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la faible performance du modèle d'estimation de l'exposition dans certaines villes. La seconde publication rapportait des associations positives mais de très faible amplitude (Gehring *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la mortalité toutes causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), en raison de l'absence d'association observée de manière cohérente dans les différents modèles statistiques menés par les auteurs. L'indication d'effet est également « inadéquate » pour les infections respiratoires et ORL de l'enfant (Fuertes *et al.* 2014). Bien qu'une association forte (rapport de côte à 2,1) ait été observée dans cette méta-analyse incluant 7 cohortes européennes, les résultats ne persistaient pas après ajustement sur les covariables individuelles (diminution à 1,3) et une forte hétérogénéité entre cohortes a été relevée. De plus, la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition dans certaines villes constituait un risque de biais.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour différents évènements sanitaires, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**



### 2.3.1.5.2.4.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 14 publications examinant la relation entre exposition à court terme au vanadium et la santé cardiovasculaire (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016a, Dai *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Ma *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015b, Pun *et al.* 2014, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016). Au total, 8 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 2 sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

Les données fournissent une indication « forte » d'effet sur les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires selon les associations rapportées dans 3 publications (Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. La dernière publication traitant cet évènement ne rapportait aucune association (Basagana *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur l'altération des marqueurs de l'endothélium vasculaire (VCAM, ICAM<sup>1</sup>) (Dai *et al.* 2016a) ainsi qu'une indication « faible » d'effet sur l'altération des marqueurs d'inflammation systémique (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013). Ces 2 dernières publications incluent la même population d'étude mais montrent des associations avec des marqueurs différents : Hs-CRP (Strak *et al.* 2013) et compte des globules blancs (Steenhof *et al.* 2014). Les associations rapportées étaient généralement robustes à l'ajustement sur la masse totale et d'autres composés particuliers (Dai *et al.* 2016a, Strak *et al.* 2013). Certains auteurs n'ont pas examiné des modèles multi-polluants, ce qui constitue un risque de biais (Steenhof *et al.* 2014).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité toutes causes cardiovasculaires (absence d'association) (Basagana *et al.* 2015) ainsi que pour 4 évènements sanitaires considérés non sévères : l'altération de la pression artérielle (Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015b, Wu *et al.* 2013), l'altération du rythme cardiaque (Cakmak *et al.* 2014, Morishita *et al.* 2015b), et l'altération de différents marqueurs de la coagulation (Strak *et al.* 2013) et du stress oxydant systémique (Ma *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un des deux évènements sévères étudiés, soutenue par des indications d'effets sur des marqueurs infracliniques, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 6 publications examinant la relation entre exposition à long terme au vanadium et la santé cardiovasculaire (Bilenko *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Au total, 4 types d'évènement ont été traités, dont 2 sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et les l'infarctus ou évènements coronariens (incidence et mortalité).

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur les infarctus et évènements coronariens (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Wolf *et al.* 2015). Ces 3 publications incluent de larges populations (notamment la méta-analyse de 11 cohortes européennes de Wolf *et al.*) et rapportent toutes des associations positives, bien que ces dernières n'atteignent pas toujours la significativité statistique (Wolf *et al.* 2015) ou soient sensibles à la méthode statistique utilisée (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Il est à noter que deux publications incluent la même population d'étude nord-américaine (Lippmann *et al.* 2013

---

<sup>1</sup> Les CAM (*cell adhesion molecule*) sont des protéines d'adhésion cellulaire. Elles peuvent être V (vasculaires) ou I (intercellulaires).

NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec l'estimation de l'exposition : estimation de l'exposition à l'échelle écologique (une valeur unique par région) avec la présence de données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015) et faible performance des modèles d'estimation de l'exposition des certaines villes d'Europe (Wolf *et al.* 2015).

Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet pour le second évènement sévère traité, la mortalité toutes causes cardiovasculaires, en raison de l'absence d'association rapportée par les auteurs (Wang *et al.* 2014). Pour la même raison, les 2 évènements infracliniques étudiés obtiennent également une indication « inadéquate » d'effet : pression artérielle de l'enfant (Bilenko *et al.* 2015) et marqueurs de l'inflammation systémique (Hampel *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillé dans la grille amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.5.2.4.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre exposition à court terme au vanadium et la mortalité toutes causes (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015).

L'indication d'effet est « faible » pour cet évènement sanitaire en raison des associations positives et significatives rapportées dans une seule publication (Liu et Zhang 2015). Ces résultats sont soutenus par des associations faiblement positives observées dans les deux autres publications (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Un risque de biais a été mis en évidence dans l'analyse de Liu and Zhang en lien avec l'absence de modèles multi-polluants et le nombre important de données manquantes pour l'exposition.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur une unique publication présentant un risque de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Deux publications ont examiné la relation entre exposition à long terme au vanadium et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). L'absence d'association observée dans les deux publications fournit une indication « inadéquate » d'effet pour cet évènement sanitaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure une indication « inadéquate » d'effets à long terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.5.2.4.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au vanadium des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.5.2.4.1.5 Santé neurologique

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme au vanadium des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

### Effets à long terme

Une publication européenne a examiné la relation entre exposition à long terme au vanadium et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016), traitant un évènement sanitaire considéré sévère : les performances cognitives de l'enfant.

Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet car aucune association n'a été observée pour aucun des indicateurs étudiés (inattention, mémoire de travail, et mémoire de travail supérieure).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur la santé neurologique.**

#### 2.3.1.5.2.4.1.6 Santé périnatale

### Effets à long terme

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre exposition à long terme au vanadium et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016), traitant 2 types d'évènement sanitaire, dont un sévère : le faible poids de naissance.

Une méta-analyse de 8 cohortes européennes fournit une indication « faible » d'effet sur la diminution de la circonférence crânienne, évènement infraclinique de la santé périnatale (Pedersen *et al.* 2016), avec une association statistiquement significative et d'amplitude importante – supérieure à celle des PM<sub>2,5</sub> totales. Un risque de biais a par ailleurs été mis en évidence en lien avec la faible performance du modèle d'estimation de l'exposition dans certaines villes d'Europe et à l'absence de modèle multi-polluants.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour le faible poids de naissance (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016). Une seule publication (parmi trois) montrait un effet net du vanadium (association d'amplitude supérieure à celle des PM<sub>2,5</sub>) et elle présentait un risque de biais lié à la nature écologique de l'exposition (à l'échelle du comté), l'absence de covariables individuelles importantes (consommation de tabac et d'alcool de la mère pendant la grossesse), et l'absence de modèle multi-polluants (Basu *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet sur un évènement considéré non sévère, amène à conclure à un niveau d'indication « inadéquate » d'effets à long terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.5.2.4.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

### Effets à long terme

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme au vanadium et les cancers broncho-pulmonaires, en particulier l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et la mortalité associée à ce type de cancer (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet car la méta-analyse de 14 cohortes européennes par Raaschou-Nielsen *et al.* (2016) ne faisait que suggérer une association pour l'incidence. Des risques de biais ont par ailleurs été mis en évidence dans les 2 publications en lien avec l'estimation de l'exposition : faible performance des modèles d'estimation dans certaines villes (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et estimation de l'exposition à l'échelle écologique (une valeur unique par région) avec un grand nombre de données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme du vanadium des particules de l'air ambiant sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.1.5.2.4.1.8 Cancer (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au vanadium des particules de l'air ambiant et les cancers, autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.5.2.4.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été identifié aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au vanadium des particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.5.2.4.2 Études expérimentales sur animal

#### 2.3.1.5.2.4.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition répétée par instillations intratrachéales (Sancini *et al.* 2014) et six études d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Pardo *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014). Les études d'exposition unique se sont principalement focalisées sur l'effet du V présent dans les particules de l'air ambiant sur la concentration en protéines, la cellularité et les activités de certaines enzymes dans le LBA des animaux. Seules trois études ont recherché une corrélation entre les teneurs en V et le pourcentage de neutrophiles dans le LBA (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b). Alors que Mirowsky *et al.* (2015b) ont montré une corrélation positive très significative (coefficient de corrélation de Pearson = 0,65,  $p < 0,001$ ), Lippmann *et al.* (2013 NPACT 2) ont au contraire observé une corrélation négative significative (coefficient de corrélation de Pearson = -0,29,  $p < 0,05$ ).

Sancini *et al.* (2014) ont exposé des souris BALB/c à 100 µg de PM<sub>2.5</sub> par instillation intratrachéale, à raison de 3 instillations à trois jours d'intervalle (Sancini *et al.* 2014) ; aucun effet des particules prélevées sur un site urbain à Milan en hiver et composées entre autres du V n'est observé sur la cellularité, les cytokines et les activités de certaines enzymes du LBA. Seules quelques modifications d'expression de gènes et quelques modifications histologiques étaient observées sans que l'implication du vanadium n'ait été étudiée (absence de test statistique).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du vanadium des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.5.2.4.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition répétée par instillations intratrachéales et deux études d'exposition unique. Aucune des deux études d'exposition unique n'a montré d'effet significatif du V contenu dans les particules de l'air ambiant sur des modifications des marqueurs de stress oxydant systémique, des marqueurs de la coagulation, ou encore sur la fonction vasculaire des animaux (Ma *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014).

Les résultats de l'étude d'exposition répétée par instillations intratrachéales réalisée par Sancini *et al.* (2014) ne permettent pas de se prononcer sur un éventuel effet du V dans l'effet des particules observé sur des marqueurs de stress oxydant au niveau cardiaque (HO<sup>-1</sup>, myéloperoxydase) (Sancini *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du vanadium des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

## 2.3.1.5.2.5 Fer (Fe)

### 2.3.1.5.2.5.1 Études chez l'Homme

#### 2.3.1.5.2.5.1.1 Santé respiratoire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 6 publications examinant la relation entre exposition à court terme au fer des particules de l'air ambiant et la santé respiratoire (Basagana *et al.* 2015, Cakmak *et al.* 2014, Habre *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015). Au total, 7 types d'évènements ont été traités, dont 6 sévères : la mortalité et les hospitalisations toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, les BPCO et bronchites chroniques, et les infections respiratoires et ORL.

L'indication d'effet pour les 6 évènements sévères est « inadéquate » en raison de l'absence d'association observée dans toutes les publications (Basagana *et al.* 2015, Habre *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015). De même, les données d'une publication fournissent une indication d'effet « inadéquate » pour la modification de la fonction ventilatoire, seul évènement infraclinique étudié ici (Cakmak *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme du fer des particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre exposition à long terme au fer et la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Fuertes *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Yang *et al.* 2016). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, les infections respiratoires et ORL chez l'enfant, l'asthme et les sifflements chez l'enfant, et la rhinite infantile.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet pour tous les évènements sévères étudiés. Les publications ne rapportent que des associations nulles entre le fer et la mortalité pour causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), l'asthme chez l'enfant (symptômes récents et incidence) (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), la rhinite infantile (symptômes récents et incidence) (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), et la pneumonie chez l'enfant (Fuertes *et al.* 2014). De même, les associations nulles observées par 2 publications fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la diminution de la fonction ventilatoire chez l'enfant, évènement infraclinique de la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure une indication « inadéquate » d'effets à long terme du fer des particules dans l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.5.2.5.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 14 publications examinant la relation entre exposition à court terme au fer et la santé cardiovasculaire (Basagana *et al.* 2015, Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016a, Dai *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016). Au total, 11 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 sévères : la mortalité et les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et évènements coronariens, et l'insuffisance et la congestion cardiaque.



Les données fournissent une indication « forte » d'effet du fer sur les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Pun *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015). Cette indication se base sur les associations positives observées de manière cohérente dans les 4 publications, pour lesquelles aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'avait été mis en évidence.

L'indication d'effet est « modérée » pour l'altération de certains marqueurs de stress oxydant systémique (EC-SOD, Ox-LDL, CD36<sup>1</sup>), d'après 2 publications chinoises incluant la même population d'étudiants et ne présentant pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe (Wu *et al.* 2016, Wu *et al.* 2015). Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur l'altération du rythme cardiaque et de la fonction vasculaire (Cakmak *et al.* 2014, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Sarnat *et al.* 2015), bien que l'absence de modèles multi-polluants soit à noter (Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b) et qu'un risque d'invalidité externe ait été mis en évidence – population peu représentative de la population générale (Morishita *et al.* 2015b).

Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet sur le dernier évènement sévère étudié, la mortalité toutes causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015), ainsi que pour divers évènements considérés non sévères : altération de la pression artérielle (Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Wu *et al.* 2013), modification de marqueurs de l'inflammation systémique (Dai *et al.* 2016a, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013), modification de marqueurs de la coagulation (Strak *et al.* 2013) et altération de l'endothélium vasculaire (Dai *et al.* 2016a). Des associations nulles étaient observées dans la majorité des publications. Des associations étaient suggérées pour la pression artérielle (Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Wu *et al.* 2013) mais les publications concernées présentaient un risque de biais (absence de modèles multi-polluants) ou d'invalidité externe (population peu représentative).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des évènements sanitaires tant sévères qu'infracliniques, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme du fer des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 6 publications examinant la relation entre exposition à long terme au fer et la santé cardiovasculaire (Bilenko *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Au total, 4 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 2 sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaire et les infarctus et évènements coronariens.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur les infarctus et évènements coronariens, en particulier leur incidence (Wolf *et al.* 2015) et la mortalité associée (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Des associations positives et significatives ont été rapportées dans les 3 publications, incluant de larges populations en Europe et aux États Unis. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec l'absence de modèles multi-polluants (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015), la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition (Wolf *et al.* 2015), ou l'estimation de l'exposition à l'échelle écologique (une valeur unique par région) avec de nombreuses données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015).

L'indication d'effet est « modérée » pour les marqueurs de l'inflammation systémique (Hampel *et al.* 2015). Cette méta-analyse de plusieurs cohortes européennes montre des associations fortes (robustes en modèles multi-polluants) mais présente également un risque de biais lié à la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition dans certaines villes. Ce résultat est

---

<sup>1</sup> CD36 : récepteur du cluster de différenciation 36.



soutenu pour une indication « faible » d'effet sur l'altération de la pression artérielle de l'enfant, obtenue d'après les données d'une cohorte de naissance néerlandaise ne présentant pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe (Bilenko *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la mortalité toutes causes cardiovasculaires, aucune association n'ayant été observée (Wang *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour un évènement sévère ainsi que pour des indicateurs infracliniques, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme du fer des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.5.2.5.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre exposition à court terme au fer et la mortalité toutes causes (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet. Deux publications observaient des associations positives (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3) sans qu'aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'ait été mis en évidence. De plus, les résultats étaient robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules mené dans la méta-analyse européenne de Basagana *et al.* (2015). La dernière publication rapportait une association nulle (Liu et Zhang 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet d'après deux publications ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme du fer des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme au fer et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet. Aucune association n'a été observée dans l'étude de Lippmann *et al.* qui incluait une large population vivant dans 100 régions aux États-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Bien que Beelen *et al.* (2015) observaient une association forte (d'amplitude supérieure à celle des PM totaux) entre le fer des PM<sub>10</sub> et la mortalité le jour suivant dans 5 villes d'Europe, ce résultat était isolé (associations nulles avec la fraction PM<sub>2,5</sub> et les autres lags). Des risques de biais ont par ailleurs été mis en évidence dans les deux publications en lien avec l'estimation de l'exposition : faible performance du modèle d'estimation dans certaines villes (Beelen *et al.* 2015) et utilisation d'une seule valeur d'exposition par région avec la présence de données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du fer des particules dans l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.5.2.5.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au fer dans les particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

### 2.3.1.5.2.5.1.5 Santé neurologique

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme au fer dans les particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

#### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à long terme au fer et la santé neurologique, en particulier les performances cognitives chez l'enfant, événement sanitaire considéré sévère (Basagana *et al.* 2016).

Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet car aucune association n'a été observée pour aucun des marqueurs étudiés (inattention, mémoire de travail, et mémoire de travail supérieure) et aucun indicateurs d'exposition (mesures dans l'air extérieur et intérieur) dans une cohorte incluant 39 écoles à Barcelone en Espagne.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure une indication « inadéquate » d'effets à long terme du fer des particules de l'air ambiant sur la santé neurologique.**

### 2.3.1.5.2.5.1.6 Santé périnatale

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme au fer et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Pedersen *et al.* 2016), traitant 2 événements sanitaires, dont un considéré sévère : le faible poids de naissance.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur le faible poids de naissance (Basu *et al.* 2014, Pedersen *et al.* 2016). Les 2 publications incluent de très larges populations : 8 cohortes de naissance européennes (Pedersen *et al.* 2016) et une cohorte rétrospective basée sur des registres de naissance dans 8 comtés de Californie (Basu *et al.* 2014). L'indication d'effet se base principalement sur l'association significative et de forte amplitude observée par Basu *et al.* (2014) ; l'association n'atteignait pas la significativité statistique dans l'analyse de Pedersen *et al.* Des risques de biais ont été mis en évidence : pas de modèles multi-polluants (Basu *et al.* 2014), faible performance du modèle d'estimation de l'exposition dans certaines villes (Pedersen *et al.* 2016), estimation de l'exposition à l'échelle du comté (Basu *et al.* 2014), et absence de covariables individuelles importantes (consommation de tabac et d'alcool de la mère pendant la grossesse) (Basu *et al.* 2014).

Soutenant le résultat précédent, une indication « faible » d'effet a été obtenue pour la circonférence crânienne d'après l'analyse poolée de 8 cohortes de naissance européenne menée par Pedersen *et al.* (2016). L'exposition au fer pendant la grossesse était associée significativement à la diminution de la circonférence crânienne, mais les auteurs n'ont pas testé de modèle multi-polluant et le modèle d'estimation de l'exposition montrait des performances limitées dans certaines zones, ce qui constitue des risques de biais.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un événement sévère principalement basée sur une publication présentant des risques de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme du fer dans les particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

### 2.3.1.5.2.5.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

#### Effets à long terme

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme au fer et les cancers broncho-pulmonaires, traitant en particulier l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et la mortalité associée à ce type de cancer (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet en raison de l'absence d'association observée. Des risques de biais ont été détectés dans les 2 publications en lien avec l'estimation de l'exposition : faible performance des modèles d'estimation dans certaines villes d'Europe (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et utilisation d'une unique valeur d'exposition par région avec un grand nombre de données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme du fer dans les particules de l'air ambiant sur les cancers broncho-pulmonaires.**

### 2.3.1.5.2.5.1.8 Cancers (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au fer des particules dans l'air ambiant et les cancers, autres que broncho-pulmonaires.

### 2.3.1.5.2.5.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au fer des particules dans l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.

## 2.3.1.5.2.5.2 **Études expérimentales sur animal**

### 2.3.1.5.2.5.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition répétée par instillations intratrachéales et sept études d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Pardo *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014, Zosky *et al.* 2014). Les études d'exposition unique ont investigué l'effet du fer des particules de l'air ambiant sur la cellularité et sur les concentrations en protéines du LBA. Seules 3 études ont étudié les corrélations entre les teneurs en fer et le pourcentage de neutrophiles dans le LBA (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b). Mirowsky *et al.* (2015b) rapportent une corrélation positive significative (coefficient de corrélation de Pearson=0,80,  $p<0,001$ ) tout comme Lippmann *et al.* (2013 NPACT 2) (coefficient de corrélation de Pearson=0,45,  $p<0,001$ ). De plus, Mirowsky *et al.* (2015b) ont observé une corrélation positive très significative (coefficient de corrélation de Pearson=0,20,  $p<0,05$ ) entre les teneurs en fer et les concentrations en protéines du lavage broncho-alvéolaire. Par ailleurs, Zosky *et al.* (2014) ont montré des corrélations positives et significatives ( $p<0,001$ ) entre les teneurs en fer et les marqueurs de l'inflammation (numération/formulation et cytokines dans le LBA), d'une part, et ces mêmes teneurs et l'élasticité pulmonaire/thoracique et la résistance des voies aériennes, d'autre part (Zosky *et al.* 2014).

Sancini *et al.* (2014) ont exposé des souris BALB/c à 100 µg de PM<sub>2.5</sub> par instillation intratrachéale, à raison de 3 instillations à trois jours d'intervalle (Sancini *et al.* 2014) ; aucun effet des particules prélevées sur un site urbain à Milan en hiver et composées entre autres du Fe n'est observé sur la cellularité, les cytokines et les activités de certaines enzymes du LBA. Seules quelques modifications d'expression de gènes et quelques modifications histologiques étaient observées sans que l'implication du Fe n'ait été étudiée (absence de test statistique).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'une étude d'exposition répétée par instillations intratrachéales amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du fer dans les particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.5.2.5.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé trois études d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015, Ma *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014). Aucune de ces trois études n'a montré d'effet significatif du fer présent dans les particules de l'air ambiant sur des modifications des marqueurs de stress oxydant systémique, des marqueurs de l'inflammation systémique, et des marqueurs de la coagulation des animaux.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'études d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du fer dans les particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.5.2.6 **Éléments autres que cuivre, fer, nickel, vanadium, et zinc**

Aucune évaluation du poids de la preuve d'effets sanitaires n'a été réalisée pour les éléments autres que cuivre (Cu), fer (Fe), nickel (Ni), vanadium (V), et zinc (Zn). Il est ici rapporté, à titre indicatif, le nombre de publications observant des associations statistiquement significatives en fonction des catégories d'effets et événements sanitaires.

##### 2.3.1.5.2.6.1 **Études chez l'Homme**

###### 2.3.1.5.2.6.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 11 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la santé respiratoire (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Habre *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2014, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015, Vattanasit *et al.* 2014, Ueda *et al.* 2016, Cakmak *et al.* 2014). Au total, 9 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 7 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, les hospitalisations toutes causes respiratoires chez l'adulte et chez l'enfant, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et chez l'enfant, la BPCO et la bronchite chronique, et les infections respiratoires et ORL.

Le Tableau 41 rapporte le nombre d'études observant des associations statistiquement significatives entre l'exposition à court terme aux différents éléments d'intérêt et les événements sanitaires traités. Les éléments pour lesquels le plus grand nombre d'études observe des associations significatives sont calcium (Ca), potassium (K), manganèse (Mn) et plomb (Pb).

###### *Effets à long terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Fuertes *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Yang *et al.* 2016). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, l'asthme (symptômes, incidence) et les sifflements chez l'enfant, la rhinite infantile, les infections respiratoires et ORL chez l'enfant, et la fonction ventilatoire chez l'enfant.

Le Tableau 42 rapporte le nombre d'études observant des associations statistiquement significatives entre l'exposition à long terme aux différents éléments d'intérêt et les événements sanitaires traités. Les éléments pour lesquels le plus grand nombre d'études observe des associations significatives sont le calcium et le potassium.

**Tableau 41 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à court terme aux éléments d'intérêt et les événements sanitaires liés à la santé respiratoire**

	Calcium	Potassium	Manganèse	Plomb	Aluminium	Arsenic	Chlore	Magnésium	Brome	Cadmium	Molybdène	Étain	Strontium	Titane
mortalité (toute cause respiratoire)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
hospitalisations (toute cause respiratoire)	2	2	1	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0	1
asthme et sifflements	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
asthme et sifflements (enfant)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
fonction ventilatoire	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0
CC16	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Certains événements sanitaires ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : les hospitalisations toutes causes respiratoires chez l'enfant, la BPCO et la bronchite chronique, les infections respiratoires et ORL. Certains éléments ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : sélénium (Se), antimoine (Sb), rubidium (Rb), phosphore (P), néodyme (Nd), sodium (Na), lanthane (La), fluor (F), chrome (Cr), cobalt (Co), cérium (Ce), baryum (Ba), et argent (Ag). CC16 fait référence à la concentration de la protéine Club Cells 16.

**Tableau 42 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à long terme aux éléments d'intérêt et les événements sanitaires liés à la santé respiratoire**

	Potassium	Calcium
Mortalité (toute cause respiratoire)	1	1
Asthme et sifflements (enfant)	1	0
Rhinite (enfant)	1	0
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

Certains événements sanitaires ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : les infections respiratoires et ORL de l'enfant et la fonction ventilatoire de l'enfant. Certains éléments ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : argent (Ag), aluminium (Al), arsenic (As), baryum (Ba), brome (Br), cadmium (Cd), cérium (Ce), chlore (Cl), cobalt (Co), chrome (Cr), fluor (F), lanthane (La), magnésium (Mg), manganèse (Mn), molybdène (Mo), sodium (Na), néodyme (Nd), phosphore (P), plomb (Pb), rubidium (Rb), antimoine (Sb), sélénium (Se), titane (Ti), et strontium (Sr).

2.3.1.5.2.6.1.2 Santé cardiovasculaire*Effets à court terme*

Il a été recensé 19 publications examinant la relation entre exposition à court terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la santé cardiovasculaire (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Cakmak *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016a, Dai *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Morishita *et al.* 2015a, Morishita *et al.* 2015b, Niu *et al.* 2013, Pun *et al.* 2014, Samoli *et al.* 2016, Sarnat *et al.* 2015, Ueda *et al.* 2016, Vattanasit *et al.* 2014, Wilson 2015, Wu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2015, Wu *et al.* 2016). Au total, 10 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et événements coronariens, et l'insuffisance et la congestion cardiaque.

Le Tableau 43 rapporte le nombre d'études observant des associations statistiquement significatives entre l'exposition à court terme aux éléments d'intérêt et les évènements sanitaires traités. Les éléments pour lesquels le plus grand nombre d'études observe des associations significatives sont l'arsenic, le calcium, le cadmium, le magnésium, le manganèse et le plomb.

**Tableau 43 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à court terme aux éléments d'intérêt et les évènements sanitaires liés à la santé cardiovasculaire**

	Arsenic	Calcium	Cadmium	Magnesium	Manganese	Plomb	Sodium	Selenium	Strontium	Titane	Aluminium	Chlore	Potassium	Molybdène	Baryum	Rubidium	Etain	Cérium	Lanthane	Néodyme	Phosphore	Antimoine
Mortalité (toute cause cardiovasculaire)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalisations (toute cause cardiovasculaire)	0	2	1	1	2	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Altérations du rythme cardiaque	3	2	1	1	2	1	0	2	1	1	1	0	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0
Pression artérielle	2	1	3	1	1	3	2	1	2	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Fonction vasculaire	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Marqueurs d'inflammation systémique	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Marqueurs de stress oxydant systémique	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Certains évènements sanitaires ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : infarctus et événements coronariens, insuffisance et congestion cardiaque, et marqueurs d'altération de l'endothélium vasculaire. Certains éléments ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : argent (Ag), brome (Br), cobalt (Co), chrome (Cr), et fluor (F).



### Effets à long terme

Il a été recensé 7 publications examinant la relation entre exposition à long terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la santé cardiovasculaire (Bilenko *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Niu *et al.* 2013, Thurston *et al.* 2015, Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 2 sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et les infarctus et évènements coronariens.

Le Tableau 44 rapporte le nombre d'études observant des associations statistiquement significatives entre l'exposition à long terme aux différents éléments d'intérêt et les évènements sanitaires traités. Les éléments pour lesquels le plus grand nombre d'études observe des associations significatives sont le potassium, l'arsenic, le calcium, le chlore, le plomb, et le sélénium.

**Tableau 44 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à long terme aux éléments d'intérêt et les évènements sanitaires liés à la santé cardiovasculaire**

	Potassium	Arsenic	Calcium	Chlore	Plomb	Selenium
Mortalité (toute cause cardiovasculaire)	0	0	0	0	0	0
Infarctus et évènements coronariens	1	1	1	1	1	1
Pression artérielle (enfant)	1	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Certains évènements sanitaires ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : marqueurs de l'inflammation systémique et marqueurs d'altération de l'endothélium vasculaire. Certains éléments ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : argent (Ag), aluminium (Al), baryum (Ba), brome (Br), cadmium (Cd), cobalt (Co), chrome (Cr), cérium (Ce), fluor (F), lanthane (La), magnésium (Mg), manganèse (Mn), molybdène (Mo), sodium (Na), phosphore (P), néodyme (Nd), rubidium (Rb), antimoine (Sb), étain (Sn), strontium (Sr), et titane (Ti).

#### 2.3.1.5.2.6.1.3 Mortalité toutes causes

### Effets à court terme

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la mortalité toutes causes (Atkinson *et al.* 2016, Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Ueda *et al.* 2016)

Le Tableau 45 rapporte le nombre d'études observant des associations statistiquement significatives entre l'exposition à court terme aux différents éléments d'intérêt et la mortalité toutes causes. Les éléments pour lesquels le plus grand nombre d'études observe des associations significatives sont le potassium et, dans une moindre mesure, le chlore, le magnésium, et le titane.

### Effets à long terme

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre exposition à long terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015, Y. Chung *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Le seul élément pour lequel une association significative a été rapportée est le potassium (Beelen *et al.* 2015) ; aucune association significative n'a été observée pour les autres éléments d'intérêt.

**Tableau 45 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à court terme aux éléments d'intérêt et la mortalité toutes causes**

	Potassium	Chlore	Magnesium	Titane
Mortalité toutes causes	3	1	1	1

Certains éléments ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : argent (Ag), aluminium (Al), arsenic (As), baryum (Ba), brome (Br), calcium (Ca), cadmium (Cd), cobalt (Co), chrome (Cr), cérium (Ce), fluor (F), lanthane (La), manganese (Mn), molybdène (Mo), sodium (Na), phosphore (P), néodyme (Nd), rubidium (Rb), plomb (Pb), antimoine (Sb), étain (Sn), strontium (Sr), et selenium (Se).

#### 2.3.1.5.2.6.1.4 Hospitalisations toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes (Qiao *et al.* 2014). Cette publication rapporte des associations significatives entre les hospitalisations toutes causes et le calcium, le chlore, le potassium, le magnésium, et le sodium.

##### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.5.2.6.1.5 Santé neurologique

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016), traitant un évènement sanitaire considéré sévère : les performances cognitives chez l'enfant. Cette publication ne rapporte pas d'association significative entre l'exposition à long terme aux éléments d'intérêt et aucun des indicateurs considérés (mémoire de travail, mémoire de travail supérieure, et inattention).

#### 2.3.1.5.2.6.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux autres éléments des particules de l'air ambiant et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016), traitant au total 2 types d'évènement sanitaire, dont un considéré sévère : le faible poids de naissance.

Le Tableau 46 rapporte le nombre d'études observant des associations statistiquement significatives entre l'exposition à long terme aux différents éléments d'intérêt et les évènements sanitaires traités. Les éléments pour lesquels le plus grand nombre d'études observe des associations significatives sont le chlore, le brome, le potassium, le sodium, le plomb, et le titane.

**Tableau 46 : Nombres d'études rapportant une association statistiquement significative entre l'exposition à long terme aux éléments d'intérêt et la santé périnatale**

	Chlore	Brome	Potassium	Sodium	Plomb	Titane
Faible poids de naissance	2	1	1	1	1	1
Circonférence crânienne	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Certains éléments ne sont pas présentés car aucune association statistiquement significative n'a été rapportée : argent (Ag), aluminium (Al), arsenic (As), baryum (Ba), calcium (Ca), cadmium (Cd), cobalt (Co), chrome (Cr), cérium (Ce), fluor (F), lanthane (La), manganèse (Mn), magnésium (Mg), molybdène (Mo), phosphore (P), néodyme (Nd), rubidium (Rb), antimoine (Sb), étain (Sn), strontium (Sr), et sélénium (Se).

#### 2.3.1.5.2.6.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme à d'autres éléments des particules de l'air ambiant et les cancers broncho-pulmonaires, en particulier l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et la mortalité associée (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Le seul élément pour lequel des associations significatives ont été observées est le sélénium (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

#### 2.3.1.5.2.6.1.8 Cancers (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à d'autres éléments des particules de l'air ambiant et des événements liés aux cancers autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.5.2.6.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à d'autres éléments des particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.5.2.6.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.1.5.2.6.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition subaigue, une étude d'exposition subchronique et neuf études d'exposition unique.

Parmi les études d'exposition unique, certaines n'ont pas permis de conclure car aucune analyse statistique n'avait été réalisée permettant de relier les effets observés à la présence d'oligoéléments (Y. H. Kim *et al.* 2015, Pardo *et al.* 2015, Plummer *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014) ou bien encore à cause de la nature des particules testées (Zosky *et al.* 2014). Pour les 3 autres études (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b), il été observé des corrélations significatives, positives (+) ou négatives (-), mais faibles, entre certains métaux (As(-), Ca(+), Cd(-), Co(+), Cs(-), K(+), La(+), Mg(+), Mn(+), P(+), Pb(-), Sb(+), Sc(+), Se(-), Sn(+), Sr(+), Ti(+), Se(-)) et la réponse inflammatoire par mesure de la cellularité dans les LBA mais sans contrôle/ajustement sur les effets des autres composés.

Les expositions subaigue et subchronique de rats mâles et femelles ont été réalisées au sein de la même étude (Mauderly et Seilkop 2014c, Mauderly *et al.* 2014b). Les rats ont inhalé 6h/jour pendant 1 semaine ou 6 mois des aérosols issus de différentes sources de combustion (échappement de moteur Diesel : 44 à 996  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , échappement de moteur Essence : 7 à 61  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , combustion de biomasse : 41 à 1041  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , et de combustion de charbon : 117 à 1015  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Ces expositions ont provoqué une baisse de la phosphatase alcaline dans les LBA des animaux qui ont été exposés pendant 1 semaine ou 6 mois à la combustion de biomasse. Cette baisse n'était pas corrélée à la concentration des éléments (sans autre précision sur les éléments testés) pour l'étude d'exposition subaigue alors qu'elle l'était pour l'étude d'exposition subchronique mais les oligo-éléments n'intervenaient que comme 5<sup>ème</sup> prédicteur de cet effet avec un score faible par rapport à celui du carbone organique.

#### 2.3.1.5.2.6.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude subaigue, une étude subchronique et deux études d'exposition unique, ces dernières ne fournissant qu'une indication « inadéquate » de par l'absence de test statistique entre les concentrations en éléments et les effets cardiovasculaires mesurés (Y. H. Kim *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014).

Les expositions subaigue et subchronique de rats mâles et femelles ont été réalisées au sein de la même étude selon des modalités identiques à celles présentées pour les effets respiratoires (Mauderly et Seilkop 2014c, Mauderly *et al.* 2014b). Lors de l'exposition subaigue il a été observé une altération de paramètres hématologiques (augmentation du nombre de globules rouges, de l'hématocrite et de l'hémoglobine) des animaux exposés aux échappements essence principalement (aussi avec la combustion de biomasse pour le nombre de globules rouges). Pour ces trois paramètres hématologiques, les éléments (sans autre précision sur les éléments testés) n'intervenaient respectivement que comme 4<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> prédicteurs de l'effet avec un score faible par rapport à celui du  $\text{NH}_4^+$ . Aucun effet sur les globules rouges, l'hématocrite et l'hémoglobine n'a été décrit auparavant dans le rapport REVIHAAP. Pour l'exposition subchronique, les éléments n'apparaissent jamais comme prédicteur des modifications hématologiques induites par l'exposition aux échappements essence.

#### 2.3.1.5.3 *Conclusion*

De manière générale, REVIHAAP notait qu'une comparaison de la nocivité relative des différents métaux n'était pas possible car la plupart des études n'incluaient que certains métaux (surtout zinc et nickel), souvent en mélange, et que les résultats disponibles étaient très hétérogènes et peu concluants. La revue rapportait quelques associations entre le zinc et le nickel et la santé humaine.

##### 2.3.1.5.3.1 **Nickel**

###### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre le nickel contenu dans les particules de l'air ambiant et la santé cardiovasculaire (hospitalisations).

Concernant les études toxicologiques, REVIHAAP rapportait une association entre le nickel et la santé cardiovasculaire, en particulier l'altération de la fonction cardiaque sur le court terme.

###### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les associations rapportées par REVIHAAP quant aux effets à **court terme** du nickel sur la **santé cardiovasculaire** (hospitalisations et marqueurs infra cliniques) en fournissant une indication « **modérée** » d'effet.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent également de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP en fournissant une indication « **forte** » d'altération de la **santé respiratoire** (mortalité et hospitalisations) pour une exposition à **court terme** au nickel. Une indication « **faible** » d'altération de la **santé périnatale** (poids de naissance et circonférence crânienne) sur le **long terme** constitue également une nouvelle information, cette catégorie sanitaire n'étant pas évoquée dans REVIHAAP.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** l'association rapportée dans REVIHAAP, en fournissant une indication « **modérée** » d'effet du nickel sur la **santé cardiovasculaire**. Les données indiquent une modification de la fonction vasculaire liée à la contraction aortique chez des souris présentant une hypercholestérolémie après une exposition (sub)chronique au nickel.

### **2.3.1.5.3.2 Zinc**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition à court terme à un mélange de particules riches en zinc (ainsi que cuivre et vanadium) et la santé cardiovasculaire (fibrinogène sanguin).

Dans les études toxicologiques d'expérimentation animale, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition intratrachéale à des poussières de pneus riches en zinc (et en cuivre hydrosoluble) et la santé cardiovasculaire, en particulier le stress oxydant cardiaque chez les rats, mais sans que la contribution spécifique du métal puisse être identifiée.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à court terme du zinc sur la **santé cardiovasculaire** en fournissant une indication « **modérée** » (hospitalisations et marqueurs infra cliniques). Les données fournissent une indication « **faible** » d'altération de la **santé respiratoire** par une exposition à court terme (marqueurs infra cliniques) et à long terme (rhinite et infections respiratoires chez l'enfant) au zinc, apportant là encore de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent uniquement des indications « inadéquates » d'altération de la santé, n'apportant pas de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP.

### **2.3.1.5.3.3 Cuivre**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition à court terme à un mélange de particules riches en cuivre (ainsi que zinc et vanadium) et la santé cardiovasculaire (fibrinogène sanguin).

Dans les études d'expérimentation animale, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition intratrachéale à des poussières de pneus riches en cuivre hydrosolubles (et en zinc) et la santé cardiovasculaire, en particulier le stress oxydant cardiaque chez les rats, mais sans que la contribution spécifique du métal puisse être identifiée.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « inadéquate » d'altération de la santé cardiovasculaire par l'exposition à court terme au cuivre, n'apportant ainsi pas de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent une **nouvelle information** par rapport à REVIHAAP, en fournissant une indication « **faible** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (marqueur infra clinique) par l'exposition à **long terme** au cuivre.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « inadéquate » d'altération de la santé après une exposition au cuivre, n'apportant donc aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP.

### **2.3.1.5.3.4 Vanadium**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition à court terme à des particules riches en vanadium (ainsi que zinc et cuivre) et la santé cardiovasculaire (fibrinogène sanguin). REVIHAAP rapportait une association entre le vanadium, utilisé comme élément indicateur des émissions de la combustion de produits pétroliers, et la santé cardiovasculaire.

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP ne rapportait aucune association entre la santé et le vanadium.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **forte** » d'effet à **court terme** du vanadium sur la **santé cardiovasculaire** (hospitalisations et marqueurs infra cliniques) et une indication « **faible** » d'effet à **long terme** du vanadium sur la **santé cardiovasculaire** (infarctus et événements coronariens), **confirmant** ainsi certaines des associations rapportées par REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets du vanadium sur la **santé respiratoire**, en fournissant une indication « **modérée** » d'altération par une exposition à **court terme** (hospitalisations) et une indication « **faible** » d'altération par une exposition à **long terme** (asthme, rhinite, et fonction respiratoire de l'enfant).

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'altération de la santé par l'exposition au vanadium, n'apportant donc aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP.

### **2.3.1.5.3.5 Fer**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas d'éventuels effets du fer contenu dans les particules de l'air ambiant sur la santé, que ce soit dans des études chez l'Homme ou des études d'expérimentation chez l'animal.



### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets du fer sur la **santé cardiovasculaire**, en fournissant une indication « forte » sur le **court terme** (hospitalisations et marqueurs infra cliniques) et une indication « modérée » sur le **long terme** (infarctus et événements coronariens et marqueurs infra cliniques). Les données fournissent une indication « modérée » d'effet à **court terme** du fer contenu dans les particules de l'air ambiant sur la **mortalité toutes causes**, apportant là encore de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP.

### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'altération de la santé par l'exposition au fer des particules de l'air ambiant, n'apportant aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP.

## **2.3.1.5.3.6 Autres éléments**

### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas d'éventuels effets des éléments métalliques contenus dans les particules de l'air ambiant sur la santé (autres que ceux du cuivre, nickel, vanadium, zinc), que ce soit dans des études chez l'Homme ou des études d'expérimentation chez l'animal.

### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Sur la base des études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016, aucune évaluation du poids de la preuve d'effets sanitaires n'a été réalisée pour les éléments (métalliques, minéraux, ou inorganiques) suivants : potassium (K), calcium (Ca), arsenic (As), chlore (Cl), plomb (Pb), magnésium (Mg), manganèse (Mn), titane (Ti), cadmium (Cd), sodium (Na), sélénium (Se), aluminium (Al), strontium (Sr), molybdène (Mo), étain (Sn), baryum (Ba), brome (Br), rubidium (Rb), cérium (Ce), lanthane (La), phosphore (P), néodyme (Nd), et antimoine (Sb). Il a cependant été rapporté, à titre indicatif, le nombre de publications observant des associations statistiquement significatives en fonction des catégories d'effets et événements sanitaires.

Dans les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016, les éléments pour lesquels le plus grand nombre d'études observe des associations significatives sont :

- le calcium, le potassium, le manganèse, et le plomb (pour la santé respiratoire) ;
- le cadmium, le magnésium, le manganèse, le potassium, le calcium, l'arsenic, le plomb, et le chlore (pour la santé cardiovasculaire) ;
- le potassium, le chlore, le manganèse, et le titane (pour la mortalité toutes causes).

### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 ne rapportaient pas d'association entre des expositions (sub)aigues ou (sub)chroniques à des métaux contenus dans les particules de l'air ambiant (autres que Cu, Fe, Ni, Si, V et Zn) et des altérations de la santé. À titre indicatif là encore, trois études d'exposition unique observent des corrélations significatives, positives ou négatives, entre certains métaux et la réponse inflammatoire par mesure de la cellularité dans les lavage broncho-alvéolaires de rongeurs mais sans contrôle sur les effets des autres composés.

## 2.3.1.6 Silice (Si/SiO<sub>2</sub>)

### 2.3.1.6.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas les éventuels effets sur la santé de la silice contenue dans les particules de l'air ambiant, que ce soit dans des études chez l'Homme ou dans des études d'expérimentation animale.

### 2.3.1.6.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

#### 2.3.1.6.2.1 **Études chez l'Homme**

##### 2.3.1.6.2.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre exposition à court terme à la silice et la santé respiratoire (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Habre *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Sarnat *et al.* 2015). Au total, 6 types d'évènement sanitaire ont été étudiés, tous sévères : la mortalité et les hospitalisations pour causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'adulte et l'enfant, les BPCO et bronchites chroniques, et les infections respiratoires et ORL.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur les hospitalisations toutes causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Sarnat *et al.* 2015). Cette indication se base sur les associations positives et robustes rapportées dans 2 publications incluant de larges populations (en Europe et aux États Unis) et ne présentant pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014). Les 2 autres publications montraient des associations nulle (Sarnat *et al.* 2015) ou isolées (pour un seul lag pendant la saison froide) (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité toutes causes respiratoires (Basagana *et al.* 2015). Une association significative a bien été rapportée dans cette publication mais elle était isolée (lag 2 uniquement), spécifique aux PM<sub>10</sub>, et non robuste en modèles multi-polluants. Les données fournissent également une indication « inadéquate » d'effet (absence d'association) sur les visites aux urgences pour causes spécifiques (asthme, BPCO et bronchites chroniques, et infections respiratoires et ORL) (Sarnat *et al.* 2015) et les symptômes respiratoires (toux, sifflements) chez les enfants (Habre *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un unique évènement sévère d'après des associations robustes, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme de la silice dans les particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre exposition à long terme à la silice et la santé respiratoire (Eeftens *et al.* 2014, Fuertes *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Yang *et al.* 2016). Au total, 5 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 4 sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements chez l'enfant, la rhinite chez l'enfant, et les infections respiratoires et ORL de l'enfant.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur la mortalité toutes causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). La population incluse est large, répartie dans 100 régions aux

États Unis, et l'analyse statistique est approfondie (différents modèles considérés : avec ou sans effets aléatoires, avec ou sans covariables contextuelles). Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec l'absence de modèles multi-polluants et la mesure de l'exposition – une unique valeur par région et de nombreuses données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

L'indication d'effet est « faible » pour la diminution de la fonction ventilatoire de l'enfant d'après les données d'une méta-analyse incluant 5 cohortes de naissance européennes et d'une cohorte de naissance multicentrique aux Pays Bas (Eeftens *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015). Les associations observées n'atteignent pas la signification statistique et leur amplitude est faible (Eeftens *et al.* 2014, Gehring *et al.* 2015). Un risque de biais a été mis en évidence dans les 2 publications en lien avec la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition dans certaines villes.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet pour les autres événements sanitaires étudiés en raison des faibles (et non significatives) associations rapportées : asthme (incidence et symptômes récents) de l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), rhinite de l'enfant (Gehring *et al.* 2015, Yang *et al.* 2016), et pneumonie chez les moins de 2 ans (Fuertes *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet pour un événement sévère majeur, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme de la silice des particules dans l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.6.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 6 publications examinant la relation entre exposition à court terme à la silice et la santé respiratoire (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Dai *et al.* 2016a, Dai *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Sarnat *et al.* 2015). Au total, 8 types d'évènement sanitaire ont été étudiés, dont 4 considérés sévères : la mortalité et les hospitalisations pour causes cardiovasculaires, les infarctus et événements coronariens, et l'insuffisance et la congestion cardiaque.

Les données fournissent une indication « forte » d'effet sur les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Sarnat *et al.* 2015). Cette indication se base uniquement sur l'association observée entre les niveaux quotidiens de silice et la mortalité le jour même dans la publication de Lippmann *et al.* (2013 NPACT 3), incluant une large population nord-américaine répartie dans 64 villes. Les autres publications ne montrent pas d'associations (Basagana *et al.* 2015, Bell *et al.* 2014, Sarnat *et al.* 2015).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les autres événements sévères étudiés (la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les infarctus, et l'insuffisance cardiaque) (Basagana *et al.* 2015, Sarnat *et al.* 2015), ainsi que pour tous les événements infracliniques : l'altération de la pression artérielle (Dai *et al.* 2016), l'altération du rythme cardiaque (Sarnat *et al.* 2015), et l'altération de certains marqueurs d'inflammation systémique et de l'endothélium vasculaire (Dai *et al.* 2016a).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur une association isolée dans une seule publication et non soutenue par d'autres événements, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme de la silice des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 11 publications examinant la relation entre exposition à long terme à la silice et la santé cardiovasculaire (Adar *et al.* 2015, Bilenko *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Sun *et al.* 2013, Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 MESA, 2013 WHIOS, Wang *et al.* 2014, Wolf *et al.* 2015). Au total, 7 types d'évènement sanitaire

ont été traités, dont 3 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et événements coronariens, et les AVC.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur deux événements infracliniques : la pression artérielle chez l'enfant (Bilenko *et al.* 2015) et la coagulation (Adar *et al.* 2015). Les populations incluses sont larges et représentatives de la population générale en Europe et aux États Unis. De plus, les associations rapportées sont robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules. Un risque de biais a néanmoins été mis en évidence en lien avec l'estimation de l'exposition dans l'étude de Bilenko *et al.* (2015) (faible performance des modèles d'estimation dans certaines villes).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité toutes causes cardiovasculaires car les associations, bien que positives, n'atteignaient pas la significativité statistique (Vedal *et al.* 2013 WHIOS, Wang *et al.* 2014). Les données fournissent également une indication « inadéquate » d'effet sur les infarctus et événements coronariens ainsi que sur les AVC, en raison de l'absence d'association rapportée dans la majorité des publications (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015, Vedal *et al.* 2013 WHIOS, Wolf *et al.* 2015). L'indication d'effet est « inadéquate » pour 2 événements infracliniques, l'épaisseur de l'intima média de la carotide et l'inflammation systémique, car seules des associations suggestives, non robustes à différentes méthodes statistiques, ont été rapportées par les auteurs (Adar *et al.* 2015, Hampel *et al.* 2015, S. Y. Kim *et al.* 2014, Vedal *et al.* 2013 MESA).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, présentant une indication d'effet sur la base d'événements infracliniques uniquement, amène à conclure une indication « inadéquate » d'effets à long terme de la silice des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.6.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme à la silice et la mortalité toutes causes (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Liu et Zhang 2015).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur cet événement sanitaire. Des associations positives et significatives ont été observées dans 2 publications incluant de larges populations, l'une européenne (Basagana *et al.* 2015) et l'autre nord-américaine (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Les associations étaient robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules (Basagana *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. La dernière publication de ce groupe n'observait pas d'association (Liu et Zhang 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans 2 publications ne présentant pas de risques de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme de la silice des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre exposition à long terme à la silice et la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015, Y. Chung *et al.* 2015, Dominici *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Au total, 2 événements sanitaires sévères ont été traités : la mortalité toutes causes et la diminution de l'espérance de vie.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur la mortalité toutes causes (Beelen *et al.* 2015, Y. Chung *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Cette indication se basé sur 2 publications, incluant de larges populations, qui rapportent des associations positives même après

prise en compte de la masse totale des PM<sub>2,5</sub> ou d'autres composés (Beelen *et al.* 2015, Y. Chung *et al.* 2015). Un risque de biais a été mis en évidence dans la méta-analyse de 19 cohortes européennes menée par Beelen *et al.* (2015) en raison de la faible performance des modèles d'estimation de l'exposition dans certaines villes. La dernière publication de ce groupe ne rapportait que des associations nulles entre la silice et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour la diminution de l'espérance de vie en raison de l'absence d'association observée dans l'unique publication traitant cet évènement (Dominici *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans 2 publications, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme de la silice des particules de l'air ambiant sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.1.6.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été identifié aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à la silice des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.6.2.1.1.5 Santé neurologique

Il n'a été identifié aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à la silice des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

#### 2.3.1.6.2.1.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme à la silice et la santé périnatale (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016), traitant deux évènements sanitaires, dont un sévère : le faible poids de naissance.

L'indication d'effet est « faible » sur la diminution de la circonférence crânienne, évènement sanitaire considéré non sévère de la santé périnatale, d'après l'association significative observée dans une analyse poolée de 8 cohortes de naissance européennes (Pedersen *et al.* 2016). Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la faible performance du modèle d'estimation de l'exposition à l'adresse résidentielle dans certaines villes et l'absence de modèle multi-polluants pour ce composé.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur le faible poids de naissance (Basu *et al.* 2014, Ebisu, Belanger, et Bell 2014, Pedersen *et al.* 2016). Aucune association n'a été rapportée dans ces 3 publications.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un évènement infraclinique d'après une seule publication présentant un risque de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme de la silice dans les particules de l'air ambiant sur la santé périnatale.**

#### 2.3.1.6.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme à la silice et les cancers broncho-pulmonaires, en particulier l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et la mortalité associée (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).



Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet car aucune association n'a été observée. Les deux publications incluent de très larges populations représentatives de la population générale, avec une méta-analyse de 14 cohortes européennes (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et une cohorte américaine vivant dans 100 régions réparties sur le territoire des États-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Des risques de biais ont été mis en évidence en lien avec l'estimation de l'exposition dans les deux publications : faible performance des modèles dans certaines villes (Raaschou-Nielsen *et al.* 2016) et utilisation d'une valeur unique d'exposition par région, avec présence de données manquantes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme de la silice dans les particules de l'air ambiant sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.1.6.2.1.1.8 Cancers (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à la silice dans les particules de l'air ambiant et les cancers, autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.1.6.2.1.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à la silice dans les particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.6.2.2 Études expérimentales sur animal

#### 2.3.1.6.2.2.1.1 Santé respiratoire

Il a été recensé trois études d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014, Zosky *et al.* 2014). Les études d'exposition unique se sont principalement intéressées à l'effet de la Si ou du SiO<sub>2</sub> présent dans les particules de l'air ambiant sur la cellularité du LBA des animaux. En réponse à l'exposition à ces particules renfermant de la Si ou du SiO<sub>2</sub>, deux études ont recherché d'éventuelles modifications des concentrations en protéines ou des activités de certaines enzymes du LBA (Y. H. Kim *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014), tandis que la dernière a investigué de possibles altérations pulmonaires du stress oxydant et de l'inflammation de même que de l'élasticité pulmonaire/thoracique et de la résistance des voies aériennes (Zosky *et al.* 2014). Aucune de ces études n'a rapporté d'effet spécifique de la Si ou du SiO<sub>2</sub> sur les différents paramètres étudiés.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'études d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets de la silice dans les particules de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.6.2.2.1.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé deux études d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015, Snow *et al.* 2014). Aucune de ces études n'a montré d'effet significatif de la Si ou du SiO<sub>2</sub> présent dans les particules de l'air ambiant sur des modifications des marqueurs de la coagulation, ou encore sur la fonction vasculaire des animaux.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'études d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets de la silice dans les particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**



### 2.3.1.6.3 Conclusion

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas d'éventuels effets sur la santé de la silice contenues dans les particules de l'air ambiant, que ce soit dans des études chez l'Homme ou dans des études expérimentales chez l'animal.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à **court terme** de la silice sur la santé. En effet, elles fournissent une indication « **modérée** » d'altération de la **santé respiratoire** (hospitalisations), « **faible** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (hospitalisations), et « **modérée** » d'effet sur la **mortalité toutes causes**. Les données apportent également de nouvelles informations pour les effets à **long terme** de la silice, avec une indication « **faible** » d'altération de la **santé respiratoire** (mortalité et marqueur infra clinique) et une indication « **faible** » d'effet sur la **mortalité toutes causes**.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusque février 2016 fournissent une « inadéquate » d'altération de l'état de santé, n'apportant pas de nouvelle information sur les effets de la silice.

### 2.3.1.7 Endotoxines

#### 2.3.1.7.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas les éventuels effets sur la santé des endotoxines contenues dans les particules de l'air ambiant, que ce soit dans des études chez l'Homme ou dans des études d'expérimentation animale.

#### 2.3.1.7.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

##### 2.3.1.7.2.1 **Études chez l'Homme**

###### 2.3.1.7.2.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux endotoxines de l'air ambiant et la santé respiratoire (Delfino *et al.* 2013), traitant au total 1 type d'événement sanitaire considéré non sévère.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets de l'exposition à court terme aux endotoxines de l'air ambiant sur la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO) chez l'enfant (marqueur d'inflammation des voies respiratoires) (Delfino *et al.* 2013). Aucune association n'a été observée dans cette étude de panel incluant 45 enfants asthmatiques scolarisés à Los Angeles. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des endotoxines de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux endotoxines de l'air ambiant et la santé respiratoire.

#### 2.3.1.7.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux endotoxines de l'air ambiant et la santé cardiovasculaire (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013, Zhong *et al.* 2015), traitant au total 4 types d'événement sanitaire considérés non sévères.

Les données fournissent des indications « fortes » d'effets à court terme des endotoxines de l'air ambiant sur l'altération de la pression artérielle et de l'endothélium vasculaire (Zhong *et al.* 2015), événements infracliniques liés à la santé cardiovasculaire. Ces indications se basent sur une unique publication utilisant les données d'une étude d'exposition contrôlée incluant 50 adultes sains au Canada. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Les indications d'effets sont « inadéquates » (pas d'association observée) pour les marqueurs sanguins d'inflammation systémique et de la coagulation (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et les indications d'effets obtenues sur des marqueurs considérés non sévères d'après une unique publication sans risque de biais amènent à conclure à une indication « modérée » d'effet à court terme des endotoxines de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux endotoxines de l'air ambiant et la santé respiratoire (Adar *et al.* 2015), traitant 2 types d'événement sanitaire considérés non sévères.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets de l'exposition à long terme aux endotoxines sur des marqueurs infracliniques d'inflammation systémique (Adar *et al.* 2015). Cette publication inclut une large population (sous échantillon de la cohorte américaine MESA) et rapporte des associations positives avec un score d'inflammation et certains marqueurs individuels (Il-6, fibrinogène), mais pas d'autres (CRP, homocystéine). Les associations persistent après ajustement sur la ville et dans le modèle multi-polluants. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. Cette même publication fournit une indication « inadéquate » d'effets sur la coagulation, aucune association n'étant observée ni avec le score de coagulation ni avec les marqueurs individuels (D-dimères, facteur VIII, et PAP).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude montrant un effet robuste sur un événement considéré non sévère amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme des endotoxines de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.1.7.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux endotoxines des particules de l'air ambiant et la mortalité toutes causes.

#### 2.3.1.7.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux endotoxines des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.7.2.1.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux endotoxines des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

#### 2.3.1.7.2.1.1.6 Santé périnatale

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux endotoxines des particules de l'air ambiant et la santé périnatale.

#### 2.3.1.7.2.1.1.7 Cancers broncho-pulmonaires et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux endotoxines des particules de l'air ambiant et des événements sanitaires liés aux cancers.

#### 2.3.1.7.2.1.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux endotoxines des particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.7.2.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.1.7.2.2.1.1 Santé respiratoire

Il a été recensé 5 études d'exposition unique (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Snow *et al.* 2014, Zosky *et al.* 2014). Elles montrent toute une inflammation caractérisée par une augmentation de la cellularité du LBA. Trois d'entre elles observent une corrélation positive avec la présence d'endotoxines (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 2, Mirowsky *et al.* 2013, Zosky *et al.* 2014) ; seule l'étude de Zosky *et al.* (2014) ayant cependant contrôlé sur les effets des autres composés. Ces données fournissent un niveau d'indication « modéré » d'effet inflammatoire respiratoire des endotoxines. L'étude de Zosky *et al.* (2014) rapporte également un effet sur l'élasticité pulmonaire corrélé à la concentration en endotoxines. Néanmoins, ces données ne donnent qu'un niveau d'indication « faible » compte-tenu de la nature des PM utilisées dans cette étude (PM<sub>10</sub> prélevées au sol aride en Australie).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'études d'exposition unique seulement amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des endotoxines de l'air ambiant sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.7.2.2.1.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une seule étude d'exposition unique aboutissant à un niveau d'indication « inadéquat » d'effet (Snow *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une étude d'exposition unique seulement amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.7.3 Conclusion

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas d'éventuels effets sur la santé des endotoxines dans les particules de l'air ambiant, que ce soit d'après des études chez l'Homme ou des études d'expérimentation chez l'animal.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets des endotoxines contenues dans les particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire, en fournissant une indication « **modérée** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (marqueurs infra cliniques) à **court terme** et une indication « **faible** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (marqueurs infra cliniques) sur le **long terme**.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusque février 2016 fournissent une « inadéquate » d'altération de l'état de santé, n'apportant pas de nouvelle information sur les effets des endotoxines contenues dans les particules de l'air ambiant.

### 2.3.1.8 Potentiel oxydant

*Le potentiel oxydant des particules n'est pas un composé en soi. Il s'agit d'un indicateur mesuré par des tests acellulaires quantifiant la capacité intrinsèque des particules à générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO). La capacité des particules à générer des ERO est impliquée, avec d'autres voies moléculaires et cellulaires, dans l'induction de stress oxydant dans les cellules cibles pulmonaires (Crobeddu et al., 2017). Le stress oxydant est un mécanisme de la toxicité des particules (Nel et al., 2005). La capacité des particules à générer des ERO est également reliée à la composition et à la surface des particules (Borm et al., 2007). Le potentiel oxydant des particules est proposé depuis quelques années (Borm et al., 2007 ; Uzu et al., 2011) comme une variante à la masse ou à la composition chimique des particules atmosphériques pour évaluer leurs effets sanitaires.*

#### 2.3.1.8.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

REVIHAAP mentionnait le rôle du stress oxydant dans le mécanisme d'action des particules de l'air ambiant sur la santé mais ne rapportait pas d'éventuels effets ou associations spécifiques, que ce soit d'après des études chez l'Homme ou d'expérimentation animale.

#### 2.3.1.8.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

##### 2.3.1.8.2.1 **Études chez l'Homme**

###### 2.3.1.8.2.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre exposition à court terme au potentiel oxydant des particules et la santé respiratoire (Atkinson et al. 2016a, Bates et al. 2015, Delfino et al. 2013). Au total, 6 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 5 considérés sévères : la

mortalité et les hospitalisations toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements, les BPCO et bronchites chroniques, et les infections respiratoires et ORL.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet du potentiel oxydant sur les visites aux urgences pour asthme et sifflements (Bates *et al.* 2015). Cette publication rapporte des associations positives, significatives, et robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la rétro-extrapolation de l'exposition (la performance de ce modèle est inconnue).

Le résultat précédent est soutenu par l'indication « modérée » d'effet obtenue pour la modification de la fraction exhalée du NO chez l'enfant, évènement infraclinique de la santé respiratoire, d'après une étude de panel américaine (Delfino *et al.* 2013). Les associations étaient notamment d'amplitude importante (supérieure à celle des PM<sub>2,5</sub> et d'autres composés) et robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules.

Les indications d'effets sont « inadéquates » pour les autres évènements étudiés, tous sévères : la mortalité et les hospitalisations toutes causes respiratoires (Atkinson *et al.* 2016a), les visites aux urgences pour infections respiratoires (Bates *et al.* 2015), et les visites aux urgences pour BPCO ou bronchite chronique (Bates *et al.* 2015). Aucune association n'a été observée dans ces publications.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un évènement sévère, soutenue par l'indication d'effet d'un marqueur infraclinique, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme du potentiel oxydant des particules sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre exposition à long terme au potentiel oxydant des particules et la santé respiratoire, traitant 2 évènements sanitaires sévères : l'asthme et les sifflements chez l'enfant et la rhinite chez l'enfant (Yang *et al.* 2016).

Les indications d'effets sont « faibles » pour l'asthme (incidence et symptômes récents) et la rhinite (symptômes récents) chez l'enfant d'après les données d'une cohorte de naissance multi centrique aux Pays Bas. Ces associations étaient notamment robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une 'indication « faible » d'effets à long terme du potentiel oxydant des particules sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**

### 2.3.1.8.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre exposition à court terme au potentiel oxydant des particules et la santé cardiovasculaire (Atkinson *et al.* 2016a, Bates *et al.* 2015, Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013). Au total, 6 types d'évènements sanitaires ont été traités, dont 4 considérés sévères : la mortalité et les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, les infarctus et évènements coronariens, et l'insuffisance et la congestion cardiaque.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets à court terme du potentiel oxydant des particules sur les visites aux urgences pour insuffisance et congestion cardiaque (Bates *et al.* 2015). Les associations positives rapportées dans cette étude de séries temporelles à Atlanta (États Unis) étaient robustes à l'ajustement sur la masse totale des particules. La rétro-extrapolation de l'exposition introduit un risque de biais car la performance du modèle utilisé est inconnue.

Le résultat précédent est soutenu par l'indication « modérée » d'effet obtenu pour certains marqueurs de l'inflammation systémique – Hs-CRP et nombre de globules blancs (Steenhof *et al.* 2014, Strak *et al.* 2013). Ces 2 publications considèrent la même population (étude semi-expérimentale sur des participants sains vivant à Utrecht) mais étudient des indicateurs différents. Les associations rapportées restaient positives après ajustement sur la masse totale des particules. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les autres événements sévères étudiés (mortalité et hospitalisations toutes causes cardiovasculaires dans Atkinson *et al.* (2016a), visites aux urgences pour infarctus et événements coronariens dans Bates *et al.* (2015)) ainsi que pour un événement infraclinique, l'altération de la coagulation (Strak *et al.* 2013). Les associations observées étaient nulles (Atkinson *et al.* 2016a, Bates *et al.* 2015) ou non robustes à l'ajustement sur la masse totale (Strak *et al.* 2013).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un événement sévère, soutenue par une indication d'effet pour un événement infraclinique, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme du potentiel oxydant des particules de l'air ambiant sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme au potentiel oxydant des particules de l'air ambiant et la santé cardiovasculaire.

#### 2.3.1.8.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à court terme au potentiel oxydant des particules et la mortalité toutes causes (Atkinson *et al.* 2016a).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet car les associations observées étaient nulles. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure une indication « inadéquate » d'effets à court terme du potentiel oxydant des particules sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme au potentiel oxydant des particules de l'air ambiant et la mortalité toutes causes.

#### 2.3.1.8.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au potentiel oxydant des particules de l'air ambiant et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.1.8.2.1.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au potentiel oxydant des particules de l'air ambiant et la santé neurologique.

#### 2.3.1.8.2.1.1.6 Santé périnatale

Il n'a été recensé aucune publication la relation entre exposition à long terme au potentiel oxydant des particules de l'air ambiant et la santé périnatale.



#### 2.3.1.8.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au potentiel oxydant des particules de l'air ambiant et des événements sanitaires liés aux cancers.

#### 2.3.1.8.2.1.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme au potentiel oxydant des particules de l'air ambiant et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.1.8.2.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.1.8.2.2.1.1 Santé respiratoire

Il a été uniquement recensé une étude d'exposition répétée par instillations intranasales (Cui *et al.* 2015). Elle montre un infiltrat inflammatoire pulmonaire chez des souris ayant reçu une instillation intranasale d'une suspension de PM (10 µg pour 20 µL de PBS<sup>1</sup>) trois fois par semaine pendant un mois, observé par analyse histologique en aveugle mais sans quantification. Aucun infiltrat n'est observé si les animaux sont traités avec un antioxydant (N-acétylcystéine). Ces données fournissent un niveau d'indication « modéré » d'effet respiratoire impliquant des ERO. Elles confirment ainsi le rôle du stress oxydant dans la toxicité des particules.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'une étude montrant un effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « faible » d'effets du stress oxydant des particules sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.1.8.2.2.1.2 Santé cardiovasculaire

Il a été uniquement recensé une étude d'exposition répétée par instillations intranasales (Cui *et al.* 2015). Chez des souris ayant reçu une instillation intranasale d'une suspension de PM (10 µg pour 20 µL de PBS) trois fois par semaine pendant un mois, il est observé une augmentation forte des concentrations sériques en TNF-α et Il-1β, deux marqueurs d'inflammation systémique, ainsi qu'une augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales progénitrices circulantes, cellules impliquées dans l'angiogenèse et la réparation vasculaire. Ces effets ne s'observent plus si les animaux sont traités avec un antioxydant (N-acétylcystéine). Ces données fournissent un niveau d'indication « modéré » d'effet cardiovasculaire impliquant des espèces réactives de l'oxygène et confirment ainsi le rôle du stress oxydant dans la toxicité des particules.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, la disponibilité uniquement d'une étude montrant un effet (hors étude d'exposition unique) et la faible sévérité des seuls paramètres mesurés montrant un effet amènent à conclure à une indication « faible » d'effets du stress oxydant des particules sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.1.8.3 *Conclusion*

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP mentionnait le rôle du stress oxydant dans le mécanisme d'action des particules de l'air ambiant sur la santé mais ne rapportait pas d'éventuels effets ou associations, que ce soit dans des études chez l'Homme ou d'expérimentation animale.

---

<sup>1</sup> PBS : *phosphate buffered saline* (tampon phosphate salin).

*Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à **court terme** du potentiel oxydant, en fournissant des indications « **faibles** » d'altération de la **santé respiratoire** (asthme et marqueur infra clinique) et de la **santé cardiovasculaire** (insuffisance et congestion cardiaque et marqueur infra clinique). Les données fournissent également une indication « **faible** » d'altération de la **santé respiratoire** (asthme et rhinite chez l'enfant) par une exposition à **long terme** au potentiel oxydant des particules, apportant là encore de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP.

*Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **faible** » d'effet du stress oxydant des particules de l'air ambiant sur la santé **respiratoire** et la santé **cardiovasculaire**, apportant ainsi de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP. Les données rapportent une réduction de l'infiltration inflammatoire pulmonaire et une réduction de l'inflammation systémique chez des souris après une exposition intranasale (sub)aiguë à des particules en co-exposition avec un antioxydant.

## 2.3.2 Effets sanitaires selon la source des particules

Dans REVIHAAP, les nouvelles données épidémiologiques sur la pertinence sanitaire de diverses sources de particules proviennent de deux types d'études : des études incluant des constituants chimiques connus pour être des indicateurs de sources spécifiques et d'autres utilisant des techniques statistiques de répartition des sources. La plupart des études ont permis d'identifier des sources d'émission telles que le trafic routier, la matière crustale, et les aérosols inorganiques secondaires (indiqués par le sulfate ou le nitrate). Selon la localisation et les outils de surveillance, les sources suivantes peuvent également avoir été identifiées : combustion de biomasse, industrie, combustion des produits pétroliers, combustion du charbon, cuisson, aérosols organiques hydrogénés, aérosols organiques oxygénés, et embruns marins.

### 2.3.2.1 Trafic routier

Le trafic routier n'est pas seulement une source de particules de combustion, mais aussi une source de poussières issues de l'usure de la surface des routes, des freins, des embrayages, et des pneus. Les émissions simultanées de polluants gazeux et de bruit rendent difficile l'estimation des effets des particules liées au trafic routier.

#### 2.3.2.1.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

##### 2.3.2.1.1.1 **PM<sub>2,5</sub> (ou PM<sub>10</sub>) liées au trafic routier**

###### 2.3.2.1.1.1.1 **Études épidémiologiques**

La plupart des éléments de preuves accumulés jusqu'à REVIHAAP portent sur les effets nocifs sur la santé des matières carbonées issues du trafic routier. Un nombre plus limité d'études suggère que les poussières générées par le trafic routier, dont l'usure des routes et des freins des pneus, contribuent également aux effets néfastes sur la santé.

Le trafic routier n'a pas d'indicateur unique, mais il est (en particulier les véhicules à moteur diesel) une source majeure de carbone suie dans la plupart des environnements urbains. Les données accumulées entre 2005 et 2012 sur les effets du carbone suie sur la santé indiquent que les expositions à court et long terme aux particules des gaz d'échappement sont nocives. Dans un nombre plus limité d'études basées sur des analyses statistiques de répartition des sources, les PM<sub>2,5</sub> du trafic routier ont généralement été associées, sur le court terme, à la santé cardiovasculaire (Cakmak *et al.* 2009, de Hartog *et al.* 2009, Lall, Ito, et Thurston 2011, Lanki *et al.* 2006, Mar *et al.* 2006, Ostro *et al.* 2011, Sarnat *et al.* 2008, Yue *et al.* 2007) et à la santé respiratoire (Cakmak *et al.* 2009, Gent *et al.* 2009, Penttinen *et al.* 2006, Sarnat *et al.* 2008).

Quelques études publiées peu avant la finalisation de REVIHAAP ont relié les PM<sub>2,5</sub> issues du trafic routier à des effets sur la santé périnatale comme le faible poids de naissance ou les naissances prématurées (Bell *et al.* 2010, Wilhelm *et al.* 2012). Durant la même période, d'autres publications ont rapporté un effet des particules issues du trafic routier sur les admissions à l'hôpital pour causes cardiovasculaires à New York (Lall, Ito, et Thurston 2011) ainsi que sur la mortalité toutes causes à Barcelone (Ostro *et al.* 2011).

En conclusion, les preuves sur la nocivité des particules issues du trafic routier ont considérablement augmenté depuis la mise à jour globale de 2005 des recommandations de l'OMS pour la qualité de l'air jusqu'en 2012. Toutefois, en raison des données limitées, de la grande variabilité des résultats et des indicateurs ou catégories de sources disponibles, la nocivité du trafic routier ne pouvait pas encore être hiérarchisée par rapport aux autres sources de particules.

Les « niveaux de preuve » et « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 47 et le Tableau 48 respectivement.

**Tableau 47 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les particules fines issues du trafic routier d'après les revues de la littérature**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Carbone suie (trafic routier, particulièrement véhicules diesel, source majeure de carbone suie dans la plupart des environnements urbains)	Long terme et court terme	n/a	n/a	Données accumulées sur les effets sanitaires du carbone suie indiquent que les expositions aux particules des gaz d'échappement sont nocives	n/a
PM <sub>2,5</sub> liées aux sources de combustion incluant le trafic	n/a	Santé cardio-vasculaire	n/a	Association possible	Stanek <i>et al.</i> (2011)
		Santé respiratoire	n/a	Preuves limitées d'une association	Stanek <i>et al.</i> (2011)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

Tableau 48 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules fines liées au trafic routier d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
PM (Spokane, USA)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières (cardiaques)	Absence d'association	Schreuder <i>et al.</i> (2006)
		Santé respiratoire	Visites aux urgences	Absence d'association	Schreuder <i>et al.</i> (2006)
PM <sub>10</sub> (Copenhague, Danemark)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Absence d'association	Andersen <i>et al.</i> (2007)
		Santé respiratoire	Admissions hospitalières	Absence d'association	Andersen <i>et al.</i> (2007)
PM <sub>2,5</sub>	Court terme	Santé cardiovasculaire	Nd	Association	Cakmak <i>et al.</i> (2009), de Hartog <i>et al.</i> (2009), Lall, Ito, et Thurston (2011), Lanki <i>et al.</i> (2006), Mar <i>et al.</i> (2006), Ostro <i>et al.</i> (2011), Sarnat <i>et al.</i> (2008), Yue <i>et al.</i> (2007)
		Santé respiratoire	Nd	Association	Cakmak <i>et al.</i> (2009), Gent <i>et al.</i> (2009), Penttinen <i>et al.</i> (2006), Sarnat <i>et al.</i> (2008)
			Nd	Absence d'association	Jacquemin <i>et al.</i> (2009), Lall, Ito, et Thurston (2011), Schreuder <i>et al.</i> (2006)
PM <sub>2,5</sub> [Atlanta, USA]	Court terme	Santé cardiovasculaire	Visites aux urgences	Association	Sarnat <i>et al.</i> (2008)
		Santé respiratoire	Visites aux urgences	Absence d'association	Sarnat <i>et al.</i> (2008)
PM <sub>2,5</sub> , combustion [Barcelone, Espagne]	Court terme	Mortalité toutes causes	n/a	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
PM <sub>2,5</sub> [Manhattan, USA]	Court terme	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Association	Lall, Ito, et Thurston (2011)
PM <sub>2,5</sub> [Phoenix, USA]	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Mar <i>et al.</i> (2006)

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
PM <sub>2,5</sub> [Washington DC, USA]	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association (parfois)	Ito <i>et al.</i> (2006)
PM <sub>2,5</sub> , combustion diesel et essence [Los Angeles, USA]	Long terme (période de grossesse)	Santé périnatale	Faible poids de naissance	Association	Wilhelm <i>et al.</i> (2012)
PM <sub>2,5</sub> [trois comtés du Connecticut et un comté du Massachusetts, USA]	Long terme (3ème trimestre de grossesse) et court terme	Santé périnatale	Faible poids à la naissance	Association	Bell <i>et al.</i> (2010)
PM <sub>2,5</sub> , combustion diesel [Los Angeles, USA]	Long terme (période de grossesse)	Santé périnatale	Naissance prématurée	Association (mais pas d'association avec les autres catégories de PM du trafic routier)	Wilhelm <i>et al.</i> (2011)*

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable. \*Référence non mentionnée mais utilisée implicitement dans REVIHAAP.



### 2.3.2.1.1.2 Études cliniques et toxicologiques

Les émissions d'échappement des moteurs diesel sont riches en particules fines, particulièrement celles <2,5 µm de diamètre. Une large littérature décrit les effets néfastes pour la santé de l'exposition aux émissions d'échappement des moteurs diesel (Behndig *et al.* 2006, Mills *et al.* 2007, Mills *et al.* 2005, Quan *et al.* 2010). Dans leur revue, McClellan, Hesterberg, et Wall (2012) soulignent que, bien qu'il y ait de bonnes raisons de s'inquiéter des effets sur la santé de l'exposition aux émissions d'échappement des moteurs diesel, des efforts importants ont été faits au cours des dernières décennies pour réduire ces émissions, aboutissant à un processus de combustion plus complet et plus économe en carburant ainsi qu'à l'installation de pièges filtrants réduisant les émissions massiques. Selon REVIHAAP, il semblait très probable que cela ait un effet important sur la toxicité des émissions d'échappement des moteurs diesel, mais il n'existait alors aucune revue disponible permettant de tirer des conclusions claires sur une augmentation ou une diminution de la toxicité et des risques sanitaires associés.

En dehors de l'évolution des technologies, la composition du carburant change également avec l'utilisation des mélanges de biodiesel. Un grand manque de connaissances était constaté dans REVIHAAP à propos des effets sanitaires liés au remplacement du carburant diesel à base de pétrole par du biodiesel. Les indications étaient contradictoires pour savoir dans quelle mesure les émissions d'échappement avec du biodiesel présentent un risque moindre pour la santé humaine par rapport aux émissions d'échappement avec du diesel à base de pétrole (Swanson, Madden, et Ghio 2007).

Il est difficile de comparer les différentes études pour déterminer les effets néfastes possibles pour la santé des biocarburants, compte tenu des conditions différentes dans lesquelles elles ont été réalisées. En effet, les émissions, ainsi que les effets sur la santé de ces substances ou de leurs concentrations, sont influencées par : le type de véhicule et de moteur utilisé, le type et la qualité du carburant utilisé, le cycle de test considéré, et la dilution ou absence de dilution des émissions en sortie d'échappement. Dans l'étude de Lund *et al.* (2007) et la méta-analyse de Seilkop *et al.* (2012), des souris ont été exposées à différents profils d'émissions de particules et de gaz afin d'en connaître les effets toxicologiques. Les résultats indiquent que la filtration des particules ne modifie pas les effets délétères des particules sur certaines réponses biologiques, telles que stress oxydant et altération de l'endothélium vasculaire. Cela suggère que non seulement les particules, mais aussi la fraction gazeuse, contenues dans les émissions d'échappement des moteurs ont des effets néfastes sur la santé. Ces observations, ainsi que celles rapportées par les études cliniques mentionnées plus haut (Mills *et al.* 2007, Mills *et al.* 2005), signalaient que les stratégies de contrôle des émissions d'échappement devaient inclure le danger probable du mélange de composants, car une réduction de la masse particulaire des émissions pourrait tout à fait ne pas être accompagnée d'une baisse de leur toxicité.

Des études toxicologiques publiées peu avant REVIHAAP suggéraient que les émissions à l'échappement et hors échappement (usure des freins et poussière des pneus) exprimaient des propriétés toxiques similaires ou parfois plus fortes que celles observées pour la suie des moteurs diesel (en particulier concernant le potentiel oxydant intrinsèque des particules).

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 49 (études cliniques et d'expérimentation animale) et le Tableau 50 (essais *in vitro*).

Tableau 49 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules fines liées au trafic routier d'après des études cliniques et d'expérimentations animales

Type des études source(s)	Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Clinique, volontaires sains	Particules d'émissions diluées d'échappement diesel [300 µg/m <sup>3</sup> ]	Court terme, 1 heure	Santé cardiovasculaire	Nd	Association	Lucking <i>et al.</i> (2011), Mills <i>et al.</i> (2011)
Clinique, volontaires sains	Émissions diluées d'échappement diesel [100 µg/m <sup>3</sup> de PM <sub>10</sub> ]	Court terme, 2 heures	Santé respiratoire	Inflammation des voies respiratoires	Association	Behndig <i>et al.</i> (2006)
Clinique, volontaires sains	Émissions diluées d'échappement diesel [300 µg/m <sup>3</sup> ]	Court terme, 1 heure	Santé cardiovasculaire	Réduction de la fonction vasculaire	Association	Mills <i>et al.</i> (2005)
Clinique, patients avec antécédent d'infarctus du myocarde	Émissions diluées d'échappement diesel [300 µg/m <sup>3</sup> ]	Court terme, 1 heure	Santé cardiovasculaire	Ischémie myocardique, réduction de la capacité fibrinolytique endogène	Association	Mills <i>et al.</i> (2007)
Expérimentation animale, souris	Particules d'émissions diluées d'échappement diesel, inhalation chez les souris [436 µg/m <sup>3</sup> de particules]	Subchronique, 5 heures par jour, 4 jours par semaine, pendant 5 mois	Santé cardiovasculaire	Développement de plaque d'athérosclérose	Association (effet plus faible des particules diesel vs. 105 µg/m <sup>3</sup> de PM <sub>2,5</sub> de l'air ambiant, CAP)	Quan <i>et al.</i> (2010)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; CAP : particules ambiantes concentrées.

Tableau 50 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour les particules fines liées au trafic routier d'après des essais *in vitro*

Type des études source(s)	Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Essai in vitro, test d'Ames	Extraits de particules d'échappement de biodiesel d'ester méthylique de colza et de diesel fossile	48 heures	Cancer	Mutagénicité	Association (effet augmenté d'un facteur 10 du biodiesel par rapport au diesel fossile, effet plus fort encore avec la phase gazeuse)	Bünger <i>et al.</i> (2007)
Essai in vitro, essai de fixation du colorant rouge neutre	Extraits de particules d'échappement de biodiesel d'ester méthylique de colza et de diesel fossile (moteur d'un tracteur)	24 heures	n/a	Cytotoxicité	Association (effet du biodiesel plus élevé que le diesel fossile pour le régime moteur au ralenti, effets similaires à une puissance utile intermédiaire du moteur)	Bünger <i>et al.</i> (2000)
Essai in vitro, tTest MTT	Extraits de particules d'échappement de biodiesel d'ester méthylique de colza, de biodiesel d'huile végétale hydrotraitée et de diesel fossile (engin non routier)	24 heures	n/a	Cytotoxicité	Association (pas de différence d'effet entre biodiesels et diesel fossile, régime moteur au ralenti)	Jalava <i>et al.</i> (2010)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

### 2.3.2.1.1.2 Poussière de route, matière crustale

#### 2.3.2.1.1.2.1 Études épidémiologiques

La catégorie « matière crustale » est supposée inclure, en majorité, des poussières de route, bien que les sources naturelles puissent en composer une part importante dans certaines localisations. Les résultats pour la catégorie « matière crustale » ou la source « poussières de route » sont moins cohérents que ceux des émissions d'échappement. Certaines études observent des associations avec la santé cardiovasculaire (Andersen *et al.* 2007, Cakmak *et al.* 2009, Ito *et al.* 2006, Ostro *et al.* 2011, Yue *et al.* 2007) ou la santé respiratoire (Cakmak *et al.* 2009, Gent *et al.* 2009) ; et certaines autres ne trouvent pas d'associations (Jacquemin *et al.* 2009, Lall, Ito, et Thurston 2011, Lanki *et al.* 2006, Mar *et al.* 2006, Schreuder *et al.* 2006).

Les « niveaux de preuve » et « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 51 et le Tableau 52 respectivement.

**Tableau 51 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la matière crustale ou les poussières de route d'après des revues de la littérature**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
PM <sub>2,5</sub> liées aux sources crustales incluant le trafic routier	n/a	Santé cardio-vasculaire	n/a	Association possible	Stanek <i>et al.</i> (2011)
		Santé respiratoire	n/a	Preuves limitées d'une association	Stanek <i>et al.</i> (2011)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

#### 2.3.2.1.1.2.2 Études cliniques et toxicologiques

Aucun niveau de preuve ni aucune association n'a été rapporté dans REVIHAAP à partir d'études cliniques ou toxicologiques.

Tableau 52 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la matière crustale ou les poussières de route d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Poussière de route ou matière crustale	Court terme	Santé cardiovasculaire	Nd	Association	Andersen <i>et al.</i> (2007), Cakmak <i>et al.</i> (2009), Ito <i>et al.</i> (2006), Ostro <i>et al.</i> (2011), Yue <i>et al.</i> (2007)
				Absence d'association	Lanki <i>et al.</i> (2006), Mar <i>et al.</i> (2006)
		Santé respiratoire	Nd	Association	Cakmak <i>et al.</i> (2009), Gent <i>et al.</i> (2009)
				Absence d'association	Jacquemin <i>et al.</i> (2009), Lall, Ito, et Thurston (2011), Schreuder <i>et al.</i> (2006)
PM <sub>2,5</sub> poussières de route (Barcelone, Espagne)	Court terme	Mortalité toutes causes	n/a	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
PM poussières de route ou matière crustale (Manhattan, USA)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Absence d'association	Lall, Ito, et Thurston (2011)
PM <sub>2,5</sub> poussières de route ou matière crustale (Los Angeles, USA)	Long terme (période de grossesse)	Santé périnatale	Faible poids de naissance	Association	Wilhelm <i>et al.</i> (2012)
PM <sub>2,5</sub> poussières de route ou matière crustale (3 comtés du Connecticut et 1 comté du Massachusetts, USA)	Long terme (3 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse) et court terme	Santé périnatale	Faible poids à la naissance	Association	Bell <i>et al.</i> (2010)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

## 2.3.2.1.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

### 2.3.2.1.2.1 **PM<sub>2,5</sub> (ou PM<sub>10</sub>) liées au trafic routier**

#### 2.3.2.1.2.1.1 **Études chez l'Homme**

##### 2.3.2.1.2.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre exposition à court terme aux particules fines issues du trafic routier, souvent déterminée par une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Bell *et al.* 2014, Laumbach *et al.* 2014, Pun *et al.* 2015, Winquist *et al.* 2014, Wu *et al.* 2014). Au total, 4 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont 2 considérés sévères : les hospitalisations toutes causes respiratoires et l'asthme et les sifflements chez l'enfant.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets sur les hospitalisations toutes causes respiratoires (Bell *et al.* 2014, Pun *et al.* 2015). Cette indication se base uniquement sur l'association robuste rapportée dans la publication de Pun *et al.* (2015), une série temporelle à Hong Kong ; l'analyse de Bell *et al.* (2014) aux États-Unis ne montrant qu'une association nulle. L'indication d'effet est également « faible » pour les visites aux urgences pour asthme et sifflements chez l'enfant (Winquist *et al.* 2014), bien que l'association ne soit observée que pendant la saison chaude. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence pour ce groupe d'études.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets sur des marqueurs de l'inflammation dans le condensat de l'air exhalé (autres que FeNo), évènement infraclinique de la santé respiratoire (Laumbach *et al.* 2014). Cette étude au design semi-expérimental n'a pas contrôlé les résultats pour les gaz, notamment dioxyde d'azote, introduisant un risque de biais.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour la diminution de la fonction ventilatoire (Wu *et al.* 2014) en raison de l'absence d'association rapportée par les auteurs.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des évènements tant sévères et qu'infracliniques, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des particules fines issues du trafic routier et la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à long terme aux particules fines issues du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire.

##### 2.3.2.1.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 9 publications examinant la relation entre exposition à court terme aux particules fines issues du trafic routier, souvent déterminée par une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Bell *et al.* 2014, Hennig *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2014, Laumbach *et al.* 2014, Ma *et al.* 2015, Morishita *et al.* 2015a, Siponen *et al.* 2015, Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015). Au total, 7 types d'évènement sanitaire ont été traité, dont un sévère : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires (Bell *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2014).



Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, seul évènement sévère considéré ici. Cette indication se base sur les associations rapportées dans une seule publication (Kioumourtzoglou *et al.* 2014), les résultats présentés dans la seconde étant proches du nul (Bell *et al.* 2014).

L'indication d'effet est « modérée » sur la modification de marqueurs de stress oxydant (Ma *et al.* 2015, Wu *et al.* 2015). Une association positive presque significative, d'amplitude robuste à l'ajustement sur la masse totale, a été observée entre le Ox-LDL et la source « émissions du trafic routier » dans l'étude semi-expérimentale de Wu *et al.* (2015) à Pékin. La publication de Ma *et al.* (2015) suggérait des lésions oxydatives de l'ADN plus importantes chez des agents de police chargés du trafic (comparés à des employés de bureau) à Shenyang en Chine, mais l'analyse présentait un risque d'invalidité externe lié à l'absence de test statistique et au caractère indirect de l'indicateur considéré. Soutenant les résultats précédents, les données fournissent des indications « faibles » d'effets sur l'altération de la pression artérielle (Morishita *et al.* 2015a, Wu *et al.* 2014) et de l'inflammation systémique (Hs-CRP, IL-12) (Hennig *et al.* 2014, Siponen *et al.* 2015, Wu *et al.* 2014). Des risques de biais ou d'invalidité externe ont néanmoins été mis en évidence : petits échantillons composés de jeunes volontaires sains (Morishita *et al.* 2015a) ou de personnes âgées atteintes de cardiopathies ischémiques (Siponen *et al.* 2015), absence de facteurs de confusion aigus comme la stress et l'activité physique (Siponen *et al.* 2015), et limitations dans l'estimation de l'exposition à la source « trafic », basée sur des concentrations modélisées (et non mesurées) (Hennig *et al.* 2014).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur les derniers évènements sanitaires étudiés : altération du rythme cardiaque (Laumbach *et al.* 2014, Morishita *et al.* 2015a), modification de la coagulation (Wu *et al.* 2014), et modification de la fonction vasculaire (Morishita *et al.* 2015a). Une absence d'association était rapportée dans toutes ces publications.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour le seul évènement sévère étudié, soutenue par des évènements infracliniques, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme des particules fines issues du trafic routier et la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications européennes examinant la relation entre exposition à long terme aux particules fines issues du trafic routier, souvent définie par une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Aguilera *et al.* 2016, Hennig *et al.* 2014). Au total, 2 types d'évènement sanitaire ont été traités, tous deux non sévères.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur les marqueurs de l'athérosclérose (augmentation de l'épaisseur de l'intima média carotidienne), avec des associations robustes à de multiples ajustements (incluant l'ajustement sur la masse totale) (Aguilera *et al.* 2016). Par ailleurs, aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence dans cette cohorte multi centrique Suisse. Soutenant le résultat précédent, l'indication d'effet est « faible » pour l'inflammation systémique (en particulier, pour le marqueur Hs-CRP) (Hennig *et al.* 2014), bien qu'un risque de biais ait été mis en évidence en lien avec l'estimation de l'exposition à la source « trafic routier », basée sur des concentrations modélisées (et non mesurées).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, ne montrant d'indications d'effets que pour des évènements infracliniques, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme des particules fines issues du trafic routier sur la santé cardiovasculaire.**

#### **2.3.2.1.2.1.1.3 Mortalité toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules fines issues du trafic routier, définie par une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes.

#### 2.3.2.1.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules fines issues du trafic routier, définie par une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.2.1.2.1.1.5 Santé neurologique

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules fines issues du trafic routier, définie par une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications européennes examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules fines issues du trafic routier, souvent définie par une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016, Tonne *et al.* 2014). Au total, 2 types d'évènement sanitaire ont été traités, tous deux sévères : les performances cognitives chez l'adulte et l'enfant.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur les deux évènements sanitaires traités. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. Cette indication se base principalement sur une étude incluant 39 écoles à Barcelone, et rapportant des associations significatives entre les différents indicateurs considérés (inattention, mémoire de travail, et mémoire de travail supérieure) et la source « trafic routier » riche en EC, Cu, Sb, Sn, et Fe (Basagana *et al.* 2016). Chez des personnes âgées à Londres, des associations n'étaient que suggérées (pas de significativité statistique) entre la source « échappements » et différents marqueurs de la performance cognitive (mémoire, raisonnement, et fluence verbale) (Tonne *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour les 2 évènements étudiés dans des publications ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme des particules fines issues du trafic routier sur la santé neurologique.**

#### 2.3.2.1.2.1.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules fines issues du trafic routier, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé périnatale (Dadvand *et al.* 2014, Pereira *et al.* 2014). Au total, 2 types d'évènement sanitaire ont été traités, tous deux sévères : le risque de pré-éclampsie et le risque de naissance prématurée.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur le risque de pré-éclampsie, grâce à une association positive et significative obtenue avec le facteur combiné « trafic routier », défini par les auteurs comme un mélange de poussières de pneus, échappements, et aérosols secondaires (Dadvand *et al.* 2014). Le facteur « échappements », riche en total carbone, montre des associations positives mais bien moins fortes et n'atteignant pas la significativité statistique. Cette publication présente un risque de biais lié à l'estimation de l'exposition (utilisation d'un seul site de mesure pour Barcelone, sans modélisation à l'adresse résidentielle, et présence de données manquantes).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour le second évènement étudié, le risque de naissance prématurée, en raison de l'absence d'association rapportée dans une cohorte américaine (Pereira *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur une seule publication, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme des particules fines issues du trafic routier sur la santé périnatale.**

#### 2.3.2.1.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules fines issues du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et des événements sanitaires liés aux cancers.

#### 2.3.2.1.2.1.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules fines issues du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.2.1.2.1.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.2.1.2.1.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé deux études d'exposition subchronique (Campen *et al.* 2014, Samara *et al.* 2015), une étude d'exposition subaigue (Diaz *et al.* 2013) et trois études d'exposition unique (McGee *et al.* 2015, Mirowsky *et al.* 2015b, Pardo *et al.* 2015). Ces dernières fournissent une indication « faible » d'effet inflammatoire pulmonaire des PM<sub>2,5</sub> du trafic routier, confirmant le potentiel inflammatoire pulmonaire des particules du trafic routier.

Lors de l'étude d'exposition (sub)aigue réalisée par Diaz *et al.* (2013), des rats Sprague-Dawley ont été exposés en chambre d'inhalation 5 h /jour pendant 4 jours à des particules primaires (PM<sub>2,5</sub>) issues du trafic routier (prélèvements en tunnel) (Diaz *et al.* 2013). Il n'a pas été observé d'effet sur les marqueurs de stress oxydant pulmonaire (ERO pulmonaires mesurées par chimiluminescence *in vivo*), mais des effets sont observés sur la fonction respiratoire et la cellularité du LBA. Ces données fournissent un niveau d'indication « fort » d'effet respiratoire.

L'étude subchronique de Campen *et al.* (2014) a consisté en l'exposition par inhalation des souris ApoE<sup>-/-</sup> à une émission mixte de véhicule essence (50 µg PM/m<sup>3</sup>) et diesel (250 µg PM/m<sup>3</sup>) pendant 6 h /jour, 7 jours/semaine pendant 50 jours. Deux autres groupes d'animaux étaient exposés à la fraction particulaire seule ou à la fraction gazeuse seule (NOx et CO). Il n'a pas été observé d'inflammation des voies respiratoires avec les différents traitements.

Dans l'étude de Samara *et al.*, des souris Balb/c ont inhalé (corps entier) pendant 10 semaines l'air ambiant réel d'un site à fort trafic routier à Thessalonique (Grèce), soit 53 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub> et des gaz (CO, SO<sub>2</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>). Ils ont observé des lésions ultrastructurales au niveau du poumon qu'ils attribuent à la phase particulaire. Cette étude fournit un niveau d'indication « modéré » d'effet respiratoire des PM du trafic.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement de deux études montrant un effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « modérée » d'effets des particules fines issues du trafic routier sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.1.2.1.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique (Campen *et al.* 2014) et une étude d'exposition subaigue (Diaz *et al.* 2013). Cette dernière, déjà décrite pour les effets respiratoires, n'examine que des paramètres sanguins et ne montre pas de changements consécutifs à l'exposition aux PM<sub>2,5</sub>, ce qui amène à conclure à un niveau d'indication « inadéquat » d'effets cardiovasculaires (Diaz *et al.* 2013).

L'étude subchronique de Campen *et al.* (2014) montre un effet sur la fonction vasculaire non associée à de l'inflammation ou du stress oxydant. Les effets sont plus importants avec la phase particulaire. Cette atteinte vasculaire fonctionnelle amène à conclure à un niveau d'indication « modéré » d'effet cardiovasculaire. Elle apparaît comme un élément relativement nouveau par rapport à REVIHAAP bien que REVIHAAP rapporte une étude clinique où une réduction de la fonction vasculaire était observée chez des volontaires sains exposés 1 h à des émissions diluées d'échappements de moteur Diesel (300 µg de particules/m<sup>3</sup>) ({Mills, 2005 #29014} cité dans (OMS Europe 2013)).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude montrant un effet (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « faible » d'effets des particules fines issues du trafic routier sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.2.1.2.2 Carbone suie issu du trafic routier

#### 2.3.2.1.2.2.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.2.1.2.2.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication américaine examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone suie issu du trafic routier, définie par une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire, plus particulièrement les hospitalisations toutes causes respiratoires, évènement sanitaire considéré sévère (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

Une indication « forte » d'effet a été obtenue pour cet évènement sanitaire d'après une association forte rapportée entre la source « trafic routier », riche en carbone suie et carbone élémentaire, et les hospitalisations le jour même (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). La publication inclut une très large population résidant dans 64 villes réparties sur le territoire des Etats-Unis et ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. De plus, les résultats étaient robustes à la méthode factorielle de répartition des sources considérée par les auteurs – une approche à l'échelle nationale et une autre à l'échelle de la ville.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans une unique publication ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie issu du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Un évènement sanitaire sévère a été étudié : la mortalité toutes causes respiratoires.

Cette publication incluant une large population aux Etats Unis fournit une indication « modérée » d'effets d'après une association significative observée uniquement après ajustement sur des variables contextuelles (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Cette association était robuste à la méthode statistique utilisée (modèles à effets fixes ou à effets aléatoires). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans une unique publication ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier sur la santé respiratoire.**

### 2.3.2.1.2.2.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication américaine examinant la relation entre exposition à court terme au carbone suie issu du trafic routier, définie par une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire, en particulier les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

Les données fournissent une indication « forte » d'effet pour cet événement sanitaire. Des associations fortes et significatives ont été rapportées pour la source « trafic routier », riche en carbone suie et carbone élémentaire, et cela de manière robuste pour les deux méthodes factorielles de répartition des sources considérées par les auteurs – une approche à l'échelle nationale et une autre à l'échelle de la ville. La publication inclut une très large population résidant dans 64 villes des Etats-Unis et ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec une unique publication mais incluant une large population et des résultats robustes, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme au carbone suie issu du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Un seul événement sanitaire, considéré sévère, a été traité : la mortalité par infarctus ou événements coronariens.

Les données fournissent une indication d'effet « faible ». Des associations positives ont été rapportées dans les 2 publications, qui incluaient la même population aux Etats-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Les résultats ne sont néanmoins pas toujours cohérents selon la méthode statistique employée – effets toujours positifs mais perte de la significativité statistique dans les modèles à effets aléatoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur une même étude (2 publications) ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.2.1.2.2.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication américaine examinant la relation entre exposition à court terme au carbone suie issu du trafic routier, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

L'indication d'effet est « forte » pour cet événement sanitaire, en raison des associations cohérentes observées pour la source « trafic routier » définie d'après 2 différentes méthodes de répartition des sources (une approche à l'échelle nationale et une autre à l'échelle de la ville), en particulier pour le lag 1. Cette publication inclut une très large population vivant dans 64 villes des Etats-Unis. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur une seule publication ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier sur la mortalité toutes causes.**

### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication américaine examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie issu du trafic routier, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet pour cet événement sanitaire. Les associations observées étaient toutes cohérentes selon les différents niveaux d'ajustement (avec ou sans variables écologiques) et les différents modèles statistiques (avec ou sans effets aléatoires). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans une seule publication ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.2.1.2.2.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au carbone suie issu du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.2.1.2.2.1.5 Santé neurologique

### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme au carbone suie issu du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication, européenne, examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie issu du trafic routier et la santé neurologique (Sunyer *et al.* 2015). Un événement sanitaire, considéré sévère, a été étudié : les performances cognitives de l'enfant.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur le développement des performances cognitives au cours du temps (inattention et mémoire de travail) ; les enfants allant à l'école dans les zones fortement exposées de Barcelone démontraient un développement significativement moins important que ceux des zones moins exposées (Sunyer *et al.* 2015). Les résultats étaient similaires en considérant le carbone élémentaire comme marqueur de trafic. D'autres composés (particules ultrafines) ou gaz (NO<sub>2</sub>) montraient également des associations et aucun modèle multi-polluant n'a été mené pour différencier leur contribution (ce qui constitue un risque de biais).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet d'après une unique publication présentant un risque de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier sur la santé neurologique.**

#### 2.3.2.1.2.2.1.6 Santé périnatale

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie issu du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé périnatale.



### 2.3.2.1.2.2.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

#### *Effets à long terme*

Une publication américaine a examiné la relation entre l'exposition à long terme au carbone suie issu du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et les cancers broncho-pulmonaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), en particulier la mortalité associée à ce type de cancer.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la mortalité par cancer du poumon, en raison de l'absence d'association rapportée par les auteurs, quel que soit la méthode de répartition des sources considérée (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier sur les cancers broncho-pulmonaire.**

### 2.3.2.1.2.2.1.8 Cancers (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au carbone suie issu du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, et des évènements sanitaires liés aux cancers autres que broncho-pulmonaires.

### 2.3.2.1.2.2.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme au carbone suie issu du trafic routier, définir selon une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

## 2.3.2.1.2.2.2 **Études expérimentales sur animal**

### 2.3.2.1.2.2.2.1 Santé respiratoire

Il a été uniquement recensé une étude d'exposition unique (Plummer *et al.* 2015). Des souris ont subi une aspiration oropharyngée de PUF et de particules submicroniques (50 µg) prélevées à différentes saisons par une technique d'échantillonnage orienté selon les sources. Une réponse inflammatoire pulmonaire (augmentation dans les lavages broncho-alvéolaires de la cellularité, des neutrophiles, protéines et LDH) est observée avec les particules affectées à la source véhicules (moteurs diesel et essence) car dominées par leur teneur en carbone élémentaire. Ces données fournissent un niveau d'indication « modéré » d'effet respiratoire des particules du trafic routier. Elles confirment le potentiel inflammatoire pulmonaire de ces particules, déjà mentionné dans le rapport REVIHAAP, sans présager du rôle du carbone élémentaire utilisé uniquement pour déterminer la source véhiculaire des particules dans l'étude de Plummer *et al.* (2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une étude d'exposition unique seulement amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du carbone élémentaire issu du trafic routier sur la santé respiratoire.**

### 2.3.2.1.2.2.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude subchronique (Keebaugh *et al.* 2015) et une étude d'exposition unique (Ma *et al.* 2015). Cette dernière fournit un niveau d'indication « inadéquat » d'effet. Dans l'étude subchronique de Keebaugh *et al.* (2015), des souris ApoE<sup>-/-</sup> ont été exposées par inhalation à 58 µg/m<sup>3</sup> de PUF concentrées prélevées à proximité de deux axes routiers à fort trafic à Los Angeles (USA), 5 h/jour, 4 jours/semaine pendant 8 semaines. Ces PUF ont été dépourvues ou non de leur fraction organique. Les particules « dénudées » ne provoquent pas de variabilité nette du rythme cardiaque comme observé avec les particules non dénudées. Ces données fournissent

un niveau d'indication « inadéquat » d'effet cardiovasculaire du carbone élémentaire des PUF du trafic.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets du carbone élémentaire des particules ultrafines du trafic routier sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.2.1.2.3 Particules liées aux échappements diesel

#### 2.3.2.1.2.3.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.2.1.2.3.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Gass *et al.* 2015), traitant 1 type d'événement sanitaire considéré sévère : l'asthme et les sifflements chez l'enfant.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur l'asthme et les sifflements respiratoire chez l'enfant (Gass *et al.* 2015). Cette publication inclut une série temporelle sur 8 ans à Atlanta aux Etats Unis et combine 3 méthodes de répartition des sources. Le nombre de visites aux urgences pour asthme ou sifflements respiratoire chez les moins de 18 ans était significativement associé aux PM<sub>2,5</sub> affectées aux véhicules diesel pour le lag cumulé 0-7 selon 2 des 3 méthodes testées. Cette publication ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans une publication qui ne présente pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets des particules liées aux échappements diesel sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**

###### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire.

##### 2.3.2.1.2.3.1.2 Santé cardiovasculaire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Morishita *et al.* 2015a). Au total, 3 types d'événement sanitaire ont été traités, tous considérés non sévères.

Les données fournissent des indications « inadéquates » d'effets sur l'altération de la pression artérielle, du rythme cardiaque, et de la fonction vasculaire (Morishita *et al.* 2015a). Bien que cette étude quasi-expérimentale (incluant 25 sujets sains) montre des associations significatives pour ces 3 événements sanitaires, le facteur source considéré combine des particules affectées aux poussières de route à des particules affectées aux échappements diesel. Cette mauvaise caractérisation de la source constitue un risque de biais, tout comme le manque de contrôle sur les gaz, sur des co-variables environnementales (tel que bruit et météorologie), et sur le risque résultats fortuits (beaucoup de tests statistiques menés).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à court terme des particules liées aux échappements diesel sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Bangia *et al.* 2015), traitant un type d'événement sanitaire considéré non sévère.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la pression artérielle. Les auteurs rapportent une absence d'association dans une population mexicaine à Houston, Etats Unis (Bangia *et al.* 2015). Un risque de biais a par ailleurs été mis en évidence en lien avec l'estimation de l'exposition (risque d'invalidité du modèle et exposition estimée à l'échelle du comté) et l'estimation de l'évènement sanitaire (mesure de l'effet par auto questionnaire non standardisé et imprécis).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules liées aux échappements diesel sur la santé cardiovasculaire.**

#### **2.3.2.1.2.3.1.3 Mortalité toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes.

#### **2.3.2.1.2.3.1.4 Hospitalisations toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

#### **2.3.2.1.2.3.1.5 Santé neurologique**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

#### **2.3.2.1.2.3.1.6 Santé périnatale**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé périnatale.

#### **2.3.2.1.2.3.1.7 Cancer broncho-pulmonaire et autres cancers**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et des évènements sanitaires liés aux cancers.

#### **2.3.2.1.2.3.1.8 Diabète et troubles du métabolisme**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.2.1.2.3.2 Études expérimentales sur animal

#### 2.3.2.1.2.3.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une seule étude d'exposition unique (Plummer *et al.* 2015), deux études d'exposition subaigue ou d'exposition répétée par inspirations oropharyngées (Mauderly *et al.* 2014b, Miller *et al.* 2013) et deux études d'exposition subchronique (Kim *et al.* 2016, Mauderly *et al.* 2014b).

Dans l'étude d'exposition unique de Plummer *et al.* (2015), une technique d'échantillonnage orienté selon les sources a permis de caractériser une source « véhicule : motorisation essence et motorisation Diesel » et une source « véhicule motorisation Diesel majoritaire » en se basant pour la première sur le carbone élémentaire et le rapport « carbone élémentaire/carbone organique » et, pour la seconde, uniquement le carbone élémentaire. Ces auteurs observent une neutrophilie et une éosinophilie quelles que soient les tailles étudiées des particules et la saison de prélèvement.

Concernant l'étude d'exposition subaigue, Mauderly *et al.* (2014b) ont exposé des rats F344 par inhalation à des échappements de moteur Diesel et n'observent aucun effet après 1 semaine. Miller *et al.* (2013) ont utilisé des particules de moteur Diesel de référence (SRM2975) pour réaliser des inspirations oropharyngées 2 fois par semaine pendant 4 semaines chez des souris ApoE<sup>-/-</sup>, et constatent une neutrophilie non associée à une augmentation de la concentration de cytokines inflammatoires, ce qui conduit à un niveau d'indication « inadéquat » d'effet respiratoire.

Les deux études d'exposition subchronique montrent aussi des résultats contrastés. Dans l'étude de Mauderly *et al.* (2014b), les rats ont inhalé 6 h/jour pendant 6 mois des aérosols issus d'un échappement de moteur Diesel (44 à 996 µg/m<sup>3</sup>). Ces conditions d'exposition ne provoquent pas d'effet sur la cellularité du LBA ni sur le profil cytokinique. Par contre, dans l'étude de Kim *et al.* (2016), les animaux ont inhalé 1 h /jour, 5 jours/semaine de 4 à 12 semaines, une nébulisation de particules Diesel à 100 µg/m<sup>3</sup> ou 3 mg/m<sup>3</sup>. Cette exposition provoque une infiltration de neutrophiles et de lymphocytes dans le LBA, mais uniquement à la concentration d'exposition de 3 mg/m<sup>3</sup>, et est associée à la présence accrue de certaines cytokines inflammatoires. De plus, l'histologie réalisée dans cette étude met en évidence une fibrose péribronchique et une hyperplasie muqueuse, signes d'un remodelage qui apparaissent dès la concentration de 100 µg/m<sup>3</sup>. L'ensemble de ces données issues des études d'exposition subchronique amène à conclure à un niveau d'indication « modéré » d'effet respiratoire sur la base des lésions histologiques.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « modérée » d'effets des particules liées aux échappements diesel sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.1.2.3.2.2 Santé respiratoire et cancer broncho-pulmonaire (uniquement nouvelles technologies diesel équipées de filtre à particules)

Il a été recensé une seule étude d'exposition chronique (McDonald *et al.* 2015). En 2015, ce rapport du *Health Effects Institute* a concerné une étude de cancérogenèse chez le rat Wistar Han pour évaluer une nouvelle technologie Diesel provenant d'un poids lourd équipé d'un filtre à particules. Les animaux ont été exposés à l'échappement Diesel (particules et gaz) en chambre d'inhalation pendant 16 h/jour, 5 jours/semaine jusqu'à 30 mois pour les femelles et 28 mois pour les mâles. Ils n'ont pas observé de lésions prénéoplasiques pulmonaires ni de néoplasies pour des doses d'exposition en particules allant de 1 à 5,3 µg/m<sup>3</sup> et en NO<sub>2</sub> de 0,1 à 4,2 ppm. Des effets sont observés dès 12 mois mais ils ne s'accroissent pas l'année suivante. Il s'agit de lésions modérées comme des hyperplasies, une bronchiolisation, de la fibrose et une accumulation de macrophages qui sont autant de modifications déjà observées lors d'exposition à du NO<sub>2</sub> que les auteurs rendent responsable des effets observés dans cette présente étude. Ces effets sont accompagnés d'un stress oxydant, d'une inflammation pulmonaire modérée et d'une atteinte faible

de la fonction respiratoire qui sont dépendants de la concentration d'exposition. L'absence d'une condition « échappement filtré » empêche de conclure avec certitude sur les rôles respectifs des particules et du NO<sub>2</sub> dans les effets observés. Ces données nouvelles par rapport à REVIHAAP portant sur une étude testant un seul type de motorisation et de technique de dépollution indiquent un effet sur la fonction respiratoire avec un niveau d'indication « modéré » et une absence d'effet cancérigène.

**Concernant la santé respiratoire, ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude d'exposition chronique montrant un effet mais ne permettant pas de conclure sur le rôle de la phase particulaire amènent à conclure à une indication « faible » d'effets des particules d'échappements des nouvelles technologies diesel équipées de filtre à particules sur la santé respiratoire.**

**Concernant les cancers broncho-pulmonaires, ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude d'exposition chronique ne montrant pas d'effet cancérigène pour un seul type de motorisation et de technique de dépollution testé, amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules d'échappements des nouvelles technologies diesel équipées de filtre à particules sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.2.1.2.3.2.3 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition unique (Robertson *et al.* 2014), quatre études d'exposition subaigue ou d'exposition répétée par instillation/aspiration (Mauderly et Seilkop 2014c, Mauderly *et al.* 2014b, Miller *et al.* 2013, Poss *et al.* 2013), et deux études d'exposition subchronique (Mauderly et Seilkop 2014c, Mauderly *et al.* 2014b).

L'étude d'exposition unique par instillation intratrachéale chez le rat, menée par Robertson *et al.* (2014), confirme des données déjà montrées dans REVIHAAP à savoir des effets sur la pression sanguine et les arythmies et démontre un effet protecteur d'un antagoniste des récepteurs TRPV1 soulignant le rôle du système nerveux sympathique. Par ailleurs, ces auteurs montrent une sensibilité accrue à une situation d'ischémie/reperfusion chez les animaux exposés aux émissions du moteur Diesel.

L'étude d'exposition subaigue de Mauderly *et al.* (2014b) a été réalisée chez des rats non transgéniques (F344) exposés corps entier en chambre d'inhalation pendant une semaine à des échappements de moteur Diesel. Les seules modifications observées sont la diminution du cholestérol sérique et celle du facteur VII de coagulation. Deux autres études ont concerné des souris ApoE<sup>-/-</sup> exposées par instillations intranasales répétées à des particules de moteur Diesel de référence SRM1650b, ou par aspirations oropharyngées répétées aux SRM 2975 (Miller *et al.* 2013, Poss *et al.* 2013). Dans les deux cas, les auteurs observent le développement de lésions athérosclérotiques, ce qui est en accord avec les observations rapportées dans REVIHAAP. De plus, Miller *et al.* (2013) rapportent que ces lésions ne sont pas associées à des effets sur la fonction vasculaire, les marqueurs inflammatoires systémiques ni sur le métabolisme lipidique. L'ensemble de ces résultats amène à conclure à un niveau d'indication « modéré » d'effets sur les lésions athérosclérotiques (Miller *et al.* 2013, Poss *et al.* 2013) et les marqueurs de coagulation (Mauderly et Seilkop 2014c, Mauderly *et al.* 2014b).

Concernant les études d'exposition subchronique, Mauderly et Seilkop (2014c) montrent chez des rats F344 qui ont été exposés à des échappements de moteur Diesel par inhalation pendant 50 jours, une augmentation du stress oxydant systémique (TBARS), de l'endothéline 1 et de l'inhibiteur de la métalloprotéase MMP-2 (Mauderly et Seilkop 2014c). Par contre, ces mêmes conditions d'exposition conduisent chez des souris ApoE<sup>-/-</sup> à une diminution du cholestérol et à une baisse du facteur VII de coagulation sans atteinte de l'hématocrite (Mauderly *et al.* 2014b). Ces éléments amènent à conclure à un niveau d'indication « modéré » d'effet cardiovasculaire confirmant les données de REVIHAAP.



**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « modérée » d'effets des particules liées aux échappements diesel sur la santé cardiovasculaire.**

2.3.2.1.2.3.2.4 Santé cardiovasculaire (uniquement nouvelles technologies diesel équipées de filtre à particules)

Il a été recensé une seule étude d'exposition chronique décrite précédemment (McDonald *et al.* 2015). Parmi les différents paramètres mesurés, seuls les triglycérides sont modulés mais de façon non significative, ce qui amène à conclure à un niveau d'indication « inadéquat » d'effet cardiovasculaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules d'échappements des nouvelles technologies diesel équipées de filtre à particules sur la santé cardiovasculaire.**

2.3.2.1.2.3.2.5 Santé neurologique

Il a été recensé une étude d'exposition unique (Win-Shwe *et al.* 2013), une étude d'exposition subaigue (Win-Shwe *et al.* 2014) et deux études d'exposition subchronique (Win-Shwe *et al.* 2015, Win-Shwe *et al.* 2014).

Dans l'étude d'exposition unique, des souris BALB/c ont reçu une instillation intranasale de 50 µg de particules d'un seul moteur Diesel (Win-Shwe *et al.* 2013). Aucun effet n'a été observé sur les marqueurs de l'inflammation neuronale, sur les marqueurs de stress oxydant neuronal, ni sur d'autres marqueurs neuronaux (facteurs de croissance, récepteurs) évalués par le niveau de transcrits géniques au niveau de l'hippocampe et du bulbe olfactif.

Dans l'étude d'exposition subaigue, des souris BALB/c (mâles ou femelles) ont été placées en chambre d'inhalation à raison de 5 h/jour et 5 jours/semaine pendant un mois et exposées à un échappement Diesel avec 97 µg/m<sup>3</sup> de particules (Win-Shwe *et al.* 2014). Il n'a pas été observé d'effet sur le comportement maternel des souris femelles, sur les performances cognitives évaluées par un test de reconnaissance d'un nouvel objet chez des souris mâles, ni sur des marqueurs neuronaux (facteurs de croissance, récepteurs).

L'exposition subchronique aux échappements de moteur Diesel a été réalisée en chambres d'inhalation à raison de 5 h /jour et 5 jours/semaine et à 97 µg/m<sup>3</sup> de Win-Shwe *et al.* (2014) ou à 113 µg/m<sup>3</sup> pour Win-Shwe *et al.* (2015). Dans la première, des souris BALB/c mâles ont été exposées pendant 3 mois et aucun effet n'a été observé sur les performances cognitives évaluées par un test de reconnaissance d'un nouvel objet, ni sur l'expression des transcrits de marqueurs neuronaux (facteurs de croissance, récepteurs) au niveau de l'hippocampe (Win-Shwe *et al.* 2014). Dans la seconde, l'exposition des souris BALB/c femelles a démarré à partir du 14<sup>ème</sup> jour de gestation et s'est poursuivie chez les souriceaux jusqu'à 21 jours après leur naissance (Win-Shwe *et al.* 2015). Les effets sur le comportement de cette descendance à l'âge de 13 semaines (sociabilité, exploration, anxiété, locomotion, etc.) ont été mesurés. Parmi les différents tests réalisés, il a uniquement été mis en évidence une baisse d'interactions sociales chez les animaux exposés à l'échappement de moteur diesel associée à une augmentation du niveau de glutamate dans l'hypothalamus. Ces effets sont perdus lorsque l'échappement est filtré suggérant une contribution de la phase particulaire. Ces résultats apportent une indication « faible » d'effets neurologiques.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules liées aux échappements diesel sur la santé neurologique.**



### 2.3.2.1.2.3.2.6 Santé périnatale

Il a été recensé une seule étude d'exposition subchronique (Win-Shwe *et al.* 2015). L'exposition aux échappements de moteur Diesel a été réalisée en chambres d'inhalation à raison de 5 h/jour et 5 jour/semaine et à une concentration de 113 µg/m<sup>3</sup>. Elle a concerné des souris BALB/c à partir du 14<sup>ème</sup> jour de gestation ainsi que les souriceaux jusqu'à 21 jours après leur naissance. Les effets sur le comportement (sociabilité, exploration, anxiété, locomotion, etc.) ont été mesurés à l'âge de 13 semaines. Parmi les différents tests réalisés il a uniquement été mis en évidence une baisse d'interactions sociales chez les animaux exposés à l'échappement de moteur Diesel associée à une augmentation du niveau de glutamate dans l'hypothalamus. Ces effets sont perdus lorsque l'échappement est filtré suggérant une contribution de la phase particulaire. Ces résultats apportent une indication « faible » d'effets périnataux.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude d'exposition chronique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules liées aux échappements diesel sur la santé périnatale.**

### 2.3.2.1.2.3.2.7 Diabète et troubles du métabolisme

Il a été recensé une seule étude d'exposition unique (Nemmar *et al.* 2014). Des souris saines ou rendues diabétique (type 1) par injection de streptozocine ont reçu une instillation intratrachéale de particules de moteur Diesel SRM 2975 à raison de 0,4 mg/kg. Aucun effet n'était observé chez les animaux sains. Par contre, chez les souris diabétiques, l'exposition aux particules SRM 2975 modifie légèrement l'amylase pancréatique, augmente significativement les marqueurs du stress oxydant et induit l'apoptose des îlots de Langerhans conduisant à une réduction de leur taille et de leur nombre. Compte tenu de la nature des particules de moteur Diesel utilisées (SRM 2975 : modèle standardisé de particules de moteur diesel issues de moteurs anciens de charriots élévateurs) et du modèle animal présentant un diabète chimiquement induit (fortes différences entre souris diabétiques et non diabétiques, et peu d'altérations dues aux particules de moteur Diesel), ces données ne fournissent qu'une indication « modérée » de troubles métaboliques affectant le diabète de type I.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'une étude d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » de troubles métaboliques affectant le diabète par les particules liées aux échappements diesel.**

## 2.3.2.1.2.4 Particules liées aux échappements essence

### 2.3.2.1.2.4.1 Études chez l'Homme

#### 2.3.2.1.2.4.1.1 Santé respiratoire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 1 publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Gass *et al.* 2015), traitant 1 type d'événement sanitaire considéré sévère : l'asthme et les sifflements chez l'enfant.

Ces données fournissent une indication « modérée » d'effets sur l'asthme ou sifflements respiratoire chez l'enfant (Gass *et al.* 2015). Cette série temporelle sur 8 ans à Atlanta combine trois méthodes de répartition des sources et montre une association statistiquement significative entre les visites aux urgences pour asthme ou sifflements chez les moins de 18 ans et les PM<sub>2,5</sub> affectées aux véhicules essence pour le lag 0-7 cumulé selon 2 des 3 méthodes testées. Cette publication ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans une publication qui ne présente pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets des particules d'échappement essence sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire.

##### **2.3.2.1.2.4.1.2 Santé cardiovasculaire**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire.

##### **2.3.2.1.2.4.1.3 Mortalité toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes.

##### **2.3.2.1.2.4.1.4 Hospitalisations toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

##### **2.3.2.1.2.4.1.5 Santé neurologique**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

##### **2.3.2.1.2.4.1.6 Santé périnatale**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé périnatale.

##### **2.3.2.1.2.4.1.7 Cancer broncho-pulmonaires et autres cancers**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et des événements sanitaires liés aux cancers.

##### **2.3.2.1.2.4.1.8 Diabète et troubles du métabolisme**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules d'échappement essence, définie selon une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

## 2.3.2.1.2.4.2 Études expérimentales sur animal

### 2.3.2.1.2.4.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique et une étude d'exposition subaigue, décrites dans la même publication (Mauderly *et al.* 2014b). Les rats ont inhalé 6h par jour pendant 1 semaine ou 6 mois des aérosols issus de différentes sources de combustion (échappement de moteur Diesel : 44 à 996  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , échappement de moteur Essence : 7 à 61  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , combustion de biomasse : 41 à 1041  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , et de combustion de charbon : 117 à 1015  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Les deux types d'exposition n'ont pas provoqué de modification de la cellularité dans les LBA. Les concentrations en enzymes et protéines ne changent pas à l'exception d'une augmentation d'une enzyme dans le LBA (LDH) et d'une seule cytokine (MIP-2) parmi celles étudiées lors de l'exposition subchronique. Il a par contre été observé dans les deux conditions d'exposition une baisse de la production d'oxydants par les macrophages suggérant une capacité à altérer les défenses anti-microbiennes pulmonaires. L'ensemble de ces observations sont nouvelles par rapport à REVIHAAP et amène à un niveau d'indication d'effets respiratoires « modéré ».

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement de deux études d'une même équipe montrant un effet (hors études d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « faible » d'effets des particules d'échappement essence sur la santé respiratoire.**

### 2.3.2.1.2.4.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique et une étude d'exposition subaigue, décrites dans une seule publication (Mauderly *et al.* 2014b). Quelle que soit la durée de l'exposition, les échappements essence ne provoquent pas d'effets sur le métabolisme lipidique évalué par les concentrations de cholestérol ni sur les marqueurs de la coagulation avec le suivi du facteur VII. Par contre, il est observé dans les deux conditions d'exposition, une augmentation du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Ces marqueurs sont considérés comme insuffisamment prédictifs d'un effet cardiovasculaire amenant à un niveau d'indication « modéré ».

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement de deux études d'une même équipe montrant un effet (hors études d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « faible » d'effets des particules d'échappement essence sur la santé cardiovasculaire.**

## 2.3.2.1.2.5 Poussières de route et matière crustale

### 2.3.2.1.2.5.1 Études chez l'Homme

#### 2.3.2.1.2.5.1.1 Santé respiratoire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux poussières de route ou à la matière crustale, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Bell *et al.* 2014, Gass *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2015, Wu *et al.* 2014), traitant au total 3 types d'événement sanitaire dont 2 considérés sévères : les hospitalisations toutes causes respiratoires et l'asthme et les sifflements chez l'enfant.

Ces données fournissent une indication « modérée » d'effets sur les hospitalisations de causes respiratoires (Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2015). Cette indication se base principalement sur les associations fortes et significatives observées pour 3 lags dans la publication de Bell *et al.*, une étude de séries temporelles dans 4 comtés du Connecticut et

Massachusetts. Aucun risque majeur de biais n'a été mis en évidence, mais il est à noter qu'une proportion importante des données d'exposition a été collectée en hiver. Soutenant le résultat précédent, une étude de séries temporelles à Hong Kong montre une association statistiquement significative, mais de faible amplitude (<0,5%) (Pun *et al.* 2015). Finalement, aucune association n'était observée la méta-analyse de séries temporelles dans 64 villes des États-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

L'indication d'effet est « modérée » pour la diminution de la fonction ventilatoire, d'après une étude semi expérimentale incluant 40 étudiants sains dans la banlieue de Pékin (Wu *et al.* 2014). Aucun risque majeur de biais n'a été mis en évidence mais il est à noter que les concentrations mesurées dans cette étude étaient très élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière des PM<sub>2,5</sub> comprise entre 60 et 82 µg/m<sup>3</sup>).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur l'asthme et les sifflements chez l'enfant, en raison de l'absence d'association observée (Gass *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un évènement sévère d'après 2 publications, soutenue par un marqueur infraclinique, amène à conclure à une indication « modérée » d'effet à court terme des poussières de route ou de la matière crustale sur la santé respiratoire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de route ou à la matière crustale, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Willers *et al.* 2013), traitant au total 3 types d'évènement sanitaire, tous sévères : la mortalité toutes causes respiratoires, l'asthme et les sifflements, et la rhinite.

Ces données fournissent une indication « modérée » d'effets sur la mortalité de causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Cette publication, incluant une large population au travers de 100 régions des États Unis, montre une association positive entre la mortalité pour causes respiratoires et la concentration de PM<sub>2,5</sub> affectée aux poussières de sol, atteignant presque la significativité. L'amplitude de l'association était plus faible que celle observée pour les particules issues du trafic. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

L'indication d'effet est « modérée » pour l'asthme et la rhinite (symptômes récents et consommation de médicaments), d'après une enquête transversale suédoise incluant 25 851 adultes (Willers *et al.* 2013). Les niveaux de particules d'usure générées localement par le trafic routier étaient significativement associés au rhume des foins dans les 12 derniers mois et à divers symptômes respiratoires dans les 3 derniers mois (notamment oppression thoracique, toux, et limitation d'activité). Cette étude ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. Il est à noter que la collecte des données de santé a été effectuée par auto-questionnaire et que le taux de réponse était modéré.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille montrant des indications d'effets pour des évènements sévères d'après des publications ne présentant pas de risque majeur de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effet à long terme des poussières de route ou de la matière crustale sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.1.2.5.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 6 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux poussières de route ou à la matière crustale, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Bell *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013

NPACT 3, Morishita *et al.* 2015a, Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015). Au total, 7 types d'événement sanitaire ont été traités, dont 1 considéré sévère : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

Les données fournissent des indications « modérées » d'effets sur l'altération de la pression artérielle (Morishita *et al.* 2015a, Wu *et al.* 2014) et des marqueurs d'inflammation systémique, notamment fibrinogène (Wu *et al.* 2014). Wu *et al.* (2014) observent des associations positives entre la source « poussières » et la pression artérielle et le fibrinogène, bien que certains lags n'atteignent pas la signification statistique. Il est à noter que les concentrations mesurées dans cette étude sont élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière des PM<sub>2,5</sub> comprise entre 60 et 82 µg/m<sup>3</sup>). Bien que l'étude quasi-expérimentale (incluant 25 sujets sains) de Morishita *et al.* (2015a) montre des associations significatives entre la source « poussières urbaines » et la pression artérielle systolique, il est à noter que le facteur source considéré combine des particules affectées aux poussières de route à des particules affectées aux échappements diesel.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires (Bell *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Une de ces 3 publications suggérait une association (Bell *et al.* 2014) mais elle a été jugée insuffisante pour conclure sur une indication d'effet. Les données fournissent également une indication « inadéquate » d'effets sur l'altération du rythme cardiaque et de la fonction vasculaire (Morishita *et al.* 2015a) ainsi que sur la modification des marqueurs de la coagulation et du stress oxydant (Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015). Seules des associations nulles ont été rapportées dans ce groupe de publications.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des indications d'effets pour des événements infracliniques uniquement, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des poussières de route ou de la matière crustale sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de route ou à la matière crustale, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Aguilera *et al.* 2016, Crouse *et al.* 2016, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015), traitant 3 types d'événement sanitaire dont 2 considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires et les infarctus et événements coronariens.

Les données fournissent des indications « inadéquates » d'effets (pas d'association montrée) sur la mortalité de causes cardiovasculaires (Crouse *et al.* 2016), la mortalité par infarctus du myocarde (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015), et l'épaisseur de l'intima-média carotidienne (marqueur infraclinique d'athérosclérose) (Aguilera *et al.* 2016).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des poussières de route ou de la matière crustale sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.2.1.2.5.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication nord-américaine examinant la relation entre l'exposition à court terme aux poussières de route ou à la matière crustale, définie selon une analyse factorielle de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

Ces données fournissent une indication « forte » d'effets de la source « poussières de sol » (riche en Al, Ca, Si et Ti, composés attendus dans les poussières de routes remises en suspension) sur la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Cette étude de séries temporelles

dans 64 villes des États-Unis montre une association positive significative pour plusieurs lags, en toute saison. Les résultats sont cohérents pour les deux méthodes de factorisations utilisées par les auteurs : l'une à l'échelle nationale et l'autre à l'échelle de la ville. Aucun risque majeur de biais et d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans une seule publication ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à court terme des poussières de route ou de la matière crustale sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 3 publications nord-américaines examinant la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de route ou à la matière crustale, souvent définie selon une méthode factorielle de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Crouse *et al.* 2016, Kioumourtzoglou *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Ces 3 publications ne montrent pas d'association consistante, fournissant ainsi une indication « inadéquate » d'effet.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des poussières de route ou de la matière crustale sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.2.1.2.5.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux poussières de route ou à la matière crustale, définie selon une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.2.1.2.5.1.5 Santé neurologique

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux poussières de route ou à la matière crustale, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

##### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de route ou à la matière crustale, définie selon une analyse factorielle de répartition des sources, et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016), traitant un événement sanitaire considéré sévère : les performances cognitives chez l'enfant.

Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet car aucune association n'a été observée pour aucun des indicateurs étudiés (inattention, mémoire de travail, et mémoire de travail supérieure).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des poussières de route ou de la matière crustale sur la santé neurologique.**

#### 2.3.2.1.2.5.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Une publication nord-américaine a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de route ou à la matière crustale, définie selon une analyse factorielle de répartition



des sources, et la santé périnatale (Pereira *et al.* 2014), traitant un évènement sanitaire considéré sévère : le risque de naissance prématurée.

Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet car aucune association n'a été observée entre les particules affectées aux « poussières » (source riche en silicium, fer, baryum, titane et manganèse ainsi qu'en métaux alcalino-terreux incluant aluminium, calcium et potassium) et les naissances prématurées.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des poussières de route ou de la matière crustale sur la santé périnatale.**

#### 2.3.2.1.2.5.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de route ou à la matière crustale, définie selon une analyse factorielle de répartition des sources, et les cancers broncho-pulmonaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour cet évènement sanitaire car aucune association n'a été observée entre les niveaux de particules affectées aux « poussières de sol » (source riche en Al, Ca et Si, composés attendus dans les poussières de routes remises en suspension) et la mortalité par cancer du poumon (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des poussières de route ou de la matière crustale sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.2.1.2.5.1.8 Cancer (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux poussières de route ou à la matière crustale et les cancers, autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.2.1.2.5.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux poussières de route ou à la matière crustale et le diabète ou les troubles du métabolisme.

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication canadienne examinant la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de route ou à la matière crustale et le diabète ou les troubles du métabolisme (Crouse *et al.* 2016), traitant un type d'évènement sanitaire : la mortalité cardio-métabolique.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet en l'absence d'association positive observée entre les poussières minérales et la mortalité cardio-métabolique. Un risque d'invalidité externe a été mis en évidence : indicateur d'effet peu spécifique (incluant les décès liés au diabète mais aussi ceux liés à des causes cardiovasculaires) et interprétation difficile des résultats en raison de l'orientation méthodologique de la publication.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des poussières de route ou de la matière crustale sur le diabète et les troubles du métabolisme.**

## 2.3.2.1.2.5.2 Études expérimentales sur animal

### 2.3.2.1.2.5.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé deux études d'exposition unique (Mirowsky *et al.* 2015b, Zosky *et al.* 2014). Mirowsky *et al.* (2015b) ont observé une augmentation de la cellularité et des concentrations en protéines du LBA. Cette augmentation était attribuée à la source « poussières de sol » par une analyse factorielle des sources où les éléments Ca, Ti, V, Mn, Fe considérés représentatifs de cette source étaient significativement corrélés à ces effets biologiques. L'étude de Zosky *et al.* (2014) a montré une augmentation des marqueurs de l'inflammation pulmonaire et un effet sur l'élasticité pulmonaire/thoracique et la résistance des voies aériennes des animaux. L'origine très spécifique des particules testées par Zosky *et al.* (2014) (particules géogéniques chargées en Si, Fe et Al, prélevées sur sols arides australiens) ne permet cependant pas de généraliser ces observations à d'autres types de particules. Ces données fournissent des indications « faibles » à « modérées » d'effet respiratoire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'études d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des poussières de route ou de la matière crustale sur la santé respiratoire.**

### 2.3.2.1.2.5.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une seule étude d'exposition subchronique (Vedal *et al.* 2013). Aucun effet en termes de modifications des marqueurs de stress oxydant systémique, des marqueurs de l'inflammation systémique, et de la fonction vasculaire, et d'apparition de lésions athérosclérotiques n'a été observé suite à l'exposition de souris ApoE<sup>-/-</sup> avec une nutrition riche en graisse et cholestérol exposées par inhalation (corps entier) à 300 µg/m<sup>3</sup> de poussières de route pavée 6h/jour, 7 jours/semaine pendant 50 jours.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'une étude d'exposition subchronique ne montrant pas d'effet amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des poussières de route ou de la matière crustale sur la santé cardiovasculaire.**

## 2.3.2.1.2.6 Poussières de freins

### 2.3.2.1.2.6.1 Études chez l'Homme

#### 2.3.2.1.2.6.1.1 Santé respiratoire

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues des freins, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire.

#### 2.3.2.1.2.6.1.2 Santé cardiovasculaire

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues des freins, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire.

#### 2.3.2.1.2.6.1.3 Mortalité toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues des freins, définie selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes.

#### 2.3.2.1.2.6.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues des freins, définie selon une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.2.1.2.6.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues des freins, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

#### 2.3.2.1.2.6.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues des freins, définie selon une analyse factorielle de répartition des sources, et la santé périnatale (Dadvand *et al.* 2014), traitant un type d'évènement sanitaire considéré sévère : le risque de pré-éclampsie.

L'indication d'effet est « modérée » sur le risque de pré-éclampsie, d'après une étude de cohorte prospective à Barcelone (Dadvand *et al.* 2014). Les auteurs rapportent des associations positives significatives entre la pré-éclampsie et les niveaux d'exposition aux PM<sub>10</sub> affectées à « l'usure des freins » (source riche en traceurs chimiques Fe, Cu et Sb, mais incluant également des poussières de route dans une moindre mesure) durant toute la grossesse ainsi que pendant le premier trimestre. Soutenant ce résultat, une seconde méthode de répartition des sources montre des associations similaires pour une source combinant des poussières de freins et des poussières de route. Aucune association n'a été observée pour la fraction PM<sub>2,5</sub>. Des risques de biais ont été mis en évidence en lien avec l'estimation de l'exposition : utilisation d'un seul site de mesure pour Barcelone, sans modélisation à l'adresse résidentielle, et présence de données manquantes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude mais présentant des risques de biais amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme des particules issues de l'usure des freins sur la santé périnatale.**

#### 2.3.2.1.2.6.1.7 Cancer broncho-pulmonaire et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues des freins, définie selon une méthode de répartition des sources, et des évènements sanitaires liés aux cancers.

#### 2.3.2.1.2.6.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues des freins, définie selon une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.2.1.2.6.2 **Études expérimentales sur animal**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition aux particules issues des freins et des évènements sanitaires.

### 2.3.2.1.3 Conclusion

Les conclusions présentées ci-dessous sont déclinées pour les composés décrits dans les sous-chapitres précédents : PM<sub>2,5</sub> (ou PM<sub>10</sub>) liées au trafic routier, carbone suie lié au trafic, particules d'échappements Diesel (incluant des conclusions spécifiques aux nouvelles technologies Diesel), particules d'échappements essence, poussières de route ou matière crustale, et poussières de freins.

#### *Éléments généraux rapportés dans REVIHAAP*

De manière générale, REVIHAAP alertait sur la grande diversité de la source « trafic routier », qui inclut à la fois des particules de combustion et des poussières issues de la surface des routes, des freins, et des pneus. REVIHAAP ne considérait pas l'évidence des effets sur la santé selon les différentes sources de particules du trafic routier. Ces émissions simultanées, ainsi que la génération de polluants gazeux et de bruit, rendent difficile l'estimation d'effets sanitaires spécifiques aux particules. REVIHAAP concluait que la plupart des éléments de preuves accumulés portaient sur les effets nocifs des matières carbonées issues du trafic routier sur la santé.

#### 2.3.2.1.3.1 PM<sub>2,5</sub> (ou PM<sub>10</sub>) liées au trafic routier

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait que les particules fines liées aux sources de combustion, incluant le trafic routier, pouvaient être associées à la santé cardiovasculaire. Les preuves d'une association étaient encore limitées pour la santé respiratoire.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux PM<sub>2,5</sub> issues du trafic routier et la santé respiratoire et cardiovasculaire, ainsi que la mortalité toutes causes. La revue rapportait également des associations sur le long terme avec la santé périnatale (faible poids de naissance et risque de naissance prématurée).

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP ne rapportait pas d'association entre les particules fines issues du trafic routier et la santé.

##### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les associations rapportées par REVIHAAP quant aux effets à **court terme** de l'exposition aux PM<sub>2,5</sub> issues du trafic routier, définie par une méthode de répartition des sources, sur la santé. En effet, les données fournissent une indication « **faible** » d'altération de la **santé respiratoire** (hospitalisations) et une indication « **modérée** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (hospitalisations et marqueurs infra cliniques). Ces données fournissent également une indication « **modérée** » d'altération de la **santé périnatale** (risque de pré-éclampsie), confirmant là encore les associations rapportées par REVIHAAP. Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet à court terme des PM<sub>2,5</sub> issues du trafic routier sur la mortalité toutes causes, n'apportant à de nouvelle information par rapport aux associations déjà rapportées.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à **long terme** des PM<sub>2,5</sub> issues du trafic routier, en fournissant une indication « **faible** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (marqueurs infra cliniques) et indication « **modérée** » d'altération de la **santé neurologique** (performances cognitives de l'enfant et de l'adulte).

### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **modérée** » d'effets des PM<sub>2,5</sub> issues du trafic routier sur la **santé respiratoire** (fonction respiratoire et inflammation pulmonaire après une exposition subaiguë chez le rat), apportant ainsi de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP. Ces données fournissent également une indication « **faible** » d'effet sur la **santé cardiovasculaire**. En effet, une association a été rapportée entre l'exposition subchronique à une émission mixte de véhicule essence et diesel et la fonction vasculaire, non associée à une inflammation systémique ou à du stress oxydant.

#### **2.3.2.1.3.2 Carbone suie lié au trafic**

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP rapportait des éléments de preuves accumulés portant sur les effets nocifs du carbone suie sur la santé, tant sur le court terme que sur le long terme. Ainsi, la revue concluait sur la nocivité des particules de gaz d'échappement des véhicules diesel, source majeure de carbone suie dans la majorité des environnements urbains.

Chez l'Homme, REVIHAAP n'évoquait pas d'association spécifique entre le carbone suie lié au trafic routier et la santé.

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP n'évoquait pas d'association entre le carbone suie issu du trafic routier et la santé.

##### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP quant aux effets à **court terme** de l'exposition au carbone suie issu du trafic routier, définie selon une méthode de répartition des sources, sur la santé. En effet, les données fournissent une indication « **forte** » d'altération de la **santé respiratoire** (hospitalisations) et de la **santé cardiovasculaire** (hospitalisations), ainsi qu'une indication « forte » d'effet sur la **mortalité toutes causes**.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent également de **nouvelles informations** sur les effets à **long terme** du carbone suie issu du trafic routier, en fournissant une indication « **modérée** » d'altération de la **santé respiratoire** (mortalité), une indication « **faible** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (infarctus et événements coronariens), et une indication « **modérée** » d'effet sur la **mortalité toutes causes**.

##### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 n'apportent pas de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP car les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets du carbone suie issu du trafic routier sur la santé (respiratoire et cardiovasculaire).

#### **2.3.2.1.3.3 Particules d'échappements Diesel (incluant des conclusions spécifiques aux nouvelles technologies Diesel)**

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme à des émissions Diesel et la santé respiratoire et cardiovasculaire (marqueurs infra cliniques). La revue évoquait une association entre l'exposition gestationnelle (long terme) à des particules issues de combustion Diesel et la santé périnatale (faible poids de naissance). Il est à noter que REVIHAAP

ne considérait pas la source « Diesel » uniquement telle que définie par une méthode de répartition des sources.

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition subchronique à des particules d'émissions diluées d'échappement Diesel et le développement de plaques athérosclérotiques chez des souris.

REVIHAAP n'évoquait pas d'association entre les échappements des nouveaux moteurs diesel et la santé, que ce soit d'après des études humaines ou d'expérimentations animales.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets d'une exposition à **court terme** à des particules d'échappement Diesel, définie selon une méthode de répartition des sources, sur la **santé respiratoire** (asthme et sifflements chez l'enfant), en fournissant une indication « **modérée** » d'effet. Ces données fournissent des indications « inadéquates » d'altération de la santé cardiovasculaire par une exposition à court ou long terme, n'apportant pas de nouvelles informations par rapport à REVIHAAP. Aucune étude chez l'Homme n'a été recensée pour les autres catégories sanitaires.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les effets potentiels des particules liées aux échappements Diesel sur la **santé cardiovasculaire**, en fournissant une indication « **modérée** » d'effet sur l'athérosclérose et la coagulation chez des souris génétiquement modifiées présentant une hypercholestérolémie après une exposition subaiguë et subchronique.

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent également une indication « **modérée** » d'effets des particules d'échappement Diesel sur la **santé respiratoire**. Elles confirment l'inflammation pulmonaire et indique un remodelage pulmonaire lors d'études d'exposition subchronique chez le rat, ce qui constitue une **information nouvelle** par rapport à REVIHAAP.

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à **long terme** des échappements des nouveaux moteurs Diesel sur la **santé respiratoire**, en fournissent une indication « **faible** » d'effet (atteinte des fonctions respiratoires chez le rat après une exposition chronique).

### **2.3.2.1.3.4 Particules d'échappements essence**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition gestationnelle à des particules issues de combustion essence, telles que définies par une méthode de répartition des sources, et la santé périnatale (faible poids de naissance). Des associations issues de la même population d'étude étaient également rapportées avec des particules issues de la combustion diesel et des particules géologiques.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets des particules liées aux échappements essence, en fournissant une indication « **modérée** » d'altération de la **santé respiratoire** (asthme et sifflements de l'enfant) après une exposition à court terme.



### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **faible** » d'effet des échappements des moteurs essence sur la **santé cardiovasculaire** (numération-formule sanguine chez le rat après des expositions subaiguë et subchronique), ce qui constitue une **information nouvelle** par rapport à REVIHAAP. Les données apportent également de nouvelles informations pour les effets sur la **santé respiratoire**, en fournissant une indication « **faible** » d'effet sur les défenses antimicrobiennes pulmonaires chez le rat après des expositions subaiguë et subchronique.

#### **2.3.2.1.3.5 Poussières de route, matière crustale**

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait que les particules liées aux sources crustales (incluant le trafic) pouvaient être associées à la santé cardiovasculaire, mais que les preuves étaient encore limitées pour la santé respiratoire.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux poussières de route ou à la matière crustale et la santé (santé respiratoire, santé cardiovasculaire, et mortalité toutes causes). La revue rapportait également des associations entre l'exposition gestationnelle et la santé périnatale (faible poids de naissance).

Concernant les études toxicologiques, REVIHAAP rapportait une association entre les poussières de route ou la matière crustale et la santé respiratoire sur le court terme, mais pas d'association avec la santé cardiovasculaire.

##### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les conclusions de REVIHAAP quant aux effets à **court terme** de l'exposition aux poussières de route ou à la matière crustale, définie selon une méthode de répartition des sources. En effet, les données fournissent une indication « **modérée** » d'altération de la **santé respiratoire** (hospitalisations et marqueur infraclinique), une indication « **faible** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (marqueurs infracliniques), et une indication « **forte** » d'effet sur la **mortalité toutes causes**. Les données fournissent une indication « inadéquate » d'altération de la santé périnatale après une exposition à long terme, n'apportant aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** quant aux effets à **long terme** de l'exposition aux poussières de route ou à la matière crustale sur la **santé respiratoire** grâce à une indication « **modérée** » d'effet (mortalité, asthme, et rhinite).

### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « inadéquate » d'effet des poussières de route ou matières crustales sur la santé, ce qui n'apporte pas d'éléments nouveaux par rapport à REVIHAAP.

#### **2.3.2.1.3.6 Poussières de freinage**

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas d'association entre l'exposition aux poussières de freins et la santé, que ce soit d'après des études chez l'homme ou des études d'expérimentation animale.

### Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusque février 2016 fournissent une indication « **faible** » d'altération de la **santé périnatale** (risque de pré-éclampsie) par une exposition à **long terme** aux particules issues de l'usure des freins, définie selon une méthode de répartition des sources, ce qui constitue une **information nouvelle** par rapport à REVIHAAP.

## 2.3.2.2 Combustion de charbon et de produits pétroliers

### 2.3.2.2.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

La combustion de charbon produit des particules contaminées par des sulfates, pour lesquelles des études épidémiologiques montrent des preuves solides d'effets néfastes pour la santé. Les sources d'émissions de particules qui influent sur la santé comprennent également les transports (combustion de produits pétroliers, y compris le transport maritime), la production d'énergie (combustion de produits pétroliers et de charbon) et l'industrie métallurgique (comme le nickel).

#### 2.3.2.2.1.1 **Études épidémiologiques**

Parmi les publications de 2005 à 2012, seule une étude épidémiologique basée sur une analyse de la répartition des sources incluait une catégorie pour la combustion de charbon. Cette étude suggérait une indication d'effet sur la mortalité totale et cardiovasculaire à Washington (Ito *et al.* 2006). Dans une autre étude, le Sélénium, un élément indicateur des émissions de combustion du charbon, était associé à la mortalité cardiovasculaire et aux hospitalisations cardiovasculaires à New York (Ito *et al.* 2011).

Les quelques études épidémiologiques qui incluaient une source de combustion de produits pétroliers ont fourni des résultats contradictoires sur les effets des émissions sur la santé respiratoire et cardiovasculaire, certaines études rapportant un effet (Andersen *et al.* 2007, Gent *et al.* 2009, Ostro *et al.* 2011) et d'autres non (Ito *et al.* 2006, Lall, Ito, et Thurston 2011, Lanki *et al.* 2006). Parfois, aucune association n'était observée avec l'analyse par répartition des sources mais une association était observée avec le Vanadium, un élément indicateur des émissions pour la combustion de produits pétroliers (Bell *et al.* 2010, de Hartog *et al.* 2009).

Il convient de noter que la catégorie de source de pollution de l'air « particules inorganiques secondaires » (dont le sulfate est un indicateur) a été associée à la santé cardiorespiratoire dans la plupart des études publiées entre 2005 et 2012. Cette catégorie comprend des particules provenant de la combustion du charbon et des produits pétroliers, puisque le vanadium et le nickel (traceurs de la combustion de fioul lourd) étaient souvent retrouvés dans cette association avec le sulfate secondaire (Viana *et al.* (2008) : un document sur la répartition des sources en Europe), mais inclut également des particules provenant des émissions d'échappement des véhicules.

Les « niveaux de preuve » et « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 53 et le Tableau 54 respectivement.

**Tableau 53 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la combustion de charbon et de produits pétroliers sur la base d'études observationnelles humaines**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules enrichies en sulfate (dont combustion de charbon est émettrice)	n/a	n/a	n/a	Preuves solides d'effets néfastes pour la santé	n/a
Combustion de produits pétroliers (transports, incluant transport maritime)	n/a	n/a	n/a	Source d'émission de particules influente sur la santé	n/a
Combustion de produits pétrolier et charbon (production d'énergie)	n/a	n/a	n/a	Source d'émission de particules influente sur la santé	n/a

*Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.*

**Tableau 54 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de charbon et de produits pétroliers d'après des études observationnelles humaines**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Combustion de fioul (dérivé du pétrole)	Court terme	Mortalité toutes causes	n/a	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
Combustion de charbon	Nd	Mortalité toutes causes	Nd	Association	Ito <i>et al.</i> (2006)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ito <i>et al.</i> (2006)
Sélénium (indicateur d'émissions de combustion de charbon)	Nd	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ito <i>et al.</i> (2011)
			Admissions hospitalières	Association	Ito <i>et al.</i> (2011)
Combustion de produits pétroliers	Nd	Santé cardiovasculaire	Nd	Association	Andersen <i>et al.</i> (2007), Ostro <i>et al.</i> (2011)
				Absence d'association	Ito <i>et al.</i> (2006), Lall, Ito, et Thurston (2011), Lanki <i>et al.</i> (2006)
		Santé respiratoire	Nd	Association	Andersen <i>et al.</i> (2007), Gent <i>et al.</i> (2009)
				Absence d'association	Ito <i>et al.</i> (2006)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

### 2.3.2.2.1.2 Études cliniques et toxicologiques

Plusieurs études réalisées aux États-Unis ont rapporté des évaluations toxicologiques de l'exposition à court terme aux émissions de centrales électriques alimentées au charbon (Godleski *et al.* 2011). En général, ces émissions – vieilles et/ou oxydées, diluées ou non – ont montré très peu, voire aucun, effets indésirables chez des rats inhalant les aérosols étudiés. Godleski *et al.* (2011) ont également rapporté qu'aucun constituant toxique spécifique ne pouvait être identifié pour expliquer de tels effets mineurs. Barrett *et al.* (2011) ont rapporté que des émissions simulées de combustion de charbon étaient capables d'exacerber diverses composantes des réponses allergiques des voies respiratoires chez les souris. Ces symptômes étaient notamment reliés à la fois à la phase particulaire et à la phase gazeuse des émissions. Un grand nombre d'études ont été publiées sur les cendres volantes et résiduelles de la combustion de produits pétroliers. Ce type de poussière est riche en métaux de transition, tels que le vanadium et le nickel, qui possèdent tous une forte activité redox associée à la capacité de causer un stress oxydatif.

Aucun niveau de preuve ni aucune association n'a été rapporté dans REVIHAAP sur la base d'études cliniques.

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 55.

**Tableau 55 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de charbon et de produits pétroliers d'après des études d'expérimentations animales**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Émissions de trois centrales électriques au charbon, vieilles et/ou oxydées, diluées ou non diluées, inhalation chez des rats [particules primaires de 1,0 à 43,2 µg/m <sup>3</sup> ; particules vieilles de 46,0 à 257,1 µg/m <sup>3</sup> ]	Aiguë, 6 heures	Santé respiratoire	Fonction respiratoire, inflammation des voies respiratoires, stress oxydant pulmonaire et cardiaque	Absence d'association (ou association très faible)	Godleski <i>et al.</i> (2011)
		Santé cardiovasculaire	Nd	Absence d'association (ou association très faible)	Godleski <i>et al.</i> (2011)
Émissions simulées de combustion de charbon sous le vent, inhalation chez des souris [100, 300 ou 1000 µg/m <sup>3</sup> ]	Aiguë, 3 jours	Santé respiratoire	Réponses allergiques dans les voies respiratoires	Association	Barrett <i>et al.</i> (2011)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

## 2.3.2.2.2 Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP

### 2.3.2.2.2.1 Combustion de charbon

#### 2.3.2.2.2.1.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.2.2.2.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de charbon, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Gass *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Wu *et al.* 2014). Au total, 3 types d'événement sanitaire ont été traités, dont 2 considérés sévères : les hospitalisations toutes causes respiratoires et l'asthme et les sifflements chez l'enfant.

Les données fournissent une indication « forte » d'effet sur les hospitalisations de causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Cette méta-analyse d'études de séries temporelles dans 64 villes des États-Unis montre des associations positives, à la limite de la significativité statistique (notamment aux lags 1 et 2), obtenues pour la méthode de répartition des sources à l'échelle de la ville. La seconde méthode de répartition (à l'échelle nationale) testée par les auteurs donne des résultats similaires pour la saison chaude uniquement. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Les indications d'effets sont « inadéquates » pour l'asthme et les sifflements infantiles (Gass *et al.* 2015) et la diminution de la fonction ventilatoire (Wu *et al.* 2014), aucune association n'ayant été observée pour ces événements.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, l'indication d'effet sur les hospitalisations de causes respiratoires basée sur une seule publication montrant des associations isolées, ainsi que l'absence d'association rapportée pour les autres événements sanitaires étudiés, amènent à conclure à une indication « faible » d'effet à court terme des particules issues de la combustion de charbon sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de charbon, définie selon une méthode factorielle de répartition des sources, et la santé respiratoire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), traitant un événement sanitaire considéré sévère : la mortalité de causes respiratoires.

Les données de cette publication fournissent une indication « inadéquate » d'effets en raison de l'absence d'association observée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille (voir tableau X) amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules issues de la combustion de charbon sur la santé respiratoire.**

##### 2.3.2.2.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de charbon, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT



3). Au total, 5 types d'événement sanitaire ont été traités, dont 1 considéré sévère : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

Les données fournissent des indications « modérées » d'effets sur l'altération de la pression artérielle (Wu *et al.* 2014) et la modification de marqueurs de stress oxydant systémique – notamment Ox-LDL (Wu *et al.* 2015) – deux événements infracliniques de la santé cardiovasculaire. L'association positive et significative observée avec le Ox-LDL gardait son amplitude en modèle multi-polluants (Wu *et al.* 2015). Les auteurs rapportent une augmentation statistiquement significative de la pression artérielle diastolique aux trois lags étudiés (lags 1, 2 et 3) et de la pression artérielle systolique au lag 1 uniquement (Wu *et al.* 2014). Ces 2 publications incluent la même étude de panel, incluant 40 étudiants sains à Pékin, et ne présentent pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. Il est à noter que les concentrations d'exposition dans ces publications étaient élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière des PM<sub>2,5</sub> comprise entre 60 et 82 µg/m<sup>3</sup>).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les hospitalisations de causes cardiovasculaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3) car seule une association isolée (lag 2) et d'amplitude faible (excès de risque +0,25%) était rapportée dans cette méta analyse de séries temporelles incluant 64 villes aux États Unis. L'indication d'effet est également « inadéquate » (pas d'association observée) sur les marqueurs d'inflammation systémique et de coagulation (fibrinogène, TNF-α, PAI-1<sup>1</sup>, t-PA<sup>2</sup>, facteur VIII, et P-sélectine) (Wu *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude (2 publications) montrant une indication effet sur des marqueurs considérés non sévères amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des particules issues de la combustion du charbon sur la santé cardiovasculaire. Cette indication se base sur des études avec des concentrations ambiantes de particules élevées par rapport à celles communément observées en France.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de charbon, définie selon une méthode factorielle de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015), traitant 1 type d'événement sanitaire considéré sévère : les infarctus et événements coronariens (en particulier la mortalité associée).

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet sur les infarctus du myocarde (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Il est à noter que ces deux publications considèrent la même population, issue d'une étude de cohorte prospective recrutée dans 100 régions aux États Unis. Des augmentations significatives de la mortalité par infarctus du myocarde ont été observées dans tous les modèles (à effets fixes et aléatoires, avec et sans ajustement sur les variables contextuelles) en lien avec les PM<sub>2,5</sub> affectées à la combustion de charbon selon deux méthodes d'analyse factorielle de répartition des sources – l'une à l'échelle de la ville et l'autre à l'échelle nationale. De plus, l'amplitude de ces associations était importante, avec des rapports de risques supérieurs à 1,3. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence, malgré une mesure de l'exposition à l'échelle écologique (une unique valeur par région) et la présence de données manquantes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur des associations robustes observées dans une seule étude (2 publications) ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme des particules issues de la combustion du charbon sur la santé cardiovasculaire.**

---

<sup>1</sup> PAI-1 : *plasminogen activator inhibitor-1* (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1).

<sup>2</sup> t-PA : *Tissue Plasminogen Activator* (activateur tissulaire du plasminogène).

### 2.3.2.2.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication nord-américaine examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de charbon, définie selon une analyse factorielle de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

Ces données fournissent une indication « modérée » d'effets sur la mortalité toutes causes. Cette indication se base sur une méta-analyse d'études de séries temporelles dans 64 villes des États-Unis qui montre une association positive et significative au lag 3 uniquement à partir de l'analyse factorielle menée à l'échelle de la ville. Les associations étaient nulles pour l'autre méthode de répartition des sources (à l'échelle nationale). Aucun risque majeur de biais et d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur une association isolée, dans une unique publication, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des particules issues de la combustion de charbon sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications nord-américaines examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de charbon, parfois définie selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Kioumourtzoglou *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

L'indication d'effet est « forte » sur la mortalité toutes causes car les deux publications montrent des associations significatives (Kioumourtzoglou *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). L'étude de cohorte prospective de Lippmann *et al.* dans 100 régions des États-Unis montre une association significative dans les 4 modèles testés (à effet fixe et aléatoire, avec et sans ajustement sur des variables contextuelles) et ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe. L'étude de cohorte prospective de Kioumourtzoglou *et al.* basée sur les registres de 81 villes des États-Unis montre une association significative entre la mortalité toutes causes et un groupe de villes caractérisées par une pollution en PM<sub>2,5</sub> riches en sulfate – les concentrations en sulfate étant associées aux émissions de SO<sub>2</sub> par les centrales électriques à charbon aux États Unis. Un risque d'invalidité externe a été mis en évidence pour cette dernière publication, en lien le caractère indirect de la définition des sources utilisée par les auteurs (regroupement des villes plutôt que des composés).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet pour un événement sévère selon 2 publications ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « forte » d'effets à long terme des particules issues de la combustion de charbon sur la mortalité toutes causes.**

### 2.3.2.2.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de charbon, définie selon une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

### 2.3.2.2.2.1.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de charbon, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

#### 2.3.2.2.2.1.1.6 Santé périnatale

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de charbon, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé périnatale.

#### 2.3.2.2.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication nord-américaine examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issue de la combustion de charbon, définie selon une analyse factorielle de répartition des sources, et les cancers broncho-pulmonaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données de cette publication fournissent une indication « modérée » d'effets sur la mortalité par cancer broncho-pulmonaire. Cette étude de cohorte prospective incluant une très large population dans 100 régions des États-Unis montre une association positive et significative entre la source « combustion de charbon » et la mortalité par cancer du poumon. L'association était robuste dans 6 des 8 modèles testés par les auteurs (modèles avec et sans effets aléatoires, avec et sans ajustement sur des covariables contextuelles). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence, malgré un nombre important de données d'exposition manquantes et une estimation de l'exposition à l'échelle de la région.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet d'après des associations robustes observées dans une seule publication ne présentant pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme des particules issues de la combustion de charbon sur la mortalité par cancer broncho-pulmonaire.**

#### 2.3.2.2.2.1.1.8 Cancer (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de charbon, définie selon une méthode de répartition des sources, et les cancers autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.2.2.2.1.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de charbon, définie selon une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.2.2.2.1.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.2.2.2.1.2.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition unique (Mirowsky *et al.* 2015b). L'étude d'exposition unique réalisée par Mirowsky *et al.* observe un effet sur la cellularité du LBA et une absence d'effet sur les concentrations en protéines du LBA. La contribution de la source « charbon » a été investiguée par une analyse factorielle des sources où les éléments As et Se étaient considérés représentatifs de cette source. Seule la concentration d'Arsenic (As) était significativement et inversement corrélée à l'effet biologique.

Il a été recensé deux études d'exposition subchronique et deux études d'exposition subaiguë, décrites dans deux publications (Mauderly *et al.* 2014c, Mauderly *et al.* 2014b). Ces deux études n'ont pas montré d'effet de l'exposition aux particules issues de la combustion du charbon sur la cellularité ni sur les activités de certaines des enzymes du LBA mais ont montré un effet sur des marqueurs de l'inflammation pulmonaire (MIP-2 augmenté en subaiguë et diminué en

subchronique, TNF- $\alpha$  réduit en subaiguë, pas d'effet en subchronique). Ces données fournissent une indication « forte » d'effet bien que l'effet sur les cytokines seules ait été jugé peu prédictif d'un effet sur la santé respiratoire. Il s'agit d'une conclusion nouvelle par rapport à REVIHAAP.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, la disponibilité uniquement de deux études d'une même équipe montrant un effet (hors étude d'exposition unique) et la faible sévérité des paramètres mesurés montrant un effet amènent à conclure à une indication « modérée » d'effets des particules issues de la combustion de charbon sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.2.2.1.2.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé deux études d'exposition subchronique et trois études d'exposition subaiguë, décrites dans deux publications (Mauderly *et al.* 2014b, Mauderly et Seilkop 2014c). Ces études n'ont pas montré d'effet de l'exposition aux particules issues de la combustion du charbon sur le cholestérol, sur le facteur VII ni sur les taux d'hémoglobine.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules issues de la combustion de charbon sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.2.2.2 Combustion de produits pétroliers

#### 2.3.2.2.2.1 Études chez l'Homme

##### 2.3.2.2.2.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issue de la combustion de produits pétroliers, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2015), traitant un évènement sanitaire sévère : les hospitalisations toutes causes respiratoires.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets sur les hospitalisations toutes causes respiratoires. Des associations étaient seulement suggérées dans deux publications – associations positives mais non significatives, de faible amplitude, ou sur des lags isolés (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2015) – et étaient en contradiction avec l'association négative rapportée dans la troisième publication (Bell *et al.* 2014). Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant des associations seulement suggérées dans 2 publications, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme de l'exposition aux particules issues de la combustion de produits pétroliers sur la santé respiratoire.**

###### *Effets à long terme*

Une publication nord-américaine a examiné la relation entre exposition à long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode factorielle de répartition des sources, et la santé respiratoire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), traitant un évènement sanitaire considéré sévère : la mortalité toutes causes respiratoires.

Les associations rapportées étaient nulles, voire négatives, fournissant ainsi une indication « inadéquate » d'effets pour cet évènement sanitaire. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme de l'exposition aux particules issues de la combustion de produits pétroliers sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.2.2.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Bell *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3), traitant un seul évènement sanitaire, considéré sévère : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets. Cette conclusion est principalement basée sur les résultats rapportés dans la publication de Kioumourtzoglou *et al.* En effet, des associations positives sur plusieurs lags (significative pour la moyenne mobile des 7 derniers jours) ont été observées ; et ces résultats étaient robustes à différentes méthodes de répartition des sources (factorisation de matrice positive et analyse en composantes principales). Les autres publications rapportaient des associations d'amplitude très faible (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3) ou nulle (Bell *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec une indication d'effet d'après des associations robustes mais observées dans une unique publication, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme de l'exposition aux particules issues de la combustion de produits pétroliers sur la santé cardiovasculaire.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015), traitant un seul évènement sanitaire sévère : les infarctus ou évènements coronariens.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour cet évènement sanitaire car aucune des 2 publications ne montre d'association entre la source « combustion de produits pétroliers » et la mortalité pour cause d'infarctus. Il est à noter que les deux publications incluent la même population (aux États-Unis), mais utilisent différentes estimations de l'exposition.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme de l'exposition aux particules issues de la combustion de produits pétroliers sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.2.2.2.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Une publication a examiné la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour cet évènement sanitaire car seule une association isolée a été rapportée par les auteurs (uniquement au lag 3, en utilisant la méthode de factorisation à l'échelle nationale).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules issues de la combustion de produits pétroliers sur la mortalité toutes causes.**

### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Kioumourtzoglou *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

L'indication d'effet est « modérée » pour cet évènement sanitaire, grâce aux résultats observés par Kioumourtzoglou *et al.* dans une large population âgée (Medicare) aux États Unis. Les auteurs rapportent une association significative entre la mortalité toutes causes et 2 groupes de villes portuaires caractérisés par une pollution en PM<sub>2,5</sub> riche en nickel et vanadium – cohérent avec la combustion de pétrole lourd pour les bateaux. Cette publication présente un risque d'invalidité externe lié au caractère indirect de la définition des sources utilisée par les auteurs (regroupement des villes plutôt que des composés). La seconde publication, incluant une très large population dans 150 régions aux États-Unis, montrait une association nulle (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet basée sur une unique publication présentant un risque d'invalidité externe, amène à conclure à une indication « faible » d'effets à long terme des particules issues de la combustion de produits pétroliers sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.2.2.2.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.2.2.2.1.5 Santé neurologique

### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016). Un seul évènement sanitaire, considéré sévère, a été traité : les performances cognitives de l'enfant.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effet en raison des associations à la limite de la significativité statistique rapportées entre 2 marqueurs des performances cognitives (l'inattention et la mémoire de travail) et la source « combustion de pétrole lourd » (riche en nickel et vanadium) dérivée de mesures de l'air extérieur de 39 écoles à Barcelone, Espagne (Basagana *et al.* 2016). La publication ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour deux marqueurs des performances cognitives selon une unique publication ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à long terme des particules issues de la combustion de produits pétroliers sur la santé neurologique.**

#### 2.3.2.2.2.1.6 Santé périnatale

### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, souvent définie selon une méthode de répartition



des sources, et la santé périnatale (Dadvand *et al.* 2014, Pereira *et al.* 2014), traitant 2 événements sanitaires considérés sévères : le risque de naissance prématurée et le risque de pré-éclampsie.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les deux événements sanitaires étudiés. En effet, les auteurs n'ont rapporté qu'une association nulle (Dadvand *et al.* 2014) ou isolée – effet fort mais avec un large intervalle de confiance et uniquement dans le sous-groupe spécifique des femmes noires (Pereira *et al.* 2014).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules issues de la combustion de produits pétroliers sur la santé périnatale.**

#### 2.3.2.2.2.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et les cancers broncho-pulmonaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la mortalité pour cause de cancer du poumon, en raison de l'absence d'association observée pour cet événement (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules issues de la combustion de produits pétroliers sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.2.2.2.1.8 Cancers (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et les cancers autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.2.2.2.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### **2.3.2.2.2.2 Études expérimentales sur animal**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition aux particules issues de la combustion de produits pétroliers et des effets sur la santé.

### **2.3.2.2.3 Conclusion**

Les conclusions ci-dessous sont déclinées pour les sources décrites dans les sous-chapitres précédents : la combustion de charbon et la combustion de produits pétroliers.

Par ailleurs, le sulfate, qui pourrait être considéré comme un indicateur des composés dangereux contenus dans les particules de l'air ambiant issues de la combustion de charbon et de produits pétroliers, a été associé à des effets sanitaires (voir conclusion sur les sulfates au chapitre 2.3.1.4.4.2). De même, le nickel et le vanadium, des traceurs de la combustion de fioul lourd

souvent associés au sulfate secondaire, ont également été associés à des effets sanitaires (voir conclusions aux chapitres 2.3.1.5.3.1 et 2.3.1.5.3.4 respectivement).

### 2.3.2.2.3.1 Combustion de charbon

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait à des preuves solides d'effets néfastes pour la santé des particules enrichies en sulfate, dont la combustion de charbon est émettrice. REVIHAAP évoquait l'impact de la combustion de charbon sur la santé au travers de certaines sources spécifiques telles que la production d'énergie.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à des particules issues de la combustion du charbon et au sélénium (indicateur d'émission) et la santé (santé cardiovasculaire et mortalité toutes causes).

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP rapportait une association entre l'inhalation de particules d'émission simulée de combustion de charbon et la réponse allergique des voies respiratoires chez des souris.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les associations rapportées par REVIHAAP quant aux effets des particules issues de la combustion de charbon sur la **santé cardiovasculaire** et la **mortalité**, tant à court terme qu'à long terme. En effet, les données fournissent une indication « **faible** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (marqueurs infra cliniques) sur le **court terme**, une indication « **modérée** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (infarctus) sur le **long terme**, une indication « **faible** » d'effet sur la **mortalité** toutes causes à **court terme**, et une indication « **forte** » d'effet sur la **mortalité** toutes causes à **long terme**.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP, en fournissant une indication « **faible** » d'altération de la **santé respiratoire** (hospitalisations) et une indication « **modérée** » d'effet sur la mortalité par **cancers broncho-pulmonaires** pour une exposition à **long terme** aux particules issues de la combustion du charbon, définie selon une méthode de répartition des sources.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **modérée** » d'effet des particules issues de la combustion du charbon sur la **santé respiratoire** (inflammation pulmonaire chez le rat après des expositions subaiguë et subchronique), ce qui constitue un élément nouveau par rapport à REVIHAAP.

### 2.3.2.2.3.2 Combustion de produits pétroliers

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP évoquait l'impact de la combustion de produits pétroliers sur la santé au travers de certaines sources spécifiques telles que la production d'énergie et le transport maritime.

Chez l'Homme, REVIHAAP notait que les études épidémiologiques traitant de la combustion des produits pétroliers rapportaient des résultats contradictoires sur les effets sur la santé respiratoire et la santé cardiovasculaire. REVIHAAP rapportait néanmoins une association entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion du fioul et la santé cardiovasculaire (mortalité) ainsi qu'avec la mortalité toutes causes.

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP n'évoquait pas d'études sur les effets spécifiques à la combustion de produits pétroliers.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les associations rapportées par REVIHAAP en fournissant une indication « **faible** » d'altération de la **santé cardiovasculaire** (hospitalisations) par une exposition à **court terme** à la combustion de produits pétroliers, définie selon une méthode de répartition des sources. Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la santé respiratoire et la mortalité toutes causes, n'apportant aucun élément nouveau par rapport à REVIHAAP.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP en traitant l'exposition à **long terme** aux particules issues de la combustion de produits pétroliers. En effet, les données fournissent une indication « **faible** » d'effet sur la **mortalité toutes causes** ainsi qu'une indication « **modérée** » d'altération de la **santé neurologique** (performances cognitives de l'enfant).

### 2.3.2.3 Industries, métallurgie

#### 2.3.2.3.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

##### 2.3.2.3.1.1 **Études épidémiologiques**

Il est évident que le terme « industrie » fait référence à un groupe hétérogène de sources d'émission. Par conséquent, la catégorie de source « industrie » diffère entre les études épidémiologiques. Selon la localisation géographique, cette catégorie peut inclure une source dominante ou bien être un mélange de sources industrielles – ou d'autres sources de combustion.

Parmi les publications de 2005 à 2012, huit études épidémiologiques ont inclus une ou plusieurs catégorie(s) de source pour l'« industrie » pour des expositions à court terme (de Hartog *et al.* 2009, Ito *et al.* 2006, Jacquemin *et al.* 2009, Lall, Ito, et Thurston 2011, Lanki *et al.* 2006, Mar *et al.* 2006, Ostro *et al.* 2011, Sarnat *et al.* 2008). Par exemple, une catégorie nommée « métallurgie » a été associée aux admissions hospitalières pour causes respiratoires, mais pas celles pour causes cardiovasculaires, à New York (Lall, Ito, et Thurston 2011), tandis qu'une catégorie « traitement des métaux » était associée aux admissions cardiovasculaires, mais pas respiratoires, à Atlanta (Sarnat *et al.* 2008).

Quelques études publiées peu avant REVIHAAP ont examiné les effets à long terme des émissions de l'industrie, en établissant un lien entre la santé et la distance de résidence à une ou

plusieurs sources ponctuelles. Dans la plupart de ces études, la limitation majeure était le manque d'ajustement sur des facteurs de confusion individuels. Dans certaines publications, même des variables d'ajustement contextuelles n'ont pas pu être prises en compte (celles-ci ont été exclues de la revue de REVIHAAP). De plus, il était rarement possible de séparer les effets des particules des effets des polluants gazeux. Ainsi, aucune conclusion générale ne pouvait être tirée sur la base des données publiées entre 2005 et 2012.

Les « niveaux de preuve » et « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 56 et le Tableau 57 respectivement.

**Tableau 56 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la catégorie de source « industrie » d'après des études observationnelles humaines**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Métallurgie (comme le Nickel)	n/a	n/a	n/a	Source d'émission de particules influente sur la santé	n/a

*Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.*

Tableau 57 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la catégorie de source « industrie » d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Industrie (3 villes européennes)	Court terme	Santé respiratoire	Modifications physiologiques néfastes	Absence d'association	Jacquemin <i>et al.</i> (2009)
		Santé cardiovasculaire	Modifications physiologiques néfastes	Absence d'association	Lanki <i>et al.</i> (2006), de Hartog <i>et al.</i> (2009)
Métallurgie (New York, USA)	Court terme	Santé respiratoire	Admissions hospitalières	Association	Lall, Ito, et Thurston (2011)
		Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Absence d'association	Lall, Ito, et Thurston (2011)
Traitement des métaux (Atlanta, USA)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Association	Sarnat <i>et al.</i> (2008)
		Santé respiratoire	Admissions hospitalières	Absence d'association	Sarnat <i>et al.</i> (2008)
Incinérateur (New York, USA)	Court terme	Mortalité toutes causes	Nd	Absence d'association	Ito <i>et al.</i> (2006)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Absence d'association	Ito <i>et al.</i> (2006)
Industrie (Barcelone, Espagne)	Court terme	Mortalité toutes causes	Nd	Absence d'association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Absence d'association	Ostro <i>et al.</i> (2011)
Métallurgie, fonderies de cuivre	Court terme	Mortalité toutes causes	Nd	Association	Mar <i>et al.</i> (2006)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Mar <i>et al.</i> (2006)
Proximité d'industries de papier, pâte à papier ou carton (Espagne)	Long terme	Cancer broncho-pulmonaire	Mortalité par cancer broncho-pulmonaire	Absence d'association	Monge-Corella <i>et al.</i> (2008)
Métallurgie, proximité d'une fonderie de nickel et/ou cuivre (Finlande)	Long terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Pasanen <i>et al.</i> (2012)

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Métallurgie, fonderie de cuivre (4 états, USA)	Nd	Mortalité toutes causes	Nd	Association	Pope, Rodermund, et Gee (2007)
Industrie, incinérateur de déchets ménagers (France)	Nd	Cancers autres	Lymphome non hodgkinien	Association	Viel <i>et al.</i> (2008)
Industries incluant centrales électriques, traitements des déchets, chantiers navals (Canada)	Nd	Santé respiratoire (enfant)	Incidence de l'asthme	Association	Clark <i>et al.</i> (2010)
			Inflammation de l'oreille moyenne	Absence d'association	MacIntyre <i>et al.</i> (2011)
Industries incluant raffineries de pétrole, industrie de métaux primaires et fonderies, et industrie chimique (Texas, USA)	Nd	Santé neurologique	Malformation du tube neural	Association	Suarez <i>et al.</i> (2007)
		Santé cardiovasculaire	Malformations cardiaques congénitales	Absence d'association	Langlois <i>et al.</i> (2009)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.



### 2.3.2.3.1.2 Études cliniques et toxicologiques

Aucune information n'a été identifiée par REVIHAAP pour soutenir l'importance des sources industrielles, autres que les centrales électriques et les émissions de charbon, les études cliniques et toxicologiques n'ayant pas été réalisées à proximité de sources d'émissions industrielles. Les preuves proviennent principalement d'échantillons de particules dont la composition a été utilisée pour effectuer une analyse statistique de répartition des sources. Par exemple, Steerenberg *et al.* (2006) ont observé une association entre les sources « combustion industrielle » ou « incinérateurs » et les allergies respiratoires. Aucune donnée spécifique à la toxicité des particules émises par l'industrie, autres que les particules issues de la combustion, n'a été identifiée parmi les études publiées entre 2005 et 2012.

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraites dans le Tableau 58.

**Tableau 58 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la catégorie de source « industrie » d'après des études d'expérimentations animales**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Industrie, combustion industrielle ou incinérateurs, exposition intranasale chez des souris, mesures faites dans 4 villes européennes [3 mg/mL solution saline]	Subchronique : J0, J14, J35, J38 et J41 (étude sur 42 jours)	Santé respiratoire	Allergie respiratoire	Association	Steerenberg <i>et al.</i> (2006)

### 2.3.2.3.2 Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP

#### 2.3.2.3.2.1 Industrie

##### 2.3.2.3.2.1.1 Études chez l'Homme

###### 2.3.2.3.2.1.1.1 Santé respiratoire

###### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de source industrielle, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Wu *et al.* 2014), traitant 1 type d'événement sanitaire considéré non sévère.

Les données fournissent une indication « modérée » d'effets sur la diminution de la fonction ventilatoire (Wu *et al.* 2014). Cette étude de panel, incluant 40 étudiants sains de la banlieue de Pékin, montre des diminutions statistiquement significatives du volume expiratoire maximal en une seconde et du débit expiratoire de pointe sur 2 des 4 lags étudiés. Ces associations étaient par ailleurs robustes à l'ajustement sur les autres sources ainsi que sur les PM totaux. Il est à noter que les concentrations de particules mesurées dans cette publication sont élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière des PM<sub>2,5</sub> comprise entre 60 et 82 µg/m<sup>3</sup>).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une unique publication montrant une indication d'effet pour des marqueurs infracliniques de la santé respiratoire amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des particules issues de source industrielle sur la santé respiratoire. Cette indication se base sur des études avec des concentrations ambiantes de particules élevées par rapport à celles communément observées en France.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de source industrielle, définie par une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire.

#### 2.3.2.3.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de source industrielle, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Hennig *et al.* 2014, Hopke *et al.* 2015, Siponen *et al.* 2015, Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015). Au total, 5 types d'événement sanitaire ont été traités, dont 1 considéré sévère : les infarctus et événements coronariens.

Les données d'une publication fournissent une indication « modérée » d'effet sur l'altération de la pression artérielle (Wu *et al.* 2014). Cette étude de panel, incluant 40 étudiants sains de la banlieue de Pékin, montre des augmentations statistiquement significatives de la pression artérielle diastolique au lag 1 et de la pression artérielle systolique aux lags 1, 2 et 3. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence. Il est à noter que les concentrations de particules mesurées dans cette publication sont élevées par rapport à celles communément observées en France (moyenne journalière des PM<sub>2,5</sub> comprise entre 60 et 82 µg/m<sup>3</sup>).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour le seul événement sanitaire sévère étudié, les infarctus du myocarde (Hopke *et al.* 2015). Bien que cette étude conclut à une association positive entre l'exposition aux particules issue d'une « centrale thermique » et les infarctus du myocarde, elle présente un risque de biais lié à l'estimation de l'exposition (basée uniquement sur les concentrations mesurées de PM<sub>2,5</sub> et la direction du vent) ainsi qu'un risque d'invalidité externe lié à la faible représentativité de sa population d'étude (75% d'obèses, 50% personnes âgées de 60 ans ou plus, 65% de fumeurs, et >50% avec des antécédents cardiovasculaires). Les données fournissent également une indication « inadéquate » d'effet sur les marqueurs de coagulation (PAI-1<sup>1</sup>, t-PA<sup>2</sup>, facteur VIII, P-sélectine) (Wu *et al.* 2014), de stress oxydant systémique (Ox-LDL, CD36<sup>3</sup>) (Wu *et al.* 2015), et d'inflammation systémique (Hennig *et al.* 2014, Siponen *et al.* 2015, Wu *et al.* 2014) ; car aucune association n'a été observée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude montrant un effet sur un marqueur infraclinique de la santé cardiovasculaire amènent à conclure à une indication « faible » d'effets à court terme des particules issues de source industrielle sur la santé cardiovasculaire. Cette indication se base sur une étude avec des concentrations ambiantes de particules élevées par rapport à celles communément observées en France.**

<sup>1</sup> PAI-1 : *plasminogen activator inhibitor-1* (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1).

<sup>2</sup> t-PA : *Tissue Plasminogen Activator* (activateur tissulaire du plasminogène).

<sup>3</sup> CD36 : récepteur du cluster de différenciation 36.

### *Effets à long terme*

Il a été recensé 1 publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de source industrielle, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Hennig *et al.* 2014), traitant 1 type d'événement sanitaire considéré non sévère.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur l'inflammation systémique (Hennig *et al.* 2014). Cette publication inclut une large population (âgée de 45 à 75 ans) vivant dans 3 villes en Allemagne et montre des associations entre la concentration estimée d'exposition aux particules issues de l'industrie (moyenne annuelle) et l'Hs-CRP. Cette étude présente un risque de biais lié à l'estimation de l'exposition à la source d'intérêt (basée sur des concentrations modélisées et non mesurées).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, montrant une indication d'effet pour un marqueur infraclinique de la santé cardiovasculaire basée sur une publication présentant un risque de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules issues de source industrielle sur la santé cardiovasculaire.**

#### **2.3.2.3.2.1.1.3 Mortalité toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de source industrielle et la mortalité toutes causes.

#### **2.3.2.3.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de source industrielle et les hospitalisations toutes causes.

#### **2.3.2.3.2.1.1.5 Santé neurologique**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de source industrielle et la santé neurologique.

#### **2.3.2.3.2.1.1.6 Santé périnatale**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de source industrielle et la santé périnatale.

#### **2.3.2.3.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire et autres cancers**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de source industrielle et des événements sanitaires liés aux cancers.

#### **2.3.2.3.2.1.1.8 Diabète et troubles du métabolisme**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de source industrielle et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### **2.3.2.3.2.1.2 Études expérimentales sur animal**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition aux particules issues de source industrielle et des événements sanitaires.

## 2.3.2.3.2.2 Métallurgie

### 2.3.2.3.2.2.1 Études chez l'Homme

#### 2.3.2.3.2.2.1.1 Santé respiratoire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la métallurgie, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Wu *et al.* 2014). Au total, 2 événements sanitaires ont été traités, dont un considéré sévère : les hospitalisations toutes causes respiratoires.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les hospitalisations toutes causes respiratoires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3), ainsi que pour l'unique événement infraclinique considéré ici, la baisse de la fonction ventilatoire chez l'adulte (Wu *et al.* 2014). Aucune association n'a été observée dans ces deux publications. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules issues de la métallurgie sur la santé respiratoire.**

##### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la métallurgie, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), traitant un événement sanitaire considéré sévère : la mortalité toutes causes respiratoires.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour cet événement sanitaire car aucune association avec la source « sidérurgie » n'a été rapportée par les auteurs. L'étude ne présente pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules issues de la métallurgie sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.3.2.2.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 5 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la métallurgie, souvent déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Morishita *et al.* 2015a, Niu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2014, Wu *et al.* 2015). Au total, 8 types d'évènement sanitaire ont été traités, dont un seul considéré sévère : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets pour plusieurs événements infracliniques : l'altération du rythme cardiaque (Morishita *et al.* 2015a), la modification de certains marqueurs de l'inflammation systémique (Niu *et al.* 2013, Wu *et al.* 2014), et l'altération de l'endothélium vasculaire (Niu *et al.* 2013). Des risques de biais ou d'invalidité externe ont été mis en évidence dans les publications présentant des résultats positifs : beaucoup de tests statistiques ont été effectués sur une population restreinte pouvant induire un risque de résultat fortuit (Morishita *et al.* 2015a) et un indicateur d'exposition peu spécifique à la métallurgie a été considéré – comparaison d'une région industrielle et d'une région non industrielle (Niu *et al.* 2013).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, seul évènement sévère étudié, car seules des associations nulles ont été observées (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Pour la même raison, les indications d'effets sont également « inadéquates » pour la fonction vasculaire (Morishita *et al.* 2015a), la coagulation (Wu *et al.* 2014), et le stress oxydant (Wu *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillé dans la grille, montrant une indication d'effet pour des marqueurs infracliniques selon des publications présentant un risque de biais ou d'invalidité externe, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules de l'air ambiant issues de la métallurgie sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la métallurgie, souvent déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Niu *et al.* 2013, Thurston *et al.* 2015), traitant 3 évènements sanitaires dont un sévère : les infarctus et évènements coronariens.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité pour cause d'infarctus, en se basant sur l'absence d'association rapportée dans 2 publications américaines, incluant la même population (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication d'effet « inadéquate » pour les 2 évènements infracliniques étudiés : l'altération de l'endothélium vasculaire et l'inflammation systémique (Niu *et al.* 2013). Cette publication observe une plus grande altération de l'endothélium vasculaire et une plus forte inflammation systémique chez des femmes habitant une région industrialisée en Chine (comparées à des femmes habitant une région contrôle non industrielle). Un risque de biais et d'invalidité externe a néanmoins été mis en évidence, en lien avec le caractère indirect de la définition de la source « industrie » et à l'absence de test statistique direct entre l'exposition et l'évènement sanitaire (comparaison de moyennes entre les 2 régions).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la métallurgie sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.2.3.2.1.3 Mortalité toutes causes

##### *Effets à court terme*

Une publication nord-américaine a examiné la relation entre l'exposition à court terme aux particules de l'air ambiant issues de la métallurgie, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur cet évènement sanitaire. Dans cette étude de séries temporelles incluant 64 villes aux États Unis, la source « métaux » était riche en fer, manganèse et zinc. Bien qu'une association positive ait été observée, elle était isolée (un lag durant la saison chaude) et non robuste à la méthode de factorisation utilisée.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules de l'air ambiant issues de la métallurgie sur la mortalité toutes causes.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la métallurgie, parfois déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Kioumourtzoglou *et al.* 2015, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour cet évènement sanitaire car aucune association n'a été observée dans ces publications.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la métallurgie sur la mortalité toutes causes.**

#### 2.3.2.3.2.2.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la métallurgie et les hospitalisations toutes causes.

#### 2.3.2.3.2.2.1.5 Santé neurologique

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la métallurgie et la santé neurologique.

##### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la métallurgie, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016), traitant 1 évènement sanitaire considéré sévère : les performances cognitives de l'enfant.

Les données fournissent une indication d'effet « inadéquate » pour cet évènement sanitaire. Dans cette population d'enfants scolarisés dans 39 écoles de Barcelone, aucune association n'a été rapportée par les auteurs pour aucun des marqueurs considérés (inattention et mémoire de travail) ni aucune des mesures d'exposition (air intérieur dans les classes et air extérieur dans la cour).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la métallurgie sur la santé neurologique.**

#### 2.3.2.3.2.2.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la métallurgie, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé périnatale (Dadvand *et al.* 2014), traitant 1 évènement sanitaire considéré sévère : le risque de pré-éclampsie.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet de la source « industrie, traitement des métaux », riche en zinc, plomb, manganèse et cadmium, sur le risque de pré-éclampsie car aucune association n'a été observée (Dadvand *et al.* 2014). Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la mesure de l'exposition : un seul site de mesure pour toute la ville de Barcelone, pas de modélisation de l'exposition à l'adresse de résidence et présence de données manquantes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la métallurgie sur la santé périnatale**

#### 2.3.2.3.2.2.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Une publication nord-américaine a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la métallurgie, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et les cancers broncho-pulmonaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).



L'indication d'effet est « inadéquate » pour la mortalité associée au cancer du poumon en raison de l'absence d'association observée dans cette cohorte incluant une très large population résident dans 100 régions des États Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). L'absence d'association est par ailleurs cohérente entre les deux méthodes de répartition des sources considérées par les auteurs (l'une à l'échelle de la ville, l'autre à l'échelle nationale).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la métallurgie sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.2.3.2.1.8 Cancers (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la métallurgie, définie par une méthode de répartition des sources, et des évènements sanitaires liés aux cancers autres que broncho-pulmonaire.

#### 2.3.2.3.2.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition à court ou long terme aux particules issues de la métallurgie, définie par une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.2.3.2.2 Études expérimentales sur animal

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre exposition aux particules issues de la métallurgie et des effets sur la santé.

### 2.3.2.3.3 Conclusion

Les conclusions présentées ci-dessous sont déclinées pour les catégories de sources décrites dans les sous-chapitres précédents : industrie et métallurgie.

#### 2.3.2.3.3.1 Industrie

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP attirait l'attention sur le terme « industrie », qui peut faire référence à un groupe très hétérogène de sources dans les différentes publications.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre la catégorie « industrie » (incluant une centrale électrique, un site de traitement des déchets, et un chantier naval) et la santé respiratoire (asthme chez l'enfant). Des associations étaient également rapportées entre le risque de cancer (Lymphome non hodgkinien) et un incinérateur de déchets ménagers, ainsi qu'entre la santé neurologique (malformation du tube neural) et une source « industries » incluant raffineries, fonderies, et industries chimiques. Pour les effets à long terme chez l'Homme, REVIHAAP précisait qu'aucune conclusion générale ne pouvait être tirée car les études présentaient des limitations majeures.

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP rapportait une association entre l'exposition intranasale subchronique à un échantillon de particules, déterminées comme étant issues de « combustion industrielle » et/ou « incinérateurs », et les allergies respiratoires chez les souris.

### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 **confirment** les associations rapportées dans REVIHAAP, en fournissant une indication « **faible** » d'altération de la santé **respiratoire** (marqueur infra clinique) par une exposition à **court terme** aux particules issues de l'industrie – définie selon une méthode de répartition des sources.

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 apportent également de **nouvelles informations** quant aux effets à **court terme** des particules issues de l'industrie sur la santé **cardiovasculaire** (marqueurs infracliniques), en fournissant une indication « **faible** » d'effet. Il est à noter que ces indications se basent sur une publication incluant des concentrations ambiantes de particules plus élevées que celles communément observées en France et en Europe.

### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Aucune étude d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 n'a été recensée pour cette catégorie de source.

## **2.3.2.3.3.2 Métallurgie**

### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux particules issues d'une source « métallurgie » (incluant industries de traitement des métaux et fonderie) et la santé respiratoire, la santé cardiovasculaire et la mortalité toutes causes. Sur le long terme, REVIHAAP rapportait une association entre la proximité résidentielle d'une fonderie (de nickel et de cuivre) et la mortalité cardiovasculaire.

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP rapportait qu'aucune information utile n'avait été identifiée pour soutenir l'importance des particules issues des sources industrielles (autres que celles issues du processus de combustion).

### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusque février 2016 fournissent une indication « inadéquate » d'altération de la santé par une exposition aux particules issues de la métallurgie, n'apportant ainsi aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP.

### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Aucune étude d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 n'a été recensée pour cette catégorie de source.

## **2.3.2.4 Combustion de biomasse**

### *2.3.2.4.1 Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

#### **2.3.2.4.1.1 Études épidémiologiques**

La catégorie de source « combustion de biomasse » inclut les particules issues de la combustion du bois résidentiel (et d'autres types de combustibles solides dans les pays en développement), les feux de forêt, et le brûlage des résidus de l'agriculture. Dans les pays à faibles revenus, la biomasse est largement utilisée pour le chauffage et la cuisine, ce qui en fait une source intérieure.

De plus, les concentrations mesurées dans ce contexte sont bien plus élevées que les concentrations extérieures. L'exposition à long terme aux particules de combustion de biomasse pour une utilisation intérieure a été associée, dans les pays à faibles revenus, à des infections des voies respiratoires basses (dont la pneumonie) chez les enfants, aux bronchopneumopathies chroniques obstructives chez les femmes ainsi qu'au cancer du poumon. La mise à jour de 2005 des recommandations sur la qualité de l'air de l'OMS a conclu que la toxicité des particules issues de la combustion de biomasse ne diffère pas de la toxicité des particules urbaines, qui sont plus largement étudiées. Néanmoins, il n'y avait, à ce moment-là, pratiquement aucune étude disponible sur les effets cardiovasculaires ou sur la mortalité des particules ambiantes issues de la combustion de biomasse. Dans plusieurs pays européens, les contributions élevées de la combustion de biomasse aux particules ambiantes peuvent être corrélées avec des niveaux élevés d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Le lévoglucosan et le potassium sont de très bons indicateurs des émissions de combustion de biomasse ; par conséquent, ces composés peuvent être et sont utilisés pour les études épidémiologiques.

Une revue systématique des effets sur la santé des particules issues de la combustion de biomasse a été publiée en 2007 (Naeher *et al.* 2007). La revue a conclu qu'il n'y avait aucune raison de considérer que les particules issues de la combustion de biomasse étaient moins nocives que les particules provenant d'autres sources urbaines, mais que les études sur les effets cardiovasculaires étaient limitées. La plupart des données sur les effets de la combustion de bois résidentiel étaient encore indirectes : les études étaient conduites dans des zones affectées par la combustion de bois, mais aucun indicateur spécifique n'était disponible.

Peu de preuves ont été trouvées pour un effet de la fumée des feux de forêt sur la mortalité dans les quelques études publiées mais les études manquaient souvent de puissance statistique. Des effets significatifs sur la santé cardiovasculaire ont été rapportés lors des grands feux de forêts majeurs, bien qu'il soit difficile de savoir quelle proportion pouvait être attribuée à l'exposition aux particules (Analitis, Georgiadis, et Katsouyanni 2012). En revanche, des preuves ont continué à s'accumuler sur les effets de la fumée des feux de forêt sur la santé respiratoire : admissions hospitalières, visites aux urgences, exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive, pneumonie, et bronchite aiguë.

Au total, les études publiées ensuite (de 2005 à 2012) suggèrent que les effets cardiovasculaires des particules issues de la combustion de biomasse pouvaient être comparables à ceux des particules liées au trafic. Il existait un manque d'étude sur les effets des particules issues du brûlage à l'air libre de biomasse (feux de forêt et brûlages de résidus de culture) sur la santé cardiovasculaire et sur la mortalité, tandis que les preuves ont continué à s'accumuler sur les effets de la fumée des feux de forêt sur la santé respiratoire. Il n'existait pratiquement aucune étude sur les effets sur la santé de l'exposition à long terme aux fumées de bois à l'air libre.

Les « niveaux de preuve » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 59 (revues de la littérature) et le Tableau 61 (études observationnelles humaines). Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraites dans le Tableau 60 (études quasi-expérimentales) et le Tableau 62 (études observationnelles).

**Tableau 59 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des revues de la littérature**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules liées à la combustion de biomasse, notamment combustion de bois résidentiel	Nd	Santé respiratoire	Nd	Preuves d'une association possible	n/a
Particules liées à la combustion de biomasse, notamment combustion de bois résidentiel	Nd	Santé cardiovasculaire	Nd	Preuves d'une association possible	n/a
Particules liées à la combustion de biomasse	Nd	Nd	Nd	Pas de raison de les considérer moins dangereuses que les particules d'autres sources urbaines	Naeher <i>et al.</i> (2007)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

**Tableau 60 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des études quasi-expérimentales sur volontaires sains**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapportée dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Introduction de filtres à air portatifs HEPA pour l'air intérieur au sein d'une communauté impactée par les fumées de bois (Canada)	Court terme	Santé cardio-vasculaire	Amélioration de la fonction endothéliale et diminution des biomarqueurs d'inflammation	Association	Allen <i>et al.</i> (2011)
		Santé cardio-vasculaire	Marqueurs du stress oxydant	Absence d'association	Allen <i>et al.</i> (2011)

Abréviations : HEPA : High Efficiency Particulate Air.

### 2.3.2.4.1.2 Études cliniques et toxicologiques

Wegesser, Pinkerton, et Last (2009) ont démontré que les particules fines et grossières collectées durant des feux de forêts avaient une toxicité pulmonaire chez la souris beaucoup élevée que celles prélevées dans la même région avant les feux. Ce constat a été confirmé par des essais *in vitro* à partir de particules prélevées durant les feux de forêts à Los Angeles (Verma *et al.* 2009). Une étude d'exposition humaine contrôlée au Danemark n'a pas montré d'effet de fumées de bois d'un poêle moderne (combustion efficace, jusqu'à 354 µg/m<sup>3</sup> de particules) sur des marqueurs du

stress oxydant, de lésion de l'ADN, d'adhésion cellulaire, des cytokines, et la fonction micro vasculaire, suggérant que les conditions de brûlage sont les facteurs dominants pour déterminer le danger des particules issues de la combustion. Une étude scandinave (Bølling *et al.* 2012) a également rapporté que le danger des particules de fumée de bois semble, dans une large mesure, dépendre du type de poêle et des conditions de combustion (apport en oxygène et teneur en eau). Ces résultats suggéraient que la toxicité des particules émises peut varier significativement. Notamment, la toxicité semblait être clairement subordonnée à la fraction organique.

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraites dans le Tableau 63.

Tableau 61 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules liées à la combustion de biomasse	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire, admissions hospitalières, visites aux urgences	Preuves suggérant des effets cardiovasculaires comparables à ceux des particules liées au trafic	Andersen <i>et al.</i> (2007), Ito <i>et al.</i> (2006), Mar <i>et al.</i> (2006), Sarnat <i>et al.</i> (2008), Schreuder <i>et al.</i> (2006)
Fumées des feux de forêts	Nd	Mortalité toutes causes	n/a	Preuves faibles (souvent manque de puissance statistique)	Nd
Fumées des feux de forêts	Court terme (Nd)	Santé respiratoire	Admissions hospitalières, visites aux urgences, visites pour BPCO, bronchites aiguës et pneumonies, traitements de BPCO, fonction respiratoire chez l'enfant, inflammation pulmonaire chez des professionnels de lutte contre les feux	Accumulation de preuves	Caamano-Isorna <i>et al.</i> (2011), Jacobson Lda <i>et al.</i> (2012), Swiston <i>et al.</i> (2008)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.



Tableau 62 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
PM <sub>10</sub> liées à la combustion de biomasse (Copenhague, Danemark)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Association	Andersen <i>et al.</i> (2007)
		Santé respiratoire	Admissions hospitalières	Association	Andersen <i>et al.</i> (2007)
PM <sub>2,5</sub> issues de la combustion résidentielle de bois et brûlages forestiers dirigés (Atlanta, USA)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Visites aux urgences	Association	Sarnat <i>et al.</i> (2008)
		Santé respiratoire	Visites aux urgences	Absence d'association	Sarnat <i>et al.</i> (2008)
PM <sub>2,5</sub> liées à la combustion de biomasse (Phoenix, USA)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Mar <i>et al.</i> (2006)
Carbone total et Arsenic des PM <sub>2,5</sub> (marqueurs fortement corrélés à deux sources de brûlage de végétation) (Spokane, USA)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Schreuder <i>et al.</i> (2006)
PM <sub>2,5</sub> liées à la combustion de biomasse (Washington DC, USA)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Absence d'association	Ito <i>et al.</i> (2006)
Fumée de bois (Canada)	Court terme	Santé respiratoire	Visites médicales pour inflammation de l'oreille moyenne (enfants <24 mois)	Association	MacIntyre <i>et al.</i> (2011)
Fumée de bois (Georgia Air Basin, Canada)	Long terme	Santé respiratoire	Bronchiolite chez les enfants	Association	Karr <i>et al.</i> (2009)
Fumée de bois (British Columbia, Canada)	Long terme	Santé respiratoire	Développement de l'asthme pendant l'enfance	Absence d'association	Clark <i>et al.</i> (2010)
PM <sub>2,5</sub> liées à la combustion de biomasse (Californie, USA)	Long terme (grossesse)	Santé périnatale	Accouchement prématuré	Association	Wu <i>et al.</i> (2011)
PM <sub>2,5</sub> liées à la combustion de biomasse (Los Angeles, USA)	Long terme (grossesse)	Santé périnatale	Faible poids à la naissance	Absence d'association	Wilhelm <i>et al.</i> (2012)

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
PM <sub>10</sub> de feux de forêt et de brûlage de résidus de culture	Court terme	Santé cardiovasculaire	Nd	Absence d'association	Henderson <i>et al.</i> (2011), Morgan <i>et al.</i> (2010)
Fumées d'incendies de tourbière (Caroline du Nord, USA)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Insuffisance cardiaque congestive	Association	Rappold <i>et al.</i> (2011)
Fumées de combustion de canne à sucre (Araraquara, Brésil)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières (hypertension)	Association	Arbex <i>et al.</i> (2010)
Feux de forêts (taille et période des feux) (Athènes, Grèce)	Court terme (Nd)	Santé cardiovasculaire	Nd	Association	Analitis, Georgiadis, et Katsouyanni (2012)
Fumées des feux de forêt	Court terme (Nd)	Santé respiratoire	Admissions hospitalières, visites aux urgences, visites pour BPCO, bronchites aiguës, pneumonies	Association	Nd
Classement de communes impactées par les feux de forêts (Galice, Espagne)	Court terme	Santé respiratoire	Augmentation des traitements de BPCO	Association	Caamano-Isorna <i>et al.</i> (2011)
PM <sub>2,5</sub> de feux de forêts (Amazonie, Brésil)	Court terme	Santé respiratoire	Diminution de la fonction respiratoire chez les écoliers	Association	Jacobson Lda <i>et al.</i> (2012), Caamano-Isorna <i>et al.</i> (2011)
Questionnaire et mesure du CO pour estimer concentration de particules respirables de feux de forêt	Court terme	Santé cardiovasculaire	Inflammation systémique chez des professionnels de lutte contre les feux	Association	Swiston <i>et al.</i> (2008)
		Santé respiratoire	Inflammation pulmonaire chez des professionnels de lutte contre les feux	Association	Swiston <i>et al.</i> (2008)
Périodes des feux de forêt (Californie, USA)	Long terme (grossesse)	Santé périnatale	Légère diminution du poids de naissance	Association	Holstius <i>et al.</i> (2012)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

Tableau 63 : Associations rapportées dans REVIHAAP pour la combustion de biomasse d'après des études d'expérimentations animales, essais *in vitro*, et études cliniques

Type des études source(s)	Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Expérimentation animale, souris	PM <sub>2,5</sub> et PM <sub>2,5-10</sub> prélevées durant des feux de forêts, instillation intratrachéale, 10-100 µg dans 50 µL PBS (Californie, USA)	Exposition unique, 24 heures	Santé respiratoire	Augmentation des neutrophiles et protéines du LBA, augmentation de l'influx cellulaire et œdème pulmonaire (histologie)	Association (toxicité pulmonaire supérieure aux particules prélevées dans la région, à masse équivalente)	Wegesser, Pinkerton, et Last (2009)
Essai <i>in vitro</i> , test acellulaire DTT	PM <sub>2,5</sub> prélevées durant des feux de forêts (Californie, USA)	Aiguë	n/a	Potentiel oxydant	Association (potentiel oxydant supérieur aux particules prélevées après les feux, à masse équivalente)	Verma <i>et al.</i> (2009)
Essai <i>in vitro</i> , co-culture de deux lignées cellulaires humaines	PM <sub>2,5</sub> et PM <sub>2,5-10</sub> de fumées de bois de poêle, différentes phases de la combustion et différentes températures	Aiguë	n/a	Marqueurs de l'inflammation, cytotoxicité, nombre de cellules	Association (cytotoxicité élevée pour la combustion à température moyenne par rapport à température élevée incomplète, fraction organique déterminant le plus important de la toxicité mais pas les HAP spécifiquement)	Bølling <i>et al.</i> (2012)
Clinique, volontaires atopiques	Fumées de bois d'un poêle moderne, combustion efficace [jusqu'à 354 µg/m <sup>3</sup> ]	Court terme, 3 heures	Santé respiratoire et santé cardiovasculaire	Marqueurs du stress oxydant, de lésion de l'ADN, d'adhésion cellulaire, cytokines, fonction micro vasculaire	Absence d'association	Nd

Abréviations : DTT : dithiothréitol ; HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques ; LBA : lavage broncho alvéolaire ; Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; PBS : tampon phosphate salin.

## 2.3.2.4.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

### 2.3.2.4.2.1 **Études chez l'Homme**

#### 2.3.2.4.2.1.1.1 Santé respiratoire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Gass *et al.* 2015), traitant un évènement sanitaire sévère : l'asthme et les sifflements chez l'enfant.

Les données ne fournissent qu'une indication « inadéquate » d'effet sur les visites aux urgences pour asthme chez les moins de 18 ans à Atlanta, USA, car l'association observée pour la source « biomasse » était de faible amplitude et non robuste à l'ajustement sur l'ozone et les autres sources (Gass *et al.* 2015).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse sur la santé respiratoire.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), traitant un évènement sanitaire sévère : la mortalité toutes causes respiratoires.

Seule une association nulle a été rapportée dans cette publication nord-américaine, fournissant ainsi une indication « inadéquate » d'effet.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.4.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Siponen *et al.* 2015), traitant 1 seul évènement sanitaire, considéré non sévère.

Les données fournissent une indication « faible » d'effet sur les marqueurs d'inflammation systémique, marqueurs infracliniques de la santé cardiovasculaire (Siponen *et al.* 2015). Dans cette étude de panel finlandaise, les auteurs observent des associations positives et significatives pour certains marqueurs (IL-12, CRP, MPO) en lien avec l'exposition à un facteur source riche en levoglucosan. L'absence de facteurs de confusion aigus, notamment stress et activité physique, constitue un risque de biais dans cette population composée de patients âgés atteints de pathologies cardiaques ischémiques.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène, montrant une indication d'effet pour un évènement non sévère basée sur une publication présentant un risque de biais, amène à**

**conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse sur la santé cardiovasculaire.***Effets à long terme*

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre exposition à long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition de sources, et la santé cardiovasculaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Un événement sanitaire sévère a été traité : les infarctus ou événements coronariens.

L'indication d'effet est « inadéquate » car aucune association n'a été rapportée entre la source « combustion de biomasse » et la mortalité liée aux infarctus. Les deux publications incluent la même population d'étude, vivant dans 100 régions aux États-Unis, et ne présentent pas de risque majeur de biais ou d'invalidité externe.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse sur la santé cardiovasculaire.****2.3.2.4.2.1.1.3 Mortalité toutes causes***Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes.

*Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Dans cette large population américaine à l'échelle nationale, les auteurs rapportent des associations nulles, fournissant ainsi une indication « inadéquate » d'effet sur la mortalité toutes causes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse sur la mortalité toutes causes.****2.3.2.4.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et les hospitalisations toutes causes.

**2.3.2.4.2.1.1.5 Santé neurologique**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique.

**2.3.2.4.2.1.1.6 Santé périnatale**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et la santé périnatale.

#### 2.3.2.4.2.1.1.7 Cancers broncho-pulmonaires

##### *Effets à long terme*

Une publication a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et les cancers broncho-pulmonaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

L'absence d'association observée entre la source « combustion de biomasse » et la mortalité pour cause de cancer du poumon fournit une indication « inadéquate » d'effet.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.2.4.2.1.1.8 Cancers (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et des événements sanitaires liés aux cancers autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.2.4.2.1.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules issues de la combustion de biomasse, déterminée selon une méthode de répartition des sources, et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.2.4.2.2 **Études expérimentales sur animal**

#### 2.3.2.4.2.2.1.1 Santé respiratoire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique, une étude d'exposition subaigue, et deux études d'exposition unique. L'étude d'exposition unique de Plummer *et al.* montre un effet statistiquement significatif des particules fines et ultrafines attribuées à la source « combustion de biomasse » sur les neutrophiles du LBA, ainsi qu'un effet non significatif des particules ultrafines sur la concentration de protéines du LBA (mais pas d'effet sur les éosinophiles et la LDH) (Plummer *et al.* 2015). L'étude de source était basée sur une technique d'échantillonnage orienté selon les sources où les particules ont été affectées à la source « combustion de biomasse » car dominées par leur teneur en potassium (K)/CAN(nitrate d'ammonium carboné). Dans l'étude d'exposition unique de Mirowsky *et al.*, qui n'ont caractérisé la source « brûlage de biomasse » qu'à partir d'une analyse factorielle où l'élément K était considéré représentatif de cette source, K n'était pas corrélé à l'effet biologique (Mirowsky *et al.* 2015b). Globalement, ces résultats confirment la toxicité pulmonaire des particules de combustion de biomasse rapportée dans REVIHAAP ((Bolling *et al.* 2012, Wegesser, Pinkerton, et Last 2009) cités dans (OMS Europe 2013)).

Les études d'exposition subaigue et subchronique ont été réalisées par Mauderly *et al.* (Mauderly et Seilkop 2014c, Mauderly *et al.* 2014b). Ces deux études n'ont pas montré d'effet sur la cellularité du LBA. Cependant, elles ont rapporté à la fois en subaigue et en subchronique une diminution de la phosphatase alcaline du LBA et une diminution de la protéine MIP-2. En exposition subaigue, une baisse de TNF- $\alpha$  et une hausse du ratio glutathion réduit/glutathion total ont également été observées. En exposition subchronique, une diminution de la production de superoxyde par les macrophages non stimulés et une baisse du ratio glutathion réduit/glutathion total ont été observées.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement de deux études d'une même équipe ne montrant pas d'effet sur la cellularité du lavage broncho-**



**alvéolaire (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.4.2.1.2 Santé cardiovasculaire

Il a été recensé une étude d'exposition subchronique et une étude d'exposition subaiguë. L'étude d'exposition sub(aiguë), réalisée par Mauderly et al., n'a pas montré d'effet de l'exposition à ces particules issues de la combustion de biomasse sur le métabolisme lipidique (cholestérol) mais a montré un effet sur la numération et la formulation sanguines (augmentation du nombre d'hématies, plaquettes, lymphocytes, monocytes et globules blancs) et sur certains facteurs de coagulation (diminution du facteur VII) (Mauderly *et al.* 2014b). Ces données fournissent une indication « modérée » d'effet cardiovasculaire. Les effets sur ces paramètres n'étaient plus observés en exposition subchronique.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement de deux études d'une même équipe montrant des résultats contrastés (hors étude d'exposition unique) amènent à conclure à une indication « faible » d'effets des particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse sur la santé cardiovasculaire.**

#### 2.3.2.4.3 *Conclusion*

##### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait que l'exposition aux particules issues de la combustion de biomasse, notamment combustion de bois résidentiel, pouvait avoir des effets sur la santé respiratoire et cardiovasculaire. REVIHAAP ajoutait qu'il n'existait pas de raison de considérer la combustion de biomasse comme moins dangereuse que d'autres sources urbaines, notamment le trafic.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux particules issues de la combustion de biomasse ou les feux/fumées de forêts et la santé (respiratoire et cardiovasculaire). Sur le long terme, REVIHAAP rapportait des associations entre la combustion de biomasse et la santé périnatale (poids de naissance, naissance prématurée).

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP rapportait une toxicité plus forte de particules prélevées durant des feux de forêts sur la santé respiratoire (augmentation des neutrophiles et protéines du LBA, augmentation de l'influx cellulaire et de l'œdème pulmonaire) en comparaison de particules prélevées hors feux de forêts.

##### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « inadéquate » d'altération de la santé par une exposition aux particules de l'air ambiant issues de la combustion de biomasse, n'apportant ainsi aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP. Des associations ont néanmoins été rapportées entre le potassium, qui peut souvent être considéré comme un traceur de la combustion de biomasse, et des effets sanitaires (voir conclusion sur le potassium au chapitre 2.3.1.5.3.6).

##### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent une indication « **faible** » d'effet des particules issues de la combustion de biomasse sur la santé **cardiovasculaire**, apportant ainsi de **nouvelles informations** par rapport à REVIHAAP. Ces données indiquent un effet sur la numération-formule sanguine et la coagulation chez le rat après une exposition subaiguë – aucun effet n'était observé pour une exposition subchronique.

## 2.3.2.5 Poussières de désert

### 2.3.2.5.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

#### 2.3.2.5.1.1 **Études épidémiologiques**

Des épisodes de poussières de désert ont été associés à des admissions hospitalières cardiovasculaires et à la mortalité dans un certain nombre d'études épidémiologiques publiées peu avant REVIHAAP (Chan et Ng 2011, Jiménez *et al.* 2010, López-Villarrubia *et al.* 2012, Mallone *et al.* 2011, Middleton *et al.* 2008, Perez *et al.* 2009, Tam *et al.* 2012, Tobias *et al.* 2011, Zauli Sajani *et al.* 2011).

Plusieurs études ont rapporté des associations positives entre l'exposition à court terme aux PM<sub>10</sub> ou aux particules grossières et la mortalité durant des épisodes de poussières désertiques (Chan et Ng 2011, Jiménez *et al.* 2010, López-Villarrubia *et al.* 2012, Mallone *et al.* 2011, Perez *et al.* 2009, Sajani *et al.* 2011, Tobias *et al.* 2011, Samoli *et al.* 2011, Zauli Sajani *et al.* 2011). Les résultats pour la mortalité de causes naturelles et par cause spécifique n'étaient pas entièrement concordants pour les particules grossières (Chan et Ng 2011, Samoli *et al.* 2011, Zauli Sajani *et al.* 2011). Pour les PM<sub>2,5</sub>, aucune différence claire n'était observée sur les effets pendant et en dehors des jours de poussières désertiques (Mallone *et al.* 2011, Perez *et al.* 2009, Tobias *et al.* 2011).

Les preuves d'un effet des poussières de désert sur la santé humaine augmentaient, mais il n'était alors pas clair lesquels des composants (crustaux, anthropiques ou biologiques) des poussières étaient les plus fortement associés à la santé. Les résultats de Perez *et al.* (2012) dernièrement publiés montraient que, lors d'épisodes de poussières en Afrique, la fraction des PM la mieux corrélée aux effets sur la santé n'était pas de la poussière africaine. Ainsi, il est possible qu'en Europe les effets sur la santé des épisodes de poussières provenant d'Afrique soient liés à des composés spécifiques des particules anthropiques qui sont augmentés pendant ces épisodes. Une revue a souligné l'importance de la caractérisation chimique des poussières de désert (Karanasiou *et al.* 2012). La fraction d'origine biologique, cependant, demeurait largement inconnue.

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraites dans le Tableau 65.

#### 2.3.2.5.1.2 **Études toxicologiques**

Seule une publication a examiné les effets délétères d'une exposition aigue aux poussières de désert (Wilfong *et al.* 2011). Bien que les preuves soient limitées et uniquement obtenues chez des animaux sains, le risque par gramme associé aux poussières de désert serait très probablement plus faible que celui des particules dérivées de la combustion ou des métaux de transition solubles, par exemple. Godleski *et al.* (2011) ont rapporté que des agents pathogènes viables dans les poussières respirables ont été identifiés dans les poussières de désert recueillies en Irak et au Koweït, suggérant ainsi que cette source est de nature plus complexe que le sable. Polymenakou *et al.* (2008) ont trouvé une grande quantité de micro-organismes et d'agents pathogènes aéroportés pendant un épisode intense de poussières africaines dans l'Est de la Méditerranée et ont conclu que la présence de bactéries aérosolisées dans les particules de petite taille peut avoir des répercussions importantes sur la santé humaine *via* le transport intercontinental d'agents pathogènes.

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraites dans le Tableau 64.

**Tableau 64 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les poussières de désert d'après des études d'expérimentations animales**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
PM <sub>10</sub> de poussières de désert, site militaire occupé au Koweït, instillation intratrachéale chez des rats [1, 5, ou 10 mg dans 400 µL de solution saline]	Exposition unique	Santé respiratoire	Inflammation (cellularité et enzymes du LBA, cytotoxicité, histologie pulmonaire)	Association (mais amplitude plus faible et effet transitoire, comparé à la poussière de silice)	Wilfong <i>et al.</i> (2011)

*Abréviations : LBA : lavage broncho alvéolaire.*

Tableau 65 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les poussières de désert d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Particules grossières et/ou PM <sub>10</sub> pendant des épisodes de poussières de désert	Court terme	Mortalité toutes causes	n/a	Association	Jiménez <i>et al.</i> (2010), Mallone <i>et al.</i> (2011), Perez <i>et al.</i> (2009), Tobias <i>et al.</i> (2011)
Particules grossières et/ou PM <sub>10</sub> pendant des épisodes de poussières de désert	Court terme	Mortalité toutes causes	n/a	Absence d'association	Samoli <i>et al.</i> (2011), Zauli Sajani <i>et al.</i> (2011)
Particules grossières et PM <sub>10</sub> pendant des épisodes de poussières de désert saharien (Rome, Italie)	Court terme	Santé respiratoire	Mortalité respiratoire	Association	Mallone <i>et al.</i> (2011)
PM <sub>10</sub> pendant des épisodes de poussières de désert	Court terme	Santé respiratoire	Mortalité respiratoire	Absence d'association	Samoli <i>et al.</i> (2011), Chan et Ng (2011)
PM <sub>10</sub> pendant des épisodes de poussières de désert (Athènes, Grèce)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Absence d'association	Samoli <i>et al.</i> (2011)
PM <sub>10</sub> et PM <sub>2,5</sub> durant des tempêtes de poussières asiatiques (Taipei, Taiwan)	Court terme	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Chan et Ng (2011)
PM <sub>10</sub> durant des tempêtes de poussières asiatiques (Hong Kong, Chine)	Court terme	Santé respiratoire	Admissions hospitalières pour BPCO	Association	Tam <i>et al.</i> (2012)
			Admissions hospitalières pour pneumonie/grippe	Absence d'association	Tam <i>et al.</i> (2012)
PM <sub>10</sub> pendant des épisodes de poussières de désert saharien (Nicosie, Chypre)	Court terme	Santé respiratoire	Admissions hospitalières	Absence d'association	Middleton <i>et al.</i> (2008)
		Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières	Association	Middleton <i>et al.</i> (2008)
Nombre d'épisodes de poussières de désert saharien (Barcelone, Espagne)	Court terme (trimestres de grossesse)	Santé périnatale, fertilité	Complications de grossesse : pré-éclampsie, bactériurie, faible poids de naissance, naissance prématurée	Absence d'association	Dadvand <i>et al.</i> (2011)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

## 2.3.2.5.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

### 2.3.2.5.2.1 **Études chez l'Homme**

#### 2.3.2.5.2.1.1.1 Santé respiratoire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux poussières de désert et la santé respiratoire (Cadelis, Tourres, et Molinie 2014, Reyes *et al.* 2014, Watanabe *et al.* 2016), traitant au total 3 types d'évènement sanitaire, dont 2 sévères : les hospitalisations toutes causes respiratoires et l'asthme ou les sifflements chez l'enfant.

L'indication d'effet est « modérée » pour l'asthme et les sifflements chez l'enfant de moins de 10 ans, d'après les résultats rapportées dans une seule publication (Cadelis, Tourres, et Molinie 2014). Les auteurs rapportent des associations fortes entre les particules (PM<sub>10</sub> et particules grossières) mesurées les jours avec poussières du Sahara et les visites aux urgences pour asthme chez l'enfant en Guadeloupe ; les associations étaient de faible amplitude et non significatives les jours sans poussières du Sahara. Aucun risque majeur de biais ou d'invalidité externe n'a été mis en évidence.

Soutenant les résultats précédents, les données fournissent une indication « faible » d'effet des poussières de désert (mesurées selon la forme et la taille des particules) sur la diminution de la fonction ventilatoire chez l'enfant (Watanabe *et al.* 2016). Dans cette étude de Panel incluant 35 écoles à Matsue, Japon, une association significative était observée pour le débit expiratoire de pointe, même après ajustement sur les gaz (NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, et O<sub>3</sub>). Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec : la présence de données manquantes d'exposition, l'utilisation d'un site de mesure unique sans informations sur la distance qui le sépare des écoles, l'absence de prise en compte d'autres particules en masse, et l'absence des comptes polliniques.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour les hospitalisations toutes causes respiratoires (Reyes *et al.* 2014). Cette étude de séries temporelles à Madrid, Espagne, observe bien des effets positifs significatifs des particules (PM<sub>10</sub> et grossières) mesurées les jours avec poussières du Sahara sur les hospitalisations – jusqu'à 7 jours plus tard. L'interprétation des résultats est néanmoins limitée car un risque de biais a été mis en évidence en lien avec : les méthodes de mesure des particules peu claires, les covariables d'ajustement non décrites, et l'indicateur d'exposition peu spécifique aux poussières de désert (niveaux de PM10 et particules grossières).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet pour un évènement sévère d'après une publication ne présentant pas de risque de biais, soutenue par l'indication d'effet d'un marqueur infraclinique, amène à conclure à une indication « modérée » d'effets à court terme des poussières de désert sur la santé respiratoire, en particulier chez l'enfant.**

##### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de désert et la santé respiratoire.

### 2.3.2.5.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

#### *Effets à court terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à court terme aux poussières de désert et la santé cardiovasculaire (Reyes *et al.* 2014), traitant un évènement sanitaire considéré sévère : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

L'indication d'effet est « inadéquate » pour cet évènement sanitaire. Les auteurs précisent qu'aucune association significative n'a été observée entre les particules (PM<sub>10</sub> et grossières) mesurées les jours avec poussières du Sahara et les hospitalisations pour causes cardiovasculaires à Madrid. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec : les méthodes de mesure des particules peu claires, les covariables d'ajustement non décrites, et l'indicateur d'exposition peu spécifique aux poussières de désert (niveaux de PM<sub>10</sub> et particules grossières).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des poussières de désert sur la santé cardiovasculaire.**

#### *Effets à long terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de désert et la santé cardiovasculaire.

### 2.3.2.5.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux poussières de désert et la mortalité toutes causes.

### 2.3.2.5.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux poussières de désert et les hospitalisations toutes causes.

### 2.3.2.5.2.1.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux poussières de désert et la santé neurologique.

### 2.3.2.5.2.1.1.6 Santé périnatale

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux poussières de désert et la santé périnatale.

### 2.3.2.5.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire et autres cancers

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux poussières de désert et des évènements sanitaires liés aux cancers.

### 2.3.2.5.2.1.1.8 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux poussières de désert et le diabète ou les troubles du métabolisme.

## 2.3.2.5.2.2 **Études expérimentales sur animal**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition aux poussières de désert et des effets sur la santé.



### 2.3.2.5.3 Conclusion

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait à un lien entre les poussières de désert et la santé cardiovasculaire (hospitalisations et mortalité), sans pouvoir conclure sur le composant (crustal, anthropique, biologique) responsable de ces effets.

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des associations entre l'exposition à court terme aux particules (PM<sub>10</sub> ou grossières) durant les épisodes de poussières désertiques et la santé respiratoire (hospitalisations et mortalité) et la santé cardiovasculaire (hospitalisations et mortalité).

Concernant les études d'expérimentation animale, REVIHAAP rapportait une association entre l'instillation intratrachéal de poussières de désert (PM<sub>10</sub>) et l'inflammation pulmonaire chez des rats, bien que l'amplitude soit faible et les effets transitoires.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusque février 2016 **confirment** les conclusions apportées par REVIHAAP, en fournissant une indication « **modérée** » d'altération de la santé **respiratoire** (asthme et fonction ventilatoire de l'enfant) liée à l'exposition à **court terme**.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Aucune étude d'expérimentation animale n'a été recensée pour cette catégorie de source.

## 2.3.2.6 Sel et embrun marins

### 2.3.2.6.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

#### 2.3.2.6.1.1 **Études épidémiologiques**

Dans l'ensemble, il existait peu de preuves épidémiologiques de la nocivité du sel marin. Entre 2005 et 2012, plusieurs études sur des effets à court terme ont inclus une catégorie de source pour le sel marin. Dans la majorité, le sel marin n'a pas été associé à des effets sur la santé (Andersen *et al.* 2007, de Hartog *et al.* 2009, Gent *et al.* 2009, Ito *et al.* 2006, Jacquemin *et al.* 2009, Lanki *et al.* 2006, Ostro *et al.* 2011, Penttinen *et al.* 2006). Dans l'étude de Mar *et al.* (2006), les effets sur la mortalité totale et cardiovasculaire n'étaient évidents que cinq jours après exposition, suggérant de possibles résultats fortuits.

Des études publiées peu avant REVIHAAP ont examiné les associations entre les composés individuels des particules et la santé et n'ont pas trouvé de preuve d'un effet pour le sodium, un indicateur pour le sel marin. L'étude de Ito *et al.* (2011) faisait exception, avec des associations observées pour la mortalité cardiovasculaire mais pas d'association observée avec les admissions hospitalières. Zanobetti *et al.* (2009) ont rapporté des effets plus forts des PM<sub>2,5</sub> sur les admissions hospitalières de cause cardiovasculaire dans des zones où les particules avaient une teneur élevée en sodium, mais les auteurs ont suggéré que l'effet observé était potentiellement attribuable aux émissions navales.

Les « niveaux de preuve » et « associations » rapportés dans la revue REVIHAAP ont été extraits dans le Tableau 66 et le Tableau 67 respectivement.

### 2.3.2.6.1.2 Études cliniques et toxicologiques

Une étude randomisée en double aveugle avec répartition aléatoire de volontaires sains et de patients avec une coronaropathie stable a clairement montré que les particules chargées en sel de mer et/ou les embruns marins sont beaucoup moins toxiques que des quantités égales de particules dérivées de la combustion (Mills *et al.* 2008).

Aucune des études toxicologiques publiées entre 2005 et 2012 n'a investigué les effets du sel de mer ou des embruns marins sur la santé. Cependant, le sel de mer n'étant pas classé comme un composé dangereux, il est plausible qu'il n'y ait aucun effet délétère pour la santé aux concentrations d'exposition actuelles.

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraites dans le Tableau 68

**Tableau 66 : Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP pour les effets du sel et des embruns marins**

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Niveau de preuve rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Sel de mer	Nd	Nd	Nd	Peu de preuves épidémiologiques	n/a
Particules avec une composition dominée par le sel de mer et/ou les embruns marins	n/a	Santé respiratoire et santé cardiovasculaire	n/a	Preuve claire d'une toxicité plus faible que les particules dérivées de combustion, à masse équivalente	Mills <i>et al.</i> (2008)
Particules avec une composition dominée par le sel de mer et/ou les embruns marins	n/a	n/a	n/a	Plausibilité d'une absence d'effet dangereux aux concentrations d'exposition, sel de mer non classé comme composé dangereux	Nd

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

Tableau 67 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les effets du sel et des embruns marins d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
PM <sub>10</sub> et/ou PM <sub>2,5</sub> liées au sel de mer	Court terme (Nd)	Mortalité toutes causes, santé respiratoire, santé cardiovasculaire	Nd	Absence d'association	Andersen <i>et al.</i> (2007), de Hartog <i>et al.</i> (2009), Gent <i>et al.</i> (2009), Ito <i>et al.</i> (2006), Jacquemin <i>et al.</i> (2009), Lanki <i>et al.</i> (2006), Ostro <i>et al.</i> (2011), Penttinen <i>et al.</i> (2006)
PM <sub>2,5</sub> liées au sel de mer (Phoenix, USA)	Court terme (Nd)	Mortalité toutes causes	Nd	Association (à lag 5 uniquement, résultats potentiellement fortuits)	Mar <i>et al.</i> (2006)
		Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association (à lag 5 uniquement, résultats potentiellement fortuits)	Mar <i>et al.</i> (2006)
Sodium des particules	Nd	Nd	Nd	Absence d'association	Nd
Sodium des PM <sub>2,5</sub> (Washington DC, USA)	Court terme (Nd)	Santé cardiovasculaire	Mortalité cardiovasculaire	Association	Ito <i>et al.</i> (2011)
			Admissions hospitalières	Absence d'association	Ito <i>et al.</i> (2011)
Sodium des PM <sub>2,5</sub> (26 villes, USA)	Court terme (Nd)	Santé cardiovasculaire	Admissions hospitalières (causes cardiaques, infarctus du myocarde)	Association (mais effet attribuable aux émissions du transport maritime)	Zanobetti <i>et al.</i> (2009)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

Tableau 68 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les effets du sel et des embruns marins d'après des études cliniques

Population	Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Volontaires sains de 54±2 ans et patients avec coronaropathie stable de 59±2 ans	CAP composées en majorité de sel marin, PM <sub>2,5</sub> [190±37 µg/m <sup>3</sup> ]	Court terme, 2 heures	Santé respiratoire	Marqueur de stress oxydant (augmentation de 8-isoprostane exhalé)	Association	Mills <i>et al.</i> (2008)
			Santé cardiovasculaire	Augmentation du flux sanguin, libération de t-PA dans le plasma (marqueur de la coagulation)	Association	Mills <i>et al.</i> (2008)
				Fonction vasculaire, marqueurs de l'inflammation systémique	Absence d'association	Mills <i>et al.</i> (2008)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable ; CAP : particules ambiantes concentrées ; t-PA : activateur tissulaire du plasminogène.

## 2.3.2.6.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

### 2.3.2.6.2.1 **Études chez l'Homme**

#### 2.3.2.6.2.1.1.1 Santé respiratoire

##### *Effets à court terme*

Il a été recensé 3 publications examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules de sels ou d'embruns marins, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2015), traitant 1 type d'événement sanitaire considéré sévère : les hospitalisations toutes causes respiratoires.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets sur les hospitalisations de causes respiratoires (Bell *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Pun *et al.* 2015). Cette indication s'appuie sur 2 études de séries temporelles, l'une dans 4 comtés du Connecticut et du Massachusetts (Bell *et al.* 2014) et l'autre à Hong Kong (Pun *et al.* 2015). Dans l'étude de Pun *et al.*, les associations avec les particules vieilles de sels marins (riche en ion sodium) étaient stables à l'ajustement sur la masse totale des PM<sub>10</sub> alors qu'aucune association n'était observée avec les particules fraîches de sels marins. Dans l'étude de Bell *et al.* (2014), les excès de risque étaient positifs et significatifs pour deux des trois lags étudiés (lags 0 et 2) mais l'amplitude était faible (+0,27%). Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la mesure des concentrations, menée en hiver uniquement (Bell *et al.* 2014). La dernière publication, une méta-analyse d'études de séries temporelles dans 64 villes des États-Unis, ne montrait pas d'association et présentait un risque de biais lié à la mauvaise caractérisation de la source d'intérêt dans certaines villes – pouvant inclure des sels de voiries (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, avec une indication d'effet basée principalement sur les associations robustes observées dans une publication ne présentant pas de risque de biais, amène à conclure à une indication « faible » d'effet à court terme des particules de sels ou d'embruns marins sur la santé respiratoire.**

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules de sels ou d'embruns marins, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé respiratoire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4), traitant 1 type d'événement sanitaire considéré sévère : la mortalité toutes causes respiratoires.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets pour cet événement sanitaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Cette indication se base sur l'absence d'association observée dans une large population vivant dans 100 régions des États-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Un risque de biais a été détecté en lien avec : la source d'intérêt mal caractérisée dans certaines villes (pouvant inclure des sels de voiries), la mesure de l'exposition à l'échelle de la région, et la présence de données manquantes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de sels ou d'embruns marins sur la santé respiratoire.**

### 2.3.2.6.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

#### Effets à court terme

Il a été recensé 4 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules de sels ou d'embruns marins, souvent définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Bell *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3, Siponen *et al.* 2015). Au total, 2 types d'événement sanitaire ont été traités, dont 1 considéré sévère : les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires.

Les données fournissent une indication « faible » d'effets sur les hospitalisations de causes cardiovasculaires (Bell *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2014, Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Cette indication se base sur des associations de faible amplitude rapportées dans une seule publication, incluant une méta-analyse d'études de séries temporelles dans 64 villes des États-Unis (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3). Les associations étaient notamment cohérentes selon les deux méthodes de répartition des sources menées par les auteurs : l'une à l'échelle de la ville et l'autre à l'échelle nationale. Un risque de biais a été mis en évidence en lien avec la mauvaise caractérisation de la source d'intérêt dans certaines villes – pouvant inclure des sels de voiries. Les 2 autres publications, nord-américaines, examinant les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires ne trouvaient pas d'associations (Bell *et al.* 2014, Kioumourtzoglou *et al.* 2014).

L'indication d'effet est « inadéquate » pour l'inflammation systémique (Siponen *et al.* 2015). Cette étude de panel finlandaise a examiné de nombreux marqueurs (Il-12, Il-8, CRP, fibrinogène, globules blancs et myelopéroxydase) mais n'a observé aucune association. L'absence de facteurs de confusion aigus, notamment stress et activité physique, constitue un risque de biais dans cette population composée de patients âgés atteints de pathologies cardiaques ischémiques.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur une unique publication présentant des limitations sur la caractérisation de la source d'intérêt, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules de sels ou d'embruns marins sur la santé cardiovasculaire.**

#### Effets à long terme

Il a été recensé 2 publications examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules de sels ou d'embruns marins, définie d'après une méthode de répartition des sources, et la santé cardiovasculaire (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015), traitant 1 type d'événement sanitaire considéré sévère : les infarctus et événements coronariens.

Ces données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la mortalité pour cause d'infarctus du myocarde (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4, Thurston *et al.* 2015). Ces deux publications considèrent la même population d'étude, vivant dans 100 régions aux États-Unis. Bien que les auteurs rapportent une association statistiquement significative, elle n'était observée que dans un des modèles menés par les auteurs (parmi 4) ; les autres modèles, mieux ajustés, fournissaient des associations atténuées et non significatives. Ces publications présentent un risque de biais lié à la mauvaise caractérisation de la source d'intérêt dans certaines villes (pouvant inclure des sels de voiries), la mesure de l'exposition à l'échelle de la région, et la présence de données manquantes.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille, incluant une indication d'effet basée sur une association isolée, observée dans des publications présentant un risque de biais, amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de sels ou d'embruns marins sur la santé cardiovasculaire.**



### 2.3.2.6.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules de sels ou d'embruns marins, définie selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 3).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet, puisque seule une association nulle a été rapportée. Un risque de biais a été mis en évidence dans cette publication, en lien avec la mauvaise caractérisation de la source d'intérêt dans certaines villes (pouvant inclure des sels de voiries).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à court terme des particules de sels ou d'embruns marins sur la mortalité toutes causes.**

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules de sels ou d'embruns marins, définie selon une méthode de répartition des sources, et la mortalité toutes causes (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet, puisque que seules des associations nulles ont été rapportées dans cette publication (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Un risque de biais a été mis en évidence dans cette publication, en lien avec la mauvaise caractérisation de la source d'intérêt dans certaines villes (pouvant inclure des sels de voiries).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de sels ou d'embruns marins sur la mortalité toutes causes.**

### 2.3.2.6.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules de sels ou d'embruns marins et les hospitalisations toutes causes.

### 2.3.2.6.2.1.1.5 Santé neurologique

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme aux particules de sels ou d'embruns marins et la santé neurologique.

#### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules de sels ou d'embruns marins, définie selon une méthode de répartition des sources, et la santé neurologique (Basagana *et al.* 2016), traitant un évènement considéré sévère : les performances cognitives chez l'enfant.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet car aucune association significative n'a été observée pour aucun des trois marqueurs étudiés (inattention, mémoire de travail, et mémoire de travail supérieure) avec la source « embruns » riche en Na et Cl<sup>-</sup>.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de sels ou d'embruns marins sur la santé neurologique.**

#### 2.3.2.6.2.1.1.6 Santé périnatale

##### *Effets à long terme*

Une publication européenne a examiné la relation entre l'exposition à long terme aux particules de sels ou d'embruns marins, définie selon une analyse factorielle de répartition des sources, et la santé périnatale (Dadvand *et al.* 2014), traitant un type d'évènement sanitaire considéré sévère : la pré-éclampsie.

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur cet évènement sanitaire car aucune association n'a été mise en évidence entre les particules vieilles de sels marins (riches en Na, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, et Cl<sup>-</sup>) et le risque de pré-éclampsie à Barcelone, Espagne.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de sels ou d'embruns marins sur la santé périnatale.**

#### 2.3.2.6.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication examinant la relation entre l'exposition à long terme aux particules de sels ou d'embruns marins, définie selon une méthode de répartition des sources, et les cancers broncho-pulmonaires (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effets sur la mortalité par cancer broncho-pulmonaire, car aucune association n'a été observée pour la source « sels » (Lippmann *et al.* 2013 NPACT 4). Un risque de biais a été mis en évidence dans cette publication, en lien avec la mauvaise caractérisation de la source d'intérêt dans certaines villes (pouvant inclure des sels de voiries).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effets à long terme des particules de sels ou d'embruns marins sur les cancers broncho-pulmonaires.**

#### 2.3.2.6.2.1.1.8 Cancer (autres)

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules de sels ou d'embruns marins et des évènements sanitaires liés aux cancers autres que broncho-pulmonaires.

#### 2.3.2.6.2.1.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules de sels ou d'embruns marins et le diabète ou les troubles du métabolisme.

### 2.3.2.6.2.2 **Études expérimentales sur animal**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme aux particules de sels ou d'embruns marins et des évènements sanitaires.

### 2.3.2.6.3 **Conclusion**

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP concluait à l'absence de preuve épidémiologique d'un effet des sels ou des embruns marins sur la santé et suggérait l'absence d'un effet dangereux pour la santé aux concentrations

actuelles. La revue rapportait une toxicité plus faible des sels ou embruns marins sur la santé, en comparaison des particules dérivées de la combustion.

Chez l'Homme, certaines études rapportées par REVIHAAP montraient des associations entre l'exposition à court terme à des particules liées au sel de mer, ainsi qu'avec l'exposition au sodium des particules, et la santé (mortalité cardiovasculaire, mortalité toutes causes, et marqueurs infra cliniques).

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 fournissent des indications « inadéquates » d'effets de l'exposition au sel ou aux embruns marins, déterminée selon une méthode de répartition des sources, sur toutes les catégories sanitaires étudiées, sauf la santé **respiratoire** pour laquelle une indication « **faible** » d'effet (hospitalisations) a été obtenue pour une exposition à **court terme**.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Aucune étude d'expérimentation animale n'a été recensée pour cette catégorie de source.

### **2.3.2.7 Sites de déchets dangereux**

#### *2.3.2.7.1 Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

##### **2.3.2.7.1.1 Études épidémiologiques**

Des études publiées entre 2005 et 2012 ont trouvé peu de preuves d'un effet des particules issues de sites de déchets dangereux sur le risque à la naissance de malformation cardiaque conotruncale ou d'anomalies du tube neural (Langlois *et al.* 2009, Suarez *et al.* 2007).

Les « associations » rapportées dans la revue REVIHAAP ont été extraites dans le Tableau 69.

##### **2.3.2.7.1.2 Études cliniques et toxicologiques**

Aucun niveau de preuve ni aucune association n'ont été rapportés dans REVIHAAP à partir d'études cliniques et toxicologiques.

Tableau 69 : Associations rapportées par REVIHAAP pour les sites de déchets dangereux d'après des études observationnelles humaines

Indicateur d'exposition	Durée d'exposition	Catégorie d'effet sanitaire	Indicateur d'effet sanitaire	Rapporté dans REVIHAAP	Étude(s) source(s)
Proximité résidentielle des sites de déchets dangereux (sites de la Liste Prioritaire Nationale, sites <i>Superfund</i> , sites <i>Toxic Release Inventory</i> , USA)	Nd	Santé périnatale	Malformations cardiaques conotruncales	Absence d'association (sauf avec le sous-type de malformation <i>truncus arteriosus</i> )	Langlois <i>et al.</i> (2009)
			Anomalie du tube neural	Absence d'association (sauf avec les sites <i>Toxic Release Inventory</i> et avec certaines sous-populations : mère de 35 ans et plus, mères blanches non-hispaniques)	Suarez <i>et al.</i> (2007)

Abréviations : Nd : non documenté dans REVIHAAP ; n/a : non applicable.

## 2.3.2.7.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

### 2.3.2.7.2.1 **Études chez l'Homme**

#### 2.3.2.7.2.1.1.1 Santé respiratoire

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme à des particules émises par des sites de déchets dangereux et la santé respiratoire.

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé 1 publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme à des particules émises par un site de déchets dangereux et la santé cardiovasculaire (Ancona *et al.* 2015), traitant 2 types d'événement sanitaire considérés sévères : la mortalité toutes causes respiratoires et les hospitalisations toutes causes respiratoires.

Les données fournissent des indications d'effet « inadéquates » sur la mortalité et les hospitalisations de causes respiratoires. Aucune association n'a été observée dans une large cohorte vivant près de Rome en Italie (Ancona *et al.* 2015). Un risque de biais a été mis en évidence : peu de cas identifiés, variables d'ajustement obtenues de registres, absence de certaines variables importantes, et évaluation de l'exposition peu spécifique au site de déchets dangereux (un seul indicateur particulaire considéré et concentrations basses et peu variables).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme des particules émises par des sites de déchets dangereux sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.7.2.1.1.2 Santé cardiovasculaire

##### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme à des particules émises par des sites de déchets dangereux et la santé cardiovasculaire.

##### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme à des particules émises par un site de déchets dangereux et la santé cardiovasculaire (Ancona *et al.* 2015), traitant 3 types d'événement sanitaire considérés sévères : la mortalité toutes causes cardiovasculaires, les hospitalisations toutes causes cardiovasculaires, et les infarctus et événements coronariens (en particulier, les hospitalisations associées).

Les données fournissent des indications « inadéquates » d'effet sur les 3 événements étudiés, car aucune association n'a été observée dans une cohorte vivant près de Rome en Italie (Ancona *et al.* 2015). Un risque de biais a été mis en évidence : peu de cas identifiés, variables d'ajustement obtenues de registres, absence de certaines variables importantes, et évaluation de l'exposition peu spécifique au site de déchets dangereux (un seul indicateur particulaire considéré et concentrations basses et peu variables).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme des particules émises par des sites de déchets dangereux sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.2.7.2.1.1.3 Mortalité toutes causes

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme à des particules émises par des sites de déchets dangereux et la mortalité toutes causes.

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme à des particules émises par un site de déchets dangereux et la mortalité toutes causes (Ancona *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur cet événement sanitaire, car aucune association n'a été observée dans une cohorte vivant près de Rome en Italie. Un risque de biais a été mis en évidence : peu de cas identifiés, variables d'ajustement obtenues de registres, absence de certaines variables importantes, et évaluation de l'exposition peu spécifique au site de déchets dangereux (un seul indicateur particulaire considéré et concentrations basses et peu variables).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme des particules émises par des sites de déchets dangereux sur la mortalité toutes causes.**

### 2.3.2.7.2.1.1.4 Hospitalisations toutes causes

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à des particules émises par des sites de déchets dangereux et les hospitalisations toutes causes.

### 2.3.2.7.2.1.1.5 Santé neurologique

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à des particules émises par des sites de déchets dangereux et la santé neurologique.

### 2.3.2.7.2.1.1.6 Santé périnatale

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à long terme à des particules émises par des sites de déchets dangereux et la santé périnatale.

### 2.3.2.7.2.1.1.7 Cancer broncho-pulmonaire

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme à des particules émises par un site de déchets dangereux et des événements sanitaires liés aux cancers broncho-pulmonaires (Ancona *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la mortalité et les hospitalisations associées au cancer du poumon. Bien qu'une association positive ait été observée entre les particules PM<sub>10</sub> et la mortalité par cancer du poumon dans une zone influencée par un incinérateur, elle était observée chez les femmes uniquement et n'atteignait pas la signification statistique. Un risque de biais a été mis en évidence dans cette étude de cohorte près de Rome en Italie : peu de cas identifiés, variables d'ajustement obtenues de registres, absence de certaines variables importantes, et évaluation de l'exposition peu spécifique au site de déchets dangereux (un seul indicateur particulaire considéré et concentrations basses et peu variables).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme des particules émises par des sites de déchets dangereux sur les cancers broncho-pulmonaires.**



### 2.3.2.7.2.1.1.8 Cancers (autres)

#### *Effets à court terme*

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court terme à des particules émises par des sites de déchets dangereux et des événements sanitaires liés aux cancers, autres que broncho-pulmonaires.

#### *Effets à long terme*

Il a été recensé une publication européenne examinant la relation entre l'exposition à long terme à des particules émises par un site de déchets dangereux et les cancers autres que broncho-pulmonaire, en particulier la mortalité et les hospitalisations associés (Ancona *et al.* 2015).

Les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet. Les auteurs rapportent des associations positives significatives entre les particules PM<sub>10</sub> mesurées dans une zone influencée par un incinérateur près de Rome en Italie et le cancer du pancréas (mortalité et hospitalisations), le cancer du foie (mortalité et hospitalisations, chez les femmes uniquement), et le cancer du sein (hospitalisations uniquement). Cependant, ces résultats ont été jugés insuffisants pour conclure car la publication présente des risques de biais : peu de cas identifiés, variables d'ajustement obtenues de registres, absence de certaines variables importantes, et évaluation de l'exposition peu spécifique au site de déchets dangereux (un seul indicateur particulaire considéré et concentrations basses et peu variables).

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille amène à conclure à une indication « inadéquate » d'effet à long terme des particules émises par des sites de déchets dangereux sur les cancers.**

### 2.3.2.7.2.1.1.9 Diabète et troubles du métabolisme

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à des particules émises par des sites de déchets dangereux et le diabète ou les troubles du métabolisme.

## 2.3.2.7.2.2 Études expérimentales sur animal

### 2.3.2.7.2.2.1.1 Santé respiratoire

Il n'a été recensé qu'une seule étude d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015). Dans cette étude, les auteurs ont recherché l'effet de particules issues d'une usine de recyclage de déchets électroniques chez des souris CD-1, 24h après une exposition par aspiration oropharyngée (100 µg de particules dans 50 µL de solution saline). Ces auteurs ont montré un effet significatif à la fois sur la neutrophilie du lavage broncho-alvéolaire et sur les marqueurs de l'inflammation pulmonaire (IL-6, TNF-α et MIP-2) mais uniquement pour une exposition à la fraction grossière de ces particules. Au contraire, aucun effet n'a été rapporté sur les concentrations en protéines du lavage broncho-alvéolaire ni sur les activités de certaines des enzymes du lavage broncho-alvéolaire. L'ensemble de ces données fournissent une indication « modérée » d'effet respiratoire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité seulement d'une étude d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules émises par des sites de déchets dangereux sur la santé respiratoire.**

### 2.3.2.7.2.2.1.2 Santé cardiovasculaire

Il n'a été recensé qu'une seule étude d'exposition unique (Y. H. Kim *et al.* 2015). Les auteurs n'ont pas montré d'effet de ces particules issues d'une usine de recyclage de déchets électronique sur les marqueurs de l'inflammation systémique ni sur la formulation sanguine, chez des souris CD-1

24h après une exposition par aspiration oropharyngée (100 µg de particules dans 50 µL de solution saline). Ces éléments amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effet cardiovasculaire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité d'une seule étude d'exposition unique amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules émises par des sites de déchets dangereux sur la santé cardiovasculaire.**

### 2.3.2.7.3 Conclusion

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

Chez l'Homme, REVIHAAP rapportait des preuves limitées d'une association entre l'exposition à des particules issues de sites de déchets dangereux et la santé périnatale. Aucune autre catégorie sanitaire n'était évoquée.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 n'apportent aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP en raison des indications d'effets « inadéquates » obtenues et de l'absence de publications recensées pour certaines catégories d'effets.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 n'apportent aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP, car les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la santé (cardiovasculaire et respiratoire).

## **2.3.2.8 Agriculture et environnement rural**

### 2.3.2.8.1 *Résumé de l'analyse des études rapportée dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas les éventuels effets des particules issues de l'agriculture ou de l'air ambiant rural sur la santé, que ce soit dans des études chez l'Homme ou dans des études d'expérimentation animale.

### 2.3.2.8.2 *Résumé de l'analyse des études publiées après REVIHAAP*

#### **2.3.2.8.2.1 Études chez l'Homme**

Il n'a été recensé aucune publication examinant la relation entre l'exposition à court ou long terme à des particules issues de l'agriculture ou de l'air ambiant rural et la santé.

#### **2.3.2.8.2.2 Études expérimentales sur animal**

##### 2.3.2.8.2.2.1.1 Santé respiratoire

Il a été recensé trois études d'exposition unique (Mirowsky *et al.* 2013, Mirowsky *et al.* 2015b, Plummer *et al.* 2015). Dans l'étude d'exposition unique de Plummer *et al.*, la technique d'échantillonnage orientée selon les sources a permis de définir une source mixte

« agriculture/véhicule » dominées par leur teneur en potassium (K)/CAN (nitrate d'ammonium carboné) et CAN ainsi qu'une source « *regional background* » dominées par CAN. Cette dernière est issue d'un mélange d'émissions primaires de la source « agriculture/véhicule » qui a subi des transformations atmosphériques pour aboutir à des émissions secondaires de nitrate d'ammonium et d'aérosols organiques secondaires. Considérant ces deux sources, les auteurs montrent une neutrophilie et éosinophilie significative dans le lavage broncho-alvéolaire des animaux exposés à la fraction ultrafine en été ou à la fraction PM<sub>1</sub> en hiver. Ces effets sont associés à une augmentation de la concentration en protéines du lavage broncho-alvéolaire mais pas de la LDH. Dans l'étude de Mirowsky et al., Les particules viennent de trois localités rurales et elles provoquent une neutrophilie significative associée à une augmentation des protéines du lavage broncho-alvéolaire mais uniquement pour la fraction grossière (Mirowsky *et al.* 2013). Dans l'étude de la même équipe mais de 2015, deux sites ruraux ont été échantillonnés et la neutrophilie est alors de nouveau liée à la fraction grossière mais n'est pas associée à des modifications des protéines du LBA. Ces résultats qui sont nouveaux par rapport aux conclusions de REVIHAAP fournissent une indication « modérée » d'effet respiratoire.

**Ce résumé des éléments détaillés dans la grille et la disponibilité uniquement d'études d'exposition unique nous amènent à conclure à une indication « inadéquate » d'effets des particules de l'air ambiant rural sur la santé respiratoire.**

#### 2.3.2.8.2.1.2 Santé cardiovasculaire

Aucune publication examinant la relation entre exposition à des particules issues de l'agriculture ou de l'air ambiant rural et des événements liés à la santé cardiovasculaire n'a été identifiée.

### 2.3.2.8.3 Conclusion

#### *Éléments rapportés dans REVIHAAP*

REVIHAAP n'évoquait pas les éventuels effets des particules de l'air ambiant rural sur la santé, que ce soit dans des études chez l'Homme ou dans des études d'expérimentation animale.

#### *Études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP*

Les études chez l'Homme publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 n'apportent aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP en raison de l'absence de publications recensées pour cette catégorie de source.

#### *Études expérimentales sur animal publiées depuis REVIHAAP*

Les études d'expérimentation animale publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 n'apportent aucune nouvelle information par rapport à REVIHAAP, car les données fournissent une indication « inadéquate » d'effet sur la santé (cardiovasculaire et respiratoire).

**À titre illustratif, les indications d'effets sanitaires obtenues à partir des études chez l'Homme sont résumées ci-après dans le Tableau 70 (associations avec les composés des particules) et le Tableau 71 (associations avec les particules en fonction des sources). Les études d'expérimentation animale sont indiquées dans le cas où leurs résultats confortent les précédentes indications d'effets sanitaires.**

Tableau 70 : Synthèse des preuves accumulées et des niveaux d'indications sanitaires pour les composés des particules de l'air ambiant à partir des études chez l'Homme citées dans REVIHAAP et publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016

Composé	Dans REVIHAAP :		Depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 :		Preuves accumulées :		
	Niveau de preuve rapporté <sup>§</sup>	Associations rapportées <sup>†</sup>	Niveau d'indication sanitaire le plus élevé (nombre d'études du corpus)	Preuves ou associations rapportées dans REVIHAAP	Indication d'effet sanitaire depuis REVIHAAP		
<b>Matières carbonées</b>	Carbone suie, carbone élémentaire	Preuves suffisantes	Oui	Fort (78) (+Exp. animale*)	+	↗	<b>Dans REVIHAAP :</b> + : effet rapporté ; - : absence d'effet rapportée ; Ø : non examiné.  <b>Depuis REVIHAAP :</b> ↑ : nouvelle indication d'un effet sanitaire ; ↗ : confirmation de l'effet sanitaire ; → : pas de nouvelles preuves d'un effet sanitaire (i.e. une indication d'effet « faible » ou « inadéquate ») ; √ : indication d'absence d'effet sanitaire ; Ø : aucune étude identifiée.
	Carbone organique	Informations croissantes	Oui	Fort (37) (+Exp. animale*)	+	↗	
	AOS (facteur <sup>€</sup> )	Ø	Oui	Inadéquat (7) (+Exp. animale*)	+	→	
	HAP	Ø	Ø	Faible (4)	Ø	→	
<b>Particules ultrafines (&lt;100 nm)</b>	Preuves encore limitées	Oui	Modéré (14) (+Exp. animale*)	+	↗		
<b>Particules grossières (PM<sub>2,5-10</sub>)</b>	Preuves suggestives	Oui	Modéré (44)	+	↗		
<b>Aérosols inorganiques secondaires</b>	AIS (facteur <sup>€</sup> )	Ø	Oui	Faible (6)	+	→	
	Sulfate	Ø	Oui	Fort (48)	+	↗	
	Nitrate	Ø	Oui	Fort (25) (+Exp. animale*)	+	↗	
	Ammonium	Ø	Ø	Faible (14)	Ø	→	
<b>Métaux de transition</b>	Nickel	Ø	Oui <sup>§</sup>	Fort (34) (+Exp. animale*)	Ø	↑	
	Zinc	Ø	Oui <sup>§</sup>	Modéré (31)	Ø	↑	
	Cuivre	Ø	Oui <sup>§</sup>	Faible (31)	Ø	→	
	Vanadium	Ø	Oui <sup>§</sup>	Fort (32)	Ø	↑	
	Fer	Ø	Ø	Fort (31)	Ø	↑	
<b>Silice</b>	Ø	Ø	Modéré (30)	Ø	↑		
<b>Endotoxines</b>	Ø	Ø	Modéré (5)	Ø	↑		
<b>Potentiel oxydant</b>	Ø	Ø	Faible (6)	Ø	→		

Abréviations : AIS : Aérosols Inorganiques secondaires ; AOS : Aérosols organiques secondaires ; HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques. \* Les conclusions basées sur les études d'expérimentation animale soutiennent ces indications d'effets. † Oui si association rapportée, non si absence d'association rapportée, Ø si non rapportée. § Les associations rapportées ne concernent pas spécifiquement cet élément et incluent d'autres métaux de transition en mélanges. § Ø si non rapporté. € Défini selon une méthode statistique de répartition des composés en catégories ou sources (par exemple, factorisation de matrice positive).

Tableau 71 : Synthèse des preuves accumulées et des niveaux d'indications sanitaires pour les sources des particules de l'air ambiant à partir des études chez l'Homme citées dans REVIHAAP et publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016

Catégorie de sources	Dans REVIHAAP :		Depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 :		Preuves accumulées :		
	Niveau de preuve rapporté <sup>§</sup>	Associations rapportées <sup>†</sup>	Niveau d'indication sanitaire le plus élevé (nombre d'études du corpus)	Preuves ou associations rapportées dans REVIHAAP	Indication d'effet sanitaire depuis REVIHAAP		
<b>Trafic routier</b>	PM <sub>2,5</sub> liées au trafic	Association probable	Oui	Modéré (16) (+Exp. animale*)	+	↗	<b>Dans REVIHAAP :</b> + : effet rapporté ; - : absence d'effet rapportée ; Ø : non examiné.  <b>Depuis REVIHAAP :</b> ↑ : nouvelle indication d'un effet sanitaire ; ↗ : confirmation de l'effet sanitaire ; → : pas de nouvelles preuves d'un effet sanitaire (i.e. une indication d'effet « faible » ou « inadéquate ») ; ↘ : indication d'absence d'effet sanitaire ; Ø : aucune étude identifiée.
	Carbone suie lié au trafic	Preuves suffisantes <sup>‡</sup>	Ø	Fort (4)	+	↗	
	Échappements Diesel	Ø	Oui	Modéré (3) (+Exp. animale*)	+	↗	
	Échappements essence	Ø	Oui	Modéré (1)	+	↗	
	Poussières de route, matière crustale	Association probable	Oui	Fort (16)	+	↗	
	Poussières de freins	Ø	Ø	Faible (1) <sup>#</sup>	Ø	→	
<b>Combustion</b>	Combustion charbon	Preuves solides <sup>‡</sup>	Oui	Fort (7) (+Exp. animale*)	+	↗	
	Combustion produits pétroliers	Influence sur la santé	Oui et non	Modéré (10)	+	↗	
<b>Industrie</b>	Industrie	Ø	Oui	Faible (5)	+	→	
	Métallurgie	Ø	Oui	Inadéquat (10) <sup>#</sup>	+	→	
<b>Combustion de biomasse</b>	Association probable	Oui <sup>§</sup>	Inadéquat (4) <sup>#</sup>	+	→		
<b>Poussières de désert</b>	Ø	Oui	Modéré (3)	+	↗		
<b>Sels et embruns marins</b>	Suggestion d'absence d'effet	Oui et non	Faible (9)	-	→		
<b>Site de déchets dangereux</b>	Ø	Non	Inadéquat (1)	-	→		
<b>Environnement rural, agriculture</b>	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		

\* Les conclusions basées sur les études expérimentales sur animal soutiennent ces indications d'effets. † Oui si association rapportée, non si absence d'association rapportée, Ø si non rapporté. ‡ Ce niveau de preuve se base sur les preuves accumulées pour le carbone suie. ‡ Ce niveau de preuve se base sur les preuves accumulées pour des particules enrichies en sulfate (traceur chimique de la combustion de charbon). § Notamment, associations entre les feux de forêts et des événements sanitaires. # Ne considère pas les indications d'effets sanitaires ayant pu être observées pour des composés ou traceurs chimiques liés à cette source. § Ø si non rapporté.

## 3 Discussion

### 3.1 Récapitulatif

Les précédentes conclusions de l'US EPA (US EPA 2009), partagées et maintenues par l'OMS (OMS Europe 2013), indiquaient qu'il existe plusieurs composés contribuant aux effets sanitaires des PM<sub>2,5</sub>, mais que les indications sont encore insuffisantes pour différencier ceux des composés (ou sources) qui sont le plus étroitement reliés à des événements de santé spécifiques. Plusieurs études scientifiques ont été publiées ensuite, y compris des études épidémiologiques en Europe. Dans ce contexte, le groupe de travail a jugé nécessaire d'actualiser le poids de la preuve des effets sur la santé des particules de l'air ambiant extérieur selon leurs composés, sources et granulométrie. La question à investiguer a ainsi été formulée : « *Quels sont les effets sur la santé humaine des particules de l'air ambiant extérieur selon leurs composés, sources et granulométrie ?* »

Une recherche et analyse bibliographique initiale ont abouti à retenir la revue REVIHAAP de l'OMS, parue en 2013, comme socle de connaissance sur le poids de la preuve des effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon leur composition, leur taille (particules ultrafines et particules grossières PM<sub>2,5-10</sub>) et leurs sources (OMS Europe 2013). Les informations contenues dans REVIHAAP ont été synthétisées par le groupe de travail en conservant la structure de la revue, documentant les effets sur la santé en fonction de catégories de composés et de sources des particules de l'air ambiant, à partir des études épidémiologiques, cliniques et toxicologiques.

Depuis 2013 et jusqu'en février 2016, 168 nouvelles publications ont été identifiées : chez l'Homme (études observationnelles (n=121), cliniques (n=7) et quasi-expérimentales (n=5)) et d'expérimentation sur animal (exposé en (sub)chronique (n=9), en (sub)aiguë (n=9) et en exposition unique (n=14)). Ces études ont été analysées en s'appuyant sur une adaptation de la méthode proposée par l'OHAT (NTP OHAT 2015a). Cette approche permet d'évaluer la confiance globale accordée dans les associations (ou absence d'associations) observées dans les publications entre une exposition aux particules selon leur composition (18 catégories de composés), leur taille (particules ultrafines et particules grossières PM<sub>2,5-10</sub>) ou leur source (16 catégories de sources) et des événements sanitaires, cliniques ou infracliniques (55 événements chez l'Homme et 28 chez l'animal ; par exemple, la mortalité pour cause cardiovasculaire), qui ont finalement été regroupés en catégories sanitaires (au nombre de 9 ; par exemple, la santé cardiovasculaire). Les catégories de sources et composés ont été définies en cohérence avec celles documentées dans la revue de référence REVIHAAP ; certaines catégories ont été ajoutées en fonction des données disponibles dans les études publiées depuis.

Le risque de biais dans chacune des publications a été évalué en s'appuyant sur l'outil de cotation proposé par l'OHAT (NTP OHAT 2015a, b) incluant 14 questions liées à de potentielles sources de biais, réparties en plusieurs grandes catégories (sélection, attrition, interprétation, confusion, détection, autres). Quatre options de réponse ont été utilisées, représentant un gradient de plausibilité du risque de biais : ++ si risque faible, + si risque probablement faible, – si risque probablement fort, – – si risque fort. Une cinquième option N/R (non renseignable) est disponible en cas d'absence d'informations dans la publication, ce qui empêche de renseigner la plausibilité du risque de biais ; et une sixième option (N/A) est disponible lorsque la question n'est pas applicable au design de l'étude d'intérêt. Le risque de biais dans chaque étude a été évalué, de



manière indépendante, puis discuté par deux membres du groupe de travail afin d'obtenir une cote finale. Toute divergence dans les cotations était résolue par le biais de discussions pouvant inclure l'ensemble des membres du groupe de travail. Par ailleurs, un niveau de confiance initial a été calculé pour chacune des publications en sommant les réponses à 4 questions (1 si oui, 0 si non) définissant des caractéristiques importantes liées au design d'étude : l'exposition est-elle contrôlée ?, l'exposition précède-t-elle l'effet ?, les données de l'effet sont-elles individuelles ?, existe-t-il un groupe de comparaison ?

Après évaluation individuelle, les publications ont été regroupées en corpus d'études définis par le composé ou la source des particules examiné, la durée d'exposition (long terme ou court terme chez l'Homme ; (sub)chronique, (sub)aigue, ou exposition unique chez l'animal) et l'évènement sanitaire. Chaque corpus d'études rassemble ainsi des informations intégrées et de nature identique ou proche, appelé lignes de preuve. Au total, 724 lignes de preuves ont été obtenues d'après les 128 publications d'études chez l'Homme et 314 lignes de preuves ont été obtenues d'après les 33 publications d'études expérimentales sur animal. La confiance accordée aux résultats du corpus dans chacune des lignes de preuve a été évaluée sur la base de 10 facteurs proposés par l'OHAT : 5 d'entre eux augmentent la confiance (amplitude de l'effet, relation dose-réponse, confusion résiduelle allant dans le sens du résultat de l'étude, cohérence entre espèces/modèles et autres) et 5 autres la diminuent (présence d'un risque de biais, incohérence inexplicée, invalidité externe, imprécision et biais de publication). Le niveau de confiance final du corpus correspond au niveau de confiance initial (de 1 à 4) moins les facteurs de diminution (de 0 à 5) plus les facteurs d'augmentation (de 0 à 5). Chaque ligne de preuve a été évaluée, de manière indépendante, par un membre du groupe de travail puis discutée par l'ensemble des membres et rapporteurs ayant réalisé ce rapport. Les décisions (d'augmentation ou de diminution du niveau de confiance) étaient actées après consensus. Dans chaque ligne de preuve, une décision de direction d'effet sur la santé a finalement été prise par le groupe de travail sur la base des résultats fournis par le corpus.

La direction d'effet a été combinée au niveau de confiance accordé au corpus pour traduire un niveau d'indication d'effet d'un composé ou d'une source d'intérêt sur un évènement sanitaire donné à partir de la matrice proposée par l'OHAT : une indication « forte », une indication « modérée », une indication « faible », une indication « inadéquate » ou une indication « d'absence d'effet ». Ces niveaux d'indication d'effet d'un composé ou d'une source, obtenus pour chacun des évènements sanitaires (par exemple : mortalité cardiovasculaire, hospitalisations pour causes cardiovasculaires, pression artérielle), ont ensuite été regroupés pour conclure à une indication d'effet sur la catégorie sanitaire correspondante (par exemple, la santé cardiovasculaire) en utilisant les mêmes libellés : « fort », « modéré », « faible », « inadéquat » et « absence d'effet ». Pour standardiser au mieux cette étape, le groupe de travail a développé un arbre de décision intégrant les niveaux d'indication d'effet sur les évènements sanitaires, la sévérité de ces évènements (clinique ou infraclinique), la taille du corpus d'études lorsque celle-ci était faible ( $\leq 2$  publications supportant le niveau d'indication le plus élevé) et les éventuels risques de biais ou d'invalidité externe préalablement identifiés.

*In fine*, les indications d'effets sanitaires obtenues sur la base des études publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 ont été mises en perspective avec le socle de connaissances apporté par la revue REVIHAAP. Cette comparaison permet de conclure sur le poids des preuves des effets sur la santé d'après les études chez l'Homme et les études d'expérimentation animale, en mettant en évidence les tendances ; les nouveautés ou confirmations apportées par les études publiées après REVIHAAP ont notamment été mises en exergue.

## 3.2 Limites et incertitudes

### 3.2.1 Evaluation du poids de la preuve à partir des études publiées après REVIHAAP

#### 3.2.1.1 Définition des niveaux d'indication sanitaire

Les niveaux d'indications sanitaires (« fort », « modéré », « faible » ou « inadéquat ») définis par la démarche du groupe de travail sur la base des études publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 s'inscrivent dans l'étape d'identification du danger de la démarche globale d'évaluation du risque (National Research Council Committee 2009). En effet, les niveaux d'indications sanitaires des composés et sources ne traduisent pas la force de l'association, ni la toxicité relative entre composés et entre sources. Elles ne traduisent pas non plus la probabilité de survenue dans la population, ni l'amplitude du risque. Les indications sanitaires représentent l'existence plus ou moins avérée d'une association (ou absence d'association) entre l'exposition aux particules de l'air ambiant (selon les composés et sources) et des événements sanitaires. Ces indications permettent ainsi d'établir si l'hypothèse d'un lien de causalité est plus ou moins plausible sur la base des publications, évaluées dans leur ensemble en prenant en compte certains critères de causalité introduits par Bradford Hill (cf. chapitre 2.2.5.6) : amplitude de l'association, cohérence des observations dans différentes populations, temporalité de l'association, relation dose-effet, plausibilité biologique, existence de preuves expérimentales et spécificité (Bradford Hill 1965).

#### 3.2.1.2 Interprétation des niveaux d'indications sanitaires

Il existe un ensemble de causes génératrices d'hétérogénéité et de variabilité entre les résultats et conclusions par composés et catégories de sources, en lien avec la mesure et l'estimation de l'exposition dans les études. Cette variabilité intrinsèque invite à la prudence lors de la formulation et l'interprétation des conclusions de l'expertise, en particulier pour les catégories de composés et de sources peu documentées.

##### *Corrélation entre composés et sources*

Il ne peut être exclu que les niveaux d'indications sanitaires obtenus pour un composé ou une source soient le reflet d'autres composés émis ou formés avec lui, notamment dans le cadre des études observationnelles (dont l'exposition n'est pas contrôlée). Ainsi, le niveau d'indication d'effet obtenu pour un composé d'intérêt, considéré individuellement dans l'approche, pourrait tout à fait témoigner de l'effet sur la santé d'une source émettrice ou d'un mélange de composés fortement corrélés – plutôt que de la toxicité intrinsèque du composé. Par exemple, les niveaux d'indications sanitaires des sulfate et nitrate des particules de l'air ambiant pourraient refléter la capacité de ces composés à moduler la toxicité des particules dans leur ensemble, ou refléter l'effet sanitaire d'une source, telle que la combustion de charbon (émettrice de sulfate). De même, les effets individuels des métaux de transition sont difficilement identifiables en raison de la forte corrélation de leurs concentrations, liée à leurs sources communes, par exemple : l'usure des freins et des pneus (fer, zinc et cuivre) et l'industrie ou la combustion de produits pétroliers (nickel, vanadium et fer). Pour limiter l'impact que cela aurait pu avoir sur les conclusions, le groupe de travail a systématiquement pris en compte le risque de biais correspondant dans les lignes de preuves, en lien avec l'absence de modèle multi-polluant ou avec la perte d'association après ajustement sur d'autres composés.

Certaines publications ont utilisé des analyses plus sophistiquées que le simple ajustement pour étudier les risques sanitaires associés aux composés des particules, indépendamment d'autres composés ou de la masse totale des particules, comme par exemple la méthode des résidus (qui consiste à régresser le composé d'intérêt sur la masse totale afin d'obtenir un indicateur d'exposition indépendant de cette masse totale – les résidus du modèle). Bien que les résultats issus de ces différentes méthodes, sophistiquées ou non, nécessitent des interprétations propres, il a été montré qu'ils étaient généralement homogènes, ne modifiant pas les conclusions d'effet sur la santé (Mostofsky *et al.* 2012). Ainsi, les différentes méthodes utilisées entre les études n'ont pas été discriminées lors de l'évaluation des lignes de preuves par les membres du groupe de travail.

La concentration de NO<sub>2</sub> est un facteur important pouvant modifier les effets sanitaires associés aux particules de l'air ambiant. C'est également un indicateur clé de la pollution issue du trafic. Il a notamment été montré que des concentrations élevées en NO<sub>2</sub> (en termes absolus ou relatifs aux PM<sub>10</sub>) étaient associées à des effets plus forts des PM<sub>10</sub> (pour un incrément de 10 µg/m<sup>3</sup>) sur la mortalité à court terme (Katsouyanni *et al.* 2001). Cependant, peu d'études publiées après REVIHAAP jusqu'en février 2016 ont pris en compte les niveaux de NO<sub>2</sub> dans leurs analyses des effets sur la santé des composés ou sources particulières, en particulier sur le long terme. Ainsi, étant donné l'importance du NO<sub>2</sub> en tant qu'indicateur clé de la pollution issue du trafic routier, les niveaux d'indication sanitaire de certains composés ou sources (eux-mêmes liés au trafic routier) doivent être interprétés avec prudence.

#### *Variabilité métrologique*

L'interprétation des conclusions du groupe de travail nécessite une certaine prudence compte tenu du manque de standardisation dans les protocoles de mesure et d'analyse de certains composés ou fraction granulométrique entre les études. La définition d'une même source peut aussi varier d'une étude à l'autre. Cette hétérogénéité limite la comparabilité des résultats de l'expertise associés aux différents composés, mais peut également limiter la comparabilité et l'interprétation des conclusions d'un même composé, d'une même fraction granulométrique ou d'une même source. Par exemple, certains composés ou fractions granulométriques peuvent présenter une variabilité physico-chimique importante d'une zone géographique à l'autre (notamment, les aérosols organiques secondaires, le carbone organique et les particules grossières). Ou encore, certains composés (ions nitrates, ammonium, sulfates et métaux de transition) sont relativement faciles à analyser, tandis que d'autres nécessitent des prélèvements, analyses et extractions plus délicats (par exemple, les hydrocarbures aromatiques polycycliques). Ces considérations peuvent ainsi favoriser la mesure et l'investigation de composés tels que les ions et les métaux de transition et donc, la survenue d'associations fortuites (faux positifs). Les hydrocarbures aromatiques polycycliques incluent un large nombre d'espèces dont la toxicité peut être variable ; cette complexité pourrait introduire une variabilité artificielle dans les résultats des études et limiter leur comparabilité ainsi que l'interprétation des conclusions de l'expertise pour ce composé. Le comptage des particules ultrafines (<100 nm) peut inclure différentes fractions (par exemple, de 3 ou 10 nm) selon l'instrument utilisé (SMPS, nanoSMPS, DMPS, etc.), ce qui constitue une source de variabilité potentiellement importante entre les études sur le nombre mesuré de particules, leur composition chimique, ou leur état (par exemple, particules <10 nm possiblement gazeuses dans les voies respiratoires). Le regroupement du carbone suie, du carbone élémentaire et du PMabsorbance dans une même catégorie constitue également une source d'hétérogénéité pouvant limiter l'interprétation des conclusions. Ce regroupement est cependant soutenu par la volonté internationale de standardisation des mesures et les corrélations connues entre les niveaux ambiants de ces trois composés.

#### *Méthodes statistiques de répartition des sources*

Les sources ou facteurs pour lesquels les concentrations de particules ont été affectées par des méthodes statistiques de répartition des sources (principalement, *Positive Matrix Factorisation* – PMF) présentent des différences intrinsèques d'une étude à l'autre, de par la méthode utilisée (définition basée sur les données mesurées) et la zone géographique (différents composés et concentrations). Certaines sources font référence à un groupe complexe de catégories d'émission,

de nature différente dans chacune des publications (notamment, la source industrielle et la combustion de produits pétroliers). Ainsi, les associations rapportées dans les publications peuvent être difficilement comparables et les niveaux d'indication sanitaire correspondants peuvent en être limités (dans leur définition et interprétation). Par ailleurs, certaines sources peuvent être très intriquées et difficilement séparables (notamment, les multiples sources particulières liées au trafic routier), ce qui rend difficile d'exclure la contribution de ces sources dans les niveaux d'indications sanitaires obtenus pour l'une d'entre elle. De manière générale, il faut noter que la méthode PMF capture généralement bien les sources primaires de particules dans l'air ambiant (ce qui n'est pas forcément le cas pour les particules ou aérosols secondaires). De plus, les résultats obtenus par la méthode PMF sont fortement influencés par les paramètres entrés par l'utilisateur (sources d'incertitude) ainsi que par le choix d'interprétation des auteurs. Certaines sources ont ainsi pu être classées dans une certaine catégorie (par exemple, sels et embruns marins) bien qu'elles aient été définies de manière incertaine (par exemple, inclusion potentielles de sels de voiries).

### **3.2.1.3 Limites de l'approche**

Le groupe de travail a exclu l'utilisation de méthodes quantitatives telles que l'inférence bayésienne (Schleier lii *et al.* 2015) et la méta-analyse (Goodman *et al.* 2010). En effet, les études évaluées ont été publiées sur une période de temps tronquée, non représentative de la littérature dans son ensemble (depuis REVIHAAP et jusqu'en février 2016), et présentent des protocoles hétérogènes, qui peuvent être difficilement combinables. Par ailleurs, le groupe de travail ne disposait pas du temps ni des ressources humaines et techniques nécessaires au traitement statistique du nombre important de triplets (composés ou sources, durées et événements sanitaires). Cependant, l'approche qualitative utilisée sur le modèle proposé par l'OHAT permet d'inclure ces différentes études et protocoles par un système standardisé de cotation des risques de biais et des niveaux de confiance sur la base de critères prédéfinis. De plus, l'approche utilisée permet d'évaluer les études chez l'Homme et les études d'expérimentation animale de manière similaire, afin d'obtenir des indications sanitaires cohérentes et parallèles pour chacun des deux corpus.

### **3.2.1.4 Recherche et sélection des études**

La stratégie de recherche adoptée ciblait les études ayant examiné différentes compositions, sources ou tailles (ultrafine ou grossière) des particules de l'air ambiant extérieur auxquelles la population générale est exposée. Cette démarche a permis de gagner en comparabilité et en cohérence entre les composés et les sources pour répondre à la question posée, mais a eu pour conséquence de laisser certains champs de littérature de côté (notamment, les études en milieu professionnel). Le groupe de travail estime que les composés et les sources principalement concernés par des réserves non explorées de la littérature scientifique sont les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les endotoxines, les particules issues d'échappement des moteurs Diesel, les particules issues d'échappement des moteurs essence, et les particules issues de sources industrielles.

La recherche et l'analyse des publications a été arrêtée en février 2016, en raison du nombre déjà important d'études sur cette période et du temps nécessaire à l'intégration dans les lignes de preuves au regard du calendrier de travail. Les études mécanistiques publiées après REVIHAAP jusque février 2016 sur des essais strictement *in vitro* ou *in silico* n'ont pas été incluses compte tenu des ressources insuffisantes au sein du groupe de travail et du caractère peu directif et inadapté de l'outil de l'OHAT pour ces types d'études. Les résultats des essais *in vitro* en support de ceux obtenus *in vivo* n'ont cependant pas été exclus. A titre indicatif, les études publiées après février 2016 jusqu'au 21 août 2018 correspondant à nos critères de recherche ont été recensées (88 études chez l'Homme retenues à partir du texte intégral, 39 études d'expérimentation animale retenues à partir du titre et résumé) afin de donner un aperçu des composés, sources et

événements de santé plus récemment documentées. (cf. chapitre 3.3). Globalement, les mêmes tendances de publications ont été identifiées pour les deux périodes.

La constitution des corpus s'est basée sur des requêtes réalisées sur les moteurs de recherche Pubmed et Scopus, complétée par des études connues des membres du groupe de travail ou citées dans les publications identifiées. D'autres bases de données potentiellement pertinentes n'ont pas été consultées, telles qu'Embase, Toxline ou Web of Science, et la littérature grise (en marge des dispositifs de contrôle bibliographique) n'a pas été recherchée. Aussi, les termes et équations de recherche utilisés se basent sur des concepts plutôt larges (particules, composition, source et granulométrie) et ne ciblent pas les études examinant des composés, sources ou fractions granulométriques (autres que les particules ultrafines et les particules grossières) en particulier, ni les études examinant la toxicité des substances à l'état pur. Dans le cas des sources, les termes et équations de recherche utilisés ont vraisemblablement favorisé l'inclusion des publications utilisant des méthodes statistiques de répartition des composés en sources. Néanmoins, la démarche suivie respecte les principes partagés par la Collaboration Cochrane (Higgins et Green 2011), l'European Food Safety Authority (EFSA 2010), l'OHAT (NTP OHAT 2015a) et l'Anses (Anses 2017) d'utiliser au moins deux bases de données. La stratégie de recherche a enfin permis d'inclure une large gamme de composés et de sources tout en rationalisant la méthode de « requêtage » et sélection, pour éviter la déclinaison de l'ensemble des composés et sources de particules dans les équations de recherche et diminuer le bruit de fond que cela peut générer dans les références obtenues.

### **3.2.1.5 Evaluation de la qualité des études individuelles**

Afin d'évaluer la qualité individuelle des études, sur la base de l'outil proposé par l'OHAT, deux membres du groupe de travail ont coté les risques de biais présents dans les publications en suivant des lignes directrices qu'il a prédéfinies, témoignant d'un effort de standardisation. Un niveau de confiance initial a également été donné à chaque publication, sur la base de 4 caractéristiques clés proposées par l'OHAT. Toutefois, le groupe de travail n'a pas élaboré de protocole plus détaillé étant donnée la lourdeur attendue de ce processus, en lien avec l'hétérogénéité des protocoles d'études, des indicateurs d'exposition, des indicateurs d'effet et des méthodes statistiques. Toute divergence dans les cotations entre les deux évaluateurs a été résolue par le biais de discussions incluant l'ensemble des membres du groupe de travail afin d'atteindre un consensus. Ce principe de double lecture indépendante par deux évaluateurs formés, respecte les recommandations du groupe de travail « Méthodologie de l'Évaluation des Risques » de l'Anses (Anses 2017).

La qualité des études individuelles semble relativement satisfaisante dans les études chez l'Homme où les risques de biais les plus fréquemment cotés forts concernaient moins de 25% des études. Ils portaient sur les risques de biais liés à la caractérisation de l'exposition, à des questions autres (par exemple : méthodes statistiques), aux facteurs de confusion ou variables modifiantes et à l'ajustement ou au contrôle sur d'autres expositions (par exemple : modèles ajustés sur la masse totale des  $PM_{2,5}$ ). Le constat est plus nuancé pour les études expérimentales chez l'animal où certains risques de biais étaient la plupart du temps non renseignables à partir des données de la publication (60-90% des études) : randomisation de la dose administrée, dissimulation de l'allocation des groupes d'étude, maintien en aveugle des groupes d'études pour les personnels de recherche durant l'étude et évaluation en aveugle de l'effet. Pour les études chez l'animal, les risques de biais les plus fréquemment cotés forts étaient ceux liés aux facteurs de confusion ou variables modifiantes et à l'attrition ou l'exclusion de données de l'analyse. Cette qualité individuelle des études chez l'animal, qui semble globalement moins satisfaisante que celle des études chez l'Homme, pourrait être expliquée par les équations de recherche bibliographique, probablement moins performantes pour les études chez l'animal, et par des critères d'inclusion peu restrictifs permettant l'inclusion d'études de faible qualité.



### 3.2.1.6 Evaluation des niveaux d'indication d'effets sanitaires

L'évaluation du niveau d'indication d'effet pour chacun des composés/sources, durées, et événements sanitaires contenus dans des lignes de preuve consiste à coter ou décoter (augmenter ou diminuer respectivement) la confiance portée dans chaque corpus (selon des facteurs prédéfinis) puis à déterminer la présence ou non d'un effet sur la santé, ce qui implique de devoir apprécier l'importance relative des études composant le corpus. Afin d'harmoniser ces prises de décisions, et de rendre le processus le plus transparent possible, le groupe de travail a identifié des lignes de conduite générales, dont quelques exemples sont présentés ici. Les décisions étaient actées après consensus au sein des membres du groupe de travail et ont été documentées dans les lignes de preuves (chapitre 2.3, page 65).

La décision de la présence ou non d'un effet sur la santé s'est largement basée sur la règle du plus grand nombre (c'est-à-dire, qu'une majorité de publications du corpus montrant un effet amenait à conclure à la présence d'un effet, et *vice versa*), bien que la qualité des publications ait également été prise en compte (notamment, risques de biais et taille de l'échantillon). Suivant un certain principe de précaution, les membres du groupe de travail ont toujours favorisé la décision « d'effet sur la santé » dans les cas où les effets rapportés (bien que minoritaires) étaient issus de publications de bonne qualité ou quand la précédente règle était difficilement applicable ( $\leq 3$  publications).

La décote du niveau de confiance du corpus était principalement liée au risque de biais, considéré fort ou probablement fort, dans les études présentant des effets sur la santé, en lien avec : l'absence de modèles bi- ou multi-polluant, une association devenant nulle après ajustement sur la masse totale ou sur un autre composé, ou des limitations dans la mesure ou l'estimation de l'exposition (par exemples beaucoup de données manquantes ou faible performance du modèle). Typiquement, l'utilisation d'un seul site de mesure caractériser l'exposition sur une zone d'étude n'était pas considérée comme un risque de biais dans des études de séries temporelles, sauf dans le cas de composés dont la concentration présente une forte variation spatiale comme les particules ultrafines. La présence d'un potentiel biais de publication, qui correspond à une surreprésentation des résultats positifs significatifs dans la littérature, n'a pas été examiné par le groupe de travail. En effet, le groupe a jugé que le risque de biais de publication pouvait être considéré faible car la majorité des études évaluées examine et présente les résultats de plusieurs composés et sources à la fois sans *a priori* visibles.

La surcote du niveau de confiance liée à l'amplitude large de l'effet était principalement basée sur la comparaison de l'effet d'intérêt à l'effet associé à la masse totale des particule ou d'autres composés ; c'est-à-dire, le composé d'intérêt montre une association plus forte ou d'amplitude similaire à celle de la masse totale des particules, toutes choses égales par ailleurs. Dans les lignes de preuves des études humaines, la surcote du niveau de confiance liée à la présence de facteurs de confusion résiduels (c'est-à-dire, des facteurs de confusion susceptibles, s'ils avaient été considérés, de renforcer les résultats déjà observés) était appliquée de manière systématique en lien avec la mesure ou l'estimation de l'exposition. Cette décision se base sur l'hypothèse que les erreurs de classification liées à la mesure ou l'estimation de l'exposition sont généralement considérées comme non différentielles (bien que la nature exacte de ce biais soit inconnue dans chaque étude), biaisant les résultats vers le nul. Ainsi, des associations déjà observées malgré la présence de ce biais ne pourraient être que renforcées après prise en compte du facteur de confusion résiduel (c'est-à-dire, une *meilleure* estimation ou mesure de l'exposition, plus proche de l'exposition supposée réelle des individus), augmentant donc le niveau de confiance du corpus (Sheppard *et al.* (2005) citée dans US EPA (2009)).



### 3.2.2 Evaluation des conclusions de REVIHAAP

La revue de la littérature REVIHAAP, qui a été retenue par le groupe de travail comme socle de connaissances, dresse un état de l'art relatif aux effets sanitaires de différents fractions, métriques, composés chimiques et types de source des particules de l'air ambiant extérieur (OMS Europe 2013). Cette revue n'est pas systématique et ne peut donc prétendre à fournir une information la plus exhaustive. Certains composés et sources n'ont pas été évalués spécifiquement comme les HAP, la silice, les endotoxines, le potentiel oxydant, les métaux de transition (individuels), les poussières de freins, les particules issues d'échappement des moteurs Diesel, les particules issues d'échappement des moteurs essence et les particules de l'air ambiant en environnement rural. Néanmoins, les conclusions apportées par cette revue ont été jugées robustes par le groupe de travail car il s'agit d'une revue de consensus associant un grand nombre d'auteurs de premier plan, examinant les études chez l'Homme et d'expérimentation animale, et couvrant à la fois les aspects de composition, de taille et de sources des particules de l'air ambiant.

D'autres sources n'ont pas été évaluées spécifiquement, que ce soit dans la revue REVIHAAP ou dans le présent travail, notamment : les zones aéroportuaires, les sources naturelles telles que les pollens et débris végétaux, l'érosion éolienne, les éruptions volcaniques et les émissions de composés organiques volatiles biogéniques par les végétations.

### 3.2.3 Mise en perspectives des preuves accumulées (dans REVIHAAP et depuis REVIHAAP)

La mise en perspectives des indications sanitaires obtenues sur la base des études publiées depuis 2013 jusqu'en février 2016 avec les informations apportées par REVIHAAP s'écarte du caractère systématique de la démarche d'évaluation du poids de la preuve. Le format hétérogène des conclusions formulées dans la revue REVIHAAP ne permet pas de combiner systématiquement ces conclusions avec celles des études publiées ensuite. Des efforts de mise en cohérence ont cependant été déployés en utilisant la même catégorisation des indicateurs d'exposition et des indicateurs d'effet, ainsi qu'une trame standardisée de rédaction des résultats et conclusions du rapport.

## 3.3 Bilan des nouvelles études publiées depuis février 2016

Afin de décrire les tendances de recherche depuis 2016 et d'identifier d'éventuels résultats innovants ou composés et événements d'intérêt récent, une recherche bibliographique sur le moteur de recherche Pubmed, utilisant les mêmes termes que ceux utilisés précédemment, a été effectuée. Au total, 755 références publiées entre février 2016 et août 2018 ont été identifiées. Après un premier tri (d'après titres et résumés, par un des coordinateurs du groupe de travail), 196 références ont été retenues comme éligibles, répondant aux critères d'inclusion utilisés précédemment (pour les études publiées jusqu'à février 2016) : 94 études humaines (hors revues de la littérature), 39 études d'expérimentation animale, 17 études *in vitro*<sup>1</sup> et 49 revues de la littérature (pouvant considérer des études humaines uniquement, des études animales uniquement ou les deux). Les études *in vitro* incluant un composé/source d'intérêt scientifique nouveau ou présentant une portée importante ont été conservées à ce stade.

---

<sup>1</sup> Trois publications incluaient à la fois une étude *in vitro* et une étude d'expérimentation animale.

Il est important de noter que cette analyse d'études post-2016 n'est pas exhaustive, ni systématique, et ne bénéficie pas de la méthode d'évaluation des risques de biais et d'intégration des lignes de preuves utilisée dans l'analyse principale. Cette nouvelle recherche bibliographique inclut par ailleurs les mêmes biais et limitations que celle de l'analyse principale.

Une description des 196 publications a été faite d'après le titre, le résumé et une lecture rapide du texte : types d'étude, composés ou sources examinés, durée d'exposition, catégorie sanitaire et localisation. Dans le cas des 94 études humaines, la lecture du texte intégral a permis d'identifier 14 études ne répondant pas à l'objectif en raison notamment de l'absence de spéciation ou répartition en sources des particules, la spécificité de la population (exposée professionnellement) ou de l'exposition (sources intérieures) et de l'absence d'analyse statistique. Les références et descriptions des 182 publications d'intérêt sont listées en Annexe 15.

### *Études chez l'Homme*

La majorité des 80 études chez l'Homme publiées entre février 2016 et août 2018 examine des événements sanitaires liés à la santé cardiovasculaire et à la santé respiratoire (36 et 28 publications, respectivement ; catégories non exclusives), suivant ainsi les tendances observées pour les études publiées entre 2013 et février 2016. D'autres catégories sanitaires ont été examinées : la santé périnatale (n=9 publications), la mortalité toutes causes (n=7), la santé neurologique (n=6), les cancers (n=6) et les troubles du métabolisme (n=2). Des catégories non identifiées auparavant ont été étudiées entre février 2016 et août 2018, mais les publications sont encore rares : l'immunologie (n=1), la reproduction (n=1), et les modifications épigénétiques (n=5).

Les composés des particules de l'air ambiant étudiés dans les publications entre février 2016 et août 2018 sont : le carbone suie et le carbone élémentaire (n=27 publications), les particules ultrafines (n=21), les particules grossières PM<sub>10-2,5</sub> (n=22), des aérosols inorganiques secondaires (n=15), le carbone organique (n=13), les métaux (n=11) et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (n=10). Les autres composés étaient étudiés dans ≤4 publications : potentiel oxydant, endotoxines et silice.

En ce qui concerne les sources, il a été identifié 18 publications examinant le trafic routier (échappements et hors échappements), 9 publications examinant la combustion de biomasse (incluant le bois) et 8 publications examinant la catégorie de source « industries ». Les autres sources étaient examinées par ≤3 publications : combustion du charbon, combustion de produits pétroliers, poussières du désert et sels et embruns marins.

La moitié des études publiées entre février 2016 et août 2018 examinait des expositions à court terme, ce qui constitue une proportion similaire à celle des études publiées entre 2013 et février 2016.

De manière similaire à ce qui a été publié entre 2013 et février 2016, les localisations géographiques les plus représentées sont : l'Amérique du Nord (n=25 publications aux États-Unis et n=3 au Canada), l'Asie (n=20 dont 13 en Chine) et l'Europe (n=17). Enfin, plusieurs publications considéraient d'autres zones géographiques : l'Amérique du Sud (n=5), le Moyen-Orient (n=3), l'Australie (n=1) et l'Afrique (n=1) – ce qui constitue une nouveauté par rapport aux études évaluées dans le présent rapport.

### *Revue de la littérature*

La majorité des revues de la littérature publiée entre février 2016 et août 2018 ne citent que des références antérieures à 2016. Il a été identifié 35 revues narratives, non systématiques, donnant un aperçu des observations faites dans la littérature, concluant de manière générale ou émettant des hypothèses mécanistiques. Seules 14 revues systématiques ont été recensées. Il est à noter que 17 revues se sont intéressées aux effets sur la santé de la pollution de l'air ambiant extérieur – sans intérêt spécifique pour des composés ou sources de particules, bien qu'elles puissent inclure des informations et études sur le sujet.

Huit revues de la littérature ont inclus toutes les catégories sanitaires sans distinction, mais généralement en lien avec des indicateurs d'exposition spécifiques : combustion de biomasse, particules ultrafines, échappements Diesel ou bioDiesel, industries et hydrocarbures aromatiques polycycliques. Seize publications ont examiné la santé cardiovasculaire, 11 ont examiné la santé respiratoire, 9 ont examiné la santé neurologique et 3 ont examiné la santé périnatale. Une revue a examiné la santé reproductive, plus particulièrement la fertilité. Les composés et sources les plus considérées dans les revues de la littérature publiées entre février 2016 et août 2018 sont les particules ultrafines (n=10), le trafic routier (n=8) et la combustion de biomasse (n=4).

## 4 Conclusions du groupe de travail

### 4.1 Préambule

Aucune position divergente n'a été exprimée pendant les travaux.

Les conclusions générales présentées ici résultent d'une mise en perspectives des conclusions de la revue REVIHAAP de l'OMS (publiée en 2013) avec les indications sanitaires obtenues sur la base des études publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016 (études humaines et études d'expérimentation animale). Les indications accumulées depuis REVIHAAP font référence aux niveaux d'indication d'effet sanitaire obtenus sur la base des études publiées depuis REVIHAAP jusqu'en février 2016. Ces indications, si elles sont modérées ou fortes, viennent confirmer l'effet sanitaire d'un composé ou d'une source lorsque REVIHAAP évoquait, en 2013, l'effet spécifique de ce composé ou de cette source ; elles sont considérées nouvelles et viennent étayer l'effet sanitaire d'un composé ou d'une source lorsque REVIHAAP n'évoquait pas d'effet spécifique. Les indications accumulées, si elles sont inadéquates ou faibles, ne permettent pas de conclure à un effet sanitaire ou ne font que suggérer cet effet ; elles sont le reflet d'une littérature émergente ne mettant pas en évidence d'associations, ou d'une littérature présentant un niveau de confiance<sup>1</sup> insuffisant pour conclure malgré des associations observées. Des indications inexistantes font référence à l'absence d'études publiées depuis REVIHAAP, sélectionnées et évaluées dans le cadre des présents travaux. Enfin, une indication d'absence d'effet sanitaire correspond à une littérature présentant un niveau de confiance élevé et ne mettant pas en évidence d'association entre un composé ou une source et une catégorie d'effets sanitaires.

Les conclusions portent spécifiquement sur les effets sanitaires des composés et sources des particules de l'air ambiant extérieur. Ces conclusions ne remettent pas en cause les preuves apportées par la littérature issue d'autres corpus sur la nocivité des substances ou sur les effets sur la santé des particules (notamment pour la silice, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les particules d'échappement des moteurs Diesel, les particules d'échappement des moteurs essence, les particules issues de sources industrielles spécifiques et les particules issues de la combustion de biomasse). Enfin, ces conclusions ne remettent pas en cause les preuves apportées par la littérature sur les effets sanitaires des PM<sub>2,5</sub> et des PM<sub>10</sub> sans spéciation chimique ou répartition en sources.

---

<sup>1</sup> Niveau de confiance du corpus défini selon l'outil de cotation proposé par l'OHAT (cf. chapitre 2.2.5.6) pour l'évaluation du poids de la preuve.

## 4.2 Conclusions par composés des particules de l'air ambiant extérieur

### *Particules ultrafines (<100 nm) et particules grossières (PM<sub>2,5-10</sub>)*

En 2013, REVIHAAP concluait à un effet sanitaire seulement suggestif pour les particules grossières et à des preuves encore limitées pour les particules ultrafines. Les indications accumulées depuis REVIHAAP sont modérées et confirment l'effet sanitaire de ces fractions sur la base de corpus larges d'études humaines, présentant un bon niveau de confiance et examinant de nombreuses catégories d'effets. Pour les particules ultrafines, les indications accumulées depuis REVIHAAP sur la base d'études d'expérimentation animale confortent ce résultat. Les niveaux d'indications sanitaires les plus élevés chez l'Homme sont obtenus pour la santé respiratoire (particules grossières), la santé cardiovasculaire (particules ultrafines), et la mortalité toutes causes (particules grossières). Enfin, les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont faibles et ne font que suggérer un effet à long terme des particules ultrafines sur la santé neurologique (développement des performances cognitives de l'enfant), en raison du corpus limité à une unique publication.

### *Matières carbonées*

En 2013, REVIHAAP concluait à des preuves suffisantes d'un effet sanitaire du carbone suie, et à des preuves croissantes pour le carbone organique. Les indications accumulées depuis REVIHAAP sont fortes et confirment l'effet sanitaire de ces composés sur la base de corpus larges d'études humaines, présentant un bon niveau de confiance et examinant de nombreuses catégories d'effets. Confortant ces résultats, les indications accumulées depuis REVIHAAP sur la base des études d'expérimentation animale sont faibles à modérées. Les niveaux d'indications sanitaires les plus élevés chez l'Homme sont obtenus pour la santé respiratoire, la santé cardiovasculaire, la mortalité toutes causes, et les hospitalisations toutes causes, tant sur le court terme que sur le long terme. Enfin, les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont faibles et suggèrent un effet à long terme du carbone suie des particules de l'air ambiant sur la santé neurologique (développement des performances cognitives de l'enfant) et sur la santé périnatale (faible poids de naissance), deux catégories sanitaires non évoquées dans REVIHAAP.

En 2013, REVIHAAP n'examinait pas les effets sanitaires des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des particules de l'air ambiant extérieur et des aérosols organiques secondaires (AOS) en tant que facteur source<sup>1</sup>. Dans le cas des AOS (facteur source), les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont inadéquates et ne permettent pas de conclure fermement à un effet sanitaire, en raison d'une littérature émergente, de taille encore réduite, ne mettant pas en évidence d'associations ; de plus, l'hétérogénéité des facteurs définis dans les publications peut rendre difficile l'interprétation et la comparaison des résultats. Dans le cas des HAP, les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont faibles et ne permettent pas de conclure fermement à un effet sanitaire, en raison du niveau de confiance insuffisant placé dans le corpus ; aussi, la grande diversité des HAP contenus dans les particules de l'air ambiant rend difficile la comparaison des résultats. Cependant, les HAP peuvent être associés au carbone suie et sont inclus dans le carbone organique mesurés dans l'air ambiant, pour lesquels les indications accumulées sont fortes. De plus, il existe une large littérature, non prise en compte dans la présente expertise, sur la nocivité de certains HAP (exposition classée cancérigène par le CIRC).

---

<sup>1</sup> Facteur (regroupement de composés corrélés) obtenu par une méthode statistique de répartition des composés en catégories, représentant souvent les sources d'émissions ; par exemple, factorisation de matrice positive ou analyse en composante principale.

### *Aérosols inorganiques secondaires*

En 2013, REVIHAAP rapportait des associations entre le sulfate et le nitrate, traceurs des aérosols inorganiques secondaires (AIS) dans l'air ambiant, et des événements néfastes pour la santé, mais ne concluait pas à un niveau de preuve en raison du manque d'indication sur le caractère direct et causal de l'association. Les indications accumulées depuis REVIHAAP sont fortes et confirment les effets sanitaires du sulfate et du nitrate d'après des corpus larges d'études humaines, présentant un bon niveau de confiance et examinant de nombreuses catégories d'effets. En appui à ce résultat, les indications accumulées depuis REVIHAAP, sur la base des études d'expérimentation animale, sont faibles concernant les effets du nitrate présent dans des échappements de moteurs Diesel et essence sur la santé cardiovasculaire – lésions d'athérosclérose et effet sur la numération de la formule sanguine (hématies/hémoglobine). Les niveaux d'indications sanitaires les plus élevés chez l'Homme sont obtenus pour la santé respiratoire, la santé cardiovasculaire, et la mortalité toutes causes. De plus, les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont modérées et suggèrent également un effet à long terme du sulfate et du nitrate des particules de l'air ambiant sur la santé périnatale (faible poids de naissance), une catégorie sanitaire non évoquée dans REVIHAAP. Bien que l'évaluation réalisée dans les présents travaux prenne en compte de nombreux critères de causalité, il ne peut être exclu que les indications sanitaires obtenues reflètent la capacité de ces composés (sulfate et nitrate) à moduler la toxicité des particules dans leur ensemble ou le potentiel effet sanitaire de leurs sources communes (combustions), plutôt que la toxicité intrinsèque de ces composés.

En 2013, REVIHAAP n'évoquait pas les effets d'autres aérosols inorganiques secondaires, tels que l'ammonium, ou des AIS en tant que facteur source. Dans le cas des AIS (facteur source), les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont faibles et ne permettent pas de conclure à un effet sanitaire, en raison d'une littérature émergente, de taille réduite, ne présentant pas un niveau de confiance suffisant ; de plus, l'hétérogénéité des facteurs définis dans les publications rend difficile la comparaison des résultats. Dans le cas de l'ammonium, les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont faibles et ne permettent pas de conclure fermement à un effet sanitaire, car le corpus ne présentait pas un niveau de confiance suffisant. Cependant, les niveaux d'ammonium sont généralement corrélés à ceux du sulfate et du nitrate, pour lesquelles les indications accumulées sont fortes.

### *Métaux de transition*

En 2013, REVIHAAP rapportait des associations entre certains métaux (nickel, zinc, vanadium ; en mélanges) et la santé. Les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP, de modérées à fortes pour ces composés, viennent étayer les effets sanitaires du nickel, du zinc, du vanadium et du fer sur la base de corpus larges d'études humaines, présentant un bon niveau de confiance et examinant de nombreuses catégories d'effets. Les niveaux d'indications sanitaires les plus élevés sont obtenus pour la santé cardiovasculaire, la santé respiratoire (nickel et vanadium uniquement), et la mortalité toutes causes (fer uniquement). Cependant, il est difficile de distinguer les effets individuels des métaux de transition en raison de la forte corrélation des concentrations mesurées, liée à leurs sources communes : l'usure des freins et des pneus (fer, zinc et cuivre) et l'industrie ou la combustion (nickel, vanadium et fer). Ainsi, les indications sanitaires obtenues pour les métaux, considérés individuellement dans la démarche d'évaluation, peuvent tout à fait témoigner de l'effet sanitaire de leurs sources communes ou des métaux en mélange.

### *Autres composés chimiques des particules de l'air ambiant*

Aucune démarche d'évaluation du poids de la preuve n'a été mise en place pour les autres composés ou éléments (métalliques, inorganiques, ou minéraux) des particules de l'air ambiant historiquement considérés comme moins souvent associés à des effets sur la santé dans les études épidémiologiques. Les études publiées depuis REVIHAAP, sélectionnées et décrites au cours des travaux, rapportent néanmoins des associations entre la santé (respiratoire et cardiovasculaire) et le calcium, le potassium, le magnésium, le manganèse, le plomb, et le chlorure. Certains de ces composés peuvent être associés à des sources (potassium : traceur de



la combustion de biomasse), à des phénomènes (calcium : phénomène d'abrasion et envol des poussières liés aux chantiers, aux gravières, et au travail ou à l'érosion des sols), ou à d'autres composés évalués individuellement.

### *Silice*

La revue REVIHAAP n'évoquait pas les effets sur la santé de la silice dans l'air ambiant extérieur. Les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont modérées et viennent étayer les effets sanitaires de la silice contenue dans les particules de l'air ambiant, notamment sur la santé respiratoire et la mortalité toutes causes, sur la base d'un corpus large d'études humaines présentant un bon niveau de confiance et examinant de nombreuses catégories d'effets. Il existe par ailleurs une large littérature, non évaluée ici, sur la nocivité de la silice cristalline (exposition classée cancérogène par le CIRC).

### *Endotoxines*

La revue REVIHAAP n'évoquait pas les effets sur la santé des endotoxines dans l'air ambiant extérieur. Les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont modérées et viennent étayer les effets sanitaires des endotoxines contenues dans les particules de l'air ambiant, notamment sur la santé cardiovasculaire, sur la base d'un corpus de petite taille mais présentant un bon niveau de confiance. Le manque de standardisation dans les protocoles de mesure et d'analyse des endotoxines ainsi que la diversité des composés auxquels elles peuvent s'attacher appellent à la prudence dans l'interprétation de ces conclusions. Cependant, il existe une large littérature, non prise en compte dans la présente expertise, examinant la nocivité de l'exposition à de fortes concentrations d'endotoxines chez des travailleurs manipulant de la matière organique, tels que les égoutiers, ouvriers des usines de tri et de traitement de déchets et les agriculteurs.

### *Potentiel oxydant<sup>1</sup>*

En 2013, REVIHAAP ne faisait qu'évoquer le stress oxydant comme mécanisme potentiel de l'effet des particules sur la santé. Les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont faibles et ne font que suggérer un effet du potentiel oxydant des particules (mesuré en condition acellulaire) sur la santé respiratoire et la santé cardiovasculaire, car la littérature est encore émergente (corpus de taille réduite) et ne présente pas un niveau de confiance suffisant pour permettre de conclure fermement. En appui à ce résultat, les indications accumulées depuis REVIHAAP sur la base des études d'expérimentation animale sont faibles concernant les effets respiratoires et cardiovasculaires (infiltration inflammatoire respiratoire et inflammation systémique) du stress oxydant induit par l'inhalation de particules de l'air ambiant chez des souris. Il est à noter que la mesure du potentiel oxydant des particules est encore récente et plusieurs méthodes de mesure non standardisées existent, chacune sensible à des molécules ou des familles d'espèces chimiques qui peuvent être différentes. Cela peut expliquer en partie les limitations de taille et de confiance dans le corpus. Il est à noter que les présentes conclusions ne discriminent pas les indications d'effets sanitaires du potentiel oxydant des particules selon les différentes méthodes de mesure utilisées dans les publications telles que le suivi de l'oxydation du dithiothréitol (DTT) ou la mesure de la déplétion en antioxydants ascorbate (AA) ou glutathion (GSH).

---

<sup>1</sup> Le potentiel oxydant des particules n'est pas un composé en soi. Il est mesuré par des tests acellulaires quantifiant la capacité intrinsèque des particules à générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO). La capacité des particules à générer des ERO est impliquée, avec d'autres voies moléculaires et cellulaires, dans l'induction de stress oxydant dans les cellules cibles pulmonaires (Crobbeddu *et al.* 2017). Le stress oxydant est un mécanisme de la toxicité des particules (Nel 2005). La capacité des particules à générer des ERO est également reliée à la composition et à la surface des particules (Borm *et al.* 2007). Le potentiel oxydant des particules est proposé depuis quelques années (Borm *et al.* 2007, Uzu *et al.* 2011) comme une « métrique » autre que la masse ou la composition chimique des particules atmosphériques pour évaluer leurs effets sanitaires.

## 4.3 Conclusions par sources des particules de l'air ambiant extérieur

### *Trafic routier*

En 2013, la revue REVIHAAP concluait à des preuves suffisantes d'effets sur la santé du carbone suie (émis majoritairement par les véhicules Diesel dans la plupart des environnements urbains) et à des associations probables avec les  $PM_{2.5}$  liées au trafic routier et avec les poussières de route (incluant la matière crustale). Les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP, de fortes à modérées selon la catégorie de source, confirment l'effet sanitaire de la source « trafic routier » dans son ensemble sur la base de corpus d'études humaines présentant un bon niveau de confiance et examinant de nombreuses catégories d'effets. Les corpus pour le carbone suie lié au trafic routier, les particules d'échappement Diesel et les particules d'échappement essence étaient néanmoins de petite taille. Confortant ces résultats, les indications accumulées depuis REVIHAAP sur la base des études d'expérimentation animale sont faibles à modérées concernant les effets respiratoires (lésions ultra structurales, fonction respiratoire, remodelage pulmonaire) et cardiovasculaires (fonction vasculaire, coagulation, lésions d'athérosclérose) des  $PM_{2.5}$  liées au trafic routier et des particules d'échappement Diesel. Les niveaux d'indications sanitaires les plus élevés chez l'Homme sont obtenus pour le carbone suie lié au trafic routier (sur la santé respiratoire, la santé cardiovasculaire, et la mortalité toutes causes) et les poussières de routes (sur la santé respiratoire), d'après des corpus larges. Les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont modérées et suggèrent un effet à long terme des  $PM_{2.5}$  issues du trafic routier sur la santé neurologique et la santé périnatale, deux catégories sanitaires non évoquées dans REVIHAAP. Les conclusions pour la catégorie de source « trafic routier » sont cohérentes avec les indications obtenues pour certains composés évalués individuellement, tels que le carbone suie, le carbone organique et certains métaux. Indépendamment du corpus d'études analysées sur les effets des particules de l'air ambiant extérieur issues du trafic routier, il existe une large littérature, non évaluée ici, sur la nocivité des effluents d'échappement des moteurs Diesel et des particules Diesel (exposition classée cancérigène par le CIRC) et des effluents d'échappement des moteurs à essence (exposition classée cancérigène probable par le CIRC).

### *Combustion de charbon et de produits pétroliers*

En 2013, REVIHAAP rapportait des preuves solides de l'effet sur la santé de la combustion de charbon, en se basant notamment sur les preuves rapportées d'un effet du sulfate ; seules des associations mitigées étaient rapportées pour la combustion de produits pétroliers. Les indications accumulées depuis REVIHAAP confirment les effets sanitaires des particules de l'air ambiant issues de ces sources d'après des corpus larges d'études humaines, présentant un bon niveau de confiance et examinant plusieurs événements sanitaires. Les indications vont de fortes pour la combustion de charbon à modérées pour la combustion de produits pétroliers. Ces conclusions sont cohérentes avec les indications sanitaires obtenues pour certains composés évalués individuellement : le sulfate (traceur de la combustion de charbon), le nickel et le vanadium (traceurs de la combustion de produits pétroliers). Par ailleurs, il existe une large littérature, non évaluée ici, sur la nocivité des émissions issues de la combustion de charbon, notamment pour la combustion domestique (cuisine et chauffage) à l'intérieur des habitations dans des pays en voie de développement (exposition classée cancérigène par le CIRC).

### *Industrie*

En 2013, REVIHAAP rapportait des associations entre la catégorie de sources « industrie » et la santé, mais ne concluait pas à un niveau de preuve en raison de l'hétérogénéité de cette catégorie, pouvant inclure une source dominante, un mélange de sources, ou diverses sources de combustion. Les indications accumulées depuis REVIHAAP, d'inadéquates à faibles selon le type d'industrie, ne permettent pas de conclure fermement à un effet sanitaire des émissions particulières de sources industrielles, en raison de corpus d'études présentant un niveau de confiance insuffisant ou rapportant des résultats peu concluants. De plus, l'hétérogénéité des

définitions de la source « industrie » dans les différentes publications évaluées rend difficile l'interprétation et la comparaison des résultats. Néanmoins, les effets sanitaires potentiels de cette catégorie de sources sont cohérents avec les indications obtenues pour la combustion de charbon et de produits pétroliers ainsi que pour certains métaux évalués individuellement (nickel et vanadium). Par ailleurs, il existe une large littérature, non évaluée ici, sur les effets néfastes pour la santé humaine de contaminations environnementales par des sites industriels (ex : OMS, 2014).

#### *Combustion de biomasse*

En 2013, REVIHAAP évoquait une association probable entre les émissions particulières de la combustion de biomasse et la santé, en se basant principalement sur des publications s'intéressant aux événements de santé durant des épisodes de feux de forêts. Les indications accumulées depuis REVIHAAP sont inadéquates et ne permettent pas de conclure à un effet sanitaire des particules issues de la combustion de biomasse dans l'air ambiant extérieur, en raison d'un corpus de taille réduite rapportant des résultats peu concluants. Le corpus évalué est restreint vraisemblablement en raison des critères de sélection des études utilisés favorisant l'inclusion des publications utilisant des méthodes statistiques de répartition des sources. Néanmoins, de nombreuses associations entre la santé et le potassium, traceur de la combustion de biomasse, ont été rapportées dans les études publiées depuis REVIHAAP. Par ailleurs, il existe une large littérature, non évaluée ici, sur la nocivité des émissions issues de la combustion de biomasse, notamment pour la combustion domestique (cuisine et chauffage) à l'intérieur des habitations dans des pays en voie de développement (exposition classée cancérigène par le CIRC).

#### *Poussières de désert*

En 2013, REVIHAAP évoquait une augmentation de la fréquence des événements sanitaires néfastes pendant des épisodes de pollution de l'air ambiant par des poussières en provenance de déserts. Les indications accumulées depuis REVIHAAP sont modérées et confirment l'effet sanitaire des poussières de désert, notamment sur la santé respiratoire de l'enfant, sur la base d'un corpus de taille réduite, mais présentant un bon niveau de confiance.

#### *Sels et embruns marins*

En 2013, REVIHAAP rapportait des associations mitigées entre les sels et embruns marins et la santé et suggérait même une absence d'effet sanitaire. Les indications accumulées depuis REVIHAAP ne permettent pas de conclure à un effet sanitaire des sels et embruns marins, ce qui soutiendrait l'indication d'absence d'effet sur la santé, sur la base d'un corpus large d'études humaines.

#### *Sites de déchets dangereux*

En 2013, REVIHAAP évoquait deux publications ne rapportant pas d'association claire entre la proximité résidentielle à des sites de stockage de déchets dangereux et la santé périnatale. Les indications accumulées depuis REVIHAAP sont inadéquates et ne permettent pas de conclure fermement à un effet sanitaire de cette catégorie de source, en raison d'un corpus composé d'une unique publication rapportant de résultats peu concluants pour de nombreux événements de santé. Le corpus évalué est réduit vraisemblablement en raison des critères de sélection des études favorisant les publications utilisant des méthodes statistiques de répartition des sources.

#### *Agriculture*

En 2013, REVIHAAP n'évoquait pas les effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur issues de l'agriculture. Les nouvelles indications accumulées depuis REVIHAAP sont inexistantes (études chez l'Homme) ou inadéquates (études d'expérimentation animale), ce qui ne permet pas de conclure à un effet sanitaire des particules issues de cette catégorie de source. Le corpus évalué est réduit vraisemblablement en raison des critères de sélection des études favorisant les publications utilisant des méthodes statistiques de répartition des sources. Par ailleurs, il existe une large littérature, non évaluée ici, examinant les effets sur la santé de l'exposition professionnelle aux pesticides.


Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail : 6 décembre 2018

---

## Annexes

---

## Annexe 1 : Lettre de saisine

<p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">2014 -SA- 0 1 5 6</p>	 <p style="font-size: 0.8em; margin: 0;">Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE</p>	<p style="font-weight: bold;">COURRIER ARRIVE</p> <p style="font-weight: bold;">01 JUL 2014</p> <p style="font-weight: bold;">DIRECTION GENERALE</p>
<p style="font-weight: bold; font-size: 0.9em;">MINISTÈRE DES AFFAIRES ET SOCIALES ET DE LA SANTÉ</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 0.8em;">Direction générale de la santé</p>	<p style="font-weight: bold; font-size: 0.9em;">MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DU DEVELOPPEMENT DURABLE ET DE L'ÉNERGIE</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 0.8em;">Direction générale de la prévention des risques Direction générale de l'énergie et du climat</p>	
<p>Paris, le <span style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">30 JUIN 2014</span></p> <p>Le Directeur général de la santé</p> <p>La Directrice générale de la prévention des risques</p> <p>Le Directeur général de l'énergie et du climat</p> <p style="text-align: center;">à</p> <p style="font-weight: bold; font-size: 0.9em;">Monsieur le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)</p> <p style="font-size: 0.8em;">27-31 avenue du Général Leclerc 94701 Maisons-Alfort cedex</p>		
<p><b>Objet :</b> Etat des connaissances sur les particules de l'air ambiant (composition chimique et émissions du trafic routier)</p> <p>Les particules de l'air ambiant représentent un enjeu majeur de santé publique. De très nombreuses publications scientifiques montrent, de par le monde, que l'exposition à court et long terme aux particules de l'air est clairement associée à des effets délétères sur la santé. Durant ces deux dernières années, différentes études, revues et classements confirment l'impact sanitaire des particules, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En 2012, les résultats du projet Aphekom<sup>1</sup> montrent que le dépassement de la valeur guide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les particules PM<sub>2,5</sub><sup>2</sup> (10 µg/m<sup>3</sup> en moyenne annuelle) se traduit chaque année dans 25 grandes villes européennes (39 millions d'habitants) par :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o 19000 décès prématurés, dont 2900 pour les 9 villes françaises concernées,</li> <li>o 31,5 milliards d'euros en dépense de santé et coûts associés.</li> </ul> </li> <li>• En juin 2012, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), instance spécialisée de l'OMS, a classé les effluents d'échappement des moteurs Diesel comme cancérogènes pour l'Homme (groupe 1) et les effluents d'échappement des moteurs essence comme possiblement cancérogènes pour l'Homme (groupe 2B). Et en octobre 2013, il a classé, la pollution de l'air extérieur dans son ensemble et les particules en suspension composant cette pollution comme agents cancérogènes pour l'Homme (groupe 1).</li> <li>• En 2013, l'OMS-Europe dans sa revue de la littérature REVIHAAP (Review of evidence on health aspects of air pollution) met notamment en avant, pour les particules :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o un lien de causalité renforcé entre l'exposition aux PM<sub>2,5</sub> et mortalité cardiovasculaire et respiratoire,</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">.../...</p>		
<p><sup>1</sup> Cf. le site Internet : <a href="http://www.aphekom.org">www.aphekom.org</a>.</p> <p><sup>2</sup> Particules PM<sub>2,5</sub> : particules en suspension de taille inférieure à 2,5 micromètres.</p>		



B) Concernant la source « trafic routier », à l'instar des travaux d'expertise de l'agence de 2009 sur les émissions de dioxyde d'azote par les motorisations Diesel, de conduire une expertise visant à :

- définir l'évolution rétrospective et prospective des émissions de particules selon le parc roulant français et des cycles se rapprochant d'usage réel en considérant différents scénarios ;
- d'identifier les impacts différenciés des technologies de dépollution sur les émissions de particules par la source « trafic ».

Ces éléments pourront être mis en regard avec les données d'émission disponibles concernant les autres sources de particules.

Pour ces deux axes, A et B, il est demandé à l'agence d'être particulièrement vigilante à la prise en compte de la formation de particules secondaires.

Enfin, il est demandé à l'Anses son avis quant à la transposition des conclusions émises en 2012 par le CIRC sur les effluents d'échappement des moteurs Diesel, aux émissions émises par les véhicules routiers à moteur Diesel circulant en France.

Nous vous remercions de bien vouloir nous indiquer, dans les meilleurs délais, les modalités de réponse à cette saisine dont le rendu final est attendu pour la fin du premier trimestre de 2016, avec un rendu intermédiaire pour la mi-2015.

Le Directeur général de la  
santé

Pr. Benoît VALLET

La Directrice générale de la  
prévention des risques

Patricia BLANC

Le Directeur général de  
l'énergie et du climat

Laurent MICHEL

## **Annexe 2 : Présentation des positions divergentes**

Aucune position divergente n'a été exprimée pendant les travaux.

### Annexe 3 : Publications d'intérêt identifiées *a priori* (n=19)

#### Liste des publications :

- Araujo, J. A., et A. E. Nel. 2009. "Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress." *Part Fibre Toxicol* 6:24. doi: 10.1186/1743-8977-6-24.
- Beelen, R., G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. H. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Marcon, E. Vartiainen, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, M. Sorensen, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, H. B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Jaensch, A. Ineichen, M. Y. Tsai, E. Schaffner, N. M. Probst-Hensch, C. Schindler, M. S. Ragettli, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, P. Vineis, et B. Brunekreef. 2015. "Natural-cause mortality and long-term exposure to particle components: an analysis of 19 European cohorts within the multi-center ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 123 (6):525-33. doi: 10.1289/ehp.1408095.
- Beelen, R., O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, A. S. Havulinna, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, W. Nystad, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, N. Kunzli, C. Schindler, T. Schikowski, M. Adam, H. Phuleria, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et G. Hoek. 2014. "Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project." *Lancet* 383 (9919):785-95. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3.
- Campen, M. J., A. Lund, et M. Rosenfeld. 2012. "Mechanisms linking traffic-related air pollution and atherosclerosis." *Curr Opin Pulm Med* 18 (2):155-160. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834f210a.
- Cassee, F. R., M. E. Heroux, M. E. Gerlofs-Nijland, et F. J. Kelly. 2013. "Particulate matter beyond mass: recent health evidence on the role of fractions, chemical constituents and sources of emission." *Inhal Toxicol* 25 (14):802-12. doi: 10.3109/08958378.2013.850127.
- Godleski, J. J., A. C. Rohr, B. A. Coull, C. M. Kang, E. A. Diaz, et P. Koutrakis. 2011. "Toxicological evaluation of realistic emission source aerosols (TERESA): Summary and conclusions." *Inhal Toxicol* 23 (SUPPL. 2):95-103. doi: 10.3109/08958378.2011.604687.
- HEI Review Panel on Ultrafine Particles. 2013. "Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. HEI Perspectives 3. ." Boston, MA, USA: Health Effects Institute (HEI).
- Huang, S. K., Q. Zhang, Z. Qiu, et K. F. Chung. 2015. "Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases." *J Thorac Dis* 7 (1):23-33. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.13.

- Kelly, Frank. 2013. "The influence of size, source and chemical composition on the health effects of particulate matter." *BULLETIN ÉPIDÉMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE N/A* (1-2):9-11.
- Lippmann, M., L. C. Chen, T. Gordon, K. Ito, et G. D. Thurston. 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.
- Lodovici, M., et E. Bigagli. 2011. "Oxidative stress and air pollution exposure." *J Toxicol* 2011:487074. doi: 10.1155/2011/487074.
- Meng, Q., J. Richmond-Bryant, S. E. Lu, B. Buckley, W. J. Welsh, E. A. Whitsel, A. Hanna, K. B. Yeatts, J. Warren, A. H. Herring, et A. Xiu. 2013. "Cardiovascular outcomes and the physical and chemical properties of metal ions found in particulate matter air pollution: A QICAR study." *Environ Health Perspect* 121 (5):558-564. doi: 10.1289/ehp.1205793.
- Mills, N. L., K. Donaldson, P. W. Hadoke, N. A. Boon, W. MacNee, F. R. Cassee, T. Sandstrom, A. Blomberg, et D. E. Newby. 2009. "Adverse cardiovascular effects of air pollution." *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 6 (1):36-44. doi: 10.1038/ncpcardio1399.
- OMS Europe. 2013. "Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project." : Organisation mondiale de la santé, Bonn Bureau régional de l'Europe. 1-309.
- Patil, R. R., S. K. Chetlapally, et M. Bagavandas. 2014. "Global review of studies on traffic police with special focus on environmental health effects." *Int J Occup Med Environ Health* 27 (4):523-35. doi: 10.2478/s13382-014-0285-5.
- Stanek, L. W., J. D. Sacks, S. J. Dutton, et M. Ross. 2010. "A review of the current state of science for health effects of particulate matter." *EM: Air and Waste Management Association's Magazine for Environmental Managers* (SEPTEMBER):12-19.
- US EPA. 2009. "Integrated science assessment (ISA) for particulate matter." Washington, DC: United States, Environmental Protection Agency (EPA).
- Viera, Loida, Karin Chen, Andre Nel, et Maria Garcia Lloret. 2009. "The impact of air pollutants as an adjuvant for allergic sensitization and asthma." *Curr Allergy Asthma Rep* 9 (4):327-333. doi: 10.1007/s11882-009-0046-x.
- Wang, M., R. Beelen, M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, G. Weinmayr, P. Vineis, W. W. Xun, K. Dimakopoulou, E. Samoli, T. Laatikainen, T. Lanki, A. W. Turunen, B. Oftedal, P. Schwarze, G. Aamodt, J. Penell, U. De Faire, M. Korek, K. Leander, G. Pershagen, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, B. Bueno-de-Mesquita, M. Eeftens, M. L. Bots, K. Meliefste, U. Kramer, J. Heinrich, D. Sugiri, T. Key, K. de Hoogh, K. Wolf, A. Peters, J. Cyrys, A. Jaensch, H. Concin, G. Nagel, M. Y. Tsai, H. Phuleria, A. Ineichen, N. Kunzli, N. Probst-Hensch, E. Schaffner, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declerq, F. Ricceri, C. Sacerdote, A. Marcon, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, B. Brunekreef, K. Katsouyanni, et G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to elemental constituents of particulate matter and cardiovascular mortality in 19 European cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Environ Int* 66:97-106. doi: 10.1016/j.envint.2014.01.026.

## Mots clés des auteurs et indexation Pubmed :

Publication	Mots-clés des auteurs (anglais)	Indexation Pubmed (anglais)
Beelen <i>et al.</i> (2014a)	-	<p><u>Publication Types</u>: Meta-Analysis; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-US Govt</p> <p><u>MeSH Terms</u>: Adolescent; Adult; Aged; Air Pollutants/analysis; Air Pollutants/toxicity*; Air Pollution/adverse effects*; Air Pollution/analysis; Cause of Death; Child; Child; Preschool; Cohort Studies; Environmental Exposure/adverse effects*; Environmental; Exposure/ analysis; Europe/ epidemiology; Female; Humans; Infant; Male; Middle Aged; Multicenter Studies as Topic; Particulate Matter/ analysis; Particulate Matter/ toxicity*; Young Adult</p> <p><u>Substances</u>: Air Pollutants; Particulate Matter</p> <p><u>Grant Support</u>: AG-08724/AG/NIA NIH HHS/United States; U01-066134/PHS HHS/United States</p>
Cassee <i>et al.</i> (2013)	Air pollution; Adverse effects; Particulate matter; Toxicology	<p><u>Publication Types</u>: Research Support, Non-US Govt</p> <p><u>ReviewMeSH Terms</u>: Air Pollutants/*toxicity; Animals; Biomass; Dust; Humans; Industry; Metals/*toxicity; Particulate Matter/*toxicity; Power Plants; Vehicle Emissions</p>
HEI Review Panel on Ultrafine Particles (2013)	Ultrafine particles; Health	-
Kelly (2013)	Particulate matter; Differential toxicity; Source-related mixtures; Chemical components	-
Lippmann <i>et al.</i> (2013)	-	<p><u>Publication Types</u>: Research Support, US Govt, Non-P.H.S.</p> <p><u>MeSH Terms</u>: Air Pollutants/*analysis/*toxicity; Air Pollution/*adverse effects; Animals; Causality; Child; Environmental Exposure/ *statistics &amp; numerical data; Humans; Mice; Particulate Matter/*toxicity; Public Health/*standards; Respiratory Tract Diseases/ *epidemiology/etiology; Survival Rate; Time Factors; United States/ epidemiology</p>
OMS Europe (2013)	Air pollutants; Air pollution; Adverse effects; Environment & public health; Evidence based practice; Guidelines; Health policy	-

---

Wang <i>et al.</i> (2014)	Cardiovascular mortality; Constituents; ESCAPE; Long-term exposure; Particulate matter; TRANSPHORM	<u>Publication Types</u> : Meta-Analysis <u>MeSH Terms</u> : Adult; Aged; Cardiovascular Diseases/*mortality; Cohort Studies; *Environmental Exposure; Europe; Female; Humans; Male; Middle Aged; Particulate Matter/ *chemistry/ toxicity; Proportional Hazards Models; Cardiovascular mortality; Constituents; ESCAPE; Long-term exposure; Particulate matter; TRANSPHORM <u>Substances</u> : Particulate Matter
------------------------------	--	--

---

*Abréviations : ESCAPE : European Study of Cohorts for Air Pollution Effects ; TRANSPHORM : Transport related Air Pollution and Health impacts – Integrated Methodologies for Assessing Particulate Matter.*



## Annexe 4 : Equation de recherche et résultats des requêtes bibliographiques dans Pubmed et Scopus

Les requêtes dans Pubmed et Scopus ont été réalisées une première fois entre le 24 septembre et le 20 octobre 2015 (cf. chapitre 2.2.2.2) et une seconde fois le 5 février 2016 avec une année plancher de publication fixée au 1<sup>er</sup> janvier 2013 en vue de sélectionner ensuite les revues et études d'intérêt publiées après la revue REVIHAAP (Tableau 74).

### PubMed

Les termes MeSH « particulate matter » et « air pollutants » ont retourné plus de 40 000 résultats chacun (n=91 147 au total) (cf. Tableau 72). Il y a 10% de redondance dans les résultats avec ces deux termes MeSH, autrement dit seuls 10% des résultats ont été indexés à la fois avec *particulate matter*[MeSH] et avec *air pollutants*[MeSH] (n=9 112).

Les *subheadings* ont permis de réduire le nombre de résultats à 35% (n=32 251), voire 33% (n=30 122) si on se limite aux *subheadings* « adverse effects » et « toxicity ». Se restreindre à ces deux *subheadings* n'apporte donc pas de gain significatif.

Le croisement avec les concepts de « composition » et de « sources d'émission » aboutit à 4 706 références disponibles (cf. Tableau 72, requête PubMed 1), soit 15% des résultats par rapport au seul concept de particules associé aux *subheadings*. Si on restreint la recherche aux revues publiées après 2000, 570 références sont disponibles.

De la même manière, le croisement avec les concepts de « granulométrie » aboutit à 4 410 références disponibles (cf. Tableau 72, requête PubMed 3), soit 14% des résultats par rapport au seul concept de particules associé aux *subheadings*. Si on restreint la recherche aux revues publiées après 2000, 424 références sont disponibles. Une requête complémentaire (cf. Tableau 72, requête PubMed 5) a été réalisée afin de ne pas omettre de l'analyse bibliographique les études contenant le terme « particle » et qui ne seraient pas indexées avec les termes MeSH « particulate matter » ou « air pollutants ».

Afin de ne pas omettre non plus les études récemment mises en ligne sur PubMed/Medline mais non encore indexées en terme MeSH, des requêtes similaires ont été réalisées en terme *Text Word* ou par mots clés dans le titre et le résumé (cf. Tableau 72, requêtes PubMed 7 à 12).

Les références disponibles à partir des requêtes PubMed 1, 3, 5, 7, 9 et 11 sont regroupées et incluses dans le « pool total d'études ».

Les références disponibles à partir des requêtes Pubmed 2, 4, 6, 8, 10 et 12 sont regroupées et incluses dans le « pool de revues de la littérature disponibles depuis 2000 ».

Tableau 72 : Requêtes et nombres de références obtenues sous Pubmed

Identification de la requête	Type d'étude (tous types ou revues de la littérature)	Requête sur Pubmed entre le 24/09/15 et le 20/10/15	N
-	Tous types	particulate matter[MeSH]	<b>44 352</b>
-	Tous types	particulate matter/adverse effects[MeSH]	<b>14 642</b>
-	Tous types	particulate matter/poisoning[MeSH]	<b>44</b>
-	Tous types	particulate matter/prevention and control[MeSH]	<b>2 758</b>
-	Tous types	particulate matter/toxicity[MeSH]	<b>1 842</b>
-	Tous types	air pollutants[MeSH]	<b>46 795</b>
-	Tous types	air pollutants/adverse effects [MeSH]	<b>17 983</b>
-	Tous types	air pollutants/poisoning[MeSH]	<b>855</b>
-	Tous types	air pollutants/toxicity[MeSH]	<b>7 497</b>
-	Tous types	particulate matter[MeSH] OR air pollutants[MeSH]	<b>82 034</b>
-	Tous types	particulate matter/adverse effects[MeSH] OR particulate matter/poisoning[MeSH] OR particulate matter/prevention and control[MeSH] OR particulate matter/toxicity[MeSH] OR air pollutants/adverse effects[MeSH] OR air pollutants/poisoning[MeSH] OR air pollutants/toxicity[MeSH]	<b>32 251</b>
-	Tous types	particulate matter/adverse effects[MeSH] OR particulate matter/toxicity[MeSH] OR air pollutants/adverse effects[MeSH] OR air pollutants/toxicity[MeSH]	<b>30 122</b>
<b>Pubmed 1</b>	Tous types	(particulate matter/adverse effects[MeSH] OR particulate matter/poisoning[MeSH] OR particulate matter/prevention and control[MeSH] OR particulate matter/toxicity[MeSH] OR air pollutants/adverse effects[MeSH] OR air pollutants/poisoning[MeSH] OR air pollutants/toxicity[MeSH]) AND (composition[Title/Abstract] OR component*[Title/Abstract] OR constituent*[Title/Abstract] OR source*[Title/Abstract] OR origin[Title/Abstract] OR emission[Title/Abstract])	<b>4 706</b>
<b>Pubmed 2</b>	Revue de la littérature	(particulate matter/adverse effects[MeSH] OR particulate matter/poisoning[MeSH] OR particulate matter/prevention and control[MeSH] OR particulate matter/toxicity[MeSH] OR air pollutants/adverse effects[MeSH] OR air pollutants/poisoning[MeSH] OR air pollutants/toxicity[MeSH]) AND (composition[Title/Abstract] OR component*[Title/Abstract] OR constituent*[Title/Abstract] OR source*[Title/Abstract] OR origin[Title/Abstract] OR emission[Title/Abstract]) AND Review[ptyp] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])	<b>570</b>
<b>Pubmed 3</b>	Tous types	("particulate matter/adverse effects"[Mesh Terms] OR "particulate matter/poisoning"[Mesh Terms] OR "particulate matter/prevention and control"[Mesh Terms] OR "particulate matter/toxicity"[Mesh Terms] OR "air pollutants/adverse effects"[Mesh Terms] OR "air pollutants/poisoning"[Mesh Terms] OR "air pollutants/toxicity"[Mesh Terms]) AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR "granulometry"[Title/Abstract] OR "number*[Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract])	<b>4 410</b>

Identification de la requête	Type d'étude (tous types ou revues de la littérature)	Requête sur Pubmed entre le 24/09/15 et le 20/10/15	N
<b>Pubmed 4</b>	Revues de la littérature	("particulate matter/adverse effects"[Mesh Terms] OR "particulate matter/poisoning"[Mesh Terms] OR "particulate matter/prevention and control"[Mesh Terms] OR "particulate matter/toxicity"[Mesh Terms] OR "air pollutants/adverse effects"[Mesh Terms] OR "air pollutants/poisoning"[Mesh Terms] OR "air pollutants/toxicity"[Mesh Terms]) AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR "granulometry"[Title/Abstract] OR "number*" [Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract]) AND Review[ptyp] AND ("2000/01/01"[PDAT]: "3000/12/31"[PDAT])	<b>424</b>
<b>Pubmed 5</b>	Tous types	"particle"[Title/Abstract] AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR ("granulometry"[Title/Abstract] OR "number*" [Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract])) AND ("health"[MeSH] OR "epidemiology"[MeSH] OR "toxicology"[MeSH] OR "biochemistry"[MeSH]) NOT ("particulate matter"[MeSH]) NOT ("air pollutants"[MeSH])	<b>406</b>
<b>Pubmed 6</b>	Revues de la littérature	"particle"[Title/Abstract] AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR ("granulometry"[Title/Abstract] OR "number*" [Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract])) AND ("health"[MeSH] OR "epidemiology"[MeSH] OR "toxicology"[MeSH] OR "biochemistry"[MeSH]) NOT ("particulate matter"[MeSH]) NOT ("air pollutants"[MeSH]) AND Review[ptyp] AND ("2000/01/01"[PDAT]: "3000/12/31"[PDAT])	<b>32</b>
<b>Pubmed 7</b>	Tous types	(((((((("particulate matter"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND ("prevention and control"[Text Word]))) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word]) AND (composition[Title/Abstract] OR component*[Title/Abstract] OR constituent*[Title/Abstract] OR source*[Title/Abstract] OR origin[Title/Abstract] OR emission[Title/Abstract]) AND ("2014/01/01"[PDAT]: "2016/12/31"[PDAT])	<b>347</b>
<b>Pubmed 8</b>	Revues de la littérature	(((((((("particulate matter"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND ("prevention and control"[Text Word]))) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word]) AND (composition[Title/Abstract] OR component*[Title/Abstract] OR constituent*[Title/Abstract] OR source*[Title/Abstract] OR origin[Title/Abstract] OR emission[Title/Abstract]) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]) AND Review[ptyp]	<b>37</b>

Identification de la requête	Type d'étude (tous types ou revues de la littérature)	Requête sur Pubmed entre le 24/09/15 et le 20/10/15	N
<b>Pubmed 9</b>	Tous types	((((((((("particulate matter"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND ("prevention and control"[Text Word]))) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word]) AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR "granulometry"[Title/Abstract] OR "number*"[Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract]) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]))	<b>1831</b>
<b>Pubmed 10</b>	Revues de la littérature	((((((((("particulate matter"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND ("prevention and control"[Text Word]))) OR (("particulate matter"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR (("air pollutants"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word]) AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR "granulometry"[Title/Abstract] OR "number*"[Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract]) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])) AND Review[ptyp]	<b>216</b>
<b>Pubmed 11</b>	Tous types	((((((((("particulate matter") AND "source")) OR (("particulate matter") AND "emission")) OR (("particulate matter") AND "origin")) OR (("particulate matter") AND "constituents")) OR (("particulate matter") AND "constituent")) OR (("particulate matter") AND "composition")) OR (("particulate matter") AND "component")) OR (("particulate matter") AND "components") AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT]))	<b>1243</b>
<b>Pubmed 12</b>	Revues de la littérature	((((((((("particulate matter") AND "source")) OR (("particulate matter") AND "emission")) OR (("particulate matter") AND "origin")) OR (("particulate matter") AND "constituents")) OR (("particulate matter") AND "constituent")) OR (("particulate matter") AND "composition")) OR (("particulate matter") AND "component")) OR (("particulate matter") AND "components") AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])) AND Review[ptyp]	<b>59</b>

## Scopus

Les termes « particulate matter » et « air polluant » ont retourné plus de 135 400 résultats à eux deux. Il y a 7% de redondance dans les résultats avec ces deux termes, autrement dit seuls 7% des résultats ont été indexés à la fois avec « particulate matter » et « air polluant » (n=10 138).

Le croisement avec le concept « effets sur la santé » permet de diminuer le nombre de références disponibles de 125 295 à 15 995.

Le croisement avec les concepts de « composition » et de « sources d'émission », a permis de réduire le nombre de références disponibles à 5 753 (cf. Tableau 73, requête Scopus 1), soit 34% des publications issues de la précédente requête associant particules et le concept « effets sur la santé ». Si on restreint la recherche aux revues publiées après 2000, 515 références sont disponibles.

De la même manière, le croisement avec les concepts de « granulométrie » donne un nombre de références disponibles de 3 486 (cf. Tableau 73, requête Scopus 3), soit 22% des publications issues de la précédente requête associant particules et « effets sur la santé ». Si on restreint la recherche aux revues publiées après 2000, 285 références sont disponibles. Une requête complémentaire (cf. Tableau 73, requête Scopus 5) a été réalisée afin de ne pas omettre de l'analyse bibliographique ultérieure les études contenant le terme « particule » et qui ne seraient pas indexées avec les termes « particulate matter » ou « air polluant ».

Les références disponibles à partir des requêtes Scopus 1, 3 et 5 sont regroupées et incluses dans le « pool total d'études ».

Les références disponibles à partir des requêtes Scopus 2, 4 et 6 sont regroupées et incluses dans le « pool de revues de la littérature disponibles depuis 2000 ».

La recherche par termes par mots dans le texte, afin de couvrir les études récemment mises en ligne sur Scopus mais pas encore indexées, n'a pas été jugée nécessaire compte tenu des requêtes en terme *Text Word* déjà effectuées sous Pubmed.

Tableau 73 : Requêtes et nombres de références obtenues sous Scopus

Identification de la requête	Type d'étude (tous types ou revues de la littérature)	Requête sur Scopus entre le 24/09/15 et le 20/10/15	N
-	Tous types	INDEXTERMS("particulate matter")	<b>80 709</b>
-	Tous types	INDEXTERMS("particulate matter" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry)	<b>7 576</b>
-	Tous types	INDEXTERMS("air pollutant")	<b>54 724</b>
-	Tous types	INDEXTERMS("air pollutant" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry)	<b>11 408</b>
-	Tous types	INDEXTERMS("particulate matter" OR "air pollutant")	<b>125 295</b>
-	Tous types	INDEXTERMS("particulate matter" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) OR INDEXTERMS("air pollutant" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry)	<b>15 995</b>
Scopus 1	Tous types	INDEXTERMS("particulate matter" OR "air pollutant" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND TITLE-ABS(composition OR component* OR constituent* OR source* OR origin OR emission)	<b>5 753</b>
Scopus 2	Revue de la littérature	INDEXTERMS("particulate matter" OR "air pollutant" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND TITLE-ABS (composition OR component* OR constituent* OR source* OR origin OR emission) AND (PUBYEAR > 1999) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "re"))	<b>515</b>
Scopus 3	Tous types	INDEXTERMS("particulate matter" OR "air pollutant" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND TITLE-ABS(ultrafine OR coarse OR granulometry OR number* OR size)	<b>3 486</b>
Scopus 4	Revue de la littérature	INDEXTERMS("particulate matter" OR "air pollutant" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND TITLE-ABS(ultrafine OR coarse OR granulometry OR number* OR size) AND PUBYEAR > 1999 AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "re"))	<b>285</b>
Scopus 5	Tous types	TITLE-ABS("particle" AND "ultrafine" OR "coarse" OR "granulometry" OR "number*" OR "size") AND INDEXTERMS(health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND NOT INDEXTERMS("particulate matter") AND NOT INDEXTERMS("air pollutant")	<b>3 723</b>
Scopus 6	Revue de la littérature	TITLE-ABS("particle" AND "ultrafine" OR "coarse" OR "granulometry" OR "number*" OR "size") AND INDEXTERMS(health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND NOT INDEXTERMS("particulate matter") AND NOT INDEXTERMS("air pollutant") AND PUBYEAR >1999 AND LIMIT TO(DOCTYPE, "re")	<b>259</b>



Mise à jour des requêtes sur Pubmed et Scopus avec restriction à l'année 2013 comme année plancher de publication

Les requêtes utilisées pour constituer le « pool total d'études » ont été relancées le 5 février 2016 avec une année plancher de publication fixée au 1<sup>er</sup> janvier 2013 en vue de sélectionner les revues et études d'intérêt publiées après la revue REVIHAAP de l'OMS (Tableau 74).

**Tableau 74 : Requêtes, nombres de références obtenues sous Pubmed et Scopus avec la mise à jour de la requête bibliographique (publication après le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et jusque février 2016) et sélection des revues d'intérêt**

Identification de la requête	Type d'étude (tous types ou revues de la littérature)	Requête sur Pubmed et Scopus (le 05 février 16)	N
Pubmed 1	Tous types	(particulate matter/adverse effects[MeSH] OR particulate matter/poisoning[MeSH] OR particulate matter/prevention and control[MeSH] OR particulate matter/toxicity[MeSH] OR air pollutants/adverse effects[MeSH] OR air pollutants/poisoning[MeSH] OR air pollutants/toxicity[MeSH]) AND (composition[Title/Abstract] OR component*[Title/Abstract] OR constituent*[Title/Abstract] OR source*[Title/Abstract] OR origin[Title/Abstract] OR emission[Title/Abstract]) ("2013/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])	787
Pubmed 3	Tous types	("particulate matter/adverse effects"[Mesh Terms] OR "particulate matter/poisoning"[Mesh Terms] OR "particulate matter/prevention and control"[Mesh Terms] OR "particulate matter/toxicity"[Mesh Terms] OR "air pollutants/adverse effects"[Mesh Terms] OR "air pollutants/poisoning"[Mesh Terms] OR "air pollutants/toxicity"[Mesh Terms]) AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR "granulometry"[Title/Abstract] OR "number*" [Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract]) ("2013/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])	681
Pubmed 5	Tous types	"particle"[Title/Abstract] AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR ("granulometry"[Title/Abstract] OR "number*" [Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract])) AND ("health"[MeSH] OR "epidemiology"[MeSH] OR "toxicology"[MeSH] OR "biochemistry"[MeSH]) NOT ("particulate matter"[MeSH] NOT ("air pollutants"[MeSH]) ("2013/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])	44
Pubmed 7	Tous types	(((((("particulate matter"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR ((("particulate matter"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR ((("particulate matter"[Text Word]) AND ("prevention and control"[Text Word])))) OR ((("particulate matter"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word])) OR ((("air pollutants"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR ((("air pollutants"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR ((("air pollutants"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word]) AND (composition[Title/Abstract] OR component*[Title/Abstract] OR constituent*[Title/Abstract] OR source*[Title/Abstract] OR origin[Title/Abstract] OR emission[Title/Abstract]) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])	427
Pubmed 9	Tous types	(((((("particulate matter"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR ((("particulate matter"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR ((("particulate matter"[Text Word]) AND ("prevention and control"[Text Word])))) OR ((("particulate matter"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word])) OR ((("air pollutants"[Text Word]) AND "adverse effect"[Text Word])) OR ((("air pollutants"[Text Word]) AND "poisoning"[Text Word])) OR ((("air pollutants"[Text Word]) AND "toxicity"[Text Word]) AND ("ultrafine"[Title/Abstract] OR "coarse"[Title/Abstract] OR "granulometry"[Title/Abstract] OR "number*" [Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract]) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "2016/12/31"[PDAT])	292

<b>Pubmed 11</b>	Tous types	((((((((("particulate matter") AND "source")) OR (("particulate matter") AND "emission")) OR (("particulate matter") AND "origin")) OR (("particulate matter") AND "constituents")) OR (("particulate matter") AND "constituent")) OR (("particulate matter") AND "composition")) OR (("particulate matter") AND "component")) OR (("particulate matter") AND "components") AND ("2014/01/01"[PDAT]: "2016/12/31"[PDAT])	<b>1308</b>
<b>Scopus 1</b>	Tous types	INDEXTERMS("particulate matter" OR "air pollutant" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND TITLE-ABS(composition OR component* OR constituent* OR source* OR origin OR emission) AND (PUBYEAR >2012)	<b>1367</b>
<b>Scopus 3</b>	Tous types	INDEXTERMS("particulate matter" OR "air pollutant" AND health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND TITLE-ABS(ultrafine OR coarse OR granulometry OR number* OR size) AND (PUBYEAR >2012)	<b>757</b>
<b>Scopus 5</b>	Tous types sauf revues de la littérature	TITLE-ABS("particle" AND "ultrafine" OR "coarse" OR "granulometry" OR "number*" OR "size") AND INDEXTERMS(health OR epidemiology OR toxicology OR biochemistry) AND NOT INDEXTERMS("particulate matter") AND NOT INDEXTERMS("air pollutant") AND (PUBYEAR >2012) AND (EXCLUDE(DOCTYPE, "re"))	<b>928</b>

## Annexe 5 : Publications d'intérêt identifiées *a posteriori*

- Adam, M., T. Schikowski, A. E. Carsin, Y. Cai, B. Jacquemin, M. Sanchez, A. Vierkotter, A. Marcon, D. Keidel, D. Sugiri, Z. Al Kanani, R. Nadif, V. Siroux, R. Hardy, D. Kuh, T. Rochat, P. O. Bridevaux, M. Eeftens, M. Y. Tsai, S. Villani, H. C. Phuleria, M. Birk, J. Cyrys, M. Cirach, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Forsberg, K. de Hoogh, C. Declerq, R. Bono, P. Piccioni, U. Quass, J. Heinrich, D. Jarvis, I. Pin, R. Beelen, G. Hoek, B. Brunekreef, C. Schindler, J. Sunyer, U. Kramer, F. Kauffmann, A. L. Hansell, N. Kunzli, et N. Probst-Hensch. 2015. "Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis." *Eur Respir J* 45 (1):38-50. doi: 10.1183/09031936.00130014.
- Aguilera, I., J. Dratva, S. Caviezel, L. Burdet, E. de Groot, R. E. Ducret-Stich, M. Eeftens, D. Keidel, R. Meier, L. Perez, T. Rothe, E. Schaffner, A. Schmit-Trucksass, M. Y. Tsai, C. Schindler, N. Kunzli, et N. Probst-Hensch. 2016. "Particulate Matter and Subclinical Atherosclerosis: Associations between Different Particle Sizes and Sources with Carotid Intima-Media Thickness in the SAPALDIA Study." *Environ Health Perspect* 124 (11):1700-1706. doi: 10.1289/EHP161.
- Allen, J. L., X. Liu, D. Weston, L. Prince, G. Oberdorster, J. N. Finkelstein, C. J. Johnston, et D. A. Cory-Slechta. 2014. "Developmental exposure to concentrated ambient ultrafine particulate matter air pollution in mice results in persistent and sex-dependent behavioral neurotoxicity and glial activation." *Toxicol Sci* 140 (1):160-78. doi: 10.1093/toxsci/kfu059.
- Atkinson, R. W., A. Analitis, E. Samoli, G. W. Fuller, D. C. Green, I. S. Mudway, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016. "Short-term exposure to traffic-related air pollution and daily mortality in London, UK." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 26 (2):125-32. doi: 10.1038/jes.2015.65.
- Atkinson, R. W., I. M. Carey, A. J. Kent, T. P. van Staa, H. R. Anderson, et D. G. Cook. 2013. "Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases." *Epidemiology* 24 (1):44-53. doi: 10.1097/EDE.0b013e318276ccb8.
- Atkinson, R. W., I. M. Carey, A. J. Kent, T. P. van Staa, H. R. Anderson, et D. G. Cook. 2015. "Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort." *Occup Environ Med* 72 (1):42-8. doi: 10.1136/oemed-2014-102266.
- Balakrishnan, Kalpana, Santu Ghosh, Bhaswati Ganguli, Sankar Sambandam, Nigel Bruce, Douglas F. Barnes, et Kirk R. Smith. 2013. "State and national household concentrations of PM<sub>2.5</sub> from solid cookfuel use: results from measurements and modeling in India for estimation of the global burden of disease." *Environ Health* 12 (1):77. doi: 10.1186/1476-069x-12-77.
- Basagana, X., M. Esnaola, I. Rivas, F. Amato, M. Alvarez-Pedrerol, J. Forns, M. Lopez-Vicente, J. Pujol, M. Nieuwenhuijsen, X. Querol, et J. Sunyer. 2016. "Neurodevelopmental Deceleration by Urban Fine Particles from Different Emission Sources: A Longitudinal Observational Study." *Environ Health Perspect* 124 (10):1630-1636. doi: 10.1289/EHP209.
- Beelen, R., O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, A. S. Havulinna, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, W. Nystad, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, N. Kunzli, C. Schindler, T. Schikowski, M. Adam, H. Phuleria,

- A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et G. Hoek. 2014. "Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project." *Lancet* 383 (9919):785-95. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3.
- Beelen, R., M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, B. Brunekreef, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, A. Oudin, B. Forsberg, D. Olsson, V. Salomaa, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, G. Aamodt, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, A. Pyko, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Eeftens, M. Bots, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, J. Cyrys, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, J. Dratva, R. Ducret-Stich, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, M. Stempfelet, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, A. Marcon, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, P. Vineis, et G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts." *Epidemiology* 25 (3):368-78. doi: 10.1097/EDE.000000000000076.
- Cadelis, G., R. Tourres, et J. Molinie. 2014. "Short-term effects of the particulate pollutants contained in Saharan dust on the visits of children to the emergency department due to asthmatic conditions in Guadeloupe (French Archipelago of the Caribbean)." *PLoS One* 9 (3):e91136. doi: 10.1371/journal.pone.0091136.
- Calderón-Garcidueñas, L., Janet V. Cross, M. Franco-Lira, M. Aragón-Flores, M. Kavanaugh, R. Torres-Jardón, C.-K. Chao, C. Thompson, J. Chang, H. Zhu, et A. D'Angiulli. 2013. "Brain immune interactions and air pollution: macrophage inhibitory factor (MIF), prion cellular protein (PrP(C)), Interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra), and interleukin-2 (IL-2) in cerebrospinal fluid and MIF in serum differentiate urban children exposed to severe vs. low air pollution." *Front Neurosci* 7:183. doi: 10.3389/fnins.2013.00183.
- Canova, C., C. Minelli, C. Dunster, F. Kelly, P. L. Shah, C. Caneja, M. K. Tumilty, et P. Burney. 2014. "PM10 oxidative properties and asthma and COPD." *Epidemiology* 25 (3):467-8. doi: 10.1097/EDE.0000000000000084.
- Cesaroni, G., F. Forastiere, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, U. de Faire, R. Erbel, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, R. Hampel, M. Heier, F. Hennig, A. Hilding, B. Hoffmann, D. Houthuijs, K. H. Jockel, M. Korek, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, E. Migliore, C. G. Ostenson, K. Overvad, N. L. Pedersen, J. P. J, J. Penell, G. Pershagen, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, V. Salomaa, W. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, G. Weinmayr, K. Wolf, K. de Hoogh, G. Hoek, B. Brunekreef, et A. Peters. 2014. "Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project." *Bmj* 348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
- Chen, X., Y. Sun, Q. Zhao, X. Song, W. Huang, Y. Han, J. Shang, T. Zhu, A. Wu, et S. Luan. 2016. "Design and characterization of human exposure to generated sulfate and soot particles in a pilot chamber study." *J Air Waste Manag Assoc* 66 (4):366-76. doi: 10.1080/10962247.2015.1136712.
- Cowell, W. J., D. C. Bellinger, B. A. Coull, C. Gennings, R. O. Wright, et R. J. Wright. 2015. "Associations between Prenatal Exposure to Black Carbon and Memory Domains in Urban Children: Modification by Sex and Prenatal Stress." *PLoS One* 10 (11):e0142492. doi: 10.1371/journal.pone.0142492.

- Dai, L., M. A. Bind, P. Koutrakis, B. A. Coull, D. Sparrow, P. S. Vokonas, et J. D. Schwartz. 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. doi: 10.1038/jes.2015.83
- Davis, D. A., G. Akopian, J. P. Walsh, C. Sioutas, T. E. Morgan, et C. E. Finch. 2013. "Urban air pollutants reduce synaptic function of CA1 neurons via an NMDA/NO pathway in vitro." *J Neurochem* 127 (4):509-19. doi: 10.1111/jnc.12395.
- Davis, D. A., M. Bortolato, S. C. Godar, T. K. Sander, N. Iwata, P. Pakbin, J. C. Shih, K. Berhane, R. McConnell, C. Sioutas, C. E. Finch, et T. E. Morgan. 2013. "Prenatal exposure to urban air nanoparticles in mice causes altered neuronal differentiation and depression-like responses." *PLoS One* 8 (5):e64128. doi: 10.1371/journal.pone.0064128
- de Hoogh, K., M. Korek, D. Vienneau, M. Keuken, J. Kukkonen, M. J. Nieuwenhuijsen, C. Badaloni, R. Beelen, A. Bolignano, G. Cesaroni, M. C. Pradas, J. Cyrus, J. Douros, M. Eeftens, F. Forastiere, B. Forsberg, K. Fuks, U. Gehring, A. Gryparis, J. Gulliver, A. L. Hansell, B. Hoffmann, C. Johansson, S. Jonkers, L. Kangas, K. Katsouyanni, N. Kunzli, T. Lanki, M. Memmesheimer, N. Moussiopoulos, L. Modig, G. Pershagen, N. Probst-Hensch, C. Schindler, T. Schikowski, D. Sugiri, O. Teixido, M. Y. Tsai, T. Yli-Tuomi, B. Brunekreef, G. Hoek, et T. Bellander. 2014. "Comparing land use regression and dispersion modelling to assess residential exposure to ambient air pollution for epidemiological studies." *Environ Int* 73:382-92. doi: 10.1016/j.envint.2014.08.011
- de Hoogh, K., M. Wang, M. Adam, C. Badaloni, R. Beelen, M. Birk, G. Cesaroni, M. Cirach, C. Declercq, A. Dedele, E. Dons, A. de Nazelle, M. Eeftens, K. Eriksen, C. Eriksson, P. Fischer, R. Grazuleviciene, A. Gryparis, B. Hoffmann, M. Jerrett, K. Katsouyanni, M. Iakovides, T. Lanki, S. Lindley, C. Madsen, A. Molter, G. Mosler, G. Nador, M. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, A. Peters, H. Phuleria, N. Probst-Hensch, O. Raaschou-Nielsen, U. Quass, A. Ranzi, E. Stephanou, D. Sugiri, P. Schwarze, M. Y. Tsai, T. Yli-Tuomi, M. J. Varro, D. Vienneau, G. Weinmayr, B. Brunekreef, et G. Hoek. 2013. "Development of land use regression models for particle composition in twenty study areas in Europe." *Environ Sci Technol* 47 (11):5778-86. doi: 10.1021/es400156t
- Delfino, R. J., N. Staimer, T. Tjoa, D. L. Gillen, J. J. Schauer, et M. M. Shafer. 2013. "Airway inflammation and oxidative potential of air pollutant particles in a pediatric asthma panel." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23 (5):466-73. doi: 10.1038/jes.2013.25.
- Dimakopoulou, K., E. Samoli, R. Beelen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. Xun, G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, P. Jousilahti, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, P. Nafstad, P. E. Schwarze, J. Penell, L. Fratiglioni, N. Andersson, N. Pedersen, M. Korek, U. De Faire, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, M. Y. Tsai, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, A. Marcon, U. Kramer, T. A. Kuhlbusch, M. Vossoughi, T. Key, K. de Hoogh, R. Hampel, A. Peters, J. Heinrich, G. Weinmayr, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, B. Jacquemin, M. Stempfelet, A. Vilier, F. Ricceri, C. Sacerdote, X. Pedeli, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et K. Katsouyanni. 2014. "Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project." *Am J Respir Crit Care Med* 189 (6):684-96. doi: 10.1164/rccm.201310-1777OC.
- Eeftens, M., G. Hoek, O. Gruzjeva, A. Molter, R. Agius, R. Beelen, B. Brunekreef, A. Custovic, J. Cyrus, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, K. de Hoogh, A. Jedynska, M. Keuken, C. Klumper, I. Kooter, U. Kramer, M. Korek, G. H. Koppelman, T. A. Kuhlbusch, A. Simpson, H. A. Smit, M. Y. Tsai, M. Wang, K. Wolf, G. Pershagen, et U. Gehring. 2014. "Elemental composition of particulate matter and the association with lung function." *Epidemiology* 25 (5):648-57. doi: 10.1097/EDE.000000000000136.



- Evans, J., A. van Donkelaar, R. V. Martin, R. Burnett, D. G. Rainham, N. J. Birkett, et D. Krewski. 2013. "Estimates of global mortality attributable to particulate air pollution using satellite imagery." *Environ Res* 120:33-42. doi: 10.1016/j.envres.2012.08.005.
- Fuertes, E., E. MacIntyre, R. Agius, R. Beelen, B. Brunekreef, S. Bucci, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrys, F. Forastiere, U. Gehring, O. Gruzieva, B. Hoffmann, A. Jedynska, M. Keuken, C. Klumper, I. Kooter, M. Korek, U. Kramer, A. Molter, M. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, D. Porta, D. S. Postma, A. Simpson, H. A. Smit, D. Sugiri, J. Sunyer, M. Wang, et J. Heinrich. 2014. "Associations between particulate matter elements and early-life pneumonia in seven birth cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Int J Hyg Environ Health* 217 (8):819-29. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.05.004.
- Fuks, K. B., G. Weinmayr, M. Foraster, J. Dratva, R. Hampel, D. Houthuijs, B. Oftedal, A. Oudin, S. Panasevich, J. Penell, J. N. Sommar, M. Sorensen, P. Tiittanen, K. Wolf, W. W. Xun, I. Aguilera, X. Basagana, R. Beelen, M. L. Bots, B. Brunekreef, H. B. Bueno-de-Mesquita, B. Caracciolo, M. Cirach, U. de Faire, A. de Nazelle, M. Eeftens, R. Elosua, R. Erbel, B. Forsberg, L. Fratiglioni, J. M. Gaspoz, A. Hilding, A. Jula, M. Korek, U. Kramer, N. Kunzli, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, J. Marrugat, M. J. Nieuwenhuijsen, C. G. Ostenson, N. L. Pedersen, G. Pershagen, H. C. Phuleria, N. M. Probst-Hensch, O. Raaschou-Nielsen, E. Schaffner, T. Schikowski, C. Schindler, P. E. Schwarze, A. J. Sogaard, D. Sugiri, W. J. Swart, M. Y. Tsai, A. W. Turunen, P. Vineis, A. Peters, et B. Hoffmann. 2014. "Arterial blood pressure and long-term exposure to traffic-related air pollution: an analysis in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Environ Health Perspect* 122 (9):896-905. doi: 10.1289/ehp.1307725.
- Gehring, U., O. Gruzieva, R. M. Agius, R. Beelen, A. Custovic, J. Cyrys, M. Eeftens, C. Flexeder, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, J. C. de Jongste, M. Kerkhof, C. Klumper, M. Korek, A. Molter, E. S. Schultz, A. Simpson, D. Sugiri, M. Svartengren, A. von Berg, A. H. Wijga, G. Pershagen, et B. Brunekreef. 2013. "Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 121 (11-12):1357-64. doi: 10.1289/ehp.1306770.
- Gillespie, P., J. Tajuba, M. Lippmann, L. C. Chen, et B. Veronesi. 2013. "Particulate matter neurotoxicity in culture is size-dependent." *Neurotoxicology* 36:112-7. doi: 10.1016/j.neuro.2011.10.006.
- Gruzieva, O., U. Gehring, R. Aalberse, R. Agius, R. Beelen, H. Behrendt, T. Bellander, M. Birk, J. C. de Jongste, E. Fuertes, J. Heinrich, G. Hoek, C. Klumper, G. Koppelman, M. Korek, U. Kramer, S. Lindley, A. Molter, A. Simpson, M. Standl, M. van Hage, A. von Berg, A. Wijga, B. Brunekreef, et G. Pershagen. 2014. "Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts." *J Allergy Clin Immunol* 133 (3):767-76 e7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.048.
- Guxens, M., A. Ghassabian, T. Gong, R. Garcia-Esteban, D. Porta, L. Giorgis-Allemand, C. Almqvist, A. Aranbarri, R. Beelen, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. de Nazelle, M. Estarlich, F. Forastiere, J. Forn, U. Gehring, J. Ibarluzea, V. W. Jaddoe, M. Korek, P. Lichtenstein, M. J. Nieuwenhuijsen, M. Rebagliato, R. Slama, H. Tiemeier, F. C. Verhulst, H. E. Volk, G. Pershagen, B. Brunekreef, et J. Sunyer. 2016. "Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 124 (1):133-40. doi: 10.1289/ehp.1408483.
- Hansell, A., R. E. Ghosh, M. Blangiardo, C. Perkins, D. Vienneau, K. Goffe, D. Briggs, et J. Gulliver. 2016. "Historic air pollution exposure and long-term mortality risks in England and Wales: prospective longitudinal cohort study." *Thorax* 71 (4):330-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207111.
- Jacquemin, B., V. Siroux, M. Sanchez, A. E. Carsin, T. Schikowski, M. Adam, V. Bellisario, A. Buschka, R. Bono, B. Brunekreef, Y. Cai, M. Cirach, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, R.

- de Marco, A. de Nazelle, R. E. Ducret-Stich, V. V. Ferretti, M. W. Gerbase, R. Hardy, J. Heinrich, C. Janson, D. Jarvis, Z. Al Kanaani, D. Keidel, D. Kuh, N. Le Moual, M. J. Nieuwenhuijsen, A. Marcon, L. Modig, I. Pin, T. Rochat, C. Schindler, D. Sugiri, M. Stempfelet, S. Temam, M. Y. Tsai, R. Varraso, D. Vienneau, A. Vierkötter, A. L. Hansell, U. Kramer, N. M. Probst-Hensch, J. Sunyer, N. Kunzli, et F. Kauffmann. 2015. "Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE)." *Environ Health Perspect* 123 (6):613-21. doi: 10.1289/ehp.1408206.
- Jones, B. 2013. "Epidemiology: Time to ESCAPE the city? Air pollution linked to lung cancer." *Nat Rev Clin Oncol* 10 (9):486. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.136
- Kaufman, Joel D., Sara D. Adar, R. Graham Barr, Matthew Budoff, Gregory L. Burke, Cynthia L. Curl, Martha L. Daviglius, Ana V. Diez Roux, Amanda J. Gasset, David R. Jacobs, Richard Kronmal, Timothy V. Larson, Ana Navas-Acien, Casey Olives, Paul D. Sampson, Lianne Sheppard, David S. Siscovick, James H. Stein, Adam A. Szpiro, et Karol E. Watson. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00378-0.
- Keebaugh, A. J., C. Sioutas, P. Pakbin, J. J. Schauer, L. B. Mendez, et M. T. Kleinman. 2015. "Is atherosclerotic disease associated with organic components of ambient fine particles?" *Sci Total Environ* 533:69-75. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.048.
- Kim, B. G., P. H. Lee, S. H. Lee, Y. E. Kim, M. Y. Shin, Y. Kang, S. H. Bae, M. J. Kim, T. Rhim, C. S. Park, et A. S. Jang. 2016. "Long-Term Effects of Diesel Exhaust Particles on Airway Inflammation and Remodeling in a Mouse Model." *Allergy Asthma Immunol Res* 8 (3):246-56. doi: 10.4168/aaair.2016.8.3.246.
- Krall, J. R., J. A. Mulholland, A. G. Russell, S. Balachandran, A. Winqvist, P. E. Tolbert, L. A. Waller, et S. E. Sarnat. 2017. "Associations between Source-Specific Fine Particulate Matter and Emergency Department Visits for Respiratory Disease in Four U.S. Cities." *Environ Health Perspect* 125 (1):97-103. doi: 10.1289/EHP271.
- Kumamoto, T., N. Tsukue, H. Takano, K. Takeda, et S. Oshio. 2013. "Fetal exposure to diesel exhaust affects X-chromosome inactivation factor expression in mice." *J Toxicol Sci* 38 (2):245-54.
- Lanki, T., R. Hampel, P. Tiittanen, S. Andrich, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Dratva, U. De Faire, K. B. Fuks, B. Hoffmann, M. Imboden, P. Jousilahti, W. Koenig, A. A. Mahabadi, N. Kunzli, N. L. Pedersen, J. Penell, G. Pershagen, N. M. Probst-Hensch, E. Schaffner, C. Schindler, D. Sugiri, W. J. Swart, M. Y. Tsai, A. W. Turunen, G. Weinmayr, K. Wolf, T. Yli-Tuomi, et A. Peters. 2015. "Air Pollution from Road Traffic and Systemic Inflammation in Adults: A Cross-Sectional Analysis in the European ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 123 (8):785-91. doi: 10.1289/ehp.1408224
- Li, R., D. Mittelstein, W. Kam, P. Pakbin, Y. Du, Y. Tintut, M. Navab, C. Sioutas, et T. Hsiai. 2013. "Atmospheric ultrafine particles promote vascular calcification via the NF-kappaB signaling pathway." *Am J Physiol Cell Physiol* 304 (4):C362-9. doi: 10.1152/ajpcell.00322.2012.
- Lippmann, M. 2014. "Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and its chemical components: coherence and public health implications." *Crit Rev Toxicol* 44 (4):299-347. doi: 10.3109/10408444.2013.861796.
- Liu, L., S. Breitner, A. Schneider, J. Cyrus, I. Bruske, U. Franck, U. Schlink, A. Marian Leitte, O. Herbarth, A. Wiedensohler, B. Wehner, X. Pan, H. E. Wichmann, et A. Peters. 2013. "Size-fractionated particulate air pollution and cardiovascular emergency room visits in Beijing, China." *Environ Res* 121:52-63. doi: 10.1016/j.envres.2012.10.009.

- MacIntyre, E. A., U. Gehring, A. Molter, E. Fuertes, C. Klumper, U. Kramer, U. Quass, B. Hoffmann, M. Gascon, B. Brunekreef, G. H. Koppelman, R. Beelen, G. Hoek, M. Birk, J. C. de Jongste, H. A. Smit, J. Cyrus, O. Gruzieva, M. Korek, A. Bergstrom, R. M. Agius, F. de Vocht, A. Simpson, D. Porta, F. Forastiere, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. Esplugues, A. Fernandez-Somoano, A. Lerxundi, J. Sunyer, M. Cirach, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, et J. Heinrich. 2014. "Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 122 (1):107-13. doi: 10.1289/ehp.1306755.
- Mauderly, J. L. 2014a. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: I. Background, experimental strategy and critique." *Inhal Toxicol* 26 (11):643-50. doi: 10.3109/08958378.2014.923546.
- Mauderly, J. L., E. G. Barrett, K. C. Day, A. P. Gigliotti, J. D. McDonald, K. S. Harrod, A. K. Lund, M. D. Reed, J. C. Seagrave, M. J. Campen, et S. K. Seilkop. 2014b. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: II. Comparison of responses to diesel and gasoline engine exhausts, hardwood smoke and simulated downwind coal emissions." *Inhal Toxicol* 26 (11):651-67. doi: 10.3109/08958378.2014.925523.
- Mauderly, J. L., D. Kracko, J. Brower, M. Doyle-Eisele, J. D. McDonald, A. K. Lund, et S. K. Seilkop. 2014d. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: IV. Vascular effects of repeated inhalation exposure to a mixture of five inorganic gases." *Inhal Toxicol* 26 (11):691-6. doi: 10.3109/08958378.2014.947448
- Mauderly, J. L., et S. K. Seilkop. 2014c. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: III. Components of diesel and gasoline engine exhausts, hardwood smoke and simulated downwind coal emissions driving non-cancer biological responses in rodents." *Inhal Toxicol* 26 (11):668-90. doi: 10.3109/08958378.2014.920440.
- Maynard, R. L. 2013. "A new analogy for the effects of ambient particles on health." *Part Fibre Toxicol* 10 (1):30. doi: 10.1186/1743-8977-10-30.
- Molter, A., A. Simpson, D. Berdel, B. Brunekreef, A. Custovic, J. Cyrus, J. de Jongste, F. de Vocht, E. Fuertes, U. Gehring, O. Gruzieva, J. Heinrich, G. Hoek, B. Hoffmann, C. Klumper, M. Korek, T. A. Kuhlbusch, S. Lindley, D. Postma, C. Tischer, A. Wijga, G. Pershagen, et R. Agius. 2015. "A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project." *Eur Respir J* 45 (3):610-24. doi: 10.1183/09031936.00083614.
- Montagne, D., G. Hoek, M. Nieuwenhuijsen, T. Lanki, A. Pennanen, M. Portella, K. Meliefste, M. Wang, M. Eeftens, T. Yli-Tuomi, M. Cirach, et B. Brunekreef. 2014. "The association of LUR modeled PM2.5 elemental composition with personal exposure." *Sci Total Environ* 493:298-306. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.05.057
- Newman, N. C., P. Ryan, G. Lemasters, L. Levin, D. Bernstein, G. K. Hershey, J. E. Lockey, M. Villareal, T. Reponen, S. Grinshpun, H. Sucharew, et K. N. Dietrich. 2013. "Traffic-related air pollution exposure in the first year of life and behavioral scores at 7 years of age." *Environ Health Perspect* 121 (6):731-6. doi: 10.1289/ehp.1205555.
- O'Callaghan-Gordo, C., E. Fthenou, M. Pedersen, A. Espinosa, L. Chatzi, R. Beelen, G. Chalkiadaki, I. Decordier, G. Hoek, D. F. Merlo, M. Nieuwenhuijsen, T. Roumeliotaki, M. Vafeiadi, K. Vande Loock, J. Kleinjans, E. Stephanou, M. Kirsch-Volders, et M. Kogevinas. 2015. "Outdoor air pollution exposures and micronuclei frequencies in lymphocytes from pregnant women and newborns in Crete, Greece (Rhea cohort)." *Environ Res* 143 (Pt A):170-6. doi: 10.1016/j.envres.2015.10.011.

- Pedersen, M., L. Giorgis-Allemand, C. Bernard, I. Aguilera, A. M. Andersen, F. Ballester, R. M. Beelen, L. Chatzi, M. Cirach, A. Danileviciute, A. Dedele, M. V. Eijsden, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, M. F. Fernandez, F. Forastiere, U. Gehring, R. Grazuleviciene, O. Gruziova, B. Heude, G. Hoek, K. de Hoogh, E. H. van den Hooven, S. E. Haberg, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Korek, U. Kramer, A. Lerchundi, J. Lepeule, P. Nafstad, W. Nystad, E. Patelarou, D. Porta, D. Postma, O. Raaschou-Nielsen, P. Rudnai, J. Sunyer, E. Stephanou, M. Sorensen, E. Thiering, D. Tuffnell, M. J. Varro, T. G. Vrijkotte, A. Wijga, M. Wilhelm, J. Wright, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas, et R. Slama. 2013. "Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE)." *Lancet Respir Med* 1 (9):695-704. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9.
- Perez, L., K. Wolf, F. Hennig, J. Penell, X. Basagana, M. Foraster, I. Aguilera, D. Agis, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Cyrus, K. B. Fuks, M. Adam, D. Baldassarre, M. Cirach, R. Elosua, J. Dratva, R. Hampel, W. Koenig, J. Marrugat, U. de Faire, G. Pershagen, N. M. Probst-Hensch, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, W. Rathmann, M. Rivera, J. Seissler, C. Schindler, J. Thiery, B. Hoffmann, A. Peters, et N. Kunzli. 2015. "Air pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study." *Environ Health Perspect* 123 (6):597-605. doi: 10.1289/ehp.1307711.
- Prasad, S. B., P. Vidyullatha, G. T. Vani, R. P. Devi, U. P. Rani, P. P. Reddy, et H. M. Prasad. 2013. "Association of gene polymorphism in detoxification enzymes and urinary 8-OHdG levels in traffic policemen exposed to vehicular exhaust." *Inhal Toxicol* 25 (1):1-8. doi: 10.3109/08958378.2012.745634.
- Raaschou-Nielsen, O., Z. J. Andersen, R. Beelen, E. Samoli, M. Stafoggia, G. Weinmayr, B. Hoffmann, P. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Brunekreef, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, J. Sommar, B. Forsberg, L. Modig, A. Oudin, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, T. J. Key, K. de Hoogh, H. Concin, G. Nagel, A. Vilier, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, A. Trichopoulou, C. Bamia, P. Vineis, et G. Hoek. 2013. "Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Lancet Oncol* 14 (9):813-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70279-1.
- Reyes, M., J. Diaz, A. Tobias, J. C. Montero, et C. Linares. 2014. "Impact of Saharan dust particles on hospital admissions in Madrid (Spain)." *Int J Environ Health Res* 24 (1):63-72. doi: 10.1080/09603123.2013.782604.
- Roberts, A. L., K. Lyall, J. E. Hart, F. Laden, A. C. Just, J. F. Bobb, K. C. Koenen, A. Ascherio, et M. G. Weisskopf. 2013. "Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants." *Environ Health Perspect* 121 (8):978-84. doi: 10.1289/ehp.1206187.
- Robertson, S., A. L. Thomson, R. Carter, H. R. Stott, C. A. Shaw, P. W. Hadoke, D. E. Newby, M. R. Miller, et G. A. Gray. 2014. "Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of sensory TRPV1 and beta1 adrenoceptors." *Part Fibre Toxicol* 11:12. doi: 10.1186/1743-8977-11-12.
- Samoli, E., R. W. Atkinson, A. Analitis, G. W. Fuller, D. C. Green, I. Mudway, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016. "Associations of short-term exposure to traffic-related air pollution with cardiovascular and respiratory hospital admissions in London, UK." *Occup Environ Med* 73 (5):300-7. doi: 10.1136/oemed-2015-103136.
- Schembari, A., M. J. Nieuwenhuijsen, J. Salvador, A. de Nazelle, M. Cirach, P. Dadvand, R. Beelen, G. Hoek, X. Basagana, et M. Vrijheid. 2014. "Traffic-related air pollution and



- congenital anomalies in Barcelona." *Environ Health Perspect* 122 (3):317-23. doi: 10.1289/ehp.1306802.
- Schikowski, T., M. Adam, A. Marcon, Y. Cai, A. Vierkötter, A. E. Carsin, B. Jacquemin, Z. Al Kanani, R. Beelen, M. Birk, P. O. Bridevaux, B. Brunekreef, P. Burney, M. Cirach, J. Cyrus, K. de Hoogh, R. de Marco, A. de Nazelle, C. Declercq, B. Forsberg, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, T. Kuhlbusch, E. Migliore, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, T. Rochat, C. Schindler, S. Villani, M. Y. Tsai, E. Zemp, A. Hansell, F. Kauffmann, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, U. Kramer, et N. Kunzli. 2014. "Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD." *Eur Respir J* 44 (3):614-26. doi: 10.1183/09031936.00132213.
- Stafoggia, M., G. Cesaroni, C. Galassi, C. Badaloni, et F. Forastiere. 2014. "[Long-term health effects of air pollution: results of the European project ESCAPE]." *Recenti Prog Med* 105 (12):450-3. doi: 10.1701/1706.18612.
- Stafoggia, M., G. Cesaroni, A. Peters, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, J. Cyrus, U. de Faire, K. de Hoogh, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, B. Gigante, A. S. Havulinna, F. Hennig, A. Hilding, G. Hoek, B. Hoffmann, D. Houthuijs, M. Korek, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, C. Meisinger, E. Migliore, K. Overvad, C. G. Ostenson, N. L. Pedersen, J. Pekkanen, J. Penell, G. Pershagen, N. Pundt, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, W. J. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, C. Weimar, G. Weinmayr, K. Wolf, B. Brunekreef, et F. Forastiere. 2014. "Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 122 (9):919-25. doi: 10.1289/ehp.1307301.
- Thirtamara Rajamani, K., S. Doherty-Lyons, C. Bolden, D. Willis, C. Hoffman, J. Zelikoff, L. C. Chen, et H. Gu. 2013. "Prenatal and early-life exposure to high-level diesel exhaust particles leads to increased locomotor activity and repetitive behaviors in mice." *Autism Res* 6 (4):248-57. doi: 10.1002/aur.1287.
- Tsai, M. Y., G. Hoek, M. Eeftens, K. de Hoogh, R. Beelen, T. Beregszaszi, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrus, A. De Nazelle, F. de Vocht, R. Ducret-Stich, K. Eriksen, C. Galassi, R. Grazuleviciene, T. Grazulevicius, G. Grivas, A. Gryparis, J. Heinrich, B. Hoffmann, M. Iakovides, M. Keuken, U. Kramer, N. Kunzli, T. Lanki, C. Madsen, K. Meliefste, A. S. Merritt, A. Molter, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, H. Phuleria, U. Quass, A. Ranzi, E. Schaffner, R. Sokhi, M. Stempfelet, E. Stephanou, D. Sugiri, P. Taimisto, M. Tewis, O. Udvardy, M. Wang, et B. Brunekreef. 2015. "Spatial variation of PM elemental composition between and within 20 European study areas--Results of the ESCAPE project." *Environ Int* 84:181-92. doi: 10.1016/j.envint.2015.04.015.
- van der Gon, H. A., M. E. Gerlofs-Nijland, R. Gehrig, M. Gustafsson, N. Janssen, R. M. Harrison, J. Hulskotte, C. Johansson, M. Jozwicka, M. Keuken, K. Krijgsheld, L. Ntziachristos, M. Riediker, et F. R. Cassee. 2013. "The policy relevance of wear emissions from road transport, now and in the future--an international workshop report and consensus statement." *J Air Waste Manag Assoc* 63 (2):136-49.
- Vedal, S., M. J. Campen, J. D. McDonald, T. V. Larson, P. D. Sampson, L. Sheppard, C. D. Simpson, et A. A. Szpiro. 2013. "National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects." Boston, MA: Health Effects Institute (HEI); Rapport N°: 178.
- Wang, M., R. Beelen, X. Basagana, T. Becker, G. Cesaroni, K. de Hoogh, A. Dedele, C. Declercq, K. Dimakopoulou, M. Eeftens, F. Forastiere, C. Galassi, R. Grazuleviciene, B. Hoffmann, J. Heinrich, M. Iakovides, N. Kunzli, M. Korek, S. Lindley, A. Molter, G. Mosler, C. Madsen, M. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, X. Pedeli, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, E. Stephanou, D. Sugiri, M. Stempfelet, M. Y. Tsai, T. Lanki, O. Udvardy, M. J. Varro, K. Wolf, G. Weinmayr,

- T. Yli-Tuomi, G. Hoek, et B. Brunekreef. 2013. "Evaluation of land use regression models for NO<sub>2</sub> and particulate matter in 20 European study areas: the ESCAPE project." *Environ Sci Technol* 47 (9):4357-64. doi: 10.1021/es305129t.
- Wang, M., R. Beelen, T. Bellander, M. Birk, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrys, K. de Hoogh, C. Declercq, K. Dimakopoulou, M. Eeftens, K. T. Eriksen, F. Forastiere, C. Galassi, G. Grivas, J. Heinrich, B. Hoffmann, A. Ineichen, M. Korek, T. Lanki, S. Lindley, L. Modig, A. Molter, P. Nafstad, M. J. Nieuwenhuijsen, W. Nystad, D. Olsson, O. Raaschou-Nielsen, M. Ragetti, A. Ranzi, M. Stempfelet, D. Sugiri, M. Y. Tsai, O. Udvardy, M. J. Varro, D. Vienneau, G. Weinmayr, K. Wolf, T. Yli-Tuomi, G. Hoek, et B. Brunekreef. 2014. "Performance of multi-city land use regression models for nitrogen dioxide and fine particles." *Environ Health Perspect* 122 (8):843-9. doi: 10.1289/ehp.1307271
- Wang, M., R. Beelen, M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, G. Weinmayr, P. Vineis, W. W. Xun, K. Dimakopoulou, E. Samoli, T. Laatikainen, T. Lanki, A. W. Turunen, B. Oftedal, P. Schwarze, G. Aamodt, J. Penell, U. De Faire, M. Korek, K. Leander, G. Pershagen, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, B. Bueno-de-Mesquita, M. Eeftens, M. L. Bots, K. Meliefste, U. Kramer, J. Heinrich, D. Sugiri, T. Key, K. de Hoogh, K. Wolf, A. Peters, J. Cyrys, A. Jaensch, H. Concin, G. Nagel, M. Y. Tsai, H. Phuleria, A. Ineichen, N. Kunzli, N. Probst-Hensch, E. Schaffner, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, F. Ricceri, C. Sacerdote, A. Marcon, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, B. Brunekreef, K. Katsouyanni, et G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to elemental constituents of particulate matter and cardiovascular mortality in 19 European cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Environ Int* 66:97-106. doi: 10.1016/j.envint.2014.01.026.
- Williams, M. L., R. W. Atkinson, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2014. "Associations between daily mortality in London and combined oxidant capacity, ozone and nitrogen dioxide." *Air Qual Atmos Health* 7 (4):407-414. doi: 10.1007/s11869-014-0249-8.
- Win-Shwe, T. T., Y. Fujitani, C. Kyi-Tha-Thu, A. Furuyama, T. Michikawa, S. Tsukahara, H. Nitta, et S. Hirano. 2014. "Effects of diesel engine exhaust origin secondary organic aerosols on novel object recognition ability and maternal behavior in BALB/c mice." *Int J Environ Res Public Health* 11 (11):11286-307. doi: 10.3390/ijerph111111286.
- Win-Shwe, T. T., Y. Fujitani, H. Sone, A. Furuyama, H. Nitta, et S. Hirano. 2013. "Effects of acute single intranasal instillation of secondary organic aerosol on neurological and immunological biomarkers in the brain and lung of BALB/c mice." *J Toxicol Sci* 38 (1):71-82. doi: 10.2131/jts.38.71.
- Wood, H. E., N. Marlin, I. S. Mudway, S. A. Bremner, L. Cross, I. Dundas, A. Grieve, J. Grigg, J. B. Jamaludin, F. J. Kelly, T. Lee, A. Sheikh, R. Walton, et C. J. Griffiths. 2015. "Effects of Air Pollution and the Introduction of the London Low Emission Zone on the Prevalence of Respiratory and Allergic Symptoms in Schoolchildren in East London: A Sequential Cross-Sectional Study." *PLoS One* 10 (8):e0109121. doi: 10.1371/journal.pone.0109121.
- Wu, Jun, Laurent Olivier, Li Lianfa, Hu Jianlin, et Kleeman Michael. 2016. "Adverse Reproductive Health Outcomes and Exposure to Gaseous and Particulate-Matter Air Pollution in Pregnant Women." Boston, MA: Heath Effect Institute (HEI).
- Yin, F., A. Lawal, J. Ricks, J. R. Fox, T. Larson, M. Navab, A. M. Fogelman, M. E. Rosenfeld, et J. A. Araujo. 2013. "Diesel exhaust induces systemic lipid peroxidation and development of dysfunctional pro-oxidant and pro-inflammatory high-density lipoprotein." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33 (6):1153-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300552.



- Yin, F., A. Lawal, J. Ricks, J. R. Fox, T. Larson, M. Navab, A. M. Fogelman, M. E. Rosenfeld, et J. A. Araujo. 2013. "Diesel exhaust induces systemic lipid peroxidation and development of dysfunctional pro-oxidant and pro-inflammatory high-density lipoprotein." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33 (6):1153-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300552.
- Yokota, S., H. Hori, M. Umezawa, N. Kubota, R. Niki, S. Yanagita, et K. Takeda. 2013. "Gene expression changes in the olfactory bulb of mice induced by exposure to diesel exhaust are dependent on animal rearing environment." *PLoS One* 8 (8):e70145. doi: 10.1371/journal.pone.0070145.
- Yokota, S., N. Moriya, M. Iwata, M. Umezawa, S. Oshio, et K. Takeda. 2013. "Exposure to diesel exhaust during fetal period affects behavior and neurotransmitters in male offspring mice." *J Toxicol Sci* 38 (1):13-23.
- Zijlema, W. L., K. Wolf, R. Emeny, K. H. Ladwig, A. Peters, H. Kongsgard, K. Hveem, K. Kvaloy, T. Yli-Tuomi, T. Partonen, T. Lanki, M. Eeftens, K. de Hoogh, B. Brunekreef, BioShaRe, R. P. Stolck, et J. G. Rosmalen. 2016. "The association of air pollution and depressed mood in 70,928 individuals from four European cohorts." *Int J Hyg Environ Health* 219 (2):212-9. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.11.006.

## **Annexe 6 : Évaluation de la qualité de la revue REVIHAAP (OMS, 2013) avec R-AMSTAR**

La méthode R-AMSTAR d'évaluation d'une revue systématique permet d'évaluer la qualité méthodologique des revues systématiques (Kung *et al.* 2010). Cette méthode se base sur l'évaluation de 11 critères se voulant reproductibles, fiables et permettant de quantifier la qualité des revues. Il s'agit d'un outil de comparaison de la qualité de plusieurs revues portant sur un même sujet. Au départ, cet outil a été mis en place pour évaluer des revues d'essais cliniques mais peut être utilisé pour des revues d'études observationnelles.

La méthode R-AMSTAR est utilisée ici pour évaluer la qualité de la revue REVIHAAP (OMS Europe 2013) du point de vue de la méthodologie et de la transparence mais ne présage pas de la qualité sur le fond scientifique de la revue. Le score obtenu est de 27 sur 44, comme indiqué dans le Tableau 75.

Tableau 75 : Résultats de la méthode d'évaluation R-AMSTAR appliqué sur la revue REVIHAAP

Critères R-AMSTAR	Réponse	Commentaires
<b>Le plan de recherche établi a priori est-il fourni ?</b>		
A. Publication ou inscription du protocole d'étude à l'avance	OUI	Workplan existant mais indisponible
B. Description des critères d'inclusion	NON	
C. Question de recherche bien ciblée (PICO)	NON	
→ SCORE (3 OUI=4 ; 2 OUI=3 ; 1 OUI=2 ; 0 OUI=1)	2	
<b>La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins 2 personnes ?</b>		
A. Données extraites par ≥2 personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite)	OUI	
B. Énoncé sur le processus de consensus pour le règlement des différends	NON	
C. Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite)	OUI	
→ SCORE (3 OUI=4 ; 2 OUI=3 ; 1 OUI=2 ; 0 OUI=1)	3	
<b>La recherche documentaire était-elle exhaustive ?</b>		
A. Au moins 2 sources électroniques ont été utilisées	OUI	<i>A priori</i> oui
B. L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués	OUI	Horizon temporelle définie mais bases de données non mentionnées
C. Les mots clés ou termes MeSH sont indiqués et, si possible, la stratégie de recherche est exposée de façon à ce que l'on puisse comprendre le processus de sélection et d'inclusion des articles	NON	
D. Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine de recherche et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées	NON	NSP
E. Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues (page par page des études éligibles)	OUI	
→ SCORE (4-5 OUI= 4 ; 3 OUI=3 ; 2 OUI=2 ; 1-0 OUI=1)	3	
<b>La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ?</b>		
A. Les auteurs indiquent qu'ils ont recherchés tous les rapports, quel que soit le type de publication	NON	
B. Les auteurs indiquent qu'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue, etc.	NON	
C. Les articles rédigés dans une autre langue que l'anglais ont été traduits ou les auteurs maîtrisent aussi bien la langue du rapport	NON	NSP
D. Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une autre langue que l'anglais	OUI	
→ SCORE (3-4 OUI=4 ; 2 OUI=3 ; 1 OUI=2 ; 0 OUI=1)	2	

Critères R-AMSTAR	Réponse	Commentaires
<b>Une liste des études (incluses ou exclues) est-elle fournie ?</b>		
A. Les études incluses doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure (une simple liste ne suffit pas)	NON	
B. Les études exclues doivent être réunies dans un tableau, une liste, une figure qui sera intégré à l'article ou au supplément	NON	
C. Les raisons de l'exclusion des études sérieusement considérées (incluses après lecture du titre et du résumé puis exclues à la lecture du corps du texte) doivent être exposées de manière suffisamment claire (synthèse des articles d'intérêt même si exclu)	NON	
D. Le lecteur peut retracer aisément les études incluses ou exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément	NON	
→ SCORE (4 OUI=4 ; 3 OUI=3 ; 2 OUI=2 ; 1-0 OUI=1)	1	
<b>Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?</b>		
A. Les données portant sur les participants, les interventions et les <i>outcomes</i> des études originales sont regroupées sous forme de tableau, par exemple	NON	Pour les études d'évaluation des risques sanitaires liés à des expositions environnementales, les données porteraient sur les participants (personnes exposées), les expositions et les outcome.
B. Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques pertinentes des sujets des études analysées (âge, sexe, données socioéconomiques, pathologies...)	OUI	
C. L'information fournie semble complète et exacte (subjectif)	OUI	
→ SCORE (3 OUI=4 ; 2 OUI=3 ; 1 OUI=2 ; 0 OUI=1)	3	
<b>La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?</b>		
A. Les méthodes d'évaluation sont indiquées (type d'étude à inclure <i>a priori</i> : double aveugle, essai randomisé)	OUI	
B. La qualité scientifique des études incluses apparaît être sensée	NON	
C. Le niveau de preuve est exposé, discuté, dûment reconnu et pris en considération	OUI	
D. La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve	NON	
→ SCORE (4 OUI=4 ; 3 OUI=3 ; 2 OUI=2 ; 1-0 OUI=1)	2	
<b>La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?</b>		
A. Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue	OUI	
B. La qualité scientifique est formulée explicitement dans les recommandations	OUI	

Critères R-AMSTAR	Réponse	Commentaires
C. Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique	OUI	Question orientée pratique clinique. "Oui" car conclusions REVIHAAP en réponse à 26 questions politiques.
D. L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique	OUI	Question orientée pratique clinique. "Oui" car énoncé de consensus dans REVIHAAP qui laisse entrevoir la révision ou confirmation des politiques de qualité de l'air.
→ SCORE (4 OUI=4 ; 3 OUI=3 ; 2 OUI=2 ; 1-0 OUI=1)	4	
<b>Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?</b>		
A. Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées	OUI	
B. Dans les cas des résultats groupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables (par ex, test du $\chi^2$ )	NON	
C. Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène ou non des études	OUI	
D. S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé un modèle d'effet aléatoire ou vérifié si la nature des données justifiait la combinaison	NON	
E. S'il y a hétérogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique	NON	
→ SCORE (4-5 OUI=4 ; 3 OUI=3 ; 2 OUI=2 ; 1-0 OUI=1)	2	
<b>La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?</b>		
A. Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir	NON	
B. Outils graphiques (par ex, diagramme de dispersion des études)	NON	
C. Tests statistiques (par ex, test de régression de Egger)	NON	
→ SCORE (3 OUI=4 ; 2 OUI=3 ; 1 OUI=2 ; 0 OUI=1)	1	
<b>Les conflits d'intérêt ont-ils été déclarés ?</b>		
A. Présentation des sources de soutien	OUI	
B. Absence de conflit d'intérêt (subjectif)	OUI	
C. Prise en compte ou déclaration des sources de soutien ou des conflits d'intérêts des principales études incluses	OUI	
→ SCORE (3 OUI=4 ; 2 OUI=3 ; 1 OUI=2 ; 0 OUI=1)	4	
<b>Résultats (score de qualité maximale=44)</b>	<b>27</b>	

## Annexe 7 : Liste des 19 revues de la littérature publiées depuis 2013

- Adams, K., D. S. Greenbaum, R. Shaikh, A. M. van Erp, et A. G. Russell. 2015. "Particulate matter components, sources, and health: Systematic approaches to testing effects." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):544-58. doi: 10.1080/10962247.2014.1001884.
- Breyse, P. N., R. J. Delfino, F. Dominici, A. C. P. Elder, M. W. Frampton, J. R. Froines, A. S. Geyh, J. J. Godleski, D. R. Gold, P. K. Hopke, P. Koutrakis, N. Li, G. Oberdörster, K. E. Pinkerton, J. M. Samet, M. J. Utell, et A. S. Wexler. 2013. "US EPA particulate matter research centers: Summary of research results for 2005-2011." *Air Quality, Atmosphere and Health* 6 (2):333-355. doi: 10.1007/s11869-012-0181-8.
- Cassee, F. R., M. E. Heroux, M. E. Gerlofs-Nijland, et F. J. Kelly. 2013. "Particulate matter beyond mass: recent health evidence on the role of fractions, chemical constituents and sources of emission." *Inhal Toxicol* 25 (14):802-12. doi: 10.3109/08958378.2013.850127.
- Costa, L. G., T. B. Cole, J. Coburn, Y. C. Chang, K. Dao, et P. Roque. 2014. "Neurotoxicants are in the air: convergence of human, animal, and in vitro studies on the effects of air pollution on the brain." *Biomed Res Int* 2014:736385. doi: 10.1155/2014/736385.
- Elvidge, T., I. P. Matthews, C. Gregory, et B. Hoogendoorn. 2013. "Feasibility of using biomarkers in blood serum as markers of effect following exposure of the lungs to particulate matter air pollution." *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 31 (1):1-44. doi: 10.1080/10590501.2013.763575.
- Fuzzi, S., U. Baltensperger, K. Carslaw, S. Decesari, H. Denier Van Der Gon, M. C. Facchini, D. Fowler, I. Koren, B. Langford, U. Lohmann, E. Nemitz, S. Pandis, I. Riipinen, Y. Rudich, M. Schaap, J. G. Slowik, D. V. Spracklen, E. Vignati, M. Wild, M. Williams, et S. Gilardoni. 2015. "Particulate matter, air quality and climate: Lessons learned and future needs." *Atmospheric Chemistry and Physics* 15 (14):8217-8299. doi: 10.5194/acp-15-8217-2015.
- Grahame, T. J., R. Klemm, et R. B. Schlesinger. 2014. "Public health and components of particulate matter: The changing assessment of black carbon." *Journal of the Air and Waste Management Association* 64 (6):620-660. doi: 10.1080/10962247.2014.912692.
- HEI Review Panel on Ultrafine Particles. 2013. "Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. HEI Perspectives 3. ." Boston, MA, USA: Health Effects Institut.
- Hoek, G., R. M. Krishnan, R. Beelen, A. Peters, B. Ostro, B. Brunekreef, et J. D. Kaufman. 2013. "Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review." *Environ Health* 12 (1):43. doi: 10.1186/1476-069x-12-43.
- Huang, S. K., Q. Zhang, Z. Qiu, et K. F. Chung. 2015. "Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases." *J Thorac Dis* 7 (1):23-33. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.13.
- Kelly, F. J., et J. C. Fussell. 2015. "Linking ambient particulate matter pollution effects with oxidative biology and immune responses." *Ann N Y Acad Sci* 1340:84-94. doi: 10.1111/nyas.12720.
- Kim, K. H., E. Kabir, et S. Kabir. 2015. "A review on the human health impact of airborne particulate matter." *Environ Int* 74:136-43. doi: 10.1016/j.envint.2014.10.005
- Li, N., et N. Buglak. 2015. "Convergence of air pollutant-induced redox-sensitive signals in the dendritic cells contributes to asthma pathogenesis." *Toxicol Lett* 237 (1):55-60. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.05.017.



- Lippmann, M. 2014. "Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and its chemical components: coherence and public health implications." *Crit Rev Toxicol* 44 (4):299-347. doi: 10.3109/10408444.2013.861796.
- Martinelli, N., O. Olivieri, et D. Girelli. 2013. "Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review." *Eur J Intern Med* 24 (4):295-302. doi: 10.1016/j.ejim.2013.04.001.
- Maynard, R. L. 2015. "The effects on health of ambient particles: time for an agonizing reappraisal?" *Cell Biol Toxicol* 31 (3):131-47. doi: 10.1007/s10565-015-9296-7.
- Moller, P., P. H. Danielsen, D. G. Karotki, K. Jantzen, M. Roursgaard, H. Klingberg, D. M. Jensen, D. V. Christophersen, J. G. Hemmingsen, Y. Cao, et S. Loft. 2014. "Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles." *Mutat Res Rev Mutat Res* 762:133-66. doi: 10.1016/j.mrrev.2014.09.001.
- Oakes, M., L. Baxter, et T. C. Long. 2014. "Evaluating the application of multipollutant exposure metrics in air pollution health studies." *Environ Int* 69:90-9. doi: 10.1016/j.envint.2014.03.030.
- Wyzga, R. E., et A. C. Rohr. 2015. "Long-term particulate matter exposure: Attributing health effects to individual PM components." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):523-43. doi: 10.1080/10962247.2015.1020396.

## Annexe 8 : Grille de lecture des 19 revues de la littérature publiées depuis 2013

Les citations faites dans les tableaux de cette Annexe correspondent directement aux références mentionnées dans les revues de la littérature correspondantes. Ces citations ne sont pas référencées dans le chapitre 5. Bibliographie du présent rapport.

Référence	Adams et al. (2015)
Type d'analyse particules	Composition, source et taille
Durée d'exposition	Court terme et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire et mortalité toute cause
Localisation	États Unis
Fin de revue	Janvier 2014
Organisme, conflits d'intérêts, financement	<i>Health Effects Institute</i> (HEI), Boston. Funding by the US EPA under Assistance Award CR-83234701 to the HEI. Not been reviewed by private party institutions, including those that support the HEI.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<p><u>Commentaire général</u> : Ce n'est pas vraiment une revue de la littérature, mais plutôt un résumé des études sur la composition des particules menées dans le cadre de la <i>HEI's National Particle Component Toxicity</i> (NPACT). Plus un <i>position paper</i> qu'une revue de la littérature. Très centré sur les États Unis. Ils reconnaissent de nombreuses limitations à leurs études. À voir si cela vaut la peine d'aller voir les études individuelles, qui doivent être reprises dans d'autres revues.</p> <p><u>Éléments nouveaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Composition : carbone organique et sulfates associés avec marqueurs de progression de maladie cardiovasculaire (long terme)</li> <li>- Source : Combustion charbon associée avec cancer du poumon mais pas mortalité respiratoire (long terme)</li> </ul> <p><u>Éléments confirmés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Composition : carbone élémentaire et sulfate associés avec mortalité toute cause (long terme) ; sulfates associés avec mortalité cardiovasculaire (long terme)</li> <li>- Sources : combustion charbon et trafic associés avec mortalité toute cause (long terme) ; combustion charbon associée avec mortalité cardiovasculaire (long terme) ; trafic routier associé avec mortalité toute cause et respiratoire et hospitalisations (court terme)</li> </ul> <p><u>Éléments infirmés</u> : aucun.</p>
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<p><u>Commentaire général</u> : <i>NPACT initiative</i> = programme de recherche explicatif, combinant des approches épidémiologiques et toxicologiques afin d'avoir des informations sur les PM<sub>2,5</sub> à partir d'un réseau national de surveillance de la qualité de l'air depuis 2000. Intégration des résultats du NPACT au regard des relations entre composition chimique des PM<sub>2,5</sub> et effets sur la santé humaine afin de rechercher les éléments chimiques ou sources plus particulièrement responsables des effets observés.</p> <p><u>Éléments nouveaux TOXICOLOGIE</u> : études <i>in vivo</i> (souris) et <i>in vitro</i> (lignées humaines), principalement adossées aux études de Lippmann et al. (2013) et Vedal et al. (2013), centrées sur les effets cardiovasculaires. Chen et al. (2013) : exposition 6 mois par inhalation de souris à PM<sub>2,5</sub> (particules ambiantes concentrées) issues de 5 régions des États Unis, effets sur variabilité du rythme cardiaque et athérosclérose. Gordon et al (2013) : idem</p>

	<p>mais in vivo et in vitro (lignées humaines) et études du stress oxydant et de l'inflammation en fonction de composition en métaux et granulométrie des particules (grossières, fines, ultrafines). Vedal et al (2013) : rôle des sources de PM<sub>2,5</sub> d'origine circulation routière. Campen et al. (2013) : confirmation du rôle des PM<sub>2,5</sub> de circulation routière (<i>mixed vehicular engine emissions, PM + gaz phases, sulfates, nitrates, road dust</i>) impliquées dans développement de plaques d'athérosclérose, d'un stress oxydant systémique et d'une inflammation vasculaire chez la souris.</p> <p><u>Synthèse des résultats</u> : cf. Table 3 de la publication. Contribution majeure des PM<sub>2,5</sub> issues des sources de combustion de charbon et HC, d'une part, et de la circulation routière, d'autre part, au développement et/ou exacerbation d'effets cardiovasculaires aigus. Importance des aérosols organiques secondaires : sulfates, nitrates...</p> <p><u>Éléments confirmés TOXICOLOGIE</u> : implication des PM<sub>2,5</sub> ayant pour origine la combustion de matières fossiles (charbon, HC) et la circulation routière, mais pas d'exclusion définitive des autres sources. Utilisation de la réglementation en vigueur (sur la masse des particules) encore efficace pour limiter les effets délétères pour la santé humaine. Gordon et al. (2013) : confirmation du rôle du stress oxydant et, en fonction des auteurs, corrélation ou non entre niveau de stress oxydant et classe granulométrique (ultrafine ou grossière) et/ou composition chimique (par ex, les métaux : Cu, V, Co, Be, Ni) mais pas d'évaluation de carbone élémentaire, carbone organique, ni fraction organique. Campen et al. (2013) : peroxydation lipidique (MDA) important avec PM<sub>2,5</sub> des émissions des véhicules mais rôle non seulement de la fraction particulaire mais aussi de la fraction gazeuse. Important de considérer la fraction inorganique mais aussi de mieux intégrer la fraction organique souvent peu étudiée (carbone élémentaire, carbone organique, composés organiques spécifiques).</p> <p><u>Éléments infirmés</u> : aucun.</p>
--	---

Abréviations : CAP : particules ambiantes concentrées ; PM : Particulate Matter (matière particulaire dans l'air ambiant) ; EPA : Environmental Protection Agency.

Référence	Breyse <i>et al.</i> (2013)
Type d'analyse particules	Composition, source et taille
Durée d'exposition	Court terme et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire, mortalité toute cause, santé neurologique, reproduction/développement et obésité/métabolisme
Localisation	États Unis
Fin de revue	Janvier 2012
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> : aucun puisque cet article passe en revue les apports 2005-2011 de l'US EPA à la meilleure compréhension de la toxicité des particules. Cette compréhension actuelle est résumée de manière assez synthétique et intéressante dans la figure 1 de l'article.</p> <p><u>Éléments confirmés</u> : Les idées retenues dans la conclusion, présentées comme ayant bénéficié des apports des centres de recherche US EPA, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le rôle des dérivés réactifs de l'oxygène dans la toxicité des particules,</li> <li>- la possible translocation des particules ultrafines avec des effets à distance dans des organes non respiratoires (en particulier le cerveau),</li> <li>- l'association entre particules ultrafines et exacerbation de l'asthme,</li> <li>- le rôle des particules dans la perturbation de la régulation cardiaque via le SNA, en particulier les particules issues du trafic et les implications en termes de morbidité cardiovasculaire,</li> <li>- le rôle des particules et des particules ultrafines dans l'induction d'athérosclérose et les effets vasculaires,</li> <li>- l'association inconstante entre exposition aux particules et modification de la pression sanguine,</li> <li>- la variabilité socio-temporelle des associations entre exposition aux particules et effets de santé, possiblement liée à des sources différentes avec un rôle possiblement important des traceurs que sont nickel, vanadium, carbone organique et carbone suie,</li> <li>- le rôle possible des SVOC dans la formation et la toxicité de particules secondaires,</li> <li>- les facteurs de susceptibilité individuelle à la toxicité des particules que peuvent être l'âge, dont les âges extrêmes (par ex, fœtus), les comorbidités (principalement : diabète de type 2, asthme, coronaropathies et BPCO) et le « terrain génétique »</li> </ul>
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	-

Référence	Cassee et al. (2013)
Type d'analyse particules	Composition, source et taille
Durée d'exposition	Court terme et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire, santé neurologique et reproduction/développement
Localisation	Europe
Fin de revue	Janvier 2012
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	-
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> : presque rien car cet article est quasi mot pour mot ce qui se trouve dans le rapport REVIHAAP si ce n'est qu'il ne se focalise que sur les aspects toxicologiques. Ajouts identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les particules ultrafines : ajout d'un paragraphe sur leur translocation et d'un paragraphe sur le rapport du HEI qui conclue « experimental and epidemiologic studies provide suggestive, but not consistent, evidence of adverse effects of short-term exposures to ambient ultrafine particles » et « the current evidence does not support a conclusion that exposure to ultrafine particles alone can account in substantial ways for the adverse effects of PM<sub>2.5</sub> ».</li> <li>- Pour le trafic routier, la partie a été développée. On trouve notamment tout un paragraphe sur la revue de 2010 du HEI : « the HEI concluded in their review of toxicological studies that only suggestive evidence exists that exposure to pollutants that are components of traffic emissions, including ambient and laboratory-generated PM and exhaust from diesel and gasoline-fueled engines, alters cardiovascular function. Evidence for other cardiopulmonary symptoms is less evident; and toxicological evidence relating exposure to traffic-generated air pollution and adverse human health effects remain incomplete ».</li> <li>- Les résultats du programme RAPTÉS sont rapportés (Strak et al. 2012) : exposition de volontaires dans 5 environnements différents, la masse des PM et leurs caractéristiques ne sont pas prédictives des réponses observées (NO exhalé et fonction pulmonaire), mais association avec PM en nombre et NOx.</li> <li>- Des effets sur la reproduction sont rapportés : changements des niveaux d'hormones dans une population de travailleurs exposés au trafic routier (description des études, pas de conclusion).</li> <li>- Un paragraphe sur le rôle du stress oxydant et les lésions oxydatives de l'ADN, avec la mise en avant du biomarqueur urinaire 8 oxo-dG.</li> </ul>

Abréviations : HEI : Health Effects Institute.

Référence	Costa et al. (2014)
Type d'analyse particules	Non
Durée d'exposition	
Catégorie d'effet	Santé neurologique
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2013
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments_nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<u>Éléments nouveaux</u> : fumée du diesel entrainerait une inflammation des voies respiratoires et induirait des changements de l'électroencéphalogramme (Ghio, 2012 et Cruys, 2008) ; rôle de l'exposition prénatale aux fumées de diesel dans l'étiologie des troubles du spectre autistique (Roberts, 2013). Cette étude montre que ces enfants ont un niveau élevé de stress oxydant, de neuroinflammation et d'inflammation systémique ; trafic routier associé à l'hyperactivité chez des enfants de 7 ans avec exposition pendant les premières années de vie (Newman, 2013) ainsi qu'à l'autisme après exposition gestationnelle et premières années de vie (Volk, 2013).
Éléments_nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<u>Éléments nouveaux</u> : exposition d'intérêt aux PM <sub>0,1</sub> ( <i>diesel particulate extract</i> ), distribution systémique dans organes cibles dont système nerveux central. Neurotoxicité ? Des études épidémiologiques et études animales contrôlées ont montré que l'exposition d'intérêt peut provoquer des troubles du comportement/développement (autisme ?) ainsi que du stress oxydant et une neuroinflammation, deux mécanismes importants. Par exemple, diminution des fonctions cognitives (enfant, adulte, sénior), déficits olfactifs, déficits auditifs, symptômes dépressifs et autres effets neuropsychologiques indésirables en relation avec l'exposition d'intérêt. Des effets neuropsychologiques ont également été rapportés. Résultats confirmés par étude <i>in vitro</i> . Exposition d'intérêt associée à l'augmentation de l'expression de marqueurs de pathologies neurodégénératives. Jeunes adultes et séniors particulièrement sensibles. <u>Éléments confirmés</u> : association possible entre l'exposition à long terme à des PM <sub>2,5</sub> (et non PM <sub>0,1</sub> ) et l'apparition de déficits du neurodéveloppement et de la fonction cognitive.



Référence	Elvidge et al. (2013)
Type d'analyse particules	Composition et taille
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire et respiratoire
Localisation	Monde
Fin de revue	Février 2012
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Cochrane Institute of Primary Care and Public Health, School of Medicine, Cardiff. University of Cardiff, United Kingdom.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<u>Éléments nouveaux</u> : effets des particules diesel sur l'augmentation de la sensibilité des LDL ( <i>low-density lipoprotein</i> ) à l'oxydation.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<u>Éléments nouveaux</u> : PM = effets importants sur la santé cardio-pulmonaire. Utilisation de biomarqueurs sériques pour élucider les mécanismes de la maladie en cause et fournir des moyens pour la surveillance biologique des populations exposées. L'exposition des volontaires sains à des gaz d'échappement dilué, des NP de carbone pur, des gaz d'échappement filtré de moteur diesel ou de l'air filtré, dans une étude en double aveugle randomisée en <i>cross-over</i> , a montré que les NP issues de combustion étaient impliquées dans les effets cardio-pulmonaires. Importance des particules ultrafines. Utilisation des marqueurs du stress oxydant (par ex, Ox-LDL, LOX-1, TBARS, MDA) utile pour déterminer le reflet systémique de l'altération pulmonaire suite à des expositions aiguës aux particules. Utilisation de marqueurs Inflammatoires (par ex, CRP et IL-6) a montré peu d'association avec des mesures d'exposition aiguë mais peut être utile pour déterminer les effets des expositions chroniques. <u>Éléments confirmés</u> : effets physiologiques et mécanismes biologiques plausibles qui lient l'exposition aux PM <sub>2,5</sub> à court et long terme avec la mortalité et la morbidité, comme observé dans les études épidémiologiques, cliniques et toxicologiques.

<b>Référence</b>	<b>Fuzzi et al. (2015)</b>
Type d'analyse particules	Composition et taille
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire et mortalité toute cause
Localisation	Europe
Fin de revue	Janvier 2014
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Diverses appartenances, aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	-
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	-

Référence	Grahame, Klemm, et Schlesinger (2014)
Type d'analyse particules	Composition, source et taille
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire, mortalité toute cause, santé neurologique et reproduction/développement
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2013
Organisme, conflits d'intérêts, financement	US Department of Energy, Washington, DC. Klemm Analysis Group, Washington, DC. Department of Biology and Health Sciences, Pace University, New York.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<p><u>Commentaire général</u> : Une revue exhaustive (et historique) de la littérature qui inclut d'autres revues de littérature mais qui n'inclut que le charbon et les sources très significativement associées au charbon (trafic routier et diesel dans les pays "développés" ou combustion de biomasse dans les pays en voie de développement). Quelques éléments sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Très difficile d'extraire les conclusions du texte concernant les effets des éléments sur la santé.</p> <p><u>Éléments nouveaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trafic routier associé à des effets néfastes sur la santé périnatale (principalement petit poids de naissance et prématurité mais aussi pré-éclampsie et fausse-couche) ;</li> <li>- Exposition à des HAP durant la grossesse associée à des effets néfastes sur la santé périnatale et à des adduits à l'ADN chez les mères et les enfants ;</li> <li>- Carbone suie et trafic routier associé à un moins bon développement cognitif chez les enfants et de moins bonnes performances cognitives chez les personnes âgées, mais résultats à confirmer ;</li> <li>- Diesel associé au cancer du poumon.</li> </ul> <p><u>Éléments confirmés</u> : carbone suie issue du trafic routier associé à la mortalité tout cause et cardiovasculaire ainsi qu'aux hospitalisations cardiovasculaires ; carbone suie, HAP et combustion biomasse associés au cancer du poumon et à des maladies respiratoires et cardiovasculaires.</p> <p><u>Éléments infirmés</u> : aucun.</p>
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<p><u>Commentaire général</u> : revue centrée sur le carbone. Très axé sur l'épidémiologie et l'évolution des approches au cours du temps qui montrent une association entre carbone suie (et émissions carbonées associées) et effets sanitaires (selon les 5 critères de l'US EPA, preuve forte). Pas de nouvelles publications (toxicologie) identifiées par rapport à REVIHAAP.</p> <p><u>Éléments confirmés TOXICOLOGIE</u> : articles centré sur les aspects cardiovasculaires (effets respiratoires non traités), reprend l'ensemble des études toxicologiques (animales et humaines contrôlées) qui ont montré des atteintes au niveau cardiovasculaire liées au diesel (formation de plaques d'athérome, hypertension, diminution du t-PA, athérogenèse, formation de thrombus...). Sur le rôle de la taille et/ou de la composition des particules, beaucoup d'études montrent un rôle de la composition (comparaison avec carbone suie, comparaisons de particules issues de différents moteurs et de compositions différentes). Bilan de l'analyse : rôle de la taille (pénétration plus profonde, plus grande surface) et importance de la composition organique.</p> <p>La dernière partie de la revue est axée sur les émissions carbonées dans les pays en voie de développement : émissions beaucoup plus élevées liées</p>

	<p>à l'utilisation de charbon et de biomasse. Inclut une partie sur la toxicologie des fumées de bois : pas de nouveauté (stress oxydant et inflammation) qui permettent d'expliquer les effets santé observés.</p> <p><u>Éléments nouveaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Effets neurologiques non abordés dans REVIHAAP (pourtant études antérieures) : les études tox donnent des bases mécanistiques au travers de l'inflammation systémique (pas besoin d'une entrée spécifique des particules pour induire une neuroinflammation) ;</li><li>- Page 640 soulève la question d'émissions associées au diesel (particules issues des freins, pneus, bruit) qui pourraient contribuer aux effets sanitaires de cette catégorie. Cite une revue de 2013 de Van der Gon et al. (aussi citée par Kelly) qui conclue à des preuves suffisantes, mais plus d'études épidémiologiques et toxicologiques sont nécessaires, avec des approches standardisées, pour discriminer entre les différentes catégories. Dans REVHAAP, une ligne évoque les particules non liées à l'échappement, qui pourraient être aussi toxiques à masse égale, mais sans donner plus de détails.</li></ul>
--	--

*Abréviations : t-PA : activateur tissulaire du plasminogène.*

Référence	HEI Review Panel on Ultrafine Particles (2013)
Type d'analyse particules	Taille
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire, mortalité toutes causes et santé neurologique
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2012
Organisme, conflits d'intérêts, financement	HEI typically receives half of its core funds from the US EPA and half from the worldwide motor vehicle industry. For this project, preparation and publication of the document was partially supported by the Federal Highway Administration.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<p>Article dédié aux particules ultrafines (PUF, &lt;100 nm) basé sur une revue de la littérature arrêtée en 2012 et des travaux financés par l'HEI. Bien que la revue soit mondiale, les données américaines ont plus d'importance dans le rapport.</p> <p><u>Éléments nouveaux concernant les sources de PUF</u> et notamment la contribution des moteurs diesel, cet article met en exergue :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la variabilité spatiale des émissions, associée à des mesures actuellement peu généralisées, rendant impossible une conclusion unique. Globalement, la teneur en PUF et dans celles-ci, la contribution des véhicules diesel et non diesel décroît au fur et à mesure de l'éloignement des axes routiers mais difficile d'avoir une conclusion plus précise ;</li> <li>- la variabilité temporelle en raison de l'évolution des technologies ;</li> <li>- une méconnaissance relative de la composition chimique des PUF avec des outils métrologiques récents, déployés à petite échelle, et possiblement un recensement non exhaustif des sources (par ex, particules non issues de la combustion) ;</li> <li>- l'évolution rapide dans le temps des émissions et de la composition chimique des PUF à la faveur des réglementations, progrès technologiques et des évolutions techniques, en particulier pour les motorisations diesel.</li> </ul> <p><u>Éléments nouveaux concernant l'exposition individuelle aux PUF</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- elle possède les mêmes sources de variabilité mais la revue postule qu'une mesure urbaine dite centrale pourrait rester un proxy utilisable des expositions individuelles, ou tout au moins de leur variabilité entre plusieurs groupes, à l'image de ce qui a déjà été utilisé pour les PM ;</li> <li>- un microenvironnement particulier pourrait être un contributeur important et serait à étudier plus finement (par ex, l'intérieur des véhicules avec jusqu'à 50% de l'exposition quotidienne).</li> </ul> <p><u>Éléments nouveaux concernant les effets sanitaires des PUF</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le dépôt des PUF dans le tractus respiratoire est différent de celui des particules plus grosses avec notamment un dépôt plus homogène, une clairance diminuée et une possible translocation avec possibilité d'accumulation dans des organes distants ;</li> <li>- chez l'animal, ont été démontrés : une inflammation des voies respiratoires, une exacerbation de l'hyperréactivité, la progression de l'athérosclérose et l'augmentation des marqueurs inflammatoires cardiaques et cérébraux ;</li> <li>- chez l'homme, ont été démontrés lors d'expérimentation contrôlée : des effets sur le fonctionnement cardiaque (par ex, inflammation et excitabilité) même en l'absence de signes pulmonaires ;</li> <li>- chez l'homme, dans les études épidémiologiques, les résultats ne sont pas convergents, possiblement en raison des différents indicateurs</li> </ul>

	<p>d'exposition, des designs, et de la prise en compte des polluants gazeux ou de l'effet retard (lag). Mais quelques associations positives avec des marqueurs indirects comme l'inflammation.</p> <p><u>Éléments confirmés</u> : Concernant les sources de PUF et l'apport des véhicules diesel, la revue confirme l'existence de doutes sur l'efficacité réelle/pratique de dispositifs tels que les filtres à particules, avec la possibilité que le bilan massique entrée/sortie soit faussé par une émission plus importante de sulfates pouvant ensuite servir de noyau de nucléation pour des particules fines « à distance de l'échappement » sous l'influence d'autres variables (par ex, température et distance). La revue relève les difficultés météorologiques propres aux PUF et les difficultés associées à l'estimation des expositions.</p>
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	-

Abréviations : HEI : Health Effects Institute.



Référence	Hoek <i>et al.</i> (2013)
Type d'analyse particules	Composition, source et taille
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire et mortalité toute cause
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2013
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<u>Éléments nouveaux</u> : association significative entre expo à long terme au carbone élémentaire et la mortalité toute causes, avec un méta-risque significatif. <u>Éléments confirmés</u> : pas d'association à long terme entre les particules grossières et la mortalité, peut-être lié à l'erreur de l'estimation de l'exposition (plus importante que pour les PM <sub>2,5</sub> ).
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	

Référence	Huang <i>et al.</i> (2015)
Type d'analyse particules	Composition
Durée d'exposition	-
Catégorie d'effet	Santé respiratoire
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2013
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	-
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthme et maladies allergiques (par ex, rhinite allergique et eczéma) : augmentation de la prévalence ; exposition aux polluants environnementaux et notamment substances chimiques ayant un potentiel pro-oxydant (par ex, voie AhR et HAP) associée à l'exacerbation des altérations des systèmes respiratoires et immunitaires humains.</li> <li>- Études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> : plusieurs mécanismes sont plausibles mais les mécanismes les plus probables sont les effets directs pro-oxydants des constituants des PM et l'exacerbation du stress oxydant et de l'inflammation.</li> <li>- Exemple ROFA, un mélange complexe de substances chimiques telles que sulfates, matière carbonée et azotée, et métaux solubles (V ≠ Fe, Ni), ayant une influence sur l'immunité ; la composition en métaux solubles et sulfates lessivés à partir ROFA est un élément critique dans le développement de l'hyperréactivité des voies aériennes et des lésions pulmonaires (Th2, Th17 et IgE).</li> <li>- Exemple <i>diesel exhaust particles</i> et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : effet adjuvant sur muqueuse, stimulant la réponse IgE aux allergènes, amplifiant les réponses allergiques au travers des voies Th2, Th17, IgE.</li> <li>- Exemple ligands de l'AhR (par ex, HAP, PCB, PCDD) : activation de la voie IgE.</li> <li>- Rôle additif ou synergique des aéroallergènes ? Réponse Th2/Th17 ?</li> </ul> <p><u>Éléments confirmés</u> : relation entre l'exposition à court et long terme aux PM<sub>2,5</sub> et émergence de maladies respiratoires chez les enfants (par ex, asthme).</p> <p><u>Éléments infirmés</u> : aucun.</p>

Référence	Kelly et Fussell (2015)
Type d'analyse particules	Composition
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire et mortalité toute cause
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2014
Organisme, conflits d'intérêts, financement	King's College, London. Aucun conflit d'intérêt déclaré.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<p>Éléments nouveaux : rôle important du potentiel oxydant des échappements diesel (<i>diesel exhaust particles</i>).</p> <p>Éléments confirmés : PM associées à des maladies respiratoires et cardiovasculaires sur le long terme et le court terme. Échappements diesel (<i>diesel exhaust particles</i>) associés à des maladies respiratoires et cardiovasculaires (sur le long terme et le court terme).</p> <p>Éléments infirmés : aucun.</p>
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> : l'essentiel de la revue se base sur des données assez anciennes. N=4 références plus récentes dont il faudra vérifier la pertinence par rapport à la problématique composition/taille car deux d'entre elles sont axées sur le potentiel oxydant. Publication de Canova et al. 2014 (étude épidémiologique) : les auteurs n'ont pas vu de lien entre le potentiel oxydant des PM et les admissions à l'hôpital pour asthme et BPCO. Cette absence de lien avait également été observée dans une étude hollandaise, alors que Delfino et al. (2010, 2013) ont rapporté des liens chez les personnes âgées et les jeunes asthmatiques. La revue discute ces incohérences, potentiellement liées au fait que ce domaine d'études est récent : peu d'études réalisées, protocoles et designs différents.</p> <p><u>Éléments confirmés</u> : la revue concerne les aspects mécanistiques des effets cardiovasculaires et le rôle du stress oxydant afin de mettre en avant la mesure du potentiel oxydant des PM plutôt que la mesure de masse comme métrique. Axé sur particules issues du trafic routier et de la combustion de biomasse. Une publi récente citée sur les garnitures (Vander Gon, 2013) mais donne peu d'infos.</p>

Référence	Kim, Kabir, et Kabir (2015)
Type d'analyse particules	Composition, source et taille
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire, mortalité toute cause, reproduction/développement et obésité/métabolisme
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2014
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Grant from the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (MEST)
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> sur les effets sur la santé selon la source :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cadelis et al. 2014 : chez enfants asthmatiques augmentation du risque de visite aux urgences en lien avec les poussières de sable du Sahara en Guadeloupe ;</li> <li>- Jung et al. 2012 : effet génotoxique de la partie organique des PM<sub>10</sub> issus du métro.</li> </ul> <p><u>Éléments confirmés</u> : effets à court terme et long terme des PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub> sur la mortalité et les hospitalisations (cardiovasculaire et respiratoire) sur la base d'études antérieures à REVIHAAP et en restant très succinct.</p> <p><u>Éléments infirmés</u> : aucun.</p>
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	-

Référence	Li et Buglak (2015)
Type d'analyse particules	Composition et taille
Durée d'exposition	
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2014
Organisme, conflits d'intérêts, financement	College of Veterinary Medicine, Michigan State University. Aucun conflit d'intérêt déclaré.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> : explication moléculaire et cellulaire sur le fait que l'exposition aux PM est un facteur de risque majeur pour l'inflammation allergique des voies respiratoires (par ex, asthme). La plupart des composants chimiques des PM (carbone organique, hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux) sont impliqués dans les réactions redox et dans la production et l'exacerbation d'un stress oxydant et d'une inflammation. La fraction organique (carbone organique, hydrocarbures aromatiques polycycliques) a un rôle prépondérant dans la typologie de réponse inflammatoire et la voie de signalisation AP-1. Les cellules cibles des PM sont les cellules épithéliales et cellules dendritiques présentant un antigène (DC). La communication intercellulaire entre les cellules épithéliales et DC par lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) est un des principaux mécanismes de la réponse immunitaire Th2; mécanisme immunologique clé observé dans l'asthme. La réponse DC à allergène et aux PM est amplifiée par sécrétion de plusieurs cytokines régulatrices immunitaires par cellules épithéliales, surtout TSLP et, dans moindre mesure, IL-33 et IL-25. TSLP : polarisation des DC vers une réponse immunitaire type lymphocytes Th2, un des mécanismes immunologiques clés dans la pathogénèse de l'asthme. Il y a convergence des effets directs et indirects des PM vers un ensemble de signaux clés responsables de la réponse immunitaire Th2.</p> <p><u>Éléments confirmés</u> : relation entre l'exposition à court et à long terme aux PM<sub>2,5</sub> et émergence de maladies respiratoires chez les enfants (par ex, asthme).</p>

Référence	Lippmann (2014a)
Type d'analyse particules	Composition et source
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire et mortalité toute cause
Localisation	États Unis
Fin de revue	Janvier 2014
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Research funded by the HEI, the US EPA and the NIEHS. The author received no external funding for preparation of this paper. The author has frequently offered advice to government agencies on the setting of environmental and occupational standards for airborne materials. The author has not offered expert testimony in legal proceedings during the past 5 years on scientific matters that are the subject of this paper.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<p>Revue des études sur l'association entre l'exposition long terme aux PM<sub>2,5</sub> et des effets cardiovasculaires. Met particulièrement en avant les résultats de l'étude NYU's NPACT financé par le HEI.</p> <p><u>Éléments nouveaux</u> (étude NPACT à partir de la page 22, également disponible dans le rapport HEI n°177 de 2013) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les éléments issus de la partie épidémiologie sont résumés dans le tableau 5 page 324. Sont rapportés : des effets à long terme sur différentes formes de mortalité pour la source « combustion de charbon » (dans une moindre mesure, trafic routiers et sels pour la mortalité ischémique) et des effets à court terme sur la mortalité et les hospitalisations pour causes cardiovasculaire pour différents composés des PM<sub>2,5</sub> variables selon les saisons. Les composés pour lesquels une association est rapporté pour la mortalité et les hospitalisations sur plusieurs saisons sont : nitrates, sulfates, carbone organique et SO<sub>2</sub>. Confirmation de constats épidémiologiques. Les associations positives peuvent varier entre les villes, les saisons et selon le lag retenu.</li> <li>- Les éléments issus de la partie toxicologie animale (exposition subchronique de souris sur site) de l'étude NYU NPACT sont résumés dans le tableau 6 page 324. Est rapportée : une modification des paramètres ECG statistiquement associée à des composés chimiques des PM<sub>2,5</sub>, variables selon le lieu d'exposition. Les associations constantes selon les sites de prélèvement sont rapportés pour : Ni, Al, EC, P, S et V. Pour les autres composés, beaucoup trop de variabilité.</li> <li>- Les éléments issus de la partie expérimentale (aspiration <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>) de l'étude NYU NPACT sont résumés dans le tableau 7 page 329. Résultats difficilement exploitables car très nombreuses associations et <i>endpoints</i> difficiles d'interprétation (par ex, mRNA ou production d'espèces réactives de l'oxygène). Confirmation du rôle des ROS (<i>reactive oxygen species</i>).</li> <li>- Des éléments issus de l'étude associée UW-LRRI NPACT sont également présentés avec une partie reposant sur de l'épidémiologie humaine (deux cohortes : MESA et WHIOS) et une partie reposant sur des expositions animales (modèle athérosclérose). Les auteurs rapportent une association significative entre l'épaisseur de l'intima-media carotidienne et l'exposition aux PM<sub>2,5</sub>, carbone élémentaire, carbone organique, et Si et sulfate dans la cohorte MESA. Pour la cohorte WHIOS, les effets cardiovasculaires (hospitalisations ou intervention médicale nécessaire) sont associés aux PM<sub>2,5</sub> et aux sulfates. Possible effet additif du carbone organique. Enfin, la partie animale confirme qu'une exposition à des particules issues du trafic routier conduit à une cascade d'événements</li> </ul>



	<p>(peroxydation lipidique, vasoconstriction...) sans possibilité d'isoler la contribution d'un nombre limité de composants chimiques.</p> <p><u>Éléments confirmés</u> (toute la partie biblio jusqu'à la page 322) : grosse revue bibliographique des études depuis les années 1970 synthétisée sous forme de tableaux (tableaux 1 à 3), résumant les connaissances issues d'études épidémiologiques ou expérimentales humaines sur les associations positives (exclusion des résultats négatifs par les auteurs selon des considérations non transparentes, cf. page 304) entre les PM<sub>2,5</sub> ou certains composés et divers effets cardiovasculaires. Tableaux quasi auto porteurs sur la question des effets entre les PM<sub>2,5</sub> ou composés et leurs effets cardiovasculaires. Le tableau 4 traite des associations entre les PM<sub>2,5</sub> ou composés et les effets cardiovasculaires démontrés chez l'animal après une exposition à court ou long terme. Au final, et par lecture croisée de la bibliographie et des études NPACT, l'auteur (page 338) considère comme raisonnablement certaines les associations entre morbidité/mortalité cardiovasculaire et PM<sub>2,5</sub> et, au sein des PM<sub>2,5</sub>, avec les sulfates issus des sources de combustion et la source « trafic routier » – dont les marqueurs sont carbone élémentaire, carbone organique et éventuellement cuivre pour les freins. Pour les sulfates, le lien pourrait être en partie causal (effet des sulfates eux-mêmes). Pour le carbone organique et le carbone élémentaire, l'auteur évoque un lien causal ou le rôle traceur de ces composés pour la source « trafic routier ».</p>
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	

Abréviations : HEI : Health Effects Institute.

Référence	Martinelli, Olivieri, et Girelli (2013)
Type d'analyse particules	Composition, source et taille
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2012
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<u>Éléments confirmés</u> : l'effet cardiovasculaire des particules grossières (PM <sub>10-2,5</sub> ) est controversé ; des études montrent la génération d'un stress oxydant, des propriétés cytotoxiques et une stimulation de la production de cytokines (via les endotoxines contenues dans les PM) (Martinelli, 2012). L'exposition à court terme à des concentrations élevées de particules grossières, mais pas de PM <sub>2,5</sub> , a été associée à une augmentation des passages aux services d'urgences pour thromboembolie veineuse par l'induction d'un état prothrombotique. Le sélénium (lié à la combustion de charbon) a été associé à la mortalité cardiovasculaire en été et les hospitalisations pour causes cardiovasculaires en hiver (Ito, 2011), tandis que le carbone et les nitrates élémentaires ont été associés à la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations cardiovasculaires dans les deux saisons.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<u>Éléments nouveaux</u> : faisceaux de preuves pour l'exposition à court terme et à long terme aux PM, et notamment PM <sub>2,5</sub> , associée à la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Association entre concentration en PM et plusieurs manifestations cliniques des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, arythmies et embolie). Populations à risque : personnes âgées, diabétiques ou insuffisantes cardiaques. Pollution atmosphérique sans sa globalité : rôle des particules et polluants gazeux. Association entre maladies cardiovasculaires et particules (PM <sub>10-2,5</sub> et PM <sub>2,5</sub> ) ainsi que composés (carbone élémentaire, carbone organique et métaux tels que As, Br, Cr, Mn, Na, Ni) et polluants gazeux (CO, NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> et SO <sub>2</sub> ). Plusieurs mécanismes impliqués dans la toxicité cardiovasculaire des PM : mécanismes sous-jacents de stress oxydant et d'inflammation induits par les PM, libération de médiateurs pro-inflammatoires vasoactifs à partir du compartiment pulmonaire, influence sur le système nerveux autonome induite par l'action des PM sur les récepteurs pulmonaires et translocation directe des PM, en particulier PM <sub>0,1</sub> , dans la circulation systémique. <u>Éléments confirmés</u> : l'exposition à long terme aux PM <sub>2,5</sub> est une cause de mortalité et morbidité cardiovasculaire.

Référence	Maynard (2015)
Type d'analyse particules	Composition et taille
Durée d'exposition	Court et long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire et mortalité toute cause
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2014
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	Il ne s'agit pas vraiment d'une revue, mais plutôt d'un <i>position paper</i> où l'auteur conclut qu'il est difficile de séparer les effets des différents éléments et/ou sources des particules de l'air ambiant. <u>Éléments confirmés</u> : sulfates et trafic routier sont associés à des effets sur la santé (surtout cardiovasculaire) à court et long terme.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<u>Éléments nouveaux</u> : revue sur les associations entre l'exposition aux PM et effets sur le système cardio-vasculaire. Publications de référence citées : Dockery (2006), Brook et al. (2004, 2010) et, plus particulièrement, Lippmann (2014), Lippmann et Chen (2009) et Chen et Lippmann (2009). Faisceau important de preuve pour la relation entre l'exposition aux PM et les changements dans la physiologie et le processus physiopathologiques liés à l'induction, le développement ou l'exacerbation des maladies cardiovasculaires. L'équipe de Lippman et al. montre des effets constants associés aux métaux, en particulier nickel, mais des effets hétérogènes associés aux particules ambiantes concentrées issues de différentes PM <sub>2,5</sub> . Rôle important du stress oxydant dans les effets des métaux de transition (spéciation et existence sous différents états de valence, participation aux réactions redox, rôle de fraction soluble vs. insoluble ?) et composés organiques (activation métabolique et métabolites comme source de dérivés réactifs de l'oxygène). Association entre concentrations moyennes de PM <sub>10</sub> , PM <sub>10-2,5</sub> ou PM <sub>2,5</sub> et maladies cardiovasculaires. Éléments de preuve peu convaincants concernant le rôle des PM <sub>0,1</sub> dans l'incidence des pathologies cardiovasculaires. Intérêt pour NO <sub>2</sub> comme un polluant aussi important que les PM <sub>2,5</sub> dans l'incidence de pathologies cardiovasculaires d'après la méta-analyse de Faustini et al. (2014) et l'association observée pour O <sub>3</sub> et NO <sub>2</sub> par Williams et al (2014). <u>Éléments confirmés</u> : l'exposition à long terme aux PM <sub>2,5</sub> est une cause de mortalité et morbidité cardiovasculaire.

Référence	Moller et al. (2014)
Type d'analyse particules	Composition et taille
Durée d'exposition	
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire et santé respiratoire
Localisation	Monde
Fin de revue	Janvier 2013
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> : gros travail d'analyse statistique des travaux menés sur stress oxydant, inflammation et dommages ADN (lésions oxydatives, LOA). Critère « taille » des particules est le seul abordé (composition abordée de façon indirecte par lieu et période de prélèvements). Revue incluant 473 références. Sont considérés : PM, ROFA EHC93, SRM 1648, 1649. Sont exclus de la revue : les particules diesel. Études expérimentales chez homme ou l'animal, cultures cellules, tests acellulaires. Inclusion d'études de bio monitoring (population pertinentes et type cellulaires, problème de détermination de l'exposition).</p> <p>Hypothèse de travail : ces 3 événements sanitaires sont-ils indépendants mais générés par la même cause (PM) ou bien existe-t-il des interrelations ? Hypothèse A : stress oxydant induit inflammation qui induit LOA. Hypothèse B : inflammation induit stress oxydant qui induit LOA. Hypothèse C : interaction inflammation/stress oxydant qui induit LOA.</p> <p>Approches pour évaluer les hypothèses de travail :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothèse nulle : pas de différence dans la variabilité/magnitude de l'effet des PM sur les 3 événements sanitaires, ce qui indiquerait un lien.</li> <li>- 1<sup>ère</sup> analyse : voir si différences dans importance/magnitude de l'effet entre production stress oxydant, inflammation et LOA dans différents systèmes (temps, lieu, et taille des particules) ; 8 groupes de 10 % à 10 fois (différences entre exposés et non exposés).</li> <li>- 2<sup>ème</sup> analyse : variabilité entre les différents temps, lieux et de tailles des particules sur les valeurs de stress oxydant, inflammation et LOA. Calcul du coefficient de variation : déviation standard/moyenne de la plus forte dose. S'ils sont reliés, ces 3 endpoints devraient avoir la même variation en lien avec le lieu, temps et taille.</li> </ul> <p>Bilan : l'importance de l'effet sur un biomarqueur décroît quand on passe d'un système expérimentale acellulaire à des études chez l'homme ce qui va de pair avec une diminution des doses d'expo. Chez l'homme, inflammation faible mais LOA très notables. C'est l'hypothèse C : série d'évènements complexes où l'exposition aux PM induit un stress oxydant et une inflammation, avec l'un favorisant l'autre, et en conséquence conduisant à la production de LOA. Contradiction dans l'idée que les particules ultrafines sont les plus toxiques : problème des endotoxines.</p> <p>Conclusion : les PM favorisent un milieu pro oxydatif et pro inflammatoire qui est associé à des dommages ADN dans le tissu pulmonaire et les cellules sanguine circulantes.</p>

<b>Référence</b>	<b>Oakes, Baxter, et Long (2014)</b>
Type d'analyse particules	Composition, source et taille
Durée d'exposition	
Catégorie d'effet	Non
Localisation	Monde
Fin de revue	Décembre 2013
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Aucun conflit d'intérêt déclaré
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	Éléments nouveaux : métaux associés à des effets cardiovasculaires (Such, 2011).
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	

Référence	Wyzga et Rohr (2015)
Type d'analyse particules	Composition et source
Durée d'exposition	Long terme
Catégorie d'effet	Santé cardiovasculaire, santé respiratoire, mortalité toute cause et reproduction/développement
Localisation	Monde
Fin de revue	Octobre 2014
Organisme, conflits d'intérêts, financement	Electric Power Research Institute, Palo Alto.
Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en épidémiologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> :</p> <p>Sur le long terme : prise en compte des publications ESCAPE pour l'Europe et de 2 études HEI (2013) jugées pertinentes. Dans ESCAPE, association significative entre santé cardiovasculaire et PM<sub>2,5</sub>, mais pas avec l'absorbance (Cesaroni et al. 2014). Même conclusion pour la pneumonie chez les enfants, le faible poids de naissance, et l'incidence du cancer du poumon (MacIntyre et al. 2014; Pedersen et al. 2013; Raaschou-Nielsen et al. 2013). Fonction pulmonaire chez l'enfant associée aux PM<sub>2,5</sub> et aux PM<sub>2,5</sub> absorbance (Gehring et al. 2013). Aucune association pour les événements vasculaires cérébraux, la mortalité respiratoire, la prévalence et l'incidence de la BPCO et la mesure de sensibilisation allergique (Stafoggia et al. 2014; Dimakopoulou et al. 2014; Gruzieva et al. 2014; Schikowski et al. 2014). Peu d'études multi-polluants. Une étude suggère que les associations évoluent avec le temps car relation avec sulfate en début période et avec carbone suie en fin de période (Jerrett et al. 2007). Résultats contradictoires pour le faible poids de naissance et le carbone suie : une étude ESCAPE qui montre une association significative avec PM<sub>2,5</sub> en masse dans un modèle commun avec carbone suie et deux études canadiennes (Gan et al. 2010; Gan et al. 2013) qui montrent que le carbone suie domine les effets des PM<sub>2,5</sub> en masse. Aucune étude européenne ne montre de lien entre sulfates et santé respiratoire pédiatrique (Fuertes et al. 2014; Eeftens et al. 2014) ou mortalité cardiovasculaire (Wang et al. 2014). Alors que toutes les études américaines (une seule exception) montrent une association avec sulfate (mortalité ou santé cardiovasculaire). Nécessité d'étudier le carbone organique car les études à court terme montrent une association avec la santé respiratoire et cardiovasculaire et 5-8 des études à long terme montrent des associations avec la santé cardiovasculaire. Autres oligo-éléments (Cu, Fe, K, Ni, S, Si, V et Zn) : des études ESCAPE (Wang et al. 2014; Fuertes et al. 2014; Eeftens et al. 2014) rapportent des associations entre mortalité cardiovasculaire, pneumonie en début de vie et fonction pulmonaire chez l'enfant.</p> <p><u>Éléments confirmés</u> : les études américaines se focalisent sur soufre comme constituant des PM<sub>2,5</sub> alors que les études européennes sur le carbone suie. Les résultats des études à long et à court terme (Rohr et Wyzga 2012) suggèrent qu'aucun composant majeur des PM<sub>2,5</sub> ne peut être rejeté comme étant non associé à des effets néfastes sur la santé.</p>



Éléments nouveaux, confirmés et infirmés par rapport à REVIHAAP en toxicologie	<p><u>Éléments nouveaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Étude de Lippmann et al. (2013-2014) sur souris APOE<sup>-/-</sup>, exposition sur 6 mois à des <i>concentrated ambient particules</i> de 5 sites, dans le cadre du NPACT. Un volet consacré à l'étude de la progression de plaque dans la carotide : alors que Lippmann et al. concluent à l'implication de la combustion des huiles résiduelles et du charbon dans les effets, le comité de NPACT ne soutient pas cette interprétation, et Wyzga et al. avancent d'autres limites dans l'étude. Approche trop qualitative.</li> <li>- Emissions spécifiques : Mauderly et al. (2014) dans le cadre du programme NERC (<i>National Environmental Respiratory Center</i>) ont repris les résultats d'études plus anciennes d'inhalation visant la comparaison de fumée de bois dur, <i>diesel exhaust particles</i>, essence et combustion charbon. Suivi d'un nombre conséquent de paramètres. Sur la base de toutes les réponses induites : <i>diesel exhaust particles</i> &gt; essence &gt; charbon &gt; fumée. Néanmoins pour le <i>diesel exhaust particles</i>, les effets sont modestes : légère augmentation du cholestérol sérique, du facteur VII de coagulation et des gGT sériques. Pour l'échappement essence, les effets observés sont liés à la phase gazeuse (augmentation du N d'hématies dues au CO) car peu d'effets sont perdus quand air filtré. Pour émissions de charbon, les effets sont liés aux particules et très faibles, nettement moindres que ceux induits par <i>diesel exhaust particles</i> et essence. Analyse stat très poussée des 4 études par Mauderly et al. et Seikop et al. en 2014. Par <i>multiple additive regression tree analysis</i>, les auteurs ont groupés une centaine d'analyses des 4 types d'exposition (point précédent) en 45 variables prédictives, qu'ils ont ensuite ajustés à 47 réponses biologiques significatives. Forte évidence causale pour 19 des 47 réponses. Les meilleurs prédicteurs incluent : 12 espèces organiques et 6 espèces inorganiques. La plus forte évidence causale concerne l'augmentation des hématies chez le rat par l'ammoniac et les réponses vasculaires proathérosclérotiques chez la souris par les gaz inorganiques. Les réponses aux composantes des PM ne sont pas aussi fortes bien que carbone élémentaire, carbone organique, nitrate, alcanes particulaires et hydrocarbures aromatiques polycycliques sont parmi les meilleurs prédicteurs. Pour les fumées de bois : augmentation des concentrations sériques de MMP-9 et TIMP-1, du dépôt de collagène dans les parois des petites voies aériennes et augmentation de l'expression de la gélatinase dans le poumon total. Pour les échappements Diesel : Mac Donald (2015) a comparé le potentiel cancérigène des <i>diesel exhaust particles</i> issus de nouvelle technologie avec deux des anciennes. Effets beaucoup moins sévères, pas de lésions prénéoplasiques, effets plus marqués chez les femelles qui présentent aussi un déclin de fonction respiratoire.</li> </ul> <p><u>Éléments confirmés</u> : études faites sur <i>concentrated ambient particules</i>, exposition sur 6 mois, souris APOE<sup>-/-</sup>, effets cardiovasculaires, rôle du Nickel et de la source <i>residual oil</i>. Sulfates : peu ou pas d'effets à long terme (il y a eu pas mal d'études faites <i>in vivo</i> chez différentes espèces, souvent le chien, exposé à de l'acide sulfurique). L'étude la plus récente (non mentionnée dans REVIHAAP) concerne l'inhalation de particules de sulfate (NaHSO<sub>4</sub> à pH 1,5) pendant 13 mois chez le chien : pas de conséquences physiopathologiques. Pour la combustion de charbon (poussières et cendres), seulement études anciennes (peu nombreuses) rapportées et changements mineurs.</p>
--	--

Abréviations : ESCAPE : European Study of Cohorts for Air Pollution Effects ; HEI : Health Effects Institute ; TIMP : tissue inhibitors of metalloproteinases.

## Annexe 9 : Comparaison des 6 méthodes présélectionnées d'évaluation du poids des preuves

L'équipe d'action « poids des preuves » du groupe de travail (GT) « Méthodologie de l'Évaluation des Risques » (MER) et les experts sur le volet santé du GT Particules se sont réunis le 31 mars 2016 afin de comparer les 6 méthodes présélectionnées pour l'évaluation du poids de la preuve :

- La démarche *Approach for Systematic Review and Evidence Integration for Literature-Based Environmental Health Science Assessments* développée par l'OHAT (*Office of Health Assessment and Translation*) du *National Toxicology Program* aux États Unis (NTP OHAT 2015a) ;
- La méthodologie de revue systématique *Navigation Guide* (Woodruff et Sutton 2014) ;
- La méthode utilisée par l'OMS-CIRC pour ses monographies (CIRC 2006) et son adaptation proposée dans le cadre de la mise à jour de l'expertise Anses « Radiofréquences et santé » (Anses 2013) ;
- La méthode utilisée par la *World Cancer Research Fund International* (WCRF 2014),
- La méthode proposée par Hope et Clarkson (Hope et Clarkson 2014)
- La méthode proposée par le Comité Scientifique des Risques Sanitaires Emergents et Nouveaux sur l'utilisation de la littérature scientifique pour évaluer le poids de la preuve et l'incertitude associée (SCENIHR 2012).

Dans ce cadre, l'équipe d'action du GT MER a présenté une comparaison des méthodes (Anses 2016b). Les caractéristiques générales de ces 6 méthodes sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Nom de la méthode	Domaine	Étape 2	Établissement des lignes de preuves	Étape 3	Tape 4
		Évaluation de la qualité des études individuelles		Intégration des lignes de preuve	Expression des conclusions (traduit de l'anglais dans certains cas)
NTP OHAT (2015a)	Santé environnement	Qualitative avec notation	Qualitative avec notation	Matrice animale/humaine	Risque : avéré, soupçonné, présumé, non qualifiable ( <i>known; suspected; presumed; not classifiable</i> ).
<i>Navigation Guide (Woodruff et Sutton 2014)</i>	Santé environnement	Qualitative avec notation	Qualitative avec notation	Matrice animale/humaine	Propriétés toxiques sur la reproduction humaine : avérées, probables, possibles, non qualifiable ou probablement non toxique ( <i>known to be toxic to human reproduction; probably toxic; possibly toxic; not classifiable; probably not toxic</i> ).
CIRC (2006)	Cancer	Qualitative sans notation	Qualitative avec notation	Liste de critères	Groupe 1 : l'agent est cancérigène pour l'homme ; Groupe 2A : l'agent est probablement cancérigène pour l'homme ; Groupe 2B : l'agent est peut-être cancérigène pour l'homme ; Groupe 4 : l'agent n'est probablement pas cancérigène pour l'homme.
WCRF (2014)	Nutrition, cancer	Qualitative sans notation	Méta-analyse	Liste de critères	Niveau de preuve : convaincant, probable, suggéré, non concluant.
Hope et Clarkson (2014)	Écologie	Qualitative avec notation	Étude = ligne de preuve	Somme des poids des études/ligne de preuve (ramenée sur échelle de 1 à 5)	Croisement des poids des groupes d'évidence avec les estimations de risque pour chaque groupe d'évidence, pour chaque hypothèse. Les poids d'évidence sont répartis sur un continuum : de 1 à 2 (faible), de 2 à 3, de 3 à 4 et de 4 à 5 (fort). Les estimations de risques sont exprimées en termes de probabilités : <5% (faible), 5-24%, 25 à 50%, 51 à 75%, >75% (fort).
SCENIHR (2012)	Risques émergents	Qualitative avec notation	Qualitative avec notation	Liste de critères	Poids de la preuve global : fort, modéré, faible, incertain, non qualifiable ( <i>strong overall weight of evidence; moderate; weak; uncertain; not possible</i> ).

## Annexe 10 : Liste des publications identifiées par d'autres sources que les requêtes Pubmed et Scopus (n=101)

- Adam, M., T. Schikowski, A. E. Carsin, Y. Cai, B. Jacquemin, M. Sanchez, A. Vierkotter, A. Marcon, D. Keidel, D. Sugiri, Z. Al Kanani, R. Nadif, V. Siroux, R. Hardy, D. Kuh, T. Rochat, P. O. Bridevaux, M. Eeftens, M. Y. Tsai, S. Villani, H. C. Phuleria, M. Birk, J. Cyrys, M. Cirach, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Forsberg, K. de Hoogh, C. Declerq, R. Bono, P. Piccioni, U. Quass, J. Heinrich, D. Jarvis, I. Pin, R. Beelen, G. Hoek, B. Brunekreef, C. Schindler, J. Sunyer, U. Kramer, F. Kauffmann, A. L. Hansell, N. Kunzli, et N. Probst-Hensch. 2015. "Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis." *Eur Respir J* 45 (1):38-50. doi: 10.1183/09031936.00130014.
- Aguilera, I., J. Dratva, S. Caviezel, L. Burdet, E. de Groot, R. E. Ducret-Stich, M. Eeftens, D. Keidel, R. Meier, L. Perez, T. Rothe, E. Schaffner, A. Schmit-Trucksass, M. Y. Tsai, C. Schindler, N. Kunzli, et N. Probst-Hensch. 2016. "Particulate Matter and Subclinical Atherosclerosis: Associations between Different Particle Sizes and Sources with Carotid Intima-Media Thickness in the SAPALDIA Study." *Environ Health Perspect* 124 (11):1700-1706. doi: 10.1289/EHP161
- Allen, J. L., X. Liu, D. Weston, L. Prince, G. Oberdorster, J. N. Finkelstein, C. J. Johnston, et D. A. Cory-Slechta. 2014. "Developmental exposure to concentrated ambient ultrafine particulate matter air pollution in mice results in persistent and sex-dependent behavioral neurotoxicity and glial activation." *Toxicol Sci* 140 (1):160-78. doi: 10.1093/toxsci/kfu059.
- Araujo, J. A., et A. E. Nel. 2009. "Particulate matter and atherosclerosis: Role of particle size, composition and oxidative stress." *Part Fibre Toxicol* 6. doi: 10.1186/1743-8977-6-24.
- Atkinson, R. W., A. Analitis, E. Samoli, G. W. Fuller, D. C. Green, I. S. Mudway, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016. "Short-term exposure to traffic-related air pollution and daily mortality in London, UK." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 26 (2):125-32. doi: 10.1038/jes.2015.65.
- Atkinson, R. W., I. M. Carey, A. J. Kent, T. P. van Staa, H. R. Anderson, et D. G. Cook. 2013. "Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases." *Epidemiology* 24 (1):44-53. doi: 10.1097/EDE.0b013e318276ccb8
- Atkinson, R. W., I. M. Carey, A. J. Kent, T. P. van Staa, H. R. Anderson, et D. G. Cook. 2015. "Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort." *Occup Environ Med* 72 (1):42-8. doi: 10.1136/oemed-2014-102266
- Balakrishnan, K., S. Ghosh, B. Ganguli, S. Sambandam, N. Bruce, D. F. Barnes, et K. R. Smith. 2013. "State and national household concentrations of PM2.5 from solid cookfuel use: results from measurements and modeling in India for estimation of the global burden of disease." *Environ Health* 12 (1):77. doi: 10.1186/1476-069x-12-77.
- Basagana, X., M. Esnaola, I. Rivas, F. Amato, M. Alvarez-Pedrerol, J. Forns, M. Lopez-Vicente, J. Pujol, M. Nieuwenhuijsen, X. Querol, et J. Sunyer. 2016. "Neurodevelopmental Deceleration by Urban Fine Particles from Different Emission Sources: A Longitudinal Observational Study." *Environ Health Perspect* 124 (10):1630-1636. doi: 10.1289/EHP209

- Beelen, R., G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. H. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Marcon, E. Vartiainen, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, M. Sorensen, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, H. B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Jaensch, A. Ineichen, M. Y. Tsai, E. Schaffner, N. M. Probst-Hensch, C. Schindler, M. S. Ragettli, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, P. Vineis, et B. Brunekreef. 2015. "Natural-cause mortality and long-term exposure to particle components: an analysis of 19 European cohorts within the multi-center ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 123 (6):525-33. doi: 10.1289/ehp.1408095.
- Beelen, R., O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, A. S. Havulinna, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, W. Nystad, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, N. Kunzli, C. Schindler, T. Schikowski, M. Adam, H. Phuleria, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et G. Hoek. 2014. "Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project." *Lancet* 383 (9919):785-95. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62158-3.
- Beelen, R., M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, B. Brunekreef, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, A. Oudin, B. Forsberg, D. Olsson, V. Salomaa, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, G. Aamodt, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, A. Pyko, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Eeftens, M. Bots, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, J. Cyrus, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, J. Dratva, R. Ducret-Stich, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, M. Stempfelet, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, A. Marcon, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, P. Vineis, et G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts." *Epidemiology* 25 (3):368-78. doi: 10.1097/EDE.0000000000000076.
- Cadelis, G., R. Tourres, et J. Molinie. 2014. "Short-term effects of the particulate pollutants contained in Saharan dust on the visits of children to the emergency department due to asthmatic conditions in Guadeloupe (French Archipelago of the Caribbean)." *PLoS One* 9 (3):e91136. doi: 10.1371/journal.pone.0091136
- Calderon-Garciduenas, L., J. V. Cross, M. Franco-Lira, M. Aragon-Flores, M. Kavanaugh, R. Torres-Jardon, C. K. Chao, C. Thompson, J. Chang, H. Zhu, et A. D'Angiulli. 2013. "Brain immune interactions and air pollution: macrophage inhibitory factor (MIF), prion cellular protein (PrP(C)), Interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 receptor antagonist (IL-

- 1Ra), and interleukin-2 (IL-2) in cerebrospinal fluid and MIF in serum differentiate urban children exposed to severe vs. low air pollution." *Front Neurosci* 7:183. doi: 10.3389/fnins.2013.00183.
- Campen, M. J., A. Lund, et M. Rosenfeld. 2012. "Mechanisms linking traffic-related air pollution and atherosclerosis." *Curr Opin Pulm Med* 18 (2):155-160. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834f210a.
- Canova, C., C. Minelli, C. Dunster, F. Kelly, P. L. Shah, C. Caneja, M. K. Tumilty, et P. Burney. 2014. "PM10 oxidative properties and asthma and COPD." *Epidemiology* 25 (3):467-8. doi: 10.1097/EDE.0000000000000084.
- Cassee, F. R., M. E. Heroux, M. E. Gerlofs-Nijland, et F. J. Kelly. 2013. "Particulate matter beyond mass: recent health evidence on the role of fractions, chemical constituents and sources of emission." *Inhal Toxicol* 25 (14):802-12. doi: 10.3109/08958378.2013.850127.
- Cesaroni, G., F. Forastiere, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, U. de Faire, R. Erbel, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, R. Hampel, M. Heier, F. Hennig, A. Hilding, B. Hoffmann, D. Houthuijs, K. H. Jockel, M. Korek, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, E. Migliore, C. G. Ostenson, K. Overvad, N. L. Pedersen, J. P. J. J. Penell, G. Pershagen, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, V. Salomaa, W. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, G. Weinmayr, K. Wolf, K. de Hoogh, G. Hoek, B. Brunekreef, et A. Peters. 2014. "Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project." *Bmj* 348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
- Chen, X., Y. Sun, Q. Zhao, X. Song, W. Huang, Y. Han, J. Shang, T. Zhu, A. Wu, et S. Luan. 2016. "Design and characterization of human exposure to generated sulfate and soot particles in a pilot chamber study." *J Air Waste Manag Assoc* 66 (4):366-76. doi: 10.1080/10962247.2015.1136712
- Cowell, W. J., D. C. Bellinger, B. A. Coull, C. Gennings, R. O. Wright, et R. J. Wright. 2015. "Associations between Prenatal Exposure to Black Carbon and Memory Domains in Urban Children: Modification by Sex and Prenatal Stress." *PLoS One* 10 (11):e0142492. doi: 10.1371/journal.pone.0142492.
- Dai, L., M. A. Bind, P. Koutrakis, B. A. Coull, D. Sparrow, P. S. Vokonas, et J. D. Schwartz. 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. doi: 10.1038/jes.2015.83
- Dai, L., P. Koutrakis, B. A. Coull, D. Sparrow, P. S. Vokonas, et J. D. Schwartz. 2016. "Use of the Adaptive LASSO Method to Identify PM2.5 Components Associated with Blood Pressure in Elderly Men: The Veterans Affairs Normative Aging Study." *Environ Health Perspect* 124 (1):120-5. doi: 10.1289/ehp.1409021
- Davis, D. A., G. Akopian, J. P. Walsh, C. Sioutas, T. E. Morgan, et C. E. Finch. 2013. "Urban air pollutants reduce synaptic function of CA1 neurons via an NMDA/NO pathway in vitro." *J Neurochem* 127 (4):509-19. doi: 10.1111/jnc.12395.
- Davis, D. A., M. Bortolato, S. C. Godar, T. K. Sander, N. Iwata, P. Pakbin, J. C. Shih, K. Berhane, R. McConnell, C. Sioutas, C. E. Finch, et T. E. Morgan. 2013. "Prenatal exposure to urban air nanoparticles in mice causes altered neuronal differentiation and depression-like responses." *PLoS One* 8 (5):e64128. doi: 10.1371/journal.pone.0064128



- de Hoogh, K., J. Gulliver, A. V. Donkelaar, R. V. Martin, J. D. Marshall, M. J. Bechle, G. Cesaroni, M. C. Pradas, A. Dedele, M. Eeftens, B. Forsberg, C. Galassi, J. Heinrich, B. Hoffmann, B. Jacquemin, K. Katsouyanni, M. Korek, N. Kunzli, S. J. Lindley, J. Lepeule, F. Meleux, A. de Nazelle, M. Nieuwenhuijsen, W. Nystad, O. Raaschou-Nielsen, A. Peters, V. H. Peuch, L. Rouil, O. Udvardy, R. Slama, M. Stempfelet, E. G. Stephanou, M. Y. Tsai, T. Yli-Tuomi, G. Weinmayr, B. Brunekreef, D. Vienneau, et G. Hoek. 2016. "Development of West-European PM2.5 and NO2 land use regression models incorporating satellite-derived and chemical transport modelling data." *Environ Res* 151:1-10. doi: 10.1016/j.envres.2016.07.005
- de Hoogh, K., M. Korek, D. Vienneau, M. Keuken, J. Kukkonen, M. J. Nieuwenhuijsen, C. Badaloni, R. Beelen, A. Bolignano, G. Cesaroni, M. C. Pradas, J. Cyrus, J. Douros, M. Eeftens, F. Forastiere, B. Forsberg, K. Fuks, U. Gehring, A. Gryparis, J. Gulliver, A. L. Hansell, B. Hoffmann, C. Johansson, S. Jonkers, L. Kangas, K. Katsouyanni, N. Kunzli, T. Lanki, M. Memmesheimer, N. Moussiopoulos, L. Modig, G. Pershagen, N. Probst-Hensch, C. Schindler, T. Schikowski, D. Sugiri, O. Teixido, M. Y. Tsai, T. Yli-Tuomi, B. Brunekreef, G. Hoek, et T. Bellander. 2014. "Comparing land use regression and dispersion modelling to assess residential exposure to ambient air pollution for epidemiological studies." *Environ Int* 73:382-92. doi: 10.1016/j.envint.2014.08.011
- de Hoogh, K., M. Wang, M. Adam, C. Badaloni, R. Beelen, M. Birk, G. Cesaroni, M. Cirach, C. Declercq, A. Dedele, E. Dons, A. de Nazelle, M. Eeftens, K. Eriksen, C. Eriksson, P. Fischer, R. Grazuleviciene, A. Gryparis, B. Hoffmann, M. Jerrett, K. Katsouyanni, M. Iakovides, T. Lanki, S. Lindley, C. Madsen, A. Molter, G. Mosler, G. Nador, M. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, A. Peters, H. Phuleria, N. Probst-Hensch, O. Raaschou-Nielsen, U. Quass, A. Ranzi, E. Stephanou, D. Sugiri, P. Schwarze, M. Y. Tsai, T. Yli-Tuomi, M. J. Varro, D. Vienneau, G. Weinmayr, B. Brunekreef, et G. Hoek. 2013. "Development of land use regression models for particle composition in twenty study areas in Europe." *Environ Sci Technol* 47 (11):5778-86. doi: 10.1021/es400156t
- Delfino, R. J., N. Staimer, T. Tjoa, D. L. Gillen, J. J. Schauer, et M. M. Shafer. 2013. "Airway inflammation and oxidative potential of air pollutant particles in a pediatric asthma panel." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23 (5):466-73. doi: 10.1038/jes.2013.25
- Dimakopoulou, K., E. Samoli, R. Beelen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. Xun, G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, P. Jousilahti, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, P. Nafstad, P. E. Schwarze, J. Penell, L. Fratiglioni, N. Andersson, N. Pedersen, M. Korek, U. De Faire, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, M. Y. Tsai, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, A. Marcon, U. Kramer, T. A. Kuhlbusch, M. Vossoughi, T. Key, K. de Hoogh, R. Hampel, A. Peters, J. Heinrich, G. Weinmayr, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, B. Jacquemin, M. Stempfelet, A. Vilier, F. Ricceri, C. Sacerdote, X. Pedeli, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et K. Katsouyanni. 2014. "Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project." *Am J Respir Crit Care Med* 189 (6):684-96. doi: 10.1164/rccm.201310-1777OC.
- Eeftens, M., G. Hoek, O. Gruzjeva, A. Molter, R. Agius, R. Beelen, B. Brunekreef, A. Custovic, J. Cyrus, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, K. de Hoogh, A. Jedynska, M. Keuken, C. Klumper, I. Kooter, U. Kramer, M. Korek, G. H. Koppelman, T. A. Kuhlbusch, A. Simpson, H. A. Smit, M. Y. Tsai, M. Wang, K. Wolf, G. Pershagen, et U. Gehring. 2014. "Elemental composition of particulate matter and the association with lung function." *Epidemiology* 25 (5):648-57. doi: 10.1097/EDE.0000000000000136.

- Evans, J., A. van Donkelaar, R. V. Martin, R. Burnett, D. G. Rainham, N. J. Birkett, et D. Krewski. 2013. "Estimates of global mortality attributable to particulate air pollution using satellite imagery." *Environ Res* 120:33-42. doi: 10.1016/j.envres.2012.08.005
- F.J, Kelly. 2013. "Influence de la taille, la source et la composition chimique sur les effets sanitaires des particules." *Bull Epidemiol Hebd* n°1-2.
- Fuertes, E., E. MacIntyre, R. Agius, R. Beelen, B. Brunekreef, S. Bucci, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrys, F. Forastiere, U. Gehring, O. Gruzieva, B. Hoffmann, A. Jedynska, M. Keuken, C. Klumper, I. Kooter, M. Korek, U. Kramer, A. Molter, M. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, D. Porta, D. S. Postma, A. Simpson, H. A. Smit, D. Sugiri, J. Sunyer, M. Wang, et J. Heinrich. 2014. "Associations between particulate matter elements and early-life pneumonia in seven birth cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Int J Hyg Environ Health* 217 (8):819-29. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.05.004
- Fuks, K. B., G. Weinmayr, M. Foraster, J. Dratva, R. Hampel, D. Houthuijs, B. Oftedal, A. Oudin, S. Panasevich, J. Penell, J. N. Sommar, M. Sorensen, P. Tiittanen, K. Wolf, W. W. Xun, I. Aguilera, X. Basagana, R. Beelen, M. L. Bots, B. Brunekreef, H. B. Bueno-de-Mesquita, B. Caracciolo, M. Cirach, U. de Faire, A. de Nazelle, M. Eeftens, R. Elosua, R. Erbel, B. Forsberg, L. Fratiglioni, J. M. Gaspoz, A. Hilding, A. Jula, M. Korek, U. Kramer, N. Kunzli, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, J. Marrugat, M. J. Nieuwenhuijsen, C. G. Ostenson, N. L. Pedersen, G. Pershagen, H. C. Phuleria, N. M. Probst-Hensch, O. Raaschou-Nielsen, E. Schaffner, T. Schikowski, C. Schindler, P. E. Schwarze, A. J. Sogaard, D. Sugiri, W. J. Swart, M. Y. Tsai, A. W. Turunen, P. Vineis, A. Peters, et B. Hoffmann. 2014. "Arterial blood pressure and long-term exposure to traffic-related air pollution: an analysis in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Environ Health Perspect* 122 (9):896-905. doi: 10.1289/ehp.1307725.
- Gehring, U., O. Gruzieva, R. M. Agius, R. Beelen, A. Custovic, J. Cyrys, M. Eeftens, C. Flexeder, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, J. C. de Jongste, M. Kerkhof, C. Klumper, M. Korek, A. Molter, E. S. Schultz, A. Simpson, D. Sugiri, M. Svartengren, A. von Berg, A. H. Wijga, G. Pershagen, et B. Brunekreef. 2013. "Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 121 (11-12):1357-64. doi: 10.1289/ehp.1306770.
- Gillespie, P., J. Tajuba, M. Lippmann, L. C. Chen, et B. Veronesi. 2013. "Particulate matter neurotoxicity in culture is size-dependent." *Neurotoxicology* 36:112-7. doi: 10.1016/j.neuro.2011.10.006.
- Godleski, J. J., A. C. Rohr, B. A. Coull, C. M. Kang, E. A. Diaz, et P. Koutrakis. 2011. "Toxicological evaluation of realistic emission source aerosols (TERESA): Summary and conclusions." *Inhal Toxicol* 23 (SUPPL. 2):95-103. doi: 10.3109/08958378.2011.604687.
- Gruzieva, O., U. Gehring, R. Aalberse, R. Agius, R. Beelen, H. Behrendt, T. Bellander, M. Birk, J. C. de Jongste, E. Fuertes, J. Heinrich, G. Hoek, C. Klumper, G. Koppelman, M. Korek, U. Kramer, S. Lindley, A. Molter, A. Simpson, M. Standl, M. van Hage, A. von Berg, A. Wijga, B. Brunekreef, et G. Pershagen. 2014. "Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts." *J Allergy Clin Immunol* 133 (3):767-76 e7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.048
- Guxens, M., A. Ghassabian, T. Gong, R. Garcia-Esteban, D. Porta, L. Giorgis-Allemand, C. Almqvist, A. Aranbarri, R. Beelen, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. de Nazelle, M. Estarlich, F. Forastiere, J. Forn, U. Gehring, J. Ibarluzea, V. W. Jaddoe, M. Korek, P. Lichtenstein, M. J. Nieuwenhuijsen, M. Rebagliato, R. Slama, H. Tiemeier, F. C. Verhulst, H. E. Volk, G. Pershagen, B. Brunekreef, et J. Sunyer. 2016. "Air Pollution

- Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 124 (1):133-40. doi: 10.1289/ehp.1408483
- Hansell, A., R. E. Ghosh, M. Blangiardo, C. Perkins, D. Vienneau, K. Goffe, D. Briggs, et J. Gulliver. 2016. "Historic air pollution exposure and long-term mortality risks in England and Wales: prospective longitudinal cohort study." *Thorax* 71 (4):330-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207111.
- HEI Review Panel on Ultrafine Particles. 2013. "Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. HEI Perspectives 3." : Health Effects Institute.
- Huang, S. K., Q. Zhang, Z. Qiu, et K. F. Chung. 2015. "Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases." *J Thorac Dis* 7 (1):23-33. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.13
- Jacquemin, B., V. Siroux, M. Sanchez, A. E. Carsin, T. Schikowski, M. Adam, V. Bellisario, A. Buschka, R. Bono, B. Brunekreef, Y. Cai, M. Cirach, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, R. de Marco, A. de Nazelle, R. E. Ducret-Stich, V. V. Ferretti, M. W. Gerbase, R. Hardy, J. Heinrich, C. Janson, D. Jarvis, Z. Al Kanaani, D. Keidel, D. Kuh, N. Le Moual, M. J. Nieuwenhuijsen, A. Marcon, L. Modig, I. Pin, T. Rochat, C. Schindler, D. Sugiri, M. Stempfelet, S. Temam, M. Y. Tsai, R. Varraso, D. Vienneau, A. Vierkötter, A. L. Hansell, U. Kramer, N. M. Probst-Hensch, J. Sunyer, N. Kunzli, et F. Kauffmann. 2015. "Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE)." *Environ Health Perspect* 123 (6):613-21. doi: 10.1289/ehp.1408206.
- Jones, B. 2013. "Epidemiology: Time to ESCAPE the city? Air pollution linked to lung cancer." *Nat Rev Clin Oncol* 10 (9):486. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.136
- Kaufman, Joel D., Sara D. Adar, R. Graham Barr, Matthew Budoff, Gregory L. Burke, Cynthia L. Curl, Martha L. Daviglius, Ana V. Diez Roux, Amanda J. Gasset, David R. Jacobs, Richard Kronmal, Timothy V. Larson, Ana Navas-Acien, Casey Olives, Paul D. Sampson, Lianne Sheppard, David S. Siscovick, James H. Stein, Adam A. Szpiro, et Karol E. Watson. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00378-0.
- Keebaugh, A. J., C. Sioutas, P. Pakbin, J. J. Schauer, L. B. Mendez, et M. T. Kleinman. 2015. "Is atherosclerotic disease associated with organic components of ambient fine particles?" *Sci Total Environ* 533:69-75. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.048.
- Kim, B. G., P. H. Lee, S. H. Lee, Y. E. Kim, M. Y. Shin, Y. Kang, S. H. Bae, M. J. Kim, T. Rhim, C. S. Park, et A. S. Jang. 2016. "Long-Term Effects of Diesel Exhaust Particles on Airway Inflammation and Remodeling in a Mouse Model." *Allergy Asthma Immunol Res* 8 (3):246-56. doi: 10.4168/aaair.2016.8.3.246.
- Kleeman, Jun Wu, Laurent Olivier, Li Lianfa, Hu Jianlin, et Michael. 2016. "Adverse Reproductive Health Outcomes and Exposure to Gaseous and Particulate-Matter Air Pollution in Pregnant Women." ; .
- Krall, J. R., J. A. Mulholland, A. G. Russell, S. Balachandran, A. Winquist, P. E. Tolbert, L. A. Waller, et S. E. Sarnat. 2017. "Associations between Source-Specific Fine Particulate Matter and Emergency Department Visits for Respiratory Disease in Four U.S. Cities." *Environ Health Perspect* 125 (1):97-103. doi: 10.1289/EHP271

- Kumamoto, T., N. Tsukue, H. Takano, K. Takeda, et S. Oshio. 2013. "Fetal exposure to diesel exhaust affects X-chromosome inactivation factor expression in mice." *J Toxicol Sci* 38 (2):245-54.
- Lanki, T., R. Hampel, P. Tiittanen, S. Andrich, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Dratva, U. De Faire, K. B. Fuks, B. Hoffmann, M. Imboden, P. Jousilahti, W. Koenig, A. A. Mahabadi, N. Kunzli, N. L. Pedersen, J. Penell, G. Pershagen, N. M. Probst-Hensch, E. Schaffner, C. Schindler, D. Sugiri, W. J. Swart, M. Y. Tsai, A. W. Turunen, G. Weinmayr, K. Wolf, T. Yli-Tuomi, et A. Peters. 2015. "Air Pollution from Road Traffic and Systemic Inflammation in Adults: A Cross-Sectional Analysis in the European ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 123 (8):785-91. doi: 10.1289/ehp.1408224
- Li, R., D. Mittelstein, W. Kam, P. Pakbin, Y. Du, Y. Tintut, M. Navab, C. Sioutas, et T. Hsiai. 2013. "Atmospheric ultrafine particles promote vascular calcification via the NF-kappaB signaling pathway." *Am J Physiol Cell Physiol* 304 (4):C362-9. doi: 10.1152/ajpcell.00322.2012
- Lippmann, M. 2014. "Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM2.5) and its chemical components: coherence and public health implications." *Crit Rev Toxicol* 44 (4):299-347. doi: 10.3109/10408444.2013.861796.
- Lippmann, M., L. C. Chen, T. Gordon, K. Ito, et G. D. Thurston. 2013. "National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components." : Health Effects Institute; Rapport No: 1041-5505 Contract No.: 177.
- Liu, L., S. Breitner, A. Schneider, J. Cyrus, I. Bruske, U. Franck, U. Schlink, A. Marian Leitte, O. Herbarth, A. Wiedensohler, B. Wehner, X. Pan, H. E. Wichmann, et A. Peters. 2013. "Size-fractioned particulate air pollution and cardiovascular emergency room visits in Beijing, China." *Environ Res* 121:52-63. doi: 10.1016/j.envres.2012.10.009
- Lodovici, M., et E. Bigagli. 2011. "Oxidative stress and air pollution exposure." *J Toxicol* 2011. doi: 10.1155/2011/487074.
- MacIntyre, E. A., U. Gehring, A. Molter, E. Fuertes, C. Klumper, U. Kramer, U. Quass, B. Hoffmann, M. Gascon, B. Brunekreef, G. H. Koppelman, R. Beelen, G. Hoek, M. Birk, J. C. de Jongste, H. A. Smit, J. Cyrus, O. Gruzjeva, M. Korek, A. Bergstrom, R. M. Agius, F. de Vocht, A. Simpson, D. Porta, F. Forastiere, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. Esplugues, A. Fernandez-Somoano, A. Lerxundi, J. Sunyer, M. Cirach, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, et J. Heinrich. 2014. "Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 122 (1):107-13. doi: 10.1289/ehp.1306755
- Mauderly, J. L. 2014a. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: I. Background, experimental strategy and critique." *Inhal Toxicol* 26 (11):643-50. doi: 10.3109/08958378.2014.923546.
- Mauderly, J. L., E. G. Barrett, K. C. Day, A. P. Gigliotti, J. D. McDonald, K. S. Harrod, A. K. Lund, M. D. Reed, J. C. Seagrave, M. J. Campen, et S. K. Seilkop. 2014b. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: II. Comparison of responses to diesel and gasoline engine exhausts, hardwood smoke and simulated downwind coal emissions." *Inhal Toxicol* 26 (11):651-67. doi: 10.3109/08958378.2014.925523
- Mauderly, J. L., D. Kracko, J. Brower, M. Doyle-Eisele, J. D. McDonald, A. K. Lund, et S. K. Seilkop. 2014d. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment

- in multi-pollutant air quality health research: IV. Vascular effects of repeated inhalation exposure to a mixture of five inorganic gases." *Inhal Toxicol* 26 (11):691-6. doi: 10.3109/08958378.2014.947448
- Mauderly, J. L., et S. K. Seilkop. 2014c. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: III. Components of diesel and gasoline engine exhausts, hardwood smoke and simulated downwind coal emissions driving non-cancer biological responses in rodents." *Inhal Toxicol* 26 (11):668-90. doi: 10.3109/08958378.2014.920440.
- Maynard, R. L. 2013. "A new analogy for the effects of ambient particles on health." *Part Fibre Toxicol* 10 (1):30. doi: 10.1186/1743-8977-10-30.
- Meng, Q., J. Richmond-Bryant, S. E. Lu, B. Buckley, W. J. Welsh, E. A. Whitsel, A. Hanna, K. B. Yeatts, J. Warren, A. H. Herring, et A. Xiu. 2013. "cardiovascular outcomes and the physical and chemical properties of metal ions found in particulate matter air pollution: A QICAR study." *Environ Health Perspect* 121 (5):558-564. doi: 10.1289/ehp.1205793.
- Mills, N. L., K. Donaldson, P. W. Hadoke, N. A. Boon, W. MacNee, F. R. Cassee, T. Sandstrom, A. Blomberg, et D. E. Newby. 2009. "Adverse cardiovascular effects of air pollution." *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 6 (1):36-44. doi: 10.1038/ncpcardio1399.
- Molter, A., A. Simpson, D. Berdel, B. Brunekreef, A. Custovic, J. Cyrus, J. de Jongste, F. de Vocht, E. Fuertes, U. Gehring, O. Gruzieva, J. Heinrich, G. Hoek, B. Hoffmann, C. Klumper, M. Korek, T. A. Kuhlbusch, S. Lindley, D. Postma, C. Tischer, A. Wijga, G. Pershagen, et R. Agius. 2015. "A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project." *Eur Respir J* 45 (3):610-24. doi: 10.1183/09031936.00083614
- Montagne, D., G. Hoek, M. Nieuwenhuijsen, T. Lanki, A. Pennanen, M. Portella, K. Meliefste, M. Wang, M. Eeftens, T. Yli-Tuomi, M. Cirach, et B. Brunekreef. 2014. "The association of LUR modeled PM2.5 elemental composition with personal exposure." *Sci Total Environ* 493:298-306. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.05.057
- Newman, N. C., P. Ryan, G. Lemasters, L. Levin, D. Bernstein, G. K. Hershey, J. E. Lockey, M. Villareal, T. Reponen, S. Grinshpun, H. Sucharew, et K. N. Dietrich. 2013. "Traffic-related air pollution exposure in the first year of life and behavioral scores at 7 years of age." *Environ Health Perspect* 121 (6):731-6. doi: 10.1289/ehp.1205555.
- O'Callaghan-Gordo, C., E. Fthenou, M. Pedersen, A. Espinosa, L. Chatzi, R. Beelen, G. Chalkiadaki, I. Decordier, G. Hoek, D. F. Merlo, M. Nieuwenhuijsen, T. Roumeliotaki, M. Vafeiadi, K. Vande Loock, J. Kleinjans, E. Stephanou, M. Kirsch-Volders, et M. Kogevinas. 2015. "Outdoor air pollution exposures and micronuclei frequencies in lymphocytes from pregnant women and newborns in Crete, Greece (Rhea cohort)." *Environ Res* 143 (Pt A):170-6. doi: 10.1016/j.envres.2015.10.011
- Patil, R. R., S. K. Chetlapally, et M. Bagavandas. 2014. "Global review of studies on traffic police with special focus on environmental health effects." *Int J Occup Med Environ Health* 27 (4):523-535. doi: 10.2478/s13382-014-0285-5.
- Pedersen, M., L. Giorgis-Allemand, C. Bernard, I. Aguilera, A. M. Andersen, F. Ballester, R. M. Beelen, L. Chatzi, M. Cirach, A. Danileviciute, A. Dedele, M. V. Eijsden, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, M. F. Fernandez, F. Forastiere, U. Gehring, R. Grazuleviciene, O. Gruzieva, B. Heude, G. Hoek, K. de Hoogh, E. H. van den Hooven, S. E. Haberg, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Korek, U. Kramer, A. Lerchundi, J. Lepeule, P. Nafstad, W. Nystad, E. Patelarou, D. Porta, D. Postma, O. Raaschou-Nielsen, P. Rudnai, J. Sunyer, E. Stephanou, M. Sorensen, E. Thiering, D.



- Tuffnell, M. J. Varro, T. G. Vrijkotte, A. Wijga, M. Wilhelm, J. Wright, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas, et R. Slama. 2013. "Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE)." *Lancet Respir Med* 1 (9):695-704. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9.
- Perez, L., K. Wolf, F. Hennig, J. Penell, X. Basagana, M. Foraster, I. Aguilera, D. Agis, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Cyrys, K. B. Fuks, M. Adam, D. Baldassarre, M. Cirach, R. Elosua, J. Dratva, R. Hampel, W. Koenig, J. Marrugat, U. de Faire, G. Pershagen, N. M. Probst-Hensch, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, W. Rathmann, M. Rivera, J. Seissler, C. Schindler, J. Thiery, B. Hoffmann, A. Peters, et N. Kunzli. 2015. "Air pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study." *Environ Health Perspect* 123 (6):597-605. doi: 10.1289/ehp.1307711.
- Prasad, S. B., P. Vidyullatha, G. T. Vani, R. P. Devi, U. P. Rani, P. P. Reddy, et H. M. Prasad. 2013. "Association of gene polymorphism in detoxification enzymes and urinary 8-OHdG levels in traffic policemen exposed to vehicular exhaust." *Inhal Toxicol* 25 (1):1-8. doi: 10.3109/08958378.2012.745634.
- Raaschou-Nielsen, O., Z. J. Andersen, R. Beelen, E. Samoli, M. Stafoggia, G. Weinmayr, B. Hoffmann, P. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Brunekreef, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, J. Sommar, B. Forsberg, L. Modig, A. Oudin, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, T. J. Key, K. de Hoogh, H. Concin, G. Nagel, A. Vilier, S. Gioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, A. Trichopoulou, C. Bamia, P. Vineis, et G. Hoek. 2013. "Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Lancet Oncol* 14 (9):813-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70279-1.
- Raaschou-Nielsen, O., P. Vineis, B. Brunekreef, M. Nieuwenhuijsen, B. Hoffmann, F. Forastiere, A. Oudin, G. Hoek, K. Katsouyanni, P. Schwarze, et R. Beelen. 2013. "Air pollution and lung cancer in Europe - authors' reply." *Lancet Oncol* 14 (11):e440. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70444-3
- Reyes, M., J. Diaz, A. Tobias, J. C. Montero, et C. Linares. 2014. "Impact of Saharan dust particles on hospital admissions in Madrid (Spain)." *Int J Environ Health Res* 24 (1):63-72. doi: 10.1080/09603123.2013.782604.
- Roberts, A. L., K. Lyall, J. E. Hart, F. Laden, A. C. Just, J. F. Bobb, K. C. Koenen, A. Ascherio, et M. G. Weisskopf. 2013. "Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants." *Environ Health Perspect* 121 (8):978-84. doi: 10.1289/ehp.1206187.
- Robertson, S., A. L. Thomson, R. Carter, H. R. Stott, C. A. Shaw, P. W. Hadoke, D. E. Newby, M. R. Miller, et G. A. Gray. 2014. "Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of sensory TRPV1 and beta1 adrenoreceptors." *Part Fibre Toxicol* 11:12. doi: 10.1186/1743-8977-11-12.
- Samoli, E., R. W. Atkinson, A. Analitis, G. W. Fuller, D. C. Green, I. Mudway, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016. "Associations of short-term exposure to traffic-related air pollution with cardiovascular and respiratory hospital admissions in London, UK." *Occup Environ Med* 73 (5):300-7. doi: 10.1136/oemed-2015-103136



- Schembari, A., M. J. Nieuwenhuijsen, J. Salvador, A. de Nazelle, M. Cirach, P. Dadvand, R. Beelen, G. Hoek, X. Basagana, et M. Vrijheid. 2014. "Traffic-related air pollution and congenital anomalies in Barcelona." *Environ Health Perspect* 122 (3):317-23. doi: 10.1289/ehp.1306802.
- Schikowski, T., M. Adam, A. Marcon, Y. Cai, A. Vierkötter, A. E. Carsin, B. Jacquemin, Z. Al Kanani, R. Beelen, M. Birk, P. O. Bridevaux, B. Brunekreef, P. Burney, M. Cirach, J. Cyrys, K. de Hoogh, R. de Marco, A. de Nazelle, C. Declercq, B. Forsberg, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, T. Kuhlbusch, E. Migliore, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, T. Rochat, C. Schindler, S. Villani, M. Y. Tsai, E. Zemp, A. Hansell, F. Kauffmann, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, U. Kramer, et N. Kunzli. 2014. "Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD." *Eur Respir J* 44 (3):614-26. doi: 10.1183/09031936.00132213
- Stafoggia, M., G. Cesaroni, C. Galassi, C. Badaloni, et F. Forastiere. 2014. "[Long-term health effects of air pollution: results of the European project ESCAPE]." *Recenti Prog Med* 105 (12):450-3. doi: 10.1701/1706.18612.
- Stafoggia, M., G. Cesaroni, A. Peters, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, J. Cyrys, U. de Faire, K. de Hoogh, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, B. Gigante, A. S. Havulinna, F. Hennig, A. Hilding, G. Hoek, B. Hoffmann, D. Houthuijs, M. Korek, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, C. Meisinger, E. Migliore, K. Overvad, C. G. Ostenson, N. L. Pedersen, J. Pekkanen, J. Penell, G. Pershagen, N. Pundt, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, W. J. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, C. Weimar, G. Weinmayr, K. Wolf, B. Brunekreef, et F. Forastiere. 2014. "Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 122 (9):919-25. doi: 10.1289/ehp.1307301.
- Stanek, L. W., J. D. Sacks, S. J. Dutton, et M. Ross. 2010. "A review of the current state of science for health effects of particulate matter." *EM: Air and Waste Management Association's Magazine for Environmental Managers* (SEPTEMBER):12-19.
- Thirtamara Rajamani, K., S. Doherty-Lyons, C. Bolden, D. Willis, C. Hoffman, J. Zelikoff, L. C. Chen, et H. Gu. 2013. "Prenatal and early-life exposure to high-level diesel exhaust particles leads to increased locomotor activity and repetitive behaviors in mice." *Autism Res* 6 (4):248-57. doi: 10.1002/aur.1287.
- Tsai, M. Y., G. Hoek, M. Eeftens, K. de Hoogh, R. Beelen, T. Beregszaszi, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrys, A. De Nazelle, F. de Vocht, R. Ducret-Stich, K. Eriksen, C. Galassi, R. Grazuleviciene, T. Grazulevicius, G. Grivas, A. Gryparis, J. Heinrich, B. Hoffmann, M. Iakovides, M. Keuken, U. Kramer, N. Kunzli, T. Lanki, C. Madsen, K. Meliefste, A. S. Merritt, A. Molter, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, H. Phuleria, U. Quass, A. Ranzi, E. Schaffner, R. Sokhi, M. Stempfelet, E. Stephanou, D. Sugiri, P. Taimisto, M. Tewis, O. Udvardy, M. Wang, et B. Brunekreef. 2015. "Spatial variation of PM elemental composition between and within 20 European study areas--Results of the ESCAPE project." *Environ Int* 84:181-92. doi: 10.1016/j.envint.2015.04.015
- van der Gon, H. A., M. E. Gerlofs-Nijland, R. Gehrig, M. Gustafsson, N. Janssen, R. M. Harrison, J. Hulskotte, C. Johansson, M. Jozwicka, M. Keuken, K. Krijgheld, L. Ntziachristos, M. Riediker, et F. R. Cassee. 2013. "The policy relevance of wear emissions from road transport, now and in the future--an international workshop report and consensus statement." *J Air Waste Manag Assoc* 63 (2):136-49.
- Vedal, S., M. J. Campen, J. D. McDonald, T. V. Larson, P. D. Sampson, L. Sheppard, C. D. Simpson, et A. A. Szpiro. 2013. "National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects." : Health Effects Institute; Rapport No: 1041-5505 (Print) 1041-5505 (Linking) Contract No.: 178. 5-8.

- Viera, L., K. Chen, A. Nel, et M. G. Lloret. 2009. "The impact of air pollutants as an adjuvant for allergic sensitization and asthma." *Curr Allergy Asthma Rep* 9 (4):327-333. doi: 10.1007/s11882-009-0046-x.
- Volk, H. E., F. Lurmann, B. Penfold, I. Hertz-Picciotto, et R. McConnell. 2013. "Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism." *JAMA Psychiatry* 70 (1):71-7. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.266
- Wang, M., R. Beelen, X. Basagana, T. Becker, G. Cesaroni, K. de Hoogh, A. Dedele, C. Declercq, K. Dimakopoulou, M. Eeftens, F. Forastiere, C. Galassi, R. Grazuleviciene, B. Hoffmann, J. Heinrich, M. Iakovides, N. Kunzli, M. Korek, S. Lindley, A. Molter, G. Mosler, C. Madsen, M. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, X. Pedeli, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, E. Stephanou, D. Sugiri, M. Stempfelet, M. Y. Tsai, T. Lanki, O. Udvardy, M. J. Varro, K. Wolf, G. Weinmayr, T. Yli-Tuomi, G. Hoek, et B. Brunekreef. 2013. "Evaluation of land use regression models for NO<sub>2</sub> and particulate matter in 20 European study areas: the ESCAPE project." *Environ Sci Technol* 47 (9):4357-64. doi: 10.1021/es305129t.
- Wang, M., R. Beelen, T. Bellander, M. Birk, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrus, K. de Hoogh, C. Declercq, K. Dimakopoulou, M. Eeftens, K. T. Eriksen, F. Forastiere, C. Galassi, G. Grivas, J. Heinrich, B. Hoffmann, A. Ineichen, M. Korek, T. Lanki, S. Lindley, L. Modig, A. Molter, P. Nafstad, M. J. Nieuwenhuijsen, W. Nystad, D. Olsson, O. Raaschou-Nielsen, M. Ragettli, A. Ranzi, M. Stempfelet, D. Sugiri, M. Y. Tsai, O. Udvardy, M. J. Varro, D. Vienneau, G. Weinmayr, K. Wolf, T. Yli-Tuomi, G. Hoek, et B. Brunekreef. 2014. "Performance of multi-city land use regression models for nitrogen dioxide and fine particles." *Environ Health Perspect* 122 (8):843-9. doi: 10.1289/ehp.1307271.
- Wang, M., R. Beelen, M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, G. Weinmayr, P. Vineis, W. W. Xun, K. Dimakopoulou, E. Samoli, T. Laatikainen, T. Lanki, A. W. Turunen, B. Oftedal, P. Schwarze, G. Aamodt, J. Penell, U. De Faire, M. Korek, K. Leander, G. Pershagen, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, B. Bueno-de-Mesquita, M. Eeftens, M. L. Bots, K. Meliefste, U. Kramer, J. Heinrich, D. Sugiri, T. Key, K. de Hoogh, K. Wolf, A. Peters, J. Cyrus, A. Jaensch, H. Concin, G. Nagel, M. Y. Tsai, H. Phuleria, A. Ineichen, N. Kunzli, N. Probst-Hensch, E. Schaffner, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, F. Ricceri, C. Sacerdote, A. Marcon, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, B. Brunekreef, K. Katsouyanni, et G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to elemental constituents of particulate matter and cardiovascular mortality in 19 European cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Environ Int* 66:97-106. doi: 10.1016/j.envint.2014.01.026.
- Williams, M. L., R. W. Atkinson, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2014. "Associations between daily mortality in London and combined oxidant capacity, ozone and nitrogen dioxide." *Air Qual Atmos Health* 7 (4):407-414. doi: 10.1007/s11869-014-0249-8.
- Win-Shwe, T. T., Y. Fujitani, C. Kyi-Tha-Thu, A. Furuyama, T. Michikawa, S. Tsukahara, H. Nitta, et S. Hirano. 2014. "Effects of diesel engine exhaust origin secondary organic aerosols on novel object recognition ability and maternal behavior in BALB/c mice." *Int J Environ Res Public Health* 11 (11):11286-307. doi: 10.3390/ijerph111111286.
- Win-Shwe, T. T., Y. Fujitani, H. Sone, A. Furuyama, H. Nitta, et S. Hirano. 2013. "Effects of acute single intranasal instillation of secondary organic aerosol on neurological and immunological biomarkers in the brain and lung of BALB/c mice." *J Toxicol Sci* 38 (1):71-82. doi: 10.2131/jts.38.71.

- Wood, H. E., N. Marlin, I. S. Mudway, S. A. Bremner, L. Cross, I. Dundas, A. Grieve, J. Grigg, J. B. Jamaludin, F. J. Kelly, T. Lee, A. Sheikh, R. Walton, et C. J. Griffiths. 2015. "Effects of Air Pollution and the Introduction of the London Low Emission Zone on the Prevalence of Respiratory and Allergic Symptoms in Schoolchildren in East London: A Sequential Cross-Sectional Study." *PLoS One* 10 (8):e0109121. doi: 10.1371/journal.pone.0109121.
- Yin, F., A. Lawal, J. Ricks, J. R. Fox, T. Larson, M. Navab, A. M. Fogelman, M. E. Rosenfeld, et J. A. Araujo. 2013. "Diesel exhaust induces systemic lipid peroxidation and development of dysfunctional pro-oxidant and pro-inflammatory high-density lipoprotein." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33 (6):1153-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300552.
- Yokota, S., H. Hori, M. Umezawa, N. Kubota, R. Niki, S. Yanagita, et K. Takeda. 2013. "Gene expression changes in the olfactory bulb of mice induced by exposure to diesel exhaust are dependent on animal rearing environment." *PLoS One* 8 (8):e70145. doi: 10.1371/journal.pone.0070145.
- Yokota, S., N. Moriya, M. Iwata, M. Umezawa, S. Oshio, et K. Takeda. 2013. "Exposure to diesel exhaust during fetal period affects behavior and neurotransmitters in male offspring mice." *J Toxicol Sci* 38 (1):13-23.
- Zijlema, W. L., K. Wolf, R. Emeny, K. H. Ladwig, A. Peters, H. Kongsgard, K. Hveem, K. Kvaloy, T. Yli-Tuomi, T. Partonen, T. Lanki, M. Eeftens, K. de Hoogh, B. Brunekreef, BioShaRe, R. P. Stolk, et J. G. Rosmalen. 2016. "The association of air pollution and depressed mood in 70,928 individuals from four European cohorts." *Int J Hyg Environ Health* 219 (2):212-9. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.11.006.

## Annexe 11 : Liste des publications incluses (n=160)

### Liste des publications incluses sur les études chez l'Homme (n=127) :

- Adam, M., T. Schikowski, A. E. Carsin, Y. Cai, B. Jacquemin, M. Sanchez, A. Vierkotter, A. Marcon, D. Keidel, D. Sugiri, Z. Al Kanani, R. Nadif, V. Siroux, R. Hardy, D. Kuh, T. Rochat, P. O. Bridevaux, M. Eeftens, M. Y. Tsai, S. Villani, H. C. Phuleria, M. Birk, J. Cyrus, M. Cirach, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Forsberg, K. de Hoogh, C. Declerq, R. Bono, P. Piccioni, U. Quass, J. Heinrich, D. Jarvis, I. Pin, R. Beelen, G. Hoek, B. Brunekreef, C. Schindler, J. Sunyer, U. Kramer, F. Kauffmann, A. L. Hansell, N. Kunzli, et N. Probst-Hensch. 2015. "Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis." *Eur Respir J* 45 (1):38-50. doi: 10.1183/09031936.00130014.
- Adar, S. D., J. D'Souza, K. Mendelsohn-Victor, D. R. Jacobs, M. Cushman, L. Sheppard, P. S. Thorne, G. L. Burke, M. L. Daviglius, A. A. Szpiro, A. V. Diez Roux, J. D. Kaufman, et T. V. Larson. 2015. "Markers of inflammation and coagulation after long-term exposure to coarse particulate matter: a cross-sectional analysis from the multi-ethnic study of atherosclerosis." *Environ Health Perspect* 123 (6):541-8. doi: 10.1289/ehp.1308069.
- Aguilera, I., J. Dratva, S. Caviezel, L. Burdet, E. de Groot, R. E. Ducret-Stich, M. Eeftens, D. Keidel, R. Meier, L. Perez, T. Rothe, E. Schaffner, A. Schmit-Trucksass, M. Y. Tsai, C. Schindler, N. Kunzli, et N. Probst-Hensch. 2016. "Particulate Matter and Subclinical Atherosclerosis: Associations between Different Particle Sizes and Sources with Carotid Intima-Media Thickness in the SAPALDIA Study." *Environ Health Perspect* 124 (11):1700-1706. doi: 10.1289/EHP161.
- Ancona, C., C. Badaloni, F. Mataloni, A. Bolignano, S. Bucci, G. Cesaroni, R. Sozzi, M. Davoli, et F. Forastiere. 2015. "Mortality and morbidity in a population exposed to multiple sources of air pollution: A retrospective cohort study using air dispersion models." doi: 10.1016/j.envres.2014.10.036.
- Atkinson, R. W., A. Analitis, E. Samoli, G. W. Fuller, D. C. Green, I. S. Mudway, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016. "Short-term exposure to traffic-related air pollution and daily mortality in London, UK." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 26 (2):125-32. doi: 10.1038/jes.2015.65.
- Atkinson, R. W., E. Samoli, A. Analitis, G. W. Fuller, D. C. Green, H. R. Anderson, E. Purdie, C. Dunster, L. Aitlhadj, F. J. Kelly, et I. S. Mudway. 2016a. "Short-term associations between particle oxidative potential and daily mortality and hospital admissions in London." *Int J Hyg Environ Health* 219 (6):566-72. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.06.004.
- Bangia, K. S.; Symanski, E.; Strom, S. S.; Bondy, M. 2015. "A cross-sectional analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons and diesel particulate matter exposures and hypertension among individuals of Mexican origin." *Environ Health* 14:51. doi: 10.1186/s12940-015-0039-2.
- Bartell, S. M., J. Longhurst, T. Tjoa, C. Sioutas, et R. J. Delfino. 2013. "Particulate air pollution, ambulatory heart rate variability, and cardiac arrhythmia in retirement community residents with coronary artery disease." *Environ Health Perspect* 121 (10):1135-41. doi: 10.1289/ehp.1205914.
- Basagana, X., M. Esnaola, I. Rivas, F. Amato, M. Alvarez-Pedrerol, J. Forns, M. Lopez-Vicente, J. Pujol, M. Nieuwenhuijsen, X. Querol, et J. Sunyer. 2016. "Neurodevelopmental Deceleration by Urban Fine Particles from Different Emission

- Sources: A Longitudinal Observational Study." *Environ Health Perspect* 124 (10):1630-1636. doi: 10.1289/EHP209.
- Basagana, X., B. Jacquemin, A. Karanasiou, B. Ostro, X. Querol, D. Agis, E. Alessandrini, J. Alguacil, B. Artinano, M. Catrambone, J. D. de la Rosa, J. Diaz, A. Faustini, S. Ferrari, F. Forastiere, K. Katsouyanni, C. Linares, C. Perrino, A. Ranzi, I. Ricciardelli, E. Samoli, S. Zauli-Sajani, J. Sunyer, M. Stafoggia, et Med-Particles Study group. 2015. "Short-term effects of particulate matter constituents on daily hospitalizations and mortality in five South-European cities: results from the MED-PARTICLES project." *Environ Int* 75:151-8. doi: 10.1016/j.envint.2014.11.011.
- Basu, R., M. Harris, L. Sie, B. Malig, R. Broadwin, et R. Green. 2014. "Effects of fine particulate matter and its constituents on low birth weight among full-term infants in California." *Environ Res* 128:42-51. doi: 10.1016/j.envres.2013.10.008.
- Bates, J. T., R. J. Weber, J. Abrams, V. Verma, T. Fang, M. Klein, M. J. Strickland, S. E. Sarnat, H. H. Chang, J. A. Mulholland, P. E. Tolbert, et A. G. Russell. 2015. "Reactive Oxygen Species Generation Linked to Sources of Atmospheric Particulate Matter and Cardiorespiratory Effects." *Environ Sci Technol* 49 (22):13605-12. doi: 10.1021/acs.est.5b02967.
- Beelen, R., G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. H. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Marcon, E. Vartiainen, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, M. Sorensen, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, H. B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Jaensch, A. Ineichen, M. Y. Tsai, E. Schaffner, N. M. Probst-Hensch, C. Schindler, M. S. Ragetti, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, P. Vineis, et B. Brunekreef. 2015. "Natural-cause mortality and long-term exposure to particle components: an analysis of 19 European cohorts within the multi-center ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 123 (6):525-33. doi: 10.1289/ehp.1408095.
- Beelen, R., O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, A. S. Havulinna, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, W. Nystad, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, N. Kunzli, C. Schindler, T. Schikowski, M. Adam, H. Phuleria, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et G. Hoek. 2014. "Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project." *Lancet* 383 (9919):785-95. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3.
- Beelen, R., M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, B. Brunekreef, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, A. Oudin, B. Forsberg, D. Olsson, V. Salomaa, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, G. Aamodt, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen,



- C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, A. Pyko, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Eeftens, M. Bots, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, J. Cyrys, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, J. Dratva, R. Ducret-Stich, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, M. Stempfelet, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, A. Marcon, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, P. Vineis, et G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts." *Epidemiology* 25 (3):368-78. doi: 10.1097/EDE.0000000000000076.
- Bell, M. L., K. Ebisu, B. P. Leaderer, J. F. Gent, H. J. Lee, P. Koutrakis, Y. Wang, F. Dominici, et R. D. Peng. 2014. "Associations of PM<sub>2.5</sub> constituents and sources with hospital admissions: analysis of four counties in Connecticut and Massachusetts (USA) for persons  $\geq$  65 years of age." *Environ Health Perspect* 122 (2):138-44. doi: 10.1289/ehp.1306656.
- Bentayeb, M., V. Wagner, M. Stempfelet, M. Zins, M. Goldberg, M. Pascal, S. Larrieu, P. Beaudeau, S. Cassadou, D. Eilstein, L. Filleul, A. Le Tertre, S. Medina, L. Pascal, H. Prouvost, P. Quenel, A. Zeghnoun, et A. Lefranc. 2015. "Association between long-term exposure to air pollution and mortality in France: A 25-year follow-up study." *Environ Int* 85:5-14. doi: 10.1016/j.envint.2015.08.006.
- Bilenko, N., B. Brunekreef, R. Beelen, M. Eeftens, K. de Hoogh, G. Hoek, G. H. Koppelman, M. Wang, L. van Rossem, et U. Gehring. 2015. "Associations between particulate matter composition and childhood blood pressure--The PIAMA study." *Environ Int* 84:1-6. doi: 10.1016/j.envint.2015.07.010.
- Brook, R. D., R. L. Bard, M. J. Kaplan, S. Yalavarthi, M. Morishita, J. T. Dvornch, L. Wang, H. Y. Yang, C. Spino, B. Mukherjee, E. A. Oral, Q. Sun, J. R. Brook, J. Harkema, et S. Rajagopalan. 2013. "The effect of acute exposure to coarse particulate matter air pollution in a rural location on circulating endothelial progenitor cells: results from a randomized controlled study." *Inhal Toxicol* 25 (10):587-92. doi: 10.3109/08958378.2013.814733.
- Cadelis, G., R. Tourres, et J. Molinie. 2014. "Short-term effects of the particulate pollutants contained in Saharan dust on the visits of children to the emergency department due to asthmatic conditions in Guadeloupe (French Archipelago of the Caribbean)." *PLoS One* 9 (3):e91136. doi: 10.1371/journal.pone.0091136.
- Cai, Y., T. Schikowski, M. Adam, A. Buschka, A. E. Carsin, B. Jacquemin, A. Marcon, M. Sanchez, A. Vierkotter, Z. Al-Kanaani, R. Beelen, M. Birk, B. Brunekreef, M. Cirach, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, K. de Hoogh, A. de Nazelle, R. E. Ducret-Stich, V. Valeria Ferretti, B. Forsberg, M. W. Gerbase, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, M. J. Nieuwenhuijsen, M. S. Ragetti, A. Ranzi, T. Rochat, C. Schindler, D. Sugiri, S. Temam, M. Y. Tsai, R. Varraso, F. Kauffmann, U. Kramer, J. Sunyer, N. Kunzli, N. Probst-Hensch, et A. L. Hansell. 2014. "Cross-sectional associations between air pollution and chronic bronchitis: an ESCAPE meta-analysis across five cohorts." *Thorax* 69 (11):1005-14. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204352.
- Cakmak, S., R. Dales, L. M. Kauri, M. Mahmud, K. Van Ryswyk, J. Vanos, L. Liu, P. Kumarathan, E. Thomson, R. Vincent, et S. Weichenthal. 2014. "Metal composition of fine particulate air pollution and acute changes in cardiorespiratory physiology." *Environ Pollut* 189:208-14. doi: 10.1016/j.envpol.2014.03.004.
- Cesaroni, G., F. Forastiere, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, U. de Faire, R. Erbel, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, R. Hampel, M. Heier, F. Hennig, A. Hilding, B. Hoffmann, D. Houthuijs, K. H. Jockel, M. Korek, T.



- Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, E. Migliore, C. G. Ostenson, K. Overvad, N. L. Pedersen, J. P. J. Penell, G. Pershagen, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, V. Salomaa, W. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, G. Weinmayr, K. Wolf, K. de Hoogh, G. Hoek, B. Brunekreef, et A. Peters. 2014. "Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project." *Bmj* 348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
- Chen, R., L. Qiao, H. Li, Y. Zhao, Y. Zhang, W. Xu, C. Wang, H. Wang, Z. Zhao, X. Xu, H. Hu, et H. Kan. 2015. "Fine Particulate Matter Constituents, Nitric Oxide Synthase DNA Methylation and Exhaled Nitric Oxide." *Environ Sci Technol* 49 (19):11859-65. doi: 10.1021/acs.est.5b02527.
- Chen, X., Y. Sun, Q. Zhao, X. Song, W. Huang, Y. Han, J. Shang, T. Zhu, A. Wu, et S. Luan. 2016. "Design and characterization of human exposure to generated sulfate and soot particles in a pilot chamber study." *J Air Waste Manag Assoc* 66 (4):366-76. doi: 10.1080/10962247.2015.1136712.
- Cheng, M. H.; Chiu, H. F.; Yang, C. Y. 2015. "Coarse particulate air pollution associated with increased risk of hospital admissions for respiratory diseases in a Tropical city, Kaohsiung, Taiwan." *Int J Environ Res Public Health* 12 (10):13053-13068. doi: 10.3390/ijerph121013053.
- Chung, M., D. D. Wang, A. M. Rizzo, D. Gachette, M. Delnord, R. Parambi, C. M. Kang, et D. Brugge. 2015. "Association of PNC, BC, and PM2.5 measured at a central monitoring site with blood pressure in a predominantly near highway population." *Int J Environ Res Public Health* 12 (3):2765-80. doi: 10.3390/ijerph120302765.
- Chung, Y., F. Dominici, Y. Wang, B. A. Coull, et M. L. Bell. 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. doi: 10.1289/ehp.1307549.
- Cowell, W. J., D. C. Bellinger, B. A. Coull, C. Gennings, R. O. Wright, et R. J. Wright. 2015. "Associations between Prenatal Exposure to Black Carbon and Memory Domains in Urban Children: Modification by Sex and Prenatal Stress." *PLoS One* 10 (11):e0142492. doi: 10.1371/journal.pone.0142492.
- Crouse, D. L., S. Philip, A. van Donkelaar, R. V. Martin, B. Jessiman, P. A. Peters, S. Weichenthal, J. R. Brook, B. Hubbell, et R. T. Burnett. 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. doi: 10.1038/srep18916.
- Dadvand, P.; Ostro, B.; Amato, F.; Figueras, F.; Minguillon, M. C.; Martinez, D.; Basagana, X.; Querol, X.; Nieuwenhuijsen, M. 2014. "Particulate air pollution and preeclampsia: a source-based analysis." *Occup Environ Med* 71 (8):570-7. doi: 10.1136/oemed-2013-101693.
- Dai, L., M. A. Bind, P. Koutrakis, B. A. Coull, D. Sparrow, P. S. Vokonas, et J. D. Schwartz. 2016a. "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. doi: 10.1038/jes.2015.83.
- Dai, L., P. Koutrakis, B. A. Coull, D. Sparrow, P. S. Vokonas, et J. D. Schwartz. 2016. "Use of the Adaptive LASSO Method to Identify PM2.5 Components Associated with Blood Pressure in Elderly Men: The Veterans Affairs Normative Aging Study." *Environ Health Perspect* 124 (1):120-5. doi: 10.1289/ehp.1409021.

- De Prins, S.; Dons, E.; Van Poppel, M.; Int Panis, L.; Van de Mieroop, E.; Nelen, V.; Cox, B.; Nawrot, T. S.; Teughels, C.; Schoeters, G.; Koppen, G. 2014. "Airway oxidative stress and inflammation markers in exhaled breath from children are linked with exposure to black carbon." *Environ Int* 73:440-6. doi: 10.1016/j.envint.2014.06.017.
- Delfino, R. J., N. Staimer, T. Tjoa, D. L. Gillen, J. J. Schauer, et M. M. Shafer. 2013. "Airway inflammation and oxidative potential of air pollutant particles in a pediatric asthma panel." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23 (5):466-73. doi: 10.1038/jes.2013.25.
- Devlin, R. B., C. B. Smith, M. T. Schmitt, A. G. Rappold, A. Hinderliter, D. Graff, et M. S. Carraway. 2014. "Controlled exposure of humans with metabolic syndrome to concentrated ultrafine ambient particulate matter causes cardiovascular effects." *Toxicol Sci* 140 (1):61-72. doi: 10.1093/toxsci/kfu063.
- Dimakopoulou, K., E. Samoli, R. Beelen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. Xun, G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, P. Jousilahti, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, P. Nafstad, P. E. Schwarze, J. Penell, L. Fratiglioni, N. Andersson, N. Pedersen, M. Korek, U. De Faire, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, M. Y. Tsai, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, A. Marcon, U. Kramer, T. A. Kuhlbusch, M. Vossoughi, T. Key, K. de Hoogh, R. Hampel, A. Peters, J. Heinrich, G. Weinmayr, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, B. Jacquemin, M. Stempfelet, A. Vilier, F. Ricceri, C. Sacerdote, X. Pedeli, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et K. Katsouyanni. 2014. "Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project." *Am J Respir Crit Care Med* 189 (6):684-96. doi: 10.1164/rccm.201310-1777OC.
- Dominici, F., Y. Wang, A. W. Correia, M. Ezzati, C. A. Pope, 3rd, et D. W. Dockery. 2015. "Chemical Composition of Fine Particulate Matter and Life Expectancy: In 95 US Counties Between 2002 and 2007." *Epidemiology* 26 (4):556-64. doi: 10.1097/EDE.0000000000000297.
- Ebisu, K., K. Belanger, et M. L. Bell. 2014. "The Association between Airborne PM2.5 Chemical Constituents and Birth Weight-Implication of Buffer Exposure Assignment." *Environ Res Lett* 9 (8). doi: 10.1088/1748-9326/9/8/084007.
- Eeftens, M., G. Hoek, O. Gruziova, A. Molter, R. Agius, R. Beelen, B. Brunekreef, A. Custovic, J. Cyrus, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, K. de Hoogh, A. Jedynska, M. Keuken, C. Klumper, I. Kooter, U. Kramer, M. Korek, G. H. Koppelman, T. A. Kuhlbusch, A. Simpson, H. A. Smit, M. Y. Tsai, M. Wang, K. Wolf, G. Pershagen, et U. Gehring. 2014. "Elemental composition of particulate matter and the association with lung function." *Epidemiology* 25 (5):648-57. doi: 10.1097/EDE.0000000000000136.
- Fuertes, E., E. MacIntyre, R. Agius, R. Beelen, B. Brunekreef, S. Bucci, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrus, F. Forastiere, U. Gehring, O. Gruziova, B. Hoffmann, A. Jedynska, M. Keuken, C. Klumper, I. Kooter, M. Korek, U. Kramer, A. Molter, M. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, D. Porta, D. S. Postma, A. Simpson, H. A. Smit, D. Sugiri, J. Sunyer, M. Wang, et J. Heinrich. 2014. "Associations between particulate matter elements and early-life pneumonia in seven birth cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Int J Hyg Environ Health* 217 (8):819-29. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.05.004.
- Fuks, K. B., G. Weinmayr, M. Foraster, J. Dratva, R. Hampel, D. Houthuijs, B. Oftedal, A. Oudin, S. Panasevich, J. Penell, J. N. Sommar, M. Sorensen, P. Tiittanen, K. Wolf, W. W. Xun, I. Aguilera, X. Basagana, R. Beelen, M. L. Bots, B. Brunekreef, H. B. Bueno-de-Mesquita, B. Caracciolo, M. Cirach, U. de Faire, A. de Nazelle, M. Eeftens, R. Elosua, R. Erbel, B. Forsberg, L. Fratiglioni, J. M. Gaspoz, A. Hilding, A. Jula, M.

- Korek, U. Kramer, N. Kunzli, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, J. Marrugat, M. J. Nieuwenhuijsen, C. G. Ostenson, N. L. Pedersen, G. Pershagen, H. C. Phuleria, N. M. Probst-Hensch, O. Raaschou-Nielsen, E. Schaffner, T. Schikowski, C. Schindler, P. E. Schwarze, A. J. Sogaard, D. Sugiri, W. J. Swart, M. Y. Tsai, A. W. Turunen, P. Vineis, A. Peters, et B. Hoffmann. 2014. "Arterial blood pressure and long-term exposure to traffic-related air pollution: an analysis in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Environ Health Perspect* 122 (9):896-905. doi: 10.1289/ehp.1307725.
- Gass, K., S. Balachandran, H. H. Chang, A. G. Russell, et M. J. Strickland. 2015. "Ensemble-based source apportionment of fine particulate matter and emergency department visits for pediatric asthma." *Am J Epidemiol* 181 (7):504-12. doi: 10.1093/aje/kwu305.
- Gehring, U., R. Beelen, M. Eeftens, G. Hoek, K. de Hoogh, J. C. de Jongste, M. Keuken, G. H. Koppelman, K. Meliefste, M. Oldenwening, D. S. Postma, L. van Rossem, M. Wang, H. A. Smit, et B. Brunekreef. 2015. "Particulate matter composition and respiratory health: the PIAMA Birth Cohort study." *Epidemiology* 26 (3):300-9. doi: 10.1097/EDE.0000000000000264.
- Gehring, U., O. Gruzieva, R. M. Agius, R. Beelen, A. Custovic, J. Cyrys, M. Eeftens, C. Flexeder, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, J. C. de Jongste, M. Kerkhof, C. Klumper, M. Korek, A. Molter, E. S. Schultz, A. Simpson, D. Sugiri, M. Svartengren, A. von Berg, A. H. Wijga, G. Pershagen, et B. Brunekreef. 2013. "Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 121 (11-12):1357-64. doi: 10.1289/ehp.1306770.
- Gruzieva, O., U. Gehring, R. Aalberse, R. Agius, R. Beelen, H. Behrendt, T. Bellander, M. Birk, J. C. de Jongste, E. Fuertes, J. Heinrich, G. Hoek, C. Klumper, G. Koppelman, M. Korek, U. Kramer, S. Lindley, A. Molter, A. Simpson, M. Standl, M. van Hage, A. von Berg, A. Wijga, B. Brunekreef, et G. Pershagen. 2014. "Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts." *J Allergy Clin Immunol* 133 (3):767-76 e7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.048.
- Guxens, M., A. Ghassabian, T. Gong, R. Garcia-Esteban, D. Porta, L. Giorgis-Allemand, C. Almqvist, A. Aranbarri, R. Beelen, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. de Nazelle, M. Estarlich, F. Forastiere, J. Forn, U. Gehring, J. Ibarluzea, V. W. Jaddoe, M. Korek, P. Lichtenstein, M. J. Nieuwenhuijsen, M. Rebagliato, R. Slama, H. Tiemeier, F. C. Verhulst, H. E. Volk, G. Pershagen, B. Brunekreef, et J. Sunyer. 2016. "Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 124 (1):133-40. doi: 10.1289/ehp.1408483.
- Habre, R., E. Moshier, W. Castro, A. Nath, A. Grunin, A. Rohr, J. Godbold, N. Schachter, M. Kattan, B. Coull, et P. Koutrakis. 2014. "The effects of PM2.5 and its components from indoor and outdoor sources on cough and wheeze symptoms in asthmatic children." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24 (4):380-7. doi: 10.1038/jes.2014.21.
- Hampel, R., A. Peters, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Cyrys, U. de Faire, K. de Hoogh, K. Fuks, B. Hoffmann, A. Huls, M. Imboden, A. Jedynska, I. Kooter, W. Koenig, N. Kunzli, K. Leander, P. Magnusson, S. Mannisto, J. Penell, G. Pershagen, H. Phuleria, N. Probst-Hensch, N. Pundt, E. Schaffner, T. Schikowski, D. Sugiri, P. Tiittanen, M. Y. Tsai, M. Wang, K. Wolf, T. Lanki, et Escape Transphorm study groups. 2015. "Long-term effects of elemental composition of particulate matter on inflammatory blood markers in European cohorts." *Environ Int* 82:76-84. doi: 10.1016/j.envint.2015.05.008.

- Hansell, Anna; Ghosh, Rebecca E; Blangiardo, Marta; Perkins, Chloe; Vienneau, Danielle; Goffe, Kayoung; Briggs, David; Gulliver, John. 2016. "Historic air pollution exposure and long-term mortality risks in England and Wales: prospective longitudinal cohort study." *Thorax* 71 (4):330-338. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207111.
- Hennig, F., K. Fuks, S. Moebus, G. Weinmayr, M. Memmesheimer, H. Jakobs, M. Brocker-Preuss, D. Fuhrer-Sakel, S. Mohlenkamp, R. Erbel, K. H. Jockel, B. Hoffmann, et Group Heinz Nixdorf Recall Study Investigative. 2014. "Association between source-specific particulate matter air pollution and hs-CRP: local traffic and industrial emissions." *Environ Health Perspect* 122 (7):703-10. doi: 10.1289/ehp.1307081.
- Hopke, P. K., C. Kane, M. J. Utell, D. C. Chalupa, P. Kumar, F. Ling, B. Gardner, et D. Q. Rich. 2015. "Triggering of myocardial infarction by increased ambient fine particle concentration: Effect modification by source direction." *Environ Res* 142:374-9. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.037.
- Jacquemin, B., V. Siroux, M. Sanchez, A. E. Carsin, T. Schikowski, M. Adam, V. Bellisario, A. Buschka, R. Bono, B. Brunekreef, Y. Cai, M. Cirach, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, R. de Marco, A. de Nazelle, R. E. Ducret-Stich, V. V. Ferretti, M. W. Gerbase, R. Hardy, J. Heinrich, C. Janson, D. Jarvis, Z. Al Kanaani, D. Keidel, D. Kuh, N. Le Moual, M. J. Nieuwenhuijsen, A. Marcon, L. Modig, I. Pin, T. Rochat, C. Schindler, D. Sugiri, M. Stempfelet, S. Temam, M. Y. Tsai, R. Varraso, D. Vienneau, A. Vierkotter, A. L. Hansell, U. Kramer, N. M. Probst-Hensch, J. Sunyer, N. Kunzli, et F. Kauffmann. 2015. "Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE)." *Environ Health Perspect* 123 (6):613-21. doi: 10.1289/ehp.1408206.
- Janssen, N. A., P. Fischer, M. Marra, C. Ameling, et F. R. Cassee. 2013. "Short-term effects of PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5-10</sub> on daily mortality in The Netherlands." *Sci Total Environ* 463-464:20-6. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.05.062.
- Jones, R. R.; Hogrefe, C.; Fitzgerald, E. F.; Hwang, S. A.; Ozkaynak, H.; Garcia, V. C.; Lin, S. 2015. "Respiratory hospitalizations in association with fine PM and its components in New York State." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):559-69. doi: 10.1080/10962247.2014.1001500.
- Kaufman, Joel D., Sara D. Adar, R. Graham Barr, Matthew Budoff, Gregory L. Burke, Cynthia L. Curl, Martha L. Daviglius, Ana V. Diez Roux, Amanda J. Gassett, David R. Jacobs, Richard Kronmal, Timothy V. Larson, Ana Navas-Acien, Casey Olives, Paul D. Sampson, Lianne Sheppard, David S. Siscovick, James H. Stein, Adam A. Szpiro, et Karol E. Watson. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00378-0.
- Kim, S. Y., S. J. Dutton, L. Sheppard, M. P. Hannigan, S. L. Miller, J. B. Milford, J. L. Peel, et S. Vedal. 2015. "The short-term association of selected components of fine particulate matter and mortality in the Denver Aerosol Sources and Health (DASH) study." *Environ Health* 14:49. doi: 10.1186/s12940-015-0037-4.
- Kim, S. Y.; Sheppard, L.; Kaufman, J. D.; Bergen, S.; Szpiro, A. A.; Larson, T. V.; Adar, S. D.; Diez Roux, A. V.; Polak, J. F.; 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. doi: 10.1093/aje/kwu186.

- Kioumourtzoglou, M. A.; Austin, E.; Koutrakis, P.; Dominici, F.; Schwartz, J.; Zanobetti, A. 2015. "PM<sub>2.5</sub> and survival among older adults: effect modification by particulate composition." *Epidemiology* 26 (3):321-7. doi: 10.1097/ede.0000000000000269.
- Kioumourtzoglou, M. A.; Coull, B. A.; Dominici, F.; Koutrakis, P.; Schwartz, J.; Suh, H. 2014. "The impact of source contribution uncertainty on the effects of source-specific PM<sub>2.5</sub> on hospital admissions: a case study in Boston, MA." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24 (4):365-71. doi: 10.1038/jes.2014.7.
- Kioumourtzoglou, M. A.; Zanobetti, A.; Schwartz, J. D.; Coull, B. A.; Dominici, F.; Suh, H. H. 2013. "The effect of primary organic particles on emergency hospital admissions among the elderly in 3 US cities." *Environ Health* 12 (1):68. doi: 10.1186/1476-069x-12-68.
- Krall, J. R., G. B. Anderson, F. Dominici, M. L. Bell, et R. D. Peng. 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. doi: 10.1289/ehp.1206185.
- Lanki, T., R. Hampel, P. Tiittanen, S. Andrich, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Dratva, U. De Faire, K. B. Fuks, B. Hoffmann, M. Imboden, P. Jousilahti, W. Koenig, A. A. Mahabadi, N. Kunzli, N. L. Pedersen, J. Penell, G. Pershagen, N. M. Probst-Hensch, E. Schaffner, C. Schindler, D. Sugiri, W. J. Swart, M. Y. Tsai, A. W. Turunen, G. Weinmayr, K. Wolf, T. Yli-Tuomi, et A. Peters. 2015. "Air Pollution from Road Traffic and Systemic Inflammation in Adults: A Cross-Sectional Analysis in the European ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 123 (8):785-91. doi: 10.1289/ehp.1408224
- Lanzinger, S.; Schneider, A.; Breitner, S.; Stafoggia, M.; Erzen, I.; Dostal, M.; Pastorkova, A.; Bastian, S.; Cyrus, J.; Zscheppang, A.; Kolodnitska, T.; Peters, A.; Senghaas, M.; Fauler, J.; Kirch, W.; Reichert, E.; Löschau, G.; Hausmann, A.; Kath, H. G.; Böttger, M.; Peters, A.; Breitner, S.; Cyrus, J.; Geruschkat, U.; Kusch, T.; Lanzinger, S.; Rückerl,.; Schneider, A.; Novák, J.; Fiala, J.; Šilhavý, J.; Gobec, M.; Eržen, Ž.; Pavlinec, P.; Vlasyk, L.; Prodanchuk, M.; Kolodnitska, T.; Mykhalchuk, B. 2016. "Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study." *Environ Int* 88:44-52. doi: 10.1016/j.envint.2015.12.006.
- Laumbach, R. J., H. M. Kipen, S. Ko, K. Kelly-McNeil, C. Cepeda, A. Pettit, P. Ohman-Strickland, L. Zhang, J. Zhang, J. Gong, M. Velepparambil, et A. J. Gow. 2014. "A controlled trial of acute effects of human exposure to traffic particles on pulmonary oxidative stress and heart rate variability." *Part Fibre Toxicol* 11:45. doi: 10.1186/s12989-014-0045-5.
- Li, P., J. Xin, Y. Wang, G. Li, X. Pan, S. Wang, M. Cheng, T. Wen, G. Wang, et Z. Liu. 2015. "Association between particulate matter and its chemical constituents of urban air pollution and daily mortality or morbidity in Beijing City." *Environ Sci Pollut Res Int* 22 (1):358-68. doi: 10.1007/s11356-014-3301-1.
- Lin, H., J. Tao, Y. Du, T. Liu, Z. Qian, L. Tian, Q. Di, S. Rutherford, L. Guo, W. Zeng, J. Xiao, X. Li, Z. He, Y. Xu, et W. Ma. 2016. "Particle size and chemical constituents of ambient particulate pollution associated with cardiovascular mortality in Guangzhou, China." *Environ Pollut* 208 (Pt B):758-66. doi: 10.1016/j.envpol.2015.10.056.
- Lin, H., J. Tao, Y. Du, T. Liu, Z. Qian, L. Tian, Q. Di, W. Zeng, J. Xiao, L. Guo, X. Li, Y. Xu, et W. Ma. 2015. "Differentiating the effects of characteristics of PM pollution on mortality from ischemic and hemorrhagic strokes." *Int J Hyg Environ Health* 219 (2):204-11. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.11.002.



- Lippmann, M., L. C. Chen, T. Gordon, K. Ito, et G. D. Thurston. 2013. "National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components." : Health Effects Institute; Rapport No: 1041-5505 Contract No.: 177.
- Liu, L.; Breitner, S.; Schneider, A.; Cyrus, J.; Bruske, I.; Franck, U.; Schlink, U.; Marian Leitte, A.; Herbarth, O.; Wiedensohler, A.; Wehner, B.; Pan, X.; Wichmann, H. E.; Peters, A. 2013. "Size-fractioned particulate air pollution and cardiovascular emergency room visits in Beijing, China." *Environ Res* 121:52-63. doi: 10.1016/j.envres.2012.10.009.
- Liu, S., et K. Zhang. 2015. "Fine particulate matter components and mortality in Greater Houston: Did the risk reduce from 2000 to 2011?" *Sci Total Environ* 538:162-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.08.037.
- Ma, M., S. Li, H. Jin, Y. Zhang, J. Xu, D. Chen, C. Kuimin, Z. Yuan, et C. Xiao. 2015. "Characteristics and oxidative stress on rats and traffic policemen of ambient fine particulate matter from Shenyang." *Sci Total Environ* 526:110-5. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.04.075.
- MacIntyre, E. A., U. Gehring, A. Molter, E. Fuertes, C. Klumper, U. Kramer, U. Quass, B. Hoffmann, M. Gascon, B. Brunekreef, G. H. Koppelman, R. Beelen, G. Hoek, M. Birk, J. C. de Jongste, H. A. Smit, J. Cyrus, O. Gruziova, M. Korek, A. Bergstrom, R. M. Agius, F. de Vocht, A. Simpson, D. Porta, F. Forastiere, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. Esplugues, A. Fernandez-Somoano, A. Lerxundi, J. Sunyer, M. Cirach, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, et J. Heinrich. 2014. "Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 122 (1):107-13. doi: 10.1289/ehp.1306755.
- Malig, B. J., S. Green, R. Basu, et R. Broadwin. 2013. "Coarse particles and respiratory emergency department visits in California." *Am J Epidemiol* 178 (1):58-69. doi: 10.1093/aje/kws451.
- Michikawa, T., K. Ueda, A. Takeuchi, K. Tamura, M. Kinoshita, T. Ichinose, et H. Nitta. 2015. "Coarse particulate matter and emergency ambulance dispatches in Fukuoka, Japan: a time-stratified case-crossover study." *Environ Health Prev Med* 20 (2):130-6. doi: 10.1007/s12199-014-0439-x.
- Mirowsky, J. E., R. E. Peltier, M. Lippmann, G. Thurston, L. C. Chen, L. Neas, D. Diaz-Sanchez, R. Laumbach, J. D. Carter, et T. Gordon. 2015. "Repeated measures of inflammation, blood pressure, and heart rate variability associated with traffic exposures in healthy adults." *Environ Health* 14:66. doi: 10.1186/s12940-015-0049-0.
- Molter, A., A. Simpson, D. Berdel, B. Brunekreef, A. Custovic, J. Cyrus, J. de Jongste, F. de Vocht, E. Fuertes, U. Gehring, O. Gruziova, J. Heinrich, G. Hoek, B. Hoffmann, C. Klumper, M. Korek, T. A. Kuhlbusch, S. Lindley, D. Postma, C. Tischer, A. Wijga, G. Pershagen, et R. Agius. 2015. "A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project." *Eur Respir J* 45 (3):610-24. doi: 10.1183/09031936.00083614.
- Morishita, M., R. L. Bard, N. Kaciroti, C. A. Fitzner, T. Dvonch, J. R. Harkema, S. Rajagopalan, et R. D. Brook. 2015a. "Exploration of the composition and sources of urban fine particulate matter associated with same-day cardiovascular health effects in Dearborn, Michigan." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25 (2):145-52. doi: 10.1038/jes.2014.35.
- Morishita, M., R. L. Bard, L. Wang, R. Das, J. T. Dvonch, C. Spino, B. Mukherjee, Q. Sun, J. R. Harkema, S. Rajagopalan, et R. D. Brook. 2015b. "The characteristics of coarse



- particulate matter air pollution associated with alterations in blood pressure and heart rate during controlled exposures." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25 (2):153-9. doi: 10.1038/jes.2014.62.
- Newman, Nicholas C; Ryan, Patrick; Lemasters, Grace; Levin, Linda; Bernstein, David; Hershey, Gurjit K Khurana; Lockey, James E; Villareal, Manuel; Reponen, Tiina; Grinshpun, Sergey; Sucharew, Heidi; Dietrich, Kim N. 2013. "Traffic-related air pollution exposure in the first year of life and behavioral scores at 7 years of age." *Environ Health Perspect* 121 (6):731-6. doi: 10.1289/ehp.1205555.
- Niu, J., E. N. Liberda, S. Qu, X. Guo, X. Li, J. Zhang, J. Meng, B. Yan, N. Li, M. Zhong, K. Ito, R. Wildman, H. Liu, L. C. Chen, et Q. Qu. 2013. "The role of metal components in the cardiovascular effects of PM2.5." *PLoS One* 8 (12):e83782. doi: 10.1371/journal.pone.0083782.
- O'Callaghan-Gordo, C.;Fthenou, E.;Pedersen, M.;Espinosa, A.;Chatzi, L.;Beelen, R.;Chalkiadaki, G.;Decordier, I.;Hoek, G.;Merlo, D. F.;Nieuwenhuijsen, M.;Roumeliotaki, T.;Vafeiadi, M.;Vande Loock, K.;Kleinjans, J.;Stephanou, E.;Kirsch-Volders, M.;Kogevinas, M. 2015. "Outdoor air pollution exposures and micronuclei frequencies in lymphocytes from pregnant women and newborns in Crete, Greece (Rhea cohort)." *Environ Res* 143 (Pt A):170-6. doi: 10.1016/j.envres.2015.10.011.
- Ostro, B., A. Tobias, A. Karanasiou, E. Samoli, X. Querol, S. Rodopoulou, X. Basagana, K. Eleftheriadis, E. Diapouli, S. Vratolis, B. Jacquemin, K. Katsouyanni, J. Sunyer, F. Forastiere, M. Stafoggia, et Med-Particles Study Group. 2015. "The risks of acute exposure to black carbon in Southern Europe: results from the MED-PARTICLES project." *Occup Environ Med* 72 (2):123-9. doi: 10.1136/oemed-2014-102184.
- Pedersen, M., U. Gehring, R. Beelen, M. Wang, L. Giorgis-Allemand, A. M. Andersen, X. Basagana, C. Bernard, M. Cirach, F. Forastiere, K. de Hoogh, R. Grazulevicviene, O. Gruzieva, G. Hoek, A. Jedynska, C. Klumper, I. M. Kooter, U. Kramer, J. Kukkonen, D. Porta, D. S. Postma, O. Raaschou-Nielsen, L. van Rossem, J. Sunyer, M. Sorensen, M. Y. Tsai, T. G. Vrijkotte, M. Wilhelm, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas, et R. Slama. 2016. "Elemental Constituents of Particulate Matter and Newborn's Size in Eight European Cohorts." *Environ Health Perspect* 124 (1):141-50. doi: 10.1289/ehp.1409546.
- Pedersen, M., L. Giorgis-Allemand, C. Bernard, I. Aguilera, A. M. Andersen, F. Ballester, R. M. Beelen, L. Chatzi, M. Cirach, A. Danileviciute, A. Dedele, Mv Eijdsen, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, M. F. Fernandez, F. Forastiere, U. Gehring, R. Grazulevicviene, O. Gruzieva, B. Heude, G. Hoek, K. de Hoogh, E. H. van den Hooven, S. E. Haberg, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Korek, U. Kramer, A. Lerchundi, J. Lepeule, P. Nafstad, W. Nystad, E. Patelarou, D. Porta, D. Postma, O. Raaschou-Nielsen, P. Rudnai, J. Sunyer, E. Stephanou, M. Sorensen, E. Thiering, D. Tuffnell, M. J. Varro, T. G. Vrijkotte, A. Wijga, M. Wilhelm, J. Wright, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas, et R. Slama. 2013. "Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE)." *Lancet Respir Med* 1 (9):695-704. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9.
- Pereira, G., M. L. Bell, H. J. Lee, P. Koutrakis, et K. Belanger. 2014. "Sources of fine particulate matter and risk of preterm birth in Connecticut, 2000-2006: a longitudinal study." *Environ Health Perspect* 122 (10):1117-22. doi: 10.1289/ehp.1307741.
- Perez, L., K. Wolf, F. Hennig, J. Penell, X. Basagana, M. Foraster, I. Aguilera, D. Agis, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Cyrys, K. B. Fuks, M. Adam, D. Baldassarre, M. Cirach, R. Elosua, J. Dratva, R. Hampel, W. Koenig, J. Marrugat, U. de Faire, G. Pershagen, N. M. Probst-Hensch, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, W. Rathmann, M. Rivera, J. Seissler, C. Schindler, J. Thiery, B. Hoffmann, A. Peters, et N. Kunzli. 2015. "Air

- pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study." *Environ Health Perspect* 123 (6):597-605. doi: 10.1289/ehp.1307711.
- Pun, V. C., L. Tian, I. T. Yu, M. A. Kioumourtzoglou, et H. Qiu. 2015. "Differential distributed lag patterns of source-specific particulate matter on respiratory emergency hospitalizations." *Environ Sci Technol* 49 (6):3830-8. doi: 10.1021/es505030u.
- Pun, V. C., I. T. Yu, H. Qiu, K. F. Ho, Z. Sun, P. K. Louie, T. W. Wong, et L. Tian. 2014. "Short-term associations of cause-specific emergency hospitalizations and particulate matter chemical components in Hong Kong." *Am J Epidemiol* 179 (9):1086-95. doi: 10.1093/aje/kwu026.
- Qiao, L., J. Cai, H. Wang, W. Wang, M. Zhou, S. Lou, R. Chen, H. Dai, C. Chen, et H. Kan. 2014. "PM2.5 constituents and hospital emergency-room visits in Shanghai, China." *Environ Sci Technol* 48 (17):10406-14. doi: 10.1021/es501305k.
- Raaschou-Nielsen, O., R. Beelen, M. Wang, G. Hoek, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, M. Stafoggia, E. Samoli, G. Weinmayr, K. Dimakopoulou, M. Nieuwenhuijsen, W. W. Xun, P. Fischer, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, F. Ricceri, K. de Hoogh, T. Key, M. Eeftens, P. H. Peeters, H. B. Bueno-de-Mesquita, K. Meliefste, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, J. Penell, U. De Faire, M. Korek, N. Pedersen, C. G. Ostenson, G. Pershagen, L. Fratiglioni, H. Concin, G. Nagel, A. Jaensch, A. Ineichen, A. Naccarati, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, B. Brunekreef, R. S. Sokhi, K. Katsouyanni, et P. Vineis. 2016. "Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer." *Environ Int* 87:66-73. doi: 10.1016/j.envint.2015.11.007.
- Raaschou-Nielsen, O.;Andersen, Z. J.;Beelen, R.;Samoli, E.;Stafoggia, M.;Weinmayr, G.;Hoffmann, B.;Fischer, P.;Nieuwenhuijsen, M. J.;Brunekreef, B.;Xun, W. W.;Katsouyanni, K.;Dimakopoulou, K.;Sommar, J.;Forsberg, B.;Modig, L.;Oudin, A.;Oftedal, B.;Schwarze, P. E.;Nafstad, P.;De Faire, U.;Pedersen, N. L.;Ostenson, C. G.;Fratiglioni, L.;Penell, J.;Korek, M.;Pershagen, G.;Eriksen, K. T.;Sorensen, M.;Tjonneland, A.;Ellermann, T.;Eeftens, M.;Peeters, P. H.;Meliefste, K.;Wang, M.;Bueno-de-Mesquita, B.;Key, T. J.;de Hoogh, K.;Concin, H.;Nagel, G.;Villier, A.;Grioni, S.;Krogh, V.;Tsai, M. Y.;Ricceri, F.;Sacerdote, C.;Galassi, C.;Migliore, E.;Ranzi, A.;Cesaroni, G.;Badaloni, C.;Forastiere, F.;Tamayo, I.;Amiano, P.;Dorronsoro, M.;Trichopoulou, A.;Bamia, C.;Vineis, P.;Hoek, G. 2013. "Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Lancet Oncol* 14 (9):813-22. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70279-1.
- Reyes, M., J. Diaz, A. Tobias, J. C. Montero, et C. Linares. 2014. "Impact of Saharan dust particles on hospital admissions in Madrid (Spain)." *Int J Environ Health Res* 24 (1):63-72. doi: 10.1080/09603123.2013.782604.
- Samoli, E., R. W. Atkinson, A. Analitis, G. W. Fuller, D. C. Green, I. Mudway, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016. "Associations of short-term exposure to traffic-related air pollution with cardiovascular and respiratory hospital admissions in London, UK." *Occup Environ Med* 73 (5):300-7. doi: 10.1136/oemed-2015-103136.
- Samoli, E.; Stafoggia, M.; Rodopoulou, S.; Ostro, B.; Declercq, C.; Alessandrini, E.; Diaz, J.; Karanasiou, A.; Kelessis, A. G.; Le Tertre, A.; Pandolfi, P.; Randi, G.; Scarinzi, C.; Zauli-Sajani, S.; Katsouyanni, K.; Forastiere, F. 2013. "Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project." *Environ Health Perspect* 121 (8):932-8. doi: 10.1289/ehp.1206124.

- Sarnat, S. E., A. Winquist, J. J. Schauer, J. R. Turner, et J. A. Sarnat. 2015. "Fine particulate matter components and emergency department visits for cardiovascular and respiratory diseases in the St. Louis, Missouri-Illinois, metropolitan area." *Environ Health Perspect* 123 (5):437-44. doi: 10.1289/ehp.1307776.
- Schaumann, F.; Fromke, C.; Dijkstra, D.; Alessandrini, F.; Windt, H.; Karg, E.; Muller, M.; Winkler, C.; Braun, A.; Koch, A.; Hohlfeld, J. M.; Behrendt, H.; Schmid, O.; Koch, W.; Schulz, H.; Krug, N. 2014. "Effects of ultrafine particles on the allergic inflammation in the lung of asthmatics: results of a double-blinded randomized cross-over clinical pilot study." *Part Fibre Toxicol* 11:39. doi: 10.1186/s12989-014-0039-3.
- Schembari, A., M. J. Nieuwenhuijsen, J. Salvador, A. de Nazelle, M. Cirach, P. Dadvand, R. Beelen, G. Hoek, X. Basagana, et M. Vrijheid. 2014. "Traffic-related air pollution and congenital anomalies in Barcelona." *Environ Health Perspect* 122 (3):317-23. doi: 10.1289/ehp.1306802.
- Schikowski, T., M. Adam, A. Marcon, Y. Cai, A. Vierkötter, A. E. Carsin, B. Jacquemin, Z. Al Kanani, R. Beelen, M. Birk, P. O. Bridevaux, B. Brunekreef, P. Burney, M. Cirach, J. Cyrys, K. de Hoogh, R. de Marco, A. de Nazelle, C. Declercq, B. Forsberg, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, T. Kuhlbusch, E. Migliore, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, T. Rochat, C. Schindler, S. Villani, M. Y. Tsai, E. Zemp, A. Hansell, F. Kauffmann, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, U. Kramer, et N. Kunzli. 2014. "Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD." *Eur Respir J* 44 (3):614-26. doi: 10.1183/09031936.00132213.
- Siponen, T., T. Yli-Tuomi, M. Aurela, H. Dufva, R. Hillamo, M. R. Hirvonen, K. Huttunen, J. Pekkanen, A. Pennanen, I. Salonen, P. Tiittanen, R. O. Salonen, et T. Lanki. 2015. "Source-specific fine particulate air pollution and systemic inflammation in ischaemic heart disease patients." *Occup Environ Med* 72 (4):277-83. doi: 10.1136/oemed-2014-102240.
- Stafoggia, Massimo; Cesaroni, Giulia; Peters, Annette; Andersen, Zorana J; Badaloni, Chiara; Beelen, Rob; Caracciolo, Barbara; Cyrys, Josef; de Faire, Ulf; de Hoogh, Kees; Eriksen, Kirsten T; Fratiglioni, Laura; Galassi, Claudia; Gigante, Bruna; Havulinna, Aki S; Hennig, Frauke; Hilding, Agneta; Hoek, Gerard; Hoffmann, Barbara; Houthuijs, Danny; Korek, Michal; Lanki, Timo; Leander, Karin; Magnusson, Patrik K; Meisinger, Christa; Migliore, Enrica; Overvad, Kim; Ostenson, Claes-Göran; Pedersen, Nancy L; Pekkanen, Juha; Penell, Johanna; Pershagen, Goran; Pundt, Noreen; Pyko, Andrei; Raaschou-Nielsen, Ole; Ranzi, Andrea; Ricceri, Fulvio; Sacerdote, Carlotta; Swart, Wim J R; Turunen, Anu W; Vineis, Paolo; Weimar, Christian; Weinmayr, Gudrun; Wolf, Kathrin; Brunekreef, Bert; Forastiere, Francesco. 2014. "Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 122 (9):919-25. doi: 10.1289/ehp.1307301.
- Steenhof, M., N. A. Janssen, M. Strak, G. Hoek, I. Gosens, I. S. Mudway, F. J. Kelly, R. M. Harrison, R. H. Pieters, F. R. Cassee, et B. Brunekreef. 2014. "Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition, oxidative potential and gaseous pollutants - the RAPTES project." *Inhal Toxicol* 26 (3):141-65. doi: 10.3109/08958378.2013.861884.
- Strak, M., G. Hoek, K. J. Godri, I. Gosens, I. S. Mudway, R. van Oerle, H. M. Spronk, F. R. Cassee, E. Lebret, F. J. Kelly, R. M. Harrison, B. Brunekreef, M. Steenhof, et N. A. Janssen. 2013. "Composition of PM affects acute vascular inflammatory and coagulative markers - the RAPTES project." *PLoS One* 8 (3):e58944. doi: 10.1371/journal.pone.0058944.

- Sun, M., J. D. Kaufman, S. Y. Kim, T. V. Larson, T. R. Gould, J. F. Polak, M. J. Budoff, A. V. Diez Roux, et S. Vedal. 2013. "Particulate matter components and subclinical atherosclerosis: common approaches to estimating exposure in a Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis cross-sectional study." *Environ Health* 12:39. doi: 10.1186/1476-069X-12-39.
- Sun, Y., X. Song, Y. Han, Y. Ji, S. Gao, Y. Shang, S. E. Lu, T. Zhu, et W. Huang. 2015. "Size-fractioned ultrafine particles and black carbon associated with autonomic dysfunction in subjects with diabetes or impaired glucose tolerance in Shanghai, China." *Part Fibre Toxicol* 12:8. doi: 10.1186/s12989-015-0084-6.
- Sunyer, J., M. Esnaola, M. Alvarez-Pedrerol, J. Forn, I. Rivas, M. Lopez-Vicente, E. Suades-Gonzalez, M. Foraster, R. Garcia-Esteban, X. Basagana, M. Viana, M. Cirach, T. Moreno, A. Alastuey, N. Sebastian-Galles, M. Nieuwenhuijsen, et X. Querol. 2015. "Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: a prospective cohort study." *PLoS Med* 12 (3):e1001792. doi: 10.1371/journal.pmed.1001792.
- Thurston, G. D., R. T. Burnett, M. C. Turner, Y. Shi, D. Krewski, R. Lall, K. Ito, M. Jerrett, S. M. Gapstur, W. R. Diver, et C. A. Pope, 3rd. 2015. "Ischemic Heart Disease Mortality and Long-Term Exposure to Source-Related Components of U.S. Fine Particle Air Pollution." *Environ Health Perspect*. doi: 10.1289/ehp.1509777.
- Tonne, C., A. Elbaz, S. Beevers, et A. Singh-Manoux. 2014. "Traffic-related air pollution in relation to cognitive function in older adults." *Epidemiology* 25 (5):674-81. doi: 10.1097/EDE.000000000000144.
- Ueda, K., M. Yamagami, F. Ikemori, K. Hisatsune, et H. Nitta. 2016. "Associations Between Fine Particulate Matter Components and Daily Mortality in Nagoya, Japan." *J Epidemiol* 26 (5):249-57. doi: 10.2188/jea.JE20150039.
- Vattanasit, U., P. Navasumrit, M. B. Khadka, J. Kanitwithayanun, J. Promvijit, H. Autrup, et M. Ruchirawat. 2014. "Oxidative DNA damage and inflammatory responses in cultured human cells and in humans exposed to traffic-related particles." *Int J Hyg Environ Health* 217 (1):23-33. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.03.002.
- Vedal, S., M. J. Campen, J. D. McDonald, T. V. Larson, P. D. Sampson, L. Sheppard, C. D. Simpson, et A. A. Szpiro. 2013. "National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects." : Health Effects Institute; Rapport No: 1041-5505 Contract No.: 178. 5-8.
- Wang, C., R. Chen, Z. Zhao, J. Cai, J. Lu, S. Ha, X. Xu, X. Chen, et H. Kan. 2015. "Particulate air pollution and circulating biomarkers among type 2 diabetic mellitus patients: the roles of particle size and time windows of exposure." *Environ Res* 140:112-8. doi: 10.1016/j.envres.2015.03.026.
- Wang, M., R. Beelen, M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, G. Weinmayr, P. Vineis, W. W. Xun, K. Dimakopoulou, E. Samoli, T. Laatikainen, T. Lanki, A. W. Turunen, B. Oftedal, P. Schwarze, G. Aamodt, J. Penell, U. De Faire, M. Korek, K. Leander, G. Pershagen, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, B. Bueno-de-Mesquita, M. Eeftens, M. L. Bots, K. Meliefste, U. Kramer, J. Heinrich, D. Sugiri, T. Key, K. de Hoogh, K. Wolf, A. Peters, J. Cyrys, A. Jaensch, H. Concin, G. Nagel, M. Y. Tsai, H. Phuleria, A. Ineichen, N. Kunzli, N. Probst-Hensch, E. Schaffner, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declerq, F. Ricceri, C. Sacerdote, A. Marcon, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, B. Brunekreef, K. Katsouyanni, et G. Hoek. 2014. "Long-term

- exposure to elemental constituents of particulate matter and cardiovascular mortality in 19 European cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Environ Int* 66:97-106. doi: 10.1016/j.envint.2014.01.026.
- Wang, X., R. Chen, X. Meng, F. Geng, C. Wang, et H. Kan. 2013c. "Associations between fine particle, coarse particle, black carbon and hospital visits in a Chinese city." *Sci Total Environ* 458-460:1-6. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.04.008.
- Watanabe, M.; Noma, H.; Kurai, J.; Kato, K.; Sano, H.; Tatsukawa, T.; Nakazaki, H.; Yamasaki, A.; Shimizu, E. 2016. "Association between pulmonary function and daily levels of sand dust particles assessed by light detection and ranging in schoolchildren in western Japan: A panel study." *Allergol Int* 65 (1):56-61. doi: 10.1016/j.alit.2015.07.005.
- Willers, S. M.; Eriksson, C.; Gidhagen, L.; Nilsson, M. E.; Pershagen, G.; Bellander, T. 2013. "Fine and coarse particulate air pollution in relation to respiratory health in Sweden." *Eur Respir J* 42 (4):924-34. doi: 10.1183/09031936.00088212.
- Wilson, W. E. 2015. "The relationship between daily cardiovascular mortality and daily ambient concentrations of particulate pollutants (sulfur, arsenic, selenium, and mercury) and daily source contributions from coal power plants and smelters (individually, combined, and with interaction) in Phoenix, AZ, 1995-1998: A multipollutant approach to acute, time-series air pollution epidemiology: I." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):599-610. doi: 10.1080/10962247.2015.1033067.
- Winquist, A., E. Kirrane, M. Klein, M. Strickland, L. A. Darrow, S. E. Sarnat, K. Gass, J. Mulholland, A. Russell, et P. Tolbert. 2014. "Joint effects of ambient air pollutants on pediatric asthma emergency department visits in Atlanta, 1998-2004." *Epidemiology* 25 (5):666-73. doi: 10.1097/EDE.0000000000000146.
- Winquist, A., J. J. Schauer, J. R. Turner, M. Klein, et S. E. Sarnat. 2015. "Impact of ambient fine particulate matter carbon measurement methods on observed associations with acute cardiorespiratory morbidity." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25 (2):215-21. doi: 10.1038/jes.2014.55.
- Wolf, K., M. Stafoggia, G. Cesaroni, Z. J. Andersen, R. Beelen, C. Galassi, F. Hennig, E. Migliore, J. Penell, F. Ricceri, M. Sorensen, A. W. Turunen, R. Hampel, B. Hoffmann, H. Kalsch, T. Laatikainen, G. Pershagen, O. Raaschou-Nielsen, C. Sacerdote, P. Vineis, C. Badaloni, J. Cyrus, K. de Hoogh, K. T. Eriksen, A. Jedynska, M. Keuken, I. Kooter, T. Lanki, A. Ranzi, D. Sugiri, M. Y. Tsai, M. Wang, G. Hoek, B. Brunekreef, A. Peters, et F. Forastiere. 2015. "Long-term Exposure to Particulate Matter Constituents and the Incidence of Coronary Events in 11 European Cohorts." *Epidemiology* 26 (4):565-74. doi: 10.1097/EDE.0000000000000300.
- Wu, S., F. Deng, J. Huang, H. Wang, M. Shima, X. Wang, Y. Qin, C. Zheng, H. Wei, Y. Hao, H. Lv, X. Lu, et X. Guo. 2013. "Blood pressure changes and chemical constituents of particulate air pollution: results from the healthy volunteer natural relocation (HVNR) study." *Environ Health Perspect* 121 (1):66-72. doi: 10.1289/ehp.1104812.
- Wu, S., F. Deng, H. Wei, J. Huang, X. Wang, Y. Hao, C. Zheng, Y. Qin, H. Lv, M. Shima, et X. Guo. 2014. "Association of cardiopulmonary health effects with source-appointed ambient fine particulate in Beijing, China: a combined analysis from the Healthy Volunteer Natural Relocation (HVNR) study." *Environ Sci Technol* 48 (6):3438-48. doi: 10.1021/es404778w.
- Wu, S., B. Wang, D. Yang, H. Wei, H. Li, L. Pan, J. Huang, X. Wang, Y. Qin, C. Zheng, M. Shima, F. Deng, et X. Guo. 2016. "Ambient particulate air pollution and circulating antioxidant enzymes: A repeated-measure study in healthy adults in Beijing, China." *Environ Pollut* 208 (Pt A):16-24. doi: 10.1016/j.envpol.2015.06.002.



- Wu, S., D. Yang, H. Wei, B. Wang, J. Huang, H. Li, M. Shima, F. Deng, et X. Guo. 2015. "Association of chemical constituents and pollution sources of ambient fine particulate air pollution and biomarkers of oxidative stress associated with atherosclerosis: A panel study among young adults in Beijing, China." *Chemosphere* 135:347-53. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.04.096.
- Yang, A., N. A. Janssen, B. Brunekreef, F. R. Cassee, G. Hoek, et U. Gehring. 2016. "Children's respiratory health and oxidative potential of PM2.5: the PIAMA birth cohort study." *Occup Environ Med* 73 (3):154-60. doi: 10.1136/oemed-2015-103175.
- Zhong, J.; Urch, B.; Speck, M.; Coull, B. A.; Koutrakis, P.; Thorne, P. S.; Scott, J.; Liu, L.; Brook, R. D.; Behbod, B.; Gibson, H.; Silverman, F.; Mittleman, M. A.; Baccarelli, A. A.; Gold, D. R. 2015. "Endotoxin and beta-1,3-d-Glucan in Concentrated Ambient Particles Induce Rapid Increase in Blood Pressure in Controlled Human Exposures." *Hypertension* 66 (3):509-16. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05342.
- Zijlema, W. L., K. Wolf, R. Emeny, K. H. Ladwig, A. Peters, H. Kongsgard, K. Hveem, K. Kvaloy, T. Yli-Tuomi, T. Partonen, T. Lanki, M. Eeftens, K. de Hoogh, B. Brunekreef, BioShaRe, R. P. Stolk, et J. G. Rosmalen. 2016. "The association of air pollution and depressed mood in 70,928 individuals from four European cohorts." *Int J Hyg Environ Health* 219 (2):212-9. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.11.006.

Liste des publications incluses sur les études chez l'animal d'expérimentation (n=33) :

- Campen, M., S. Robertson, A. Lund, J. Lucero, et J. McDonald. 2014. "Engine exhaust particulate and gas phase contributions to vascular toxicity." *Inhal Toxicol* 26 (6):353-60. doi: 10.3109/08958378.2014.897776.
- Cui, Y., X. Xie, F. Jia, J. He, Z. Li, M. Fu, H. Hao, Y. Liu, J. Z. Liu, P. J. Cowan, H. Zhu, Q. Sun, et Z. Liu. 2015. "Ambient fine particulate matter induces apoptosis of endothelial progenitor cells through reactive oxygen species formation." *Cell Physiol Biochem* 35 (1):353-63. doi: 10.1159/000369701.
- Diaz, E. A., Y. Chung, D. P. Lamoureux, V. Papapostolou, J. Lawrence, M. S. Long, V. Mazza, H. Buonfiglio, R. Sato, P. Koutrakis, et J. J. Godleski. 2013. "Effects of fresh and aged traffic-related particles on breathing pattern, cellular responses, and oxidative stress." *Air Quality, Atmosphere and Health* 6 (2):431-444. doi: 10.1007/s11869-012-0179-2.
- Keebaugh, Andrew J., Constantinos Sioutas, Payam Pakbin, James J. Schauer, Loyda B. Mendez, et Michael T. Kleinman. 2015. "Is atherosclerotic disease associated with organic components of ambient fine particles?" *Science of the Total Environment* 533:69-75. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.048.
- Kim, B. G., P. H. Lee, S. H. Lee, Y. E. Kim, M. Y. Shin, Y. Kang, S. H. Bae, M. J. Kim, T. Rhim, C. S. Park, et A. S. Jang. 2016. "Long-Term Effects of Diesel Exhaust Particles on Airway Inflammation and Remodeling in a Mouse Model." *Allergy Asthma Immunol Res* 8 (3):246-56. doi: 10.4168/aaair.2016.8.3.246.
- Kim, Y. H., B. Wyrzykowska-Ceradini, A. Touati, Q. T. Krantz, J. A. Dye, W. P. Linak, B. Gullett, et M. I. Gilmour. 2015. "Characterization of Size-Fractionated Airborne Particles Inside an Electronic Waste Recycling Facility and Acute Toxicity Testing in Mice." *Environ Sci Technol* 49 (19):11543-50. doi: 10.1021/acs.est.5b03263.
- Li, R., D. Mittelstein, W. Kam, P. Pakbin, Y. Du, Y. Tintut, M. Navab, C. Sioutas, et T. Hsiai. 2013. "Atmospheric ultrafine particles promote vascular calcification via the NF-



- kappaB signaling pathway." *Am J Physiol Cell Physiol* 304 (4):C362-9. doi: 10.1152/ajpcell.00322.2012.
- Lippmann, M., L. C. Chen, T. Gordon, K. Ito, et G. D. Thurston. 2013 NPACT 2. "National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. NPACT 2 study." : Health Effects Institute; Rapport No: 1041-5505 (Print); 1041-5505 Contract No.: 177.
- Ma, M., S. Li, H. Jin, Y. Zhang, J. Xu, D. Chen, C. Kuimin, Z. Yuan, et C. Xiao. 2015. "Characteristics and oxidative stress on rats and traffic policemen of ambient fine particulate matter from Shenyang." *Sci Total Environ* 526:110-5. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.04.075.
- Mauderly, J. L., E. G. Barrett, K. C. Day, A. P. Gigliotti, J. D. McDonald, K. S. Harrod, A. K. Lund, M. D. Reed, J. C. Seagrave, M. J. Campen, et S. K. Seilkop. 2014b. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: II. Comparison of responses to diesel and gasoline engine exhausts, hardwood smoke and simulated downwind coal emissions." *Inhal Toxicol* 26 (11):651-67. doi: 10.3109/08958378.2014.925523.
- Mauderly, J. L., et S. K. Seilkop. 2014c. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: III. Components of diesel and gasoline engine exhausts, hardwood smoke and simulated downwind coal emissions driving non-cancer biological responses in rodents." *Inhal Toxicol* 26 (11):668-90. doi: 10.3109/08958378.2014.920440.
- McDonald, J. D., Bemis J.C., Hallberg L.M., et Conklin D.J. 2015. "Advanced Collaborative Emissions Study (ACES): Lifetime Cancer and Non-Cancer Assessment in Rats Exposed to New-Technology Diesel Exhaust." : Health Effects Institute.
- McGee, M. A., A. S. Kamal, J. K. McGee, C. E. Wood, J. A. Dye, Q. T. Krantz, M. S. Landis, M. I. Gilmour, et S. H. Gavett. 2015. "Differential effects of particulate matter upwind and downwind of an urban freeway in an allergic mouse model." *Environ Sci Technol* 49 (6):3930-9. doi: 10.1021/es506048k.
- Mesquita, S. R.; van Drooge, B. L.; Reche, C.; Guimaraes, L.; Grimalt, J. O.; Barata, C.; Pina, B. 2014. "Toxic assessment of urban atmospheric particle-bound PAHs: relevance of composition and particle size in Barcelona (Spain)." *Environ Pollut* 184:555-62. doi: 10.1016/j.envpol.2013.09.034.
- Mesquita, S. R.; van Drooge, B. L.; Oliveira, E.; Grimalt, J. O.; Barata, C.; Vieira, N.; Guimaraes, L.; Pina, B. 2015. "Differential embryotoxicity of the organic pollutants in rural and urban air particles." *Environ Pollut* 206:535-542. doi: 10.1016/j.envpol.2015.08.008.
- Miller, M. R.; McLean, S. G.; Duffin, R.; Lawal, A. O.; Araujo, J. A.; Shaw, C. A.; Mills, N. L.; Donaldson, K.; Newby, D. E.; Hadoke, P. W. 2013. "Diesel exhaust particulate increases the size and complexity of lesions in atherosclerotic mice." *Part Fibre Toxicol* 10:61. doi: 10.1186/1743-8977-10-61.
- Mirowsky, J., C. Hickey, L. Horton, M. Blaustein, K. Galdanes, R. E. Peltier, S. Chillrud, L. C. Chen, J. Ross, A. Nadas, M. Lippmann, et T. Gordon. 2013. "The effect of particle size, location and season on the toxicity of urban and rural particulate matter." *Inhal Toxicol* 25 (13):747-57. doi: 10.3109/08958378.2013.846443.
- Mirowsky, J. E., L. Jin, G. Thurston, D. Lighthall, T. Tyner, L. Horton, K. Galdanes, S. Chillrud, J. Ross, K. E. Pinkerton, L. C. Chen, M. Lippmann, et T. Gordon. 2015b. "In

- vitro and in vivo toxicity of urban and rural particulate matter from California." *Atmos Environ* (1994) 103:256-262. doi: 10.1016/j.atmosenv.2014.12.051.
- Nemmar, A.; Al-Salam, S.; Beegam, S.; Yuvaraju, P.; Yasin, J.; Ali, B. H. 2014. "Pancreatic effects of diesel exhaust particles in mice with type 1 diabetes mellitus." *Cell Physiol Biochem* 33 (2):413-22. doi: 10.1159/000356680.
- Pardo, M., M. M. Shafer, A. Rudich, J. J. Schauer, et Y. Rudich. 2015. "Single Exposure to near Roadway Particulate Matter Leads to Confined Inflammatory and Defense Responses: Possible Role of Metals." *Environ Sci Technol* 49 (14):8777-85. doi: 10.1021/acs.est.5b01449.
- Plummer, L. E., C. M. Carosino, K. J. Bein, Y. Zhao, N. Willits, S. Smiley-Jewell, A. S. Wexler, et K. E. Pinkerton. 2015. "Pulmonary inflammatory effects of source-oriented particulate matter from California's San Joaquin Valley." *Atmos Environ* (1994) 119:174-181. doi: 10.1016/j.atmosenv.2015.08.043.
- Poss, J., D. Lorenz, C. Werner, V. Pavlikova, C. Gensch, T. Speer, F. Alessandrini, V. Berezowski, M. Kuntz, M. Mempel, M. Endres, M. Bohm, et U. Laufs. 2013. "Diesel exhaust particles impair endothelial progenitor cells, compromise endothelial integrity, reduce neoangiogenesis, and increase atherogenesis in mice." *Cardiovasc Toxicol* 13 (3):290-300. doi: 10.1007/s12012-013-9208-0.
- Robertson, Sarah, Ashleigh L. Thomson, Rod Carter, Holly R. Stott, Catherine A. Shaw, Patrick W. F. Hadoke, David E. Newby, Mark R. Miller, et Gillian A. Gray. 2014. "Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of sensory TRPV1 and  $\beta$ 1 adrenoreceptors." *Part Fibre Toxicol* 11:12-12. doi: 10.1186/1743-8977-11-12.
- Samara, C., A. Kouras, K. Kaidoglou, E. N. Emmanouil-Nikoloussi, C. Simou, M. Bousnaki, et A. Kelessis. 2015. "Ultrastructural alterations in the mouse lung caused by real-life ambient PM10 at urban traffic sites." *Sci Total Environ* 532:327-36. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.05.139.
- Sancini, G., F. Farina, C. Battaglia, I. Cifola, E. Mangano, P. Mantecca, M. Camatini, et P. Palestini. 2014. "Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM2.5)." *PLoS One* 9 (10):e109685. doi: 10.1371/journal.pone.0109685.
- Snow, S. J., A. De Vizcaya-Ruiz, A. Osornio-Vargas, R. F. Thomas, M. C. Schladweiler, J. McGee, et U. P. Kodavanti. 2014. "The effect of composition, size, and solubility on acute pulmonary injury in rats following exposure to Mexico city ambient particulate matter samples." *J Toxicol Environ Health A* 77 (19):1164-82. doi: 10.1080/15287394.2014.917445.
- Upadhyay, S.; Stoeger, T.; George, L.; Schladweiler, M. C.; Kodavanti, U.; Ganguly, K.; Schulz, H. 2014. "Ultrafine carbon particle mediated cardiovascular impairment of aged spontaneously hypertensive rats." *Part Fibre Toxicol* 11:36. doi: 10.1186/s12989-014-0036-6.
- Vedal, S., M. J. Campen, J. D. McDonald, T. V. Larson, P. D. Sampson, L. Sheppard, C. D. Simpson, et A. A. Szpiro. 2013. "National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects." : Health Effects Institute; Rapport No: 1041-5505 Contract No.: 178. 5-8.
- Win-Shwe, T. T., Y. Fujitani, H. Sone, A. Furuyama, H. Nitta, et S. Hirano. 2013. "Effects of acute single intranasal instillation of secondary organic aerosol on neurological and immunological biomarkers in the brain and lung of BALB/c mice." *J Toxicol Sci* 38 (1):71-82. doi: 10.2131/jts.38.71.

- Win-Shwe, T. T., C. Kyi-Tha-Thu, Y. Moe, Y. Fujitani, S. Tsukahara, et S. Hirano. 2015. "Exposure of BALB/c Mice to Diesel Engine Exhaust Origin Secondary Organic Aerosol (DE-SOA) during the Developmental Stages Impairs the Social Behavior in Adult Life of the Males." *Front Neurosci* 9:524. doi: 10.3389/fnins.2015.00524.
- Win-Shwe, Tin-Tin;Fujitani, Yuji;Kyi-Tha-Thu, Chaw;Furuyama, Akiko;Michikawa, Takehiro;Tsukahara, Shinji;Nitta, Hiroshi;Hirano, Seishiro. 2014. "Effects of Diesel Engine Exhaust Origin Secondary Organic Aerosols on Novel Object Recognition Ability and Maternal Behavior in BALB/C Mice." *Int J Environ Res Public Health* 11 (11):11286-11307. doi: 10.3390/ijerph111111286.
- Ying, Z., X. Xu, M. Chen, D. Liu, M. Zhong, L. C. Chen, Q. Sun, et S. Rajagopalan. 2013. "A synergistic vascular effect of airborne particulate matter and nickel in a mouse model." *Toxicol Sci* 135 (1):72-80. doi: 10.1093/toxsci/kft136.
- Zosky, G. R., T. Iosifidis, K. Perks, W. G. Ditcham, S. G. Devadason, W. S. Siah, B. Devine, F. Maley, et A. Cook. 2014. "The concentration of iron in real-world geogenic PM(1)(0) is associated with increased inflammation and deficits in lung function in mice." *PLoS One* 9 (2):e90609. doi: 10.1371/journal.pone.0090609.

## Annexe 12 : Liste des publications exclues (n=148)

- Alessandria, L., T. Schiliro, R. Degan, D. Traversi, et G. Gilli. 2014. "Cytotoxic response in human lung epithelial cells and ion characteristics of urban-air particles from Torino, a northern Italian city." *Environ Sci Pollut Res Int* 21 (8):5554-64. doi: 10.1007/s11356-013-2468-1.
- Allen, J. L., X. Liu, D. Weston, L. Prince, G. Oberdorster, J. N. Finkelstein, C. J. Johnston, et D. A. Cory-Slechta. 2014. "Developmental exposure to concentrated ambient ultrafine particulate matter air pollution in mice results in persistent and sex-dependent behavioral neurotoxicity and glial activation." *Toxicol Sci* 140 (1):160-78. doi: 10.1093/toxsci/kfu059
- Alves, D. K., F. Kummrow, A. A. Cardoso, D. A. Morales, et G. A. Umbuzeiro. 2015. "Mutagenicity profile of atmospheric particulate matter in a small urban center subjected to airborne emission from vehicle traffic and sugar cane burning." *Environ Mol Mutagen*. doi: 10.1002/em.21970.
- Andre, V., C. Barraud, D. Capron, D. Preterre, V. Keravec, C. Vendeville, F. Cazier, D. Pottier, J. P. Morin, et F. Sichel. 2015. "Comparative mutagenicity and genotoxicity of particles and aerosols emitted by the combustion of standard vs. rapeseed methyl ester supplemented bio-diesel fuels: impact of after treatment devices: oxidation catalyst and particulate filter." *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 777:33-42. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.11.007.
- Anwar, K., S. Ejaz, M. Ashraf, I. Altaf, et A. A. Anjum. 2013. "Cytotoxic, phytotoxic, and mutagenic appraisal to ascertain toxicological potential of particulate matter emitted from automobiles." *Environ Sci Pollut Res Int* 20 (7):4817-30. doi: 10.1007/s11356-012-1431-x.
- Araujo, J. A., et A. E. Nel. 2009. "Particulate matter and atherosclerosis: Role of particle size, composition and oxidative stress." *Part Fibre Toxicol* 6. doi: 10.1186/1743-8977-6-24.
- Atkinson, R. W., I. M. Carey, A. J. Kent, T. P. van Staa, H. R. Anderson, et D. G. Cook. 2013. "Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases." *Epidemiology* 24 (1):44-53. doi: 10.1097/EDE.0b013e318276ccb8
- Atkinson, R. W., I. M. Carey, A. J. Kent, T. P. van Staa, H. R. Anderson, et D. G. Cook. 2015. "Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort." *Occup Environ Med* 72 (1):42-8. doi: 10.1136/oemed-2014-102266.
- Balakrishnan, Kalpana, Santu Ghosh, Bhaswati Ganguli, Sankar Sambandam, Nigel Bruce, Douglas F. Barnes, et Kirk R. Smith. 2013. "State and national household concentrations of PM2.5 from solid cookfuel use: results from measurements and modeling in India for estimation of the global burden of disease." *Environ Health* 12 (1):77. doi: 10.1186/1476-069x-12-77.
- Baxter, L. K., R. M. Duvall, et J. Sacks. 2013. "Examining the effects of air pollution composition on within region differences in PM2.5 mortality risk estimates." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23 (5):457-65. doi: 10.1038/jes.2012.114.
- Bergen, S., L. Sheppard, P. D. Sampson, S. Y. Kim, M. Richards, S. Vedal, J. D. Kaufman, et A. A. Szpiro. 2013. "A national prediction model for PM2.5 component exposures and measurement error-corrected health effect inference." *Environ Health Perspect* 121 (9):1017-25. doi: 10.1289/ehp.1206010.

- Betha, R., et R. Balasubramanian. 2013. "Emissions of particulate-bound elements from biodiesel and ultra low sulfur diesel: size distribution and risk assessment." *Chemosphere* 90 (3):1005-15. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.07.052.
- Bhavaraju, L., J. Shannahan, A. William, R. McCormick, J. McGee, U. Kodavanti, et M. Madden. 2014. "Diesel and biodiesel exhaust particle effects on rat alveolar macrophages with in vitro exposure." *Chemosphere* 104:126-33. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.10.080.
- Boehm Vock, L. F., B. J. Reich, M. Fuentes, et F. Dominici. 2015. "Spatial variable selection methods for investigating acute health effects of fine particulate matter components." *Biometrics* 71 (1):167-77. doi: 10.1111/biom.12254.
- Borgie, M., Z. Dagher, F. Ledoux, A. Verdin, F. Cazier, P. Martin, A. Hachimi, P. Shirali, H. Greige-Gerges, et D. Courcot. 2015. "Comparison between ultrafine and fine particulate matter collected in Lebanon: Chemical characterization, in vitro cytotoxic effects and metabolizing enzymes gene expression in human bronchial epithelial cells." *Environ Pollut* 205:250-60. doi: 10.1016/j.envpol.2015.05.027.
- Borgie, M., F. Ledoux, A. Verdin, F. Cazier, H. Greige, P. Shirali, D. Courcot, et Z. Dagher. 2015. "Genotoxic and epigenotoxic effects of fine particulate matter from rural and urban sites in Lebanon on human bronchial epithelial cells." *Environ Res* 136:352-62. doi: 10.1016/j.envres.2014.10.010.
- Calderón-Garcidueñas, Lilian, Janet V. Cross, Maricela Franco-Lira, Mariana Aragón-Flores, Michael Kavanaugh, Ricardo Torres-Jardón, Chih-Kai Chao, Charles Thompson, Jing Chang, Hongtu Zhu, et Amedeo D'Angiulli. 2013. "Brain immune interactions and air pollution: macrophage inhibitory factor (MIF), prion cellular protein (PrP(C)), Interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra), and interleukin-2 (IL-2) in cerebrospinal fluid and MIF in serum differentiate urban children exposed to severe vs. low air pollution." *Front Neurosci* 7:183. doi: 10.3389/fnins.2013.00183.
- Callen, M. S., A. Iturmendi, et J. M. Lopez. 2014. "Source apportionment of atmospheric PM2.5-bound polycyclic aromatic hydrocarbons by a PMF receptor model. Assessment of potential risk for human health." *Environ Pollut* 195:167-77. doi: 10.1016/j.envpol.2014.08.025.
- Callen, M. S., A. Iturmendi, J. M. Lopez, et A. M. Mastral. 2014. "Source apportionment of the carcinogenic potential of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) associated to airborne PM10 by a PMF model." *Environ Sci Pollut Res Int* 21 (3):2064-76. doi: 10.1007/s11356-013-2116-9.
- Campen, M. J., A. Lund, et M. Rosenfeld. 2012. "Mechanisms linking traffic-related air pollution and atherosclerosis." *Curr Opin Pulm Med* 18 (2):155-160. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834f210a.
- Canova, Cristina, Cosetta Minelli, Christina Dunster, Frank Kelly, Pallav L. Shah, Cielito Caneja, Michael K. Tumilty, et Peter Burney. 2014. "PM10 oxidative properties and asthma and COPD." *Epidemiology* 25 (3):467-8. doi: 10.1097/ede.0000000000000084.
- Cantone, L.; Angelici, L.; Bollati, V.; Bonzini, M.; Apostoli, P.; Tripodi, A.; Bertazzi, P. A.; Baccarelli, A. A. 2014. "Extracellular histones mediate the effects of metal-rich air particles on blood coagulation." *Environ Res* 132:76-82. doi: 10.1016/j.envres.2014.03.029.

- Carmona, J. J.; Sofer, T.; Hutchinson, J.; Cantone, L.; Coull, B.; Maity, A.; Vokonas, P.; Lin, X.; Schwartz, J.; Baccarelli, A. A. 2014. "Short-term airborne particulate matter exposure alters the epigenetic landscape of human genes associated with the mitogen-activated protein kinase network: a cross-sectional study." *Environ Health* 13:94. doi: 10.1186/1476-069x-13-94.
- Carvalho-Oliveira, R., R. C. Pires-Neto, J. O. Bustillos, M. Macchione, M. Dolhnikoff, P. H. Saldiva, et M. L. Garcia. 2015. "Chemical composition modulates the adverse effects of particles on the mucociliary epithelium." *Clinics (Sao Paulo)* 70 (10):706-13. doi: 10.6061/clinics/2015(10)09.
- Cascio, W. E., M. I. Gilmour, et D. B. Peden. 2015. "Ambient Air Pollution and Increases in Blood Pressure: Role for Biological Constituents of Particulate Matter." *Hypertension* 66 (3):469-71. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05563.
- Cassee, F. R., M. E. Heroux, M. E. Gerlofs-Nijland, et F. J. Kelly. 2013. "Particulate matter beyond mass: recent health evidence on the role of fractions, chemical constituents and sources of emission." *Inhal Toxicol* 25 (14):802-12. doi: 10.3109/08958378.2013.850127
- Chen, Peifei, Xiaohui Bi, Jiaqi Zhang, Jianhui Wu, et Yinchang Feng. 2015. "Assessment of heavy metal pollution characteristics and human health risk of exposure to ambient PM2.5 in Tianjin, China." *Particuology* 20:104-109. doi: 10.1016/j.partic.2014.04.020.
- Cheng, W. J., Y. Rong, T. M. Shi, T. Zhou, Y. W. Liu, et W. H. Chen. 2014. "Size-dependent biological effects on vascular endothelial cells induced by different particulate matters." *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 34 (3):314-21. doi: 10.1007/s11596-014-1276-2.
- Cimino, F., A. Speciale, L. Siracusa, C. Naccari, A. Saija, F. Mancari, R. Raciti, M. Cristani, et D. Trombetta. 2014. "Cytotoxic effects induced in vitro by organic extracts from urban air particulate matter in human leukocytes." *Drug Chem Toxicol* 37 (1):32-9. doi: 10.3109/01480545.2013.806529.
- Courtois, A., C. Prouillac, I. Baudrimont, C. Ohayon-Courtes, V. Freund-Michel, M. Dubois, M. Lisbonne-Autissier, R. Marthan, J. P. Savineau, et B. Muller. 2014. "Characterization of the components of urban particulate matter mediating impairment of nitric oxide-dependent relaxation in intrapulmonary arteries." *J Appl Toxicol* 34 (6):667-74. doi: 10.1002/jat.2909.
- Cupr, P., Z. Flegrova, J. Francu, L. Landlova, et J. Klanova. 2013. "Mineralogical, chemical and toxicological characterization of urban air particles." *Environ Int* 54:26-34. doi: 10.1016/j.envint.2012.12.012.
- Daher, N., N. A. Saliba, A. L. Shihadeh, M. Jaafar, R. Baalbaki, M. M. Shafer, J. J. Schauer, et C. Sioutas. 2014. "Oxidative potential and chemical speciation of size-resolved particulate matter (PM) at near-freeway and urban background sites in the greater Beirut area." *Sci Total Environ* 470-471:417-26. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.09.104.
- Davis, D. A., G. Akopian, J. P. Walsh, C. Sioutas, T. E. Morgan, et C. E. Finch. 2013. "Urban air pollutants reduce synaptic function of CA1 neurons via an NMDA/NO pathway in vitro." *J Neurochem* 127 (4):509-19. doi: 10.1111/jnc.12395.
- Davis, D. A., M. Bortolato, S. C. Godar, T. K. Sander, N. Iwata, P. Pakbin, J. C. Shih, K. Berhane, R. McConnell, C. Sioutas, C. E. Finch, et T. E. Morgan. 2013. "Prenatal exposure to urban air nanoparticles in mice causes altered neuronal differentiation and depression-like responses." *PLoS One* 8 (5):e64128. doi: 10.1371/journal.pone.0064128.



- de Hoogh, K., J. Gulliver, A. V. Donkelaar, R. V. Martin, J. D. Marshall, M. J. Bechle, G. Cesaroni, M. C. Pradas, A. Dedele, M. Eeftens, B. Forsberg, C. Galassi, J. Heinrich, B. Hoffmann, B. Jacquemin, K. Katsouyanni, M. Korek, N. Kunzli, S. J. Lindley, J. Lepeule, F. Meleux, A. de Nazelle, M. Nieuwenhuijsen, W. Nystad, O. Raaschou-Nielsen, A. Peters, V. H. Peuch, L. Rouil, O. Udvardy, R. Slama, M. Stempfelet, E. G. Stephanou, M. Y. Tsai, T. Yli-Tuomi, G. Weinmayr, B. Brunekreef, D. Vienneau, et G. Hoek. 2016. "Development of West-European PM2.5 and NO2 land use regression models incorporating satellite-derived and chemical transport modelling data." *Environ Res* 151:1-10. doi: 10.1016/j.envres.2016.07.005.
- de Hoogh, K., M. Korek, D. Vienneau, M. Keuken, J. Kukkonen, M. J. Nieuwenhuijsen, C. Badaloni, R. Beelen, A. Bolignano, G. Cesaroni, M. C. Pradas, J. Cyrus, J. Douros, M. Eeftens, F. Forastiere, B. Forsberg, K. Fuks, U. Gehring, A. Gryparis, J. Gulliver, A. L. Hansell, B. Hoffmann, C. Johansson, S. Jonkers, L. Kangas, K. Katsouyanni, N. Kunzli, T. Lanki, M. Memmesheimer, N. Moussiopoulos, L. Modig, G. Pershagen, N. Probst-Hensch, C. Schindler, T. Schikowski, D. Sugiri, O. Teixido, M. Y. Tsai, T. Yli-Tuomi, B. Brunekreef, G. Hoek, et T. Bellander. 2014. "Comparing land use regression and dispersion modelling to assess residential exposure to ambient air pollution for epidemiological studies." *Environ Int* 73:382-92. doi: 10.1016/j.envint.2014.08.011.
- de Hoogh, K., M. Wang, M. Adam, C. Badaloni, R. Beelen, M. Birk, G. Cesaroni, M. Cirach, C. Declercq, A. Dedele, E. Dons, A. de Nazelle, M. Eeftens, K. Eriksen, C. Eriksson, P. Fischer, R. Grazuleviciene, A. Gryparis, B. Hoffmann, M. Jerrett, K. Katsouyanni, M. Iakovides, T. Lanki, S. Lindley, C. Madsen, A. Molter, G. Mosler, G. Nador, M. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, A. Peters, H. Phuleria, N. Probst-Hensch, O. Raaschou-Nielsen, U. Quass, A. Ranzi, E. Stephanou, D. Sugiri, P. Schwarze, M. Y. Tsai, T. Yli-Tuomi, M. J. Varro, D. Vienneau, G. Weinmayr, B. Brunekreef, et G. Hoek. 2013. "Development of land use regression models for particle composition in twenty study areas in Europe." *Environ Sci Technol* 47 (11):5778-86. doi: 10.1021/es400156t.
- Dedoussi, Irene C., et Steven R. H. Barrett. 2014. "Air pollution and early deaths in the United States. Part II: Attribution of PM2.5 exposure to emissions species, time, location and sector." *Atmospheric Environment* 99:610-617. doi: 10.1016/j.atmosenv.2014.10.033.
- Deng, X., F. Zhang, L. Wang, W. Rui, F. Long, Y. Zhao, D. Chen, et W. Ding. 2014. "Airborne fine particulate matter induces multiple cell death pathways in human lung epithelial cells." *Apoptosis* 19 (7):1099-112. doi: 10.1007/s10495-014-0980-5.
- Dergham, M., C. Lepers, A. Verdin, F. Cazier, S. Billel, D. Courcot, P. Shirali, et G. Garcon. 2015. "Temporal-spatial variations of the physicochemical characteristics of air pollution Particulate Matter (PM2.5-0.3) and toxicological effects in human bronchial epithelial cells (BEAS-2B)." *Environ Res* 137:256-67. doi: 10.1016/j.envres.2014.12.015.
- Ding, L., D. Zhu, et D. Peng. 2015. "[Meta-analysis of the relationship between particulate matter (PM(10) and PM(2.5)) and asthma hospital admissions in children]." *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 53 (2):129-35.
- Evans, J., A. van Donkelaar, R. V. Martin, R. Burnett, D. G. Rainham, N. J. Birkett, et D. Krewski. 2013. "Estimates of global mortality attributable to particulate air pollution using satellite imagery." *Environ Res* 120:33-42. doi: 10.1016/j.envres.2012.08.005.
- Fan, J., X. Qin, X. Xue, B. Han, Z. Bai, N. Tang, et L. Zhang. 2014. "[Effects of carbon components of fine particulate matter (PM2.5) on atherogenic index of plasma]." *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 48 (1):33-7.

- Fox, J. R., D. P. Cox, B. E. Drury, T. R. Gould, T. J. Kavanagh, M. H. Paulsen, L. Sheppard, C. D. Simpson, J. A. Stewart, T. V. Larson, et J. D. Kaufman. 2015. "Chemical characterization and in vitro toxicity of diesel exhaust particulate matter generated under varying conditions." *Air Qual Atmos Health* 8 (5):507-519. doi: 10.1007/s11869-014-0301-8.
- Fukagawa, N. K., M. Li, M. E. Poynter, B. C. Palmer, E. Parker, J. Kasumba, et B. A. Holmen. 2013. "Soy biodiesel and petrodiesel emissions differ in size, chemical composition and stimulation of inflammatory responses in cells and animals." *Environ Sci Technol* 47 (21):12496-504. doi: 10.1021/es403146c.
- Gali, N. K., F. Yang, S. Y. Jiang, K. L. Chan, L. Sun, K. F. Ho, et Z. Ning. 2015. "Spatial and seasonal heterogeneity of atmospheric particles induced reactive oxygen species in urban areas and the role of water-soluble metals." *Environ Pollut* 198:86-96. doi: 10.1016/j.envpol.2015.01.001.
- Gao, Y., X. Guo, C. Li, H. Ding, L. Tang, et H. Ji. 2015. "Characteristics of PM<sub>2.5</sub> in Miyun, the northeastern suburb of Beijing: chemical composition and evaluation of health risk." *Environ Sci Pollut Res Int* 22 (21):16688-99. doi: 10.1007/s11356-015-4851-6.
- Gerlofs-Nijland, M. E., A. I. Totlandsdal, T. Tzamkiozis, D. L. Leseman, Z. Samaras, M. Lag, P. Schwarze, L. Ntziachristos, et F. R. Cassee. 2013. "Cell toxicity and oxidative potential of engine exhaust particles: impact of using particulate filter or biodiesel fuel blend." *Environ Sci Technol* 47 (11):5931-8. doi: 10.1021/es305330y.
- Gillespie, P., J. Tajuba, M. Lippmann, L. C. Chen, et B. Veronesi. 2013. "Particulate matter neurotoxicity in culture is size-dependent." *Neurotoxicology* 36:112-7. doi: 10.1016/j.neuro.2011.10.006.
- Godleski, J. J., A. C. Rohr, B. A. Coull, C. M. Kang, E. A. Diaz, et P. Koutrakis. 2011. "Toxicological evaluation of realistic emission source aerosols (TERESA): Summary and conclusions." *Inhal Toxicol* 23 (SUPPL. 2):95-103. doi: 10.3109/08958378.2011.604687.
- Happo, M., A. Markkanen, P. Markkanen, P. Jalava, K. Kuusalo, A. Leskinen, O. Sippula, K. Lehtinen, J. Jokiniemi, et M. R. Hirvonen. 2013. "Seasonal variation in the toxicological properties of size-segregated indoor and outdoor air particulate matter." *Toxicol In Vitro* 27 (5):1550-61. doi: 10.1016/j.tiv.2013.04.001.
- Happo, M. S., O. Sippula, P. I. Jalava, H. Rintala, A. Leskinen, M. Komppula, K. Kuusalo, S. Mikkonen, K. Lehtinen, J. Jokiniemi, et M. R. Hirvonen. 2014. "Role of microbial and chemical composition in toxicological properties of indoor and outdoor air particulate matter." *Part Fibre Toxicol* 11:60. doi: 10.1186/s12989-014-0060-6.
- Hedayat, F., S. Stevanovic, A. Milic, B. Miljevic, M. N. Nabi, A. Zare, S. E. Bottle, R. J. Brown, et Z. D. Ristovski. 2016. "Influence of oxygen content of the certain types of biodiesels on particulate oxidative potential." *Science of the Total Environment* 545-546:381-388. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.12.036.
- HEI Review Panel on Ultrafine Particles. 2013. "Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. HEI Perspectives 3. ." Boston, MA, USA: Health Effects Institut.
- Hellack, B., U. Quass, C. Nickel, G. Wick, R. P. Schins, et T. A. Kuhlbusch. 2015. "Oxidative potential of particulate matter at a German motorway." *Environ Sci Process Impacts* 17 (4):868-76. doi: 10.1039/c4em00605d.
- Heo, J., D. S. Antkiewicz, M. M. Shafer, D. A. Perkins, C. Sioutas, et J. J. Schauer. 2015. "Assessing the role of chemical components in cellular responses to atmospheric

- particle matter (PM) through chemical fractionation of PM extracts." *Anal Bioanal Chem* 407 (20):5953-63. doi: 10.1007/s00216-015-8749-4.
- Huang, S. K., Q. Zhang, Z. Qiu, et K. F. Chung. 2015. "Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases." *J Thorac Dis* 7 (1):23-33. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.13.
- Jalava, P. I., M. S. Happonen, K. Huttunen, M. Sillanpää, R. Hillamo, R. O. Salonen, et M. R. Hirvonen. 2015. "Chemical and microbial components of urban air PM cause seasonal variation of toxicological activity." *Environ Toxicol Pharmacol* 40 (2):375-87. doi: 10.1016/j.etap.2015.06.023.
- Jalava, P. I., Q. Wang, K. Kuusipalo, J. Ruusunen, L. Hao, D. Fang, O. Vaisanen, A. Ruuskanen, O. Sippula, M. S. Happonen, O. Uski, S. Kasurinen, T. Torvela, H. Koponen, K. E. J. Lehtinen, M. Komppula, C. Gu, J. Jokiniemi, et M. R. Hirvonen. 2015. "Day and night variation in chemical composition and toxicological responses of size segregated urban air PM samples in a high air pollution situation." *Atmospheric Environment* 120:427-437. doi: 10.1016/j.atmosenv.2015.08.089.
- Janssen, N. A., A. Yang, M. Strak, M. Steenhof, B. Hellack, M. E. Gerlofs-Nijland, T. Kuhlbusch, F. Kelly, R. Harrison, B. Brunekreef, G. Hoek, et F. Cassee. 2014. "Oxidative potential of particulate matter collected at sites with different source characteristics." *Sci Total Environ* 472:572-81. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.099.
- Jones, B. 2013. "Epidemiology: Time to ESCAPE the city? Air pollution linked to lung cancer." *Nat Rev Clin Oncol* 10 (9):486. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.136.
- Jones, R. R., C. Hogrefe, E. F. Fitzgerald, S. A. Hwang, H. Ozkaynak, V. C. Garcia, et S. Lin. 2015. "Respiratory hospitalizations in association with fine PM and its components in New York State." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):559-69. doi: 10.1080/10962247.2014.1001500.
- Kelly, Frank. 2013. "The influence of size, source and chemical composition on the health effects of particulate matter." *BULLETIN ÉPIDÉMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE N/A* (1-2):9-11.
- Kim, S. Y., L. Sheppard, M. P. Hannigan, S. J. Dutton, J. L. Peel, M. L. Clark, et S. Vedal. 2013. "The sensitivity of health effect estimates from time-series studies to fine particulate matter component sampling schedule." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23 (5):481-6. doi: 10.1038/jes.2013.28.
- Krall, J. R., J. A. Mulholland, A. G. Russell, S. Balachandran, A. Winqvist, P. E. Tolbert, L. A. Waller, et S. E. Sarnat. 2017. "Associations between Source-Specific Fine Particulate Matter and Emergency Department Visits for Respiratory Disease in Four U.S. Cities." *Environ Health Perspect* 125 (1):97-103. doi: 10.1289/EHP271
- Kroll, A., J. K. Gietl, G. A. Wiesmuller, A. Günsel, W. Wohlleben, J. Schnekenburger, et O. Klemm. 2013. "In vitro toxicology of ambient particulate matter: correlation of cellular effects with particle size and components." *Environ Toxicol* 28 (2):76-86. doi: 10.1002/tox.20699.
- Kumamoto, Takayuki, Naomi Tsukue, Hirohisa Takano, Ken Takeda, et Shigeru Oshio. 2013. "Fetal exposure to diesel exhaust affects X-chromosome inactivation factor expression in mice." *J Toxicol Sci* 38 (2):245-54.
- Kumar, R. K., A. M. Shadie, M. P. Bucknall, H. Rutledge, L. Garthwaite, C. Herbert, B. Halliburton, K. S. Parsons, et P. A. Wark. 2015. "Differential injurious effects of ambient and traffic-derived particulate matter on airway epithelial cells." *Respirology* 20 (1):73-9. doi: 10.1111/resp.12381.

- Leskinen, J., J. Tissari, O. Uski, A. Virén, T. Torvela, T. Kaivosoja, H. Lamberg, I. Nuutinen, T. Kettunen, J. Joutsensaari, P. I. Jalava, O. Sippula, M. R. Hirvonen, et J. Jokiniemi. 2014. "Fine particle emissions in three different combustion conditions of a wood chip-fired appliance - Particulate physico-chemical properties and induced cell death." *Atmospheric Environment* 86:129-139. doi: 10.1016/j.atmosenv.2013.12.012.
- Leung, P. Y., H. T. Wan, M. B. Billah, J. J. Cao, K. F. Ho, et C. K. Wong. 2014. "Chemical and biological characterization of air particulate matter 2.5, collected from five cities in China." *Environ Pollut* 194:188-95. doi: 10.1016/j.envpol.2014.07.032.
- Li, Pei, Jinyuan Xin, Yuesi Wang, Shigong Wang, Kezheng Shang, Zirui Liu, Guoxing Li, Xiaochuan Pan, Linbo Wei, et Mingzhen Wang. 2013. "Time-series analysis of mortality effects from airborne particulate matter size fractions in Beijing." *Atmospheric Environment* 81:253-262. doi: 10.1016/j.atmosenv.2013.09.004.
- Li, R., M. Navab, P. Pakbin, Z. Ning, K. Navab, G. Hough, T. E. Morgan, C. E. Finch, J. A. Araujo, A. M. Fogelman, C. Sioutas, et T. Hsiai. 2013. "Ambient ultrafine particles alter lipid metabolism and HDL anti-oxidant capacity in LDLR-null mice." *J Lipid Res* 54 (6):1608-15. doi: 10.1194/jlr.M035014.
- Lippmann, M. 2014. "Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and its chemical components: coherence and public health implications." *Crit Rev Toxicol* 44 (4):299-347. doi: 10.3109/10408444.2013.861796
- Lodovici, M., et E. Bigagli. 2011. "Oxidative stress and air pollution exposure." *J Toxicol* 2011:487074. doi: 10.1155/2011/487074.
- Loftus, C., M. Yost, P. Sampson, G. Arias, E. Torres, V. B. Vasquez, P. Bhatti, et C. Karr. 2015. "Regional PM<sub>2.5</sub> and asthma morbidity in an agricultural community: a panel study." *Environ Res* 136:505-12. doi: 10.1016/j.envres.2014.10.030.
- Longhin, E., E. Pezzolato, P. Mantecca, J. A. Holme, A. Franzetti, M. Camatini, et M. Gualtieri. 2013. "Season linked responses to fine and quasi-ultrafine Milan PM in cultured cells." *Toxicol In Vitro* 27 (2):551-9. doi: 10.1016/j.tiv.2012.10.018.
- Lovera-Leroux, M., B. Crobeddu, N. Kassis, P. X. Petit, N. Janel, A. Baeza-Squiban, et K. Andreau. 2015. "The iron component of particulate matter is antiapoptotic: A clue to the development of lung cancer after exposure to atmospheric pollutants?" *Biochimie* 118:195-206. doi: 10.1016/j.biochi.2015.09.030.
- Madden, M. C., T. Stevens, M. Case, M. Schmitt, D. Diaz-Sanchez, M. Bassett, T. S. Montilla, J. Berntsen, et R. B. Devlin. 2014. "Diesel exhaust modulates ozone-induced lung function decrements in healthy human volunteers." *Part Fibre Toxicol* 11:37. doi: 10.1186/s12989-014-0037-5.
- Manzano-Leon, N., R. Quintana, B. Sanchez, J. Serrano, E. Vega, I. Vazquez-Lopez, L. Rojas-Bracho, T. Lopez-Villegas, M. S. O'Neill, F. Vadillo-Ortega, A. De Vizcaya-Ruiz, I. Rosas, et A. R. Osornio-Vargas. 2013. "Variation in the composition and in vitro proinflammatory effect of urban particulate matter from different sites." *J Biochem Mol Toxicol* 27 (1):87-97. doi: 10.1002/jbt.21471.
- Mauderly, J. L. 2014. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: I. Background, experimental strategy and critique." *Inhal Toxicol* 26 (11):643-50. doi: 10.3109/08958378.2014.923546.
- Mauderly, J. L., D. Kracko, J. Brower, M. Doyle-Eisele, J. D. McDonald, A. K. Lund, et S. K. Seilkop. 2014. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: IV. Vascular effects of repeated

- inhalation exposure to a mixture of five inorganic gases." *Inhal Toxicol* 26 (11):691-6. doi: 10.3109/08958378.2014.947448
- Maynard, R. L. 2013. "A new analogy for the effects of ambient particles on health." *Part Fibre Toxicol* 10 (1):30. doi: 10.1186/1743-8977-10-30.
- Meng, Q., J. Richmond-Bryant, S. E. Lu, B. Buckley, W. J. Welsh, E. A. Whitsel, A. Hanna, K. B. Yeatts, J. Warren, A. H. Herring, et A. Xiu. 2013. "cardiovascular outcomes and the physical and chemical properties of metal ions found in particulate matter air pollution: A QICAR study." *Environ Health Perspect* 121 (5):558-564. doi: 10.1289/ehp.1205793
- Mills, N. L., K. Donaldson, P. W. Hadoke, N. A. Boon, W. MacNee, F. R. Cassee, T. Sandstrom, A. Blomberg, et D. E. Newby. 2009. "Adverse cardiovascular effects of air pollution." *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 6 (1):36-44. doi: 10.1038/ncpcardio1399.
- Miousse, I. R., M. C. Chalbot, R. Pathak, X. Lu, E. Nzabarushimana, K. Krager, N. Aykin-Burns, M. Hauer-Jensen, P. Demokritou, I. G. Kavouras, et I. Koturbash. 2015. "In Vitro Toxicity and Epigenotoxicity of Different Types of Ambient Particulate Matter." *Toxicol Sci* 148 (2):473-87. doi: 10.1093/toxsci/kfv200.
- Montagne, D., G. Hoek, M. Nieuwenhuijsen, T. Lanki, A. Pennanen, M. Portella, K. Meliefste, M. Wang, M. Eeftens, T. Yli-Tuomi, M. Cirach, et B. Brunekreef. 2014. "The association of LUR modeled PM2.5 elemental composition with personal exposure." *Sci Total Environ* 493:298-306. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.05.057.
- Montoya-Estrada, A., Y. D. Torres-Ramos, A. Flores-Pliego, A. Ramirez-Venegas, G. M. Ceballos-Reyes, A. M. Guzman-Grenfell, et J. J. Hicks. 2013. "Urban PM2.5 activates GAPDH and induces RBC damage in COPD patients." *Front Biosci (Schol Ed)* 5:638-49.
- Novak, J., K. Hilscherova, L. Landlova, P. Cupr, L. Kohut, J. P. Giesy, et J. Klanova. 2014. "Composition and effects of inhalable size fractions of atmospheric aerosols in the polluted atmosphere. Part II. In vitro biological potencies." *Environ Int* 63:64-70. doi: 10.1016/j.envint.2013.10.013.
- OMS Europe. 2013. "Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project." : Organisation mondiale de la santé, Bonn Bureau régional de l'Europe. 1-309.
- Patil, R. R., S. K. Chetlapally, et M. Bagavandas. 2014. "Global review of studies on traffic police with special focus on environmental health effects." *Int J Occup Med Environ Health* 27 (4):523-35. doi: 10.2478/s13382-014-0285-5.
- Pavlovic, J., A. L. Holder, et T. L. Yelverton. 2015. "Effects of Aftermarket Control Technologies on Gas and Particle Phase Oxidative Potential from Diesel Engine Emissions." *Environ Sci Technol* 49 (17):10544-52. doi: 10.1021/acs.est.5b01487.
- Perrone, M. G., M. Gualtieri, V. Consonni, L. Ferrero, G. Sangiorgi, E. Longhin, D. Ballabio, E. Bolzacchini, et M. Camatini. 2013. "Particle size, chemical composition, seasons of the year and urban, rural or remote site origins as determinants of biological effects of particulate matter on pulmonary cells." *Environ Pollut* 176:215-27. doi: 10.1016/j.envpol.2013.01.012.
- Pirani, M., N. Best, M. Blangiardo, S. Liverani, R. W. Atkinson, et G. W. Fuller. 2015. "Analysing the health effects of simultaneous exposure to physical and chemical properties of airborne particles." *Environ Int* 79:56-64. doi: 10.1016/j.envint.2015.02.010.



- Prasad, S. B., P. Vidyullatha, G. T. Vani, R. P. Devi, U. P. Rani, P. P. Reddy, et H. M. Prasad. 2013. "Association of gene polymorphism in detoxification enzymes and urinary 8-OHdG levels in traffic policemen exposed to vehicular exhaust." *Inhal Toxicol* 25 (1):1-8. doi: 10.3109/08958378.2012.745634.
- Raaschou-Nielsen, O., P. Vineis, B. Brunekreef, M. Nieuwenhuijsen, B. Hoffmann, F. Forastiere, A. Oudin, G. Hoek, K. Katsouyanni, P. Schwarze, et R. Beelen. 2013. "Air pollution and lung cancer in Europe - authors' reply." *Lancet Oncol* 14 (11):e440. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70444-3.
- Rahman, M. M., S. Stevanovic, M. A. Islam, K. Heimann, M. N. Nabi, G. Thomas, B. Feng, R. J. Brown, et Z. D. Ristovski. 2015. "Particle emissions from microalgae biodiesel combustion and their relative oxidative potential." *Environ Sci Process Impacts* 17 (9):1601-10. doi: 10.1039/c5em00125k.
- Roberts, Andrea L., Kristen Lyall, Jaime E. Hart, Francine Laden, Allan C. Just, Jennifer F. Bobb, Karestan C. Koenen, Alberto Ascherio, et Marc G. Weisskopf. 2013. "Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants." *Environ Health Perspect* 121 (8):978-84. doi: 10.1289/ehp.1206187.
- Robertson, S., A. L. Thomson, R. Carter, H. R. Stott, C. A. Shaw, P. W. Hadoke, D. E. Newby, M. R. Miller, et G. A. Gray. 2014. "Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of sensory TRPV1 and beta1 adrenoreceptors." *Part Fibre Toxicol* 11:12. doi: 10.1186/1743-8977-11-12.
- Rossner, P., Jr., E. Tulupova, A. Rossnerova, H. Libalova, K. Honkova, H. Gmuender, A. Pastorkova, V. Svecova, J. Topinka, et R. J. Sram. 2015. "Reduced gene expression levels after chronic exposure to high concentrations of air pollutants." *Mutat Res* 780:60-70. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.08.001.
- Rouleau, M., M. Egyed, B. Taylor, J. Chen, M. Samaali, D. Davignon, et G. Morneau. 2013. "Human health impacts of biodiesel use in on-road heavy duty diesel vehicles in Canada." *Environ Sci Technol* 47 (22):13113-21. doi: 10.1021/es4023859.
- Saffari, A., N. Daher, M. M. Shafer, J. J. Schauer, et C. Sioutas. 2014. "Global perspective on the oxidative potential of airborne particulate matter: a synthesis of research findings." *Environ Sci Technol* 48 (13):7576-83. doi: 10.1021/es500937x.
- Sánchez-Soberón, Francisco, Joaquim Rovira, Montse Mari, Jordi Sierra, Martí Nadal, José L. Domingo, et Marta Schuhmacher. 2015. "Main components and human health risks assessment of PM10, PM2.5, and PM1 in two areas influenced by cement plants." *Atmospheric Environment* 120:109-116. doi: 10.1016/j.atmosenv.2015.08.020.
- Schiliro, T., S. Bonetta, L. Alessandria, V. Gianotti, E. Carraro, et G. Gilli. 2015. "PM10 in a background urban site: chemical characteristics and biological effects." *Environ Toxicol Pharmacol* 39 (2):833-44. doi: 10.1016/j.etap.2015.02.008.
- Senthilkumar, S., A. Manju, P. Muthuselvam, D. Shalini, V. Indhumathi, K. Kalaiselvi, M. Palanivel, P. P. Chandrasekar, et P. Rajaguru. 2014. "Characterization and genotoxicity evaluation of particulate matter collected from industrial atmosphere in Tamil Nadu state, India." *J Hazard Mater* 274:392-8. doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.04.017.
- Shang, Y., T. Zhu, A. G. Lenz, B. Frankenberger, F. Tian, C. Chen, et T. Stoeger. 2013. "Reduced in vitro toxicity of fine particulate matter collected during the 2008 Summer



- Olympic Games in Beijing: the roles of chemical and biological components." *Toxicol In Vitro* 27 (7):2084-93. doi: 10.1016/j.tiv.2013.08.004.
- Shao, L. Y., R. R. Shen, J. Wang, Z. S. Wang, U. Tang, et S. S. Yang. 2013. "A toxicological study of inhalable particulates by plasmid DNA assay: A case study from Macao." *Science China Earth Sciences* 56 (6):1037-1043. doi: 10.1007/s11430-013-4581-x.
- Shaughnessy, W. J., M. M. Venigalla, et D. Trump. 2015. "Health effects of ambient levels of respirable particulate matter (PM) on healthy, young-adult population." *Atmospheric Environment* 123:102-111. doi: 10.1016/j.atmosenv.2015.10.039.
- Shi, Y., Y. Ji, H. Sun, F. Hui, J. Hu, Y. Wu, J. Fang, H. Lin, J. Wang, H. Duan, et M. Lanza. 2015. "Nanoscale characterization of PM<sub>2.5</sub> airborne pollutants reveals high adhesiveness and aggregation capability of soot particles." *Sci Rep* 5:11232. doi: 10.1038/srep11232.
- Shirmohammadi, F., S. Hasheminassab, D. Wang, A. Saffari, J. J. Schauer, M. M. Shafer, R. J. Delfino, et C. Sioutas. 2015. "Oxidative potential of coarse particulate matter (PM<sub>10-2.5</sub>) and its relation to water solubility and sources of trace elements and metals in the Los Angeles Basin." *Environ Sci Process Impacts* 17 (12):2110-21. doi: 10.1039/c5em00364d.
- Shuster-Meiseles, T., M. M. Shafer, J. Heo, M. Pardo, D. S. Antkiewicz, J. J. Schauer, A. Rudich, et Y. Rudich. 2016. "ROS-generating/ARE-activating capacity of metals in roadway particulate matter deposited in urban environment." *Environ Res* 146:252-262. doi: 10.1016/j.envres.2016.01.009.
- Soppa, V. J., R. P. Schins, F. Hennig, B. Hellack, U. Quass, H. Kaminski, T. A. Kuhlbusch, B. Hoffmann, et G. Weinmayr. 2014. "Respiratory effects of fine and ultrafine particles from indoor sources--a randomized sham-controlled exposure study of healthy volunteers." *Int J Environ Res Public Health* 11 (7):6871-89. doi: 10.3390/ijerph110706871.
- Stanek, L. W., J. D. Sacks, S. J. Dutton, et M. Ross. 2010. "A review of the current state of science for health effects of particulate matter." *EM: Air and Waste Management Association's Magazine for Environmental Managers* (SEPTEMBER):12-19.
- Steiner, S., N. V. Heeb, J. Czerwinski, P. Comte, A. Mayer, A. Petri-Fink, et B. Rothen-Rutishauser. 2014. "Test-methods on the test-bench: a comparison of complete exhaust and exhaust particle extracts for genotoxicity/mutagenicity assessment." *Environ Sci Technol* 48 (9):5237-44. doi: 10.1021/es4056033.
- Stevanovic, S., B. Miljevic, N. C. Surawski, K. E. Fairfull-Smith, S. E. Bottle, R. Brown, et Z. D. Ristovski. 2013. "Influence of oxygenated organic aerosols (OOAs) on the oxidative potential of diesel and biodiesel particulate matter." *Environ Sci Technol* 47 (14):7655-62. doi: 10.1021/es4007433.
- Sun, X., X. Luo, C. Zhao, B. Zhang, J. Tao, Z. Yang, W. Ma, et T. Liu. 2016. "The associations between birth weight and exposure to fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and its chemical constituents during pregnancy: A meta-analysis." *Environ Pollut* 211:38-47. doi: 10.1016/j.envpol.2015.12.022.
- Szigeti, T., M. Ovari, C. Dunster, F. J. Kelly, F. Lucarelli, et G. Zaray. 2015. "Changes in chemical composition and oxidative potential of urban PM(2.5) between 2010 and 2013 in Hungary." *Sci Total Environ* 518-519:534-44. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.025.

- Tao, Y., Y. Liu, S. Mi, et Y. Guo. 2014. "[Atmospheric pollution characteristics of fine particles and their effects on human health]." *Acta Scientiae Circumstantiae* 34 (3):592-597.
- Thirtamara Rajamani, K., S. Doherty-Lyons, C. Bolden, D. Willis, C. Hoffman, J. Zelikoff, L-C. Chen, et H. Gu. 2013. "Prenatal and Early-Life Exposure to High-Level Diesel Exhaust Particles Leads to Increased Locomotor Activity and Repetitive Behaviors in Mice." *Autism Research* 6 (4):248-257. doi: 10.1002/aur.1287.
- Thomson, E. M., D. Breznan, S. Karthikeyan, C. MacKinnon-Roy, J. P. Charland, E. Dabek-Zlotorzynska, V. Celio, P. Kumarathasan, J. R. Brook, et R. Vincent. 2015. "Cytotoxic and inflammatory potential of size-fractionated particulate matter collected repeatedly within a small urban area." *Part Fibre Toxicol* 12:24. doi: 10.1186/s12989-015-0099-z.
- Topinka, J., A. Milcova, J. Schmuczerova, J. Krouzek, et J. Hovorka. 2013. "Ultrafine particles are not major carriers of carcinogenic PAHs and their genotoxicity in size-segregated aerosols." *Mutat Res* 754 (1-2):1-6. doi: 10.1016/j.mrgentox.2012.12.016.
- Topinka, J., P. Rossner, Jr., A. Milcova, J. Schmuczerova, K. Pencikova, A. Rossnerova, A. Ambroz, J. Stolcpartova, J. Bendl, J. Hovorka, et M. Machala. 2015. "Day-to-day variability of toxic events induced by organic compounds bound to size segregated atmospheric aerosol." *Environ Pollut* 202:135-45. doi: 10.1016/j.envpol.2015.03.024.
- Totlandsdal, A. I., M. Lag, E. Lilleaas, F. Cassee, et P. Schwarze. 2015. "Differential proinflammatory responses induced by diesel exhaust particles with contrasting PAH and metal content." *Environ Toxicol* 30 (2):188-96. doi: 10.1002/tox.21884.
- Tsai, M. Y., G. Hoek, M. Eeftens, K. de Hoogh, R. Beelen, T. Beregszaszi, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrus, A. De Nazelle, F. de Vocht, R. Ducret-Stich, K. Eriksen, C. Galassi, R. Grazuleviciene, T. Grazulevicius, G. Grivas, A. Gryparis, J. Heinrich, B. Hoffmann, M. Iakovides, M. Keuken, U. Kramer, N. Kunzli, T. Lanki, C. Madsen, K. Meliefste, A. S. Merritt, A. Molter, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, H. Phuleria, U. Quass, A. Ranzi, E. Schaffner, R. Sokhi, M. Stempelet, E. Stephanou, D. Sugiri, P. Taimisto, M. Tewis, O. Udvardy, M. Wang, et B. Brunekreef. 2015. "Spatial variation of PM elemental composition between and within 20 European study areas--Results of the ESCAPE project." *Environ Int* 84:181-92. doi: 10.1016/j.envint.2015.04.015.
- Turner, M. D., D. K. Henze, S. L. Capps, A. Hakami, S. Zhao, J. Resler, G. R. Carmichael, C. O. Stanier, J. Baek, A. Sandu, A. G. Russell, A. Nenes, R. W. Pinder, S. L. Napelenok, J. O. Bash, P. B. Percell, et T. Chai. 2015. "Premature deaths attributed to source-specific BC emissions in six urban US regions." *Environmental Research Letters* 10 (11). doi: 10.1088/1748-9326/10/11/114014.
- Turner, M. D., D. K. Henze, A. Hakami, S. Zhao, J. Resler, G. R. Carmichael, C. O. Stanier, J. Baek, A. Sandu, A. G. Russell, A. Nenes, G. R. Jeong, S. L. Capps, P. B. Percell, R. W. Pinder, S. L. Napelenok, J. O. Bash, et T. Chai. 2015. "Differences between magnitudes and health impacts of BC emissions across the United States using 12 km scale seasonal source apportionment." *Environ Sci Technol* 49 (7):4362-71. doi: 10.1021/es505968b.
- US EPA. 2009. "Integrated science assessment for particulate matter." Washington, DC: United States, Environmental Protection Agency.
- Vaccari, M., M. G. Mascolo, F. Rotondo, E. Morandi, D. Quercioli, S. Perdichizzi, C. Zanzi, S. Serra, V. Poluzzi, P. Angelini, S. Grilli, et A. Colacci. 2015. "Identification of pathway-based toxicity in the BALB/c 3T3 cell model." *Toxicol In Vitro* 29 (6):1240-53. doi: 10.1016/j.tiv.2014.10.002.

- van der Gon, H. A., M. E. Gerlofs-Nijland, R. Gehrig, M. Gustafsson, N. Janssen, R. M. Harrison, J. Hulskotte, C. Johansson, M. Jozwicka, M. Keuken, K. Krijgsheld, L. Ntziachristos, M. Riediker, et F. R. Cassee. 2013. "The policy relevance of wear emissions from road transport, now and in the future--an international workshop report and consensus statement." *J Air Waste Manag Assoc* 63 (2):136-49.
- Verma, V., T. Fang, L. Xu, R. E. Peltier, A. G. Russell, N. L. Ng, et R. J. Weber. 2015. "Organic aerosols associated with the generation of reactive oxygen species (ROS) by water-soluble PM<sub>2.5</sub>." *Environ Sci Technol* 49 (7):4646-56. doi: 10.1021/es505577w.
- Viera, L., K. Chen, A. Nel, et M. G. Lloret. 2009. "The impact of air pollutants as an adjuvant for allergic sensitization and asthma." *Curr Allergy Asthma Rep* 9 (4):327-333. doi: 10.1007/s11882-009-0046-x.
- Volk, H. E., F. Lurmann, B. Penfold, I. Hertz-Picciotto, et R. McConnell. 2013. "Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism." *JAMA Psychiatry* 70 (1):71-7. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.266.
- Wang, B., K. Li, W. Jin, Y. Lu, Y. Zhang, G. Shen, R. Wang, H. Shen, W. Li, Y. Huang, Y. Zhang, X. Wang, X. Li, W. Liu, H. Cao, et S. Tao. 2013. "Properties and inflammatory effects of various size fractions of ambient particulate matter from Beijing on A549 and J774A.1 cells." *Environ Sci Technol* 47 (18):10583-90. doi: 10.1021/es401394g.
- Wang, D., P. Pakbin, M. M. Shafer, D. Antkiewicz, J. J. Schauer, et C. Sioutas. 2013. "Macrophage reactive oxygen species activity of water-soluble and water-insoluble fractions of ambient coarse, PM<sub>2.5</sub> and ultrafine particulate matter (PM) in Los Angeles." *Atmospheric Environment* 77:301-310. doi: 10.1016/j.atmosenv.2013.05.031.
- Wang, M., R. Beelen, X. Basagana, T. Becker, G. Cesaroni, K. de Hoogh, A. Dedele, C. Declercq, K. Dimakopoulou, M. Eeftens, F. Forastiere, C. Galassi, R. Grazuleviciene, B. Hoffmann, J. Heinrich, M. Iakovides, N. Kunzli, M. Korek, S. Lindley, A. Molter, G. Mosler, C. Madsen, M. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, X. Pedeli, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, E. Stephanou, D. Sugiri, M. Stempfelet, M. Y. Tsai, T. Lanki, O. Udvardy, M. J. Varro, K. Wolf, G. Weinmayr, T. Yli-Tuomi, G. Hoek, et B. Brunekreef. 2013. "Evaluation of land use regression models for NO<sub>2</sub> and particulate matter in 20 European study areas: the ESCAPE project." *Environ Sci Technol* 47 (9):4357-64. doi: 10.1021/es305129t.
- Wang, M., R. Beelen, T. Bellander, M. Birk, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrus, K. de Hoogh, C. Declercq, K. Dimakopoulou, M. Eeftens, K. T. Eriksen, F. Forastiere, C. Galassi, G. Grivas, J. Heinrich, B. Hoffmann, A. Ineichen, M. Korek, T. Lanki, S. Lindley, L. Modig, A. Molter, P. Nafstad, M. J. Nieuwenhuijsen, W. Nystad, D. Olsson, O. Raaschou-Nielsen, M. Ragettli, A. Ranzi, M. Stempfelet, D. Sugiri, M. Y. Tsai, O. Udvardy, M. J. Varro, D. Vienneau, G. Weinmayr, K. Wolf, T. Yli-Tuomi, G. Hoek, et B. Brunekreef. 2014. "Performance of multi-city land use regression models for nitrogen dioxide and fine particles." *Environ Health Perspect* 122 (8):843-9. doi: 10.1289/ehp.1307271.
- Wierzbicka, Aneta, Patrik T. Nilsson, Jenny Rissler, Gerd Sallsten, Yiyi Xu, Joakim H. Pagels, Maria Albin, Kai Österberg, Bo Strandberg, Axel Eriksson, Mats Bohgard, Kerstin Bergemalm-Rynell, et Anders Gudmundsson. 2014. "Detailed diesel exhaust characteristics including particle surface area and lung deposited dose for better understanding of health effects in human chamber exposure studies." *Atmospheric Environment* 86:212-219. doi: 10.1016/j.atmosenv.2013.11.025.

- Williams, M. L., R. W. Atkinson, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2014. "Associations between daily mortality in London and combined oxidant capacity, ozone and nitrogen dioxide." *Air Qual Atmos Health* 7 (4):407-414. doi: 10.1007/s11869-014-0249-8.
- Wood, H. E., N. Marlin, I. S. Mudway, S. A. Bremner, L. Cross, I. Dundas, A. Grieve, J. Grigg, J. B. Jamaludin, F. J. Kelly, T. Lee, A. Sheikh, R. Walton, et C. J. Griffiths. 2015. "Effects of Air Pollution and the Introduction of the London Low Emission Zone on the Prevalence of Respiratory and Allergic Symptoms in Schoolchildren in East London: A Sequential Cross-Sectional Study." *PLoS One* 10 (8):e0109121. doi: 10.1371/journal.pone.0109121.
- Wu, Jun, Laurent Olivier, Li Lianfa, Hu Jianlin, et Kleeman Michael. 2016. "Adverse Reproductive Health Outcomes and Exposure to Gaseous and Particulate-Matter Air Pollution in Pregnant Women." Boston, MA: Heath Effect Institute (HEI).
- Yang, A., B. Hellack, D. Leseman, B. Brunekreef, T. A. J. Kuhlbusch, F. R. Cassee, G. Hoek, et N. A. H. Janssen. 2015. "Temporal and spatial variation of the metal-related oxidative potential of PM<sub>2.5</sub> and its relation to PM<sub>2.5</sub> mass and elemental composition." *Atmospheric Environment* 102:62-69. doi: 10.1016/j.atmosenv.2014.11.053.
- Yang, A., M. Wang, M. Eeftens, R. Beelen, E. Dons, D. L. Leseman, B. Brunekreef, F. R. Cassee, N. A. Janssen, et G. Hoek. 2015. "Spatial Variation and Land Use Regression Modeling of the Oxidative Potential of Fine Particles." *Environ Health Perspect* 123 (11):1187-92. doi: 10.1289/ehp.1408916.
- Yang, L., G. Liu, Z. Lin, Y. Wang, H. He, T. Liu, et D. W. Kamp. 2016. "Pro-inflammatory response and oxidative stress induced by specific components in ambient particulate matter in human bronchial epithelial cells." *Environ Toxicol* 31 (8):923-36. doi: 10.1002/tox.22102.
- Yin, F., A. Lawal, J. Ricks, J. R. Fox, T. Larson, M. Navab, A. M. Fogelman, M. E. Rosenfeld, et J. A. Araujo. 2013. "Diesel exhaust induces systemic lipid peroxidation and development of dysfunctional pro-oxidant and pro-inflammatory high-density lipoprotein." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33 (6):1153-61. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300552.
- Yokota, Satoshi, Hiroshi Hori, Masakazu Umezawa, Natsuko Kubota, Rikio Niki, Shinya Yanagita, et Ken Takeda. 2013. "Gene expression changes in the olfactory bulb of mice induced by exposure to diesel exhaust are dependent on animal rearing environment." *PLoS One* 8 (8):e70145. doi: 10.1371/journal.pone.0070145.
- Yokota, S., N. Moriya, M. Iwata, M. Umezawa, S. Oshio, et K. Takeda. 2013. "Exposure to diesel exhaust during fetal period affects behavior and neurotransmitters in male offspring mice." *J Toxicol Sci* 38 (1):13-23.
- Yue, H., Y. Yun, R. Gao, G. Li, et N. Sang. 2015. "Winter Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-Bound Particulate Matter from Peri-urban North China Promotes Lung Cancer Cell Metastasis." *Environ Sci Technol* 49 (24):14484-93. doi: 10.1021/es506280c.
- Zhang, Z. H., et R. Balasubramanian. 2014. "Physicochemical and toxicological characteristics of particulate matter emitted from a nonroad diesel engine: Comparative evaluation of biodiesel diesel and butanol diesel blends." *J Hazard Mater* 264:395-402. doi: 10.1016/j.jhazmat.2013.11.033.
- Zhou, B., B. Zhao, X. Guo, R. Chen, et H. Kan. 2013. "Investigating the geographical heterogeneity in PM<sub>10</sub>-mortality associations in the China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES): A potential role of indoor exposure to PM<sub>10</sub> of outdoor origin." *Atmospheric Environment* 75:217-223. doi: 10.1016/j.atmosenv.2013.04.044.

## Annexe 13 : Facteurs de confusion identifiés dans les études observationnelles sur les effets des particules de l'air ambiant

Le tableau ci-dessous dresse une liste de facteurs de confusion identifiés dans les études observationnelles des effets des particules de l'air ambiant sur l'Homme. Cette liste ne peut prétendre être exhaustive.

Age	Date de naissance
Sexe	Race, ethnicité
Statut socio-économique	Catégorie professionnelle
Éducation	Chômage
Niveau de pauvreté	Niveau de revenu
Statut marital	Assurance santé
Poids corporel	Indice de masse corporelle
Statut tabagique (fumeur actuel, ancien fumeur, non-fumeur)	Consommation de tabac (annuelle, cumulée, le jour de l'évènement sanitaire)
Alimentation	Consommation d'alcool
Activité physique	Activité sexuelle
Stress émotionnel (ex de proxy : température ambiante, charge de travail journalière...)	Perturbation du sommeil
État de santé (asthme, allergie, diabète, hypertension artérielle ...)	Antécédents pathologiques
Facteurs de risque familiaux (maternel, paternel)	Age maternel
Nombre d'accouchements	Soins prénataux
Complications de grossesse	Voie d'accouchement
Age gestationnel	Poids de naissance
Amélioration dans le temps du diagnostic de la pathologie	
Équipement HVAC ou filtre HEPA dans le logement	Brûlage résidentiel de bois de chauffage
Nombre d'années à l'adresse de résidence actuelle	Fumée de tabac environnementale dans le logement
Présence d'animaux domestiques dans le logement	Présence de moisissures dans le logement
Zone géographique (région, latitude, ...)	Densité de population dans la zone
Prévalence de fumeurs dans la zone	Vacances scolaires et nationales
Jour de la semaine ou mois civil	Période avec/sans chauffage ou période froide/pas froide
Conditions climatiques (température ambiante, humidité relative, pression atmosphérique, précipitations, direction/vitesse des vents, ...)	
Épidémie de grippe	Saison
Vagues de chaleur	Évènements inhabituels
Tendances à long-terme (fonctions spline)	

*Abréviations : HVAC : Heating, Ventilation and Air-Conditioning (chauffage, ventilation, climatisation); HEPA : High Efficiency Particulate Air.*



Les études utilisées pour constituer cette liste sont listées dans le tableau ci-dessous et ont été identifiées à partir de :

- l'*Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter* (US EPA 2009) ;
- la collecte des publications scientifiques mis en œuvre dans le cadre des travaux du GT et leur liste de références bibliographiques (cf. chapitre 2.2.2) ;
- la recherche dans Pubmed le 31 octobre 2017 avec l'équation "air pollution"[Title/Abstract] AND "confounding"[Title/Abstract].

Titre	Référence
Acute effects of fine particulate matter constituents on mortality: A systematic review and meta-regression analysis	Achilleos <i>et al.</i> (2017)
Do pollution time-series studies contain uncontrolled or residual confounding by risk factors for acute health events?	Bukowski (2008)
A method for detection of residual confounding in time-series and other observational studies	Flanders <i>et al.</i> (2011)
Adjustment for continuous confounders: an example of how to prevent residual confounding	Groenwold <i>et al.</i> (2013)
Is long-term exposure to traffic pollution associated with mortality? A small-area study in London	Halonen <i>et al.</i> (2016)
Challenges in estimating health effects of indoor exposures to outdoor particles: Considerations for regional differences	Hanninen, Rumrich, et Asikainen (2017)
Trends in air pollution and mortality: an approach to the assessment of unmeasured confounding	Janes, Dominici, et Zeger (2007)
Case-crossover analyses of air pollution exposure data: referent selection strategies and their implications for bias	Janes, Sheppard, et Lumley (2005)
Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project	Katsouyanni <i>et al.</i> (2001)
A critical review of the ESCAPE project for estimating long-term health effects of air pollution	Lipfert (2017)
Optimal referent selection strategies in case-crossover studies: a settled issue	Mittleman (2005)
Model choice in time series studies of air pollution and mortality	Peng, Dominici, et Louis (2006)
Confounding in air pollution epidemiology: the broader context	Pope et Burnett (2007)
The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States	Samet <i>et al.</i> (2000)
Control for confounding in the presence of measurement error in hierarchical models	Schwartz et Coull (2003)
The issue of confounding in epidemiological studies of ambient air pollution and pregnancy outcomes	Strickland <i>et al.</i> (2009)



## Annexe 14 : Cotation des risques de biais pour les études individuelles publiées du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 5 février 2016

Les tableaux suivants présentent, de manière très visuelle, les résultats de la cotation des risques de biais (en ligne) pour chacune des publications (en colonnes). Les tableaux sont classés par catégories d'effets (par exemple, santé cardiovasculaire) et par durée d'exposition (par exemple, court terme et long terme). Pour plus de détails, la cotation des risques de biais est expliquée au chapitre 2.2.5.5. L'énoncé des questions de l'outil de cotation est visible dans le Tableau 12. La cotation du risque de biais en réponse aux questions de l'outil se fait selon un gradient (de ++ pour « risque faible » à -- pour « risque fort ») explicité dans le Tableau 13. Les grilles de cotation peuvent être téléchargées à partir des liens suivants :

- études chez l'Homme :  
[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_ALLanalysis\\_together\\_090519\\_etudeshumaines.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_ALLanalysis_together_090519_etudeshumaines.xlsx)
- études d'expérimentation animale :  
[https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra\\_ALLanalysis\\_together\\_animales\\_12mars19.xlsx](https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra_ALLanalysis_together_animales_12mars19.xlsx)

Plusieurs questions sur le risque de biais ont été considérées comme des questions clés dans l'évaluation des études car elles sont considérées avoir un impact plus important sur le biais global de la publication. Ces questions clés sont identifiées en jaune dans les tableaux suivants (2 questions clés pour les études sur animal et 4 questions clés pour les études chez l'Homme). Elles ont été utilisées pour classer les études chez l'Homme en trois catégories décrivant le risque de biais, selon la définition présentée dans le Tableau 16.

Le niveau de confiance initial a été coté pour chaque étude individuelle en répondant à quatre questions (similaires pour les études chez l'animal et chez l'Homme) définissant des caractéristiques clés en termes de design d'étude, indépendamment de l'outil de cotation des risques de biais évoqué précédemment. Ces 4 caractéristiques (en oui/non) concernent le contrôle de l'exposition, la temporalité de l'exposition (qui précède l'effet), la finesse des données pour l'effet (individuelles) et l'existence d'un groupe de comparaison.

<b>Études humaines</b>	<b>Santé respiratoire</b>	<b>Effets à court terme</b>
------------------------	---------------------------	-----------------------------

Questions sur les risques de biais	Atkinson 2016	Atkinson_2016a	Basagana 2015	Bates 2015	Bell 2014	cadellis 2014	Cakmak 2014	Chen 2015	Chen_2016	Cheng 2015	De Prins 2014	Delfino 2013	Gass 2015	Habre 2014	Janssen 2013	Jones 2015	Kim 2015	Kloumourtzoglou 2013	lanzinger 2016
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	++	++	++	++	++	-	++	+	n/a	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++
4. Confusion (design/analyse) ?	+	++	++	++	+	++	++	++	n/a	-	+	++	+	+	+	+	+	++	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	++	++	++	++	+	++	++	++	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	+	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	++	+	-	-	+	++	+	++	+	++	+	++	++	-	++	++	++	-
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	+	+	++	++	+	-	+	+	+	+	+	++	+	+	+	++	+	-	+
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	++	++	+++	++	++	++
Localisation géographique	Europe	Europe	Europe	USA	USA	Autre	Autre	Chine	Chine	Chine	Europe	USA	USA	USA	Europe	USA	USA	USA	Europe

Questions sur les risques de biais	Laumbach 2014	Li 2014	Lipmann_2013 NPACT 3	Malig_2013	Michikawa_2015	Mirowsky 2015	Ostro 2015	Pun_2014	Pun_2015	Reyes 2014	Samoli 2013	Samoli 2016	Sarnat_2015	Schaumann_2014	Ueda 2016	Vattanasit 2014	Watanabe 2016	Winquist 2014	Winquist 2016	Wu 2014
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	n/a	++	++	+	++	++	++
4. Confusion (design/analyse) ?	+	++	++	++	+	++	++	++	++	-	++	+	++	n/a	+	++	-	++	++	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	+	+	++	++	++	+	++	+	-	++	++	+	++	++	++	++	-	++	++	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
7. Données de résultats manquantes ?	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	n/a	++	++	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	+	+	+	-	++	+	++	+	-	+	+	+	++	-	++	-	++	-	+
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	-	+	+	+	++	+	++	++	++	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 3	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 3	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 3	Tier 1	Tier 2	Tier 1
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	+++	++	+++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	+++	++	+++	++	++	++	+++
Localisation géographique	USA	Chine	USA	USA	Autre	USA	Europe	Chine	Chine	Europe	Europe	Europe	USA	Europe	Autre	Autre	Autre	USA	USA	Chine

<b>Études humaines</b>	<b>Santé respiratoire</b>	<b>Effets à long terme</b>
------------------------	---------------------------	----------------------------

Questions sur les risques de biais	Adam 2015	Ancona 2015	Bentayeb 2015	Cai 2014	De Prins 2014	Dimakopoulou 2014	Eeftens 2014	Fuertes 2014	Gehring 2015	Gehring2013	Gruzjeva 2014	Hansell 2016	Jacquemin_2015	Lipmann_2013_ NPACT 4	MacIntyre 2014	Molter 2015	Schikowski 2014	Willers 2013	Yang 2016	
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	++	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	++
4. Confusion (design/analyse) ?	++	-	++	++	+	++	+	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
7. Données de résultats manquantes ?	+	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	+	++	++	++	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	++	+++	++	+++	++	++	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	+++	++
Localisation géographique	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	USA	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe

Études humaines	Santé cardiovasculaire																Effets à court terme					
Questions sur les risques de biais	Atkinson 2016	Atkinson_2016a	Bartell 2013	Basagana 2015	Bates 2015	Bell 2014	Brook_2013	Cakmak 2014	Chen_2016	Chung 2015	Dai 2016	Dai_2016a	Devlin_2014	Hennig 2014	Hopke_2015	Janssen 2013	Kim 2015					
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	++	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
3. Comparabilité des groupes ?	++	++	++	++	++	++	n/a	++	n/a	+	++	++	n/a	++	++	+	++	n/a				
4. Confusion (design/analyse) ?	+	++	++	++	++	+	n/a	++	n/a	-	++	++	n/a	++	++	+	++	n/a				
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	-	++	++	+	++	++	+	-	++	+	n/a	+	+	+	++	n/a				
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	++	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	++	++	++	++	-	++	++	-	+	+	++	++	+	++	++	++				
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	n/a	++	++	-	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++				
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++				
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	++	++	+	-	-	+	++	++	-	+	+	++	-	+	-	++	n/a				
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	+	++	++	++	++	++	++	++				
10. Reporting des résultats ?	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++				
11. Autres ?	+	+	+	++	++	+	-	+	+	+	++	++	++	++	+	++	+	+				
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 3	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 1					
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++				
Localisation géographique	Europe	Europe	USA	Europe	USA	USA	USA	Autre	Chine	USA	USA	USA	USA	USA	USA	Europe	USA					
Questions sur les risques de biais	Kioumourtzoglou 2013	Kioumourtzoglou 2014	Ianzinger 2016	Laumbach 2014	Li 2014	Lin_2015	Lin_2016	NPACT 3	Liu_2013	Ma_2015	Michikawa_2015	Mirowsky 2015	Morishita 2015a	Morishita 2015b	Niu_2013	Ostro 2015	Pun_2014					
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
3. Comparabilité des groupes ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	-	++	++	++	++	++	++	++	++				
4. Confusion (design/analyse) ?	++	++	++	+	++	+	++	+	+	-	++	++	++	++	++	++	++	++				
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	++	+	++	+	++	+	-	+	+	+	-	+	+	+	++	n/a				
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a				
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	++	++	++	++	++	++	++	++	++				
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++				
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	++	++	n/a	++	+	++	+	-	++	++	++	++	++				
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++				
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	++	++	++	++				
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++				
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++				
11. Autres ?	-	++	+	+	-	+	+	+	+	+	++	++	++	++	+	+	+	+				
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 3	Tier 1	Tier 3	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1					
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	++	++	+++	++	++	++	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	++	++				
Localisation géographique	USA	USA	Europe	USA	Chine	Chine	Chine	USA	Chine	Chine	Autre	USA	USA	USA	Chine	Europe	Chine					
Questions sur les risques de biais	Reyes 2014	Samoli 2013	Samoli 2016	Sarnat_2015	Siponen 2015	Steenhof 2014	Strak_2013	Sun_2015	Ueda 2016	Vattanasit 2014	Wang 2015	Wilson 2015	Winquist 2015	Wu 2014	Wu S 2013	Wu S 2015	Wu S 2016	Zhong_2015				
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++			
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++			
3. Comparabilité des groupes ?	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++			
4. Confusion (design/analyse) ?	-	++	+	++	-	++	++	++	+	-	+	+	+	++	+	+	+	++	++			
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	-	++	+	+	++	++	++	++	++	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++			
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++			
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a			
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	++	n/a	n/a	++	n/a	n/a	++			
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	++	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++			
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	-	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++			
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++			
8. Caractérisation de l'exposition ?	-	+	+	+	+	++	++	++	-	+	+	-	-	+	+	+	+	++	++			
9. Evaluation de l'effet ?	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++			
10. Reporting des résultats ?	-	++	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++			
11. Autres ?	-	++	++	++	+	+	+	++	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	++			
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 3	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 2	Tier 2	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 2	Tier 2	Tier 1				
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++			
Localisation géographique	Europe	Europe	Europe	USA	Europe	Europe	Europe	Chine	Autre	Autre	Chine	USA	USA	Chine	Chine	Chine	Chine	Chine				

Études humaines	Santé cardiovasculaire												Effets à long terme	
Questions sur les risques de biais	Adar 2015	Aguilera 2016	Ancona 2015	Bangia 2015	Beelen 2014b	Bentayeb 2015	Bilenko 2015	Cesaroni 2014	Crouse_2016	Fuks 2014	Hampel 2015	Hansell 2016	Hennig 2014	
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
3. Comparabilité des groupes ?	++	++	-	+	++	++	++	++	+	++	++	++	++	
4. Confusion (design/analyse) ?	++	++	-	++	++	++	++	+	++	++	+	+	++	
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	+	++	-	++	++	++	++	+	++	++	++	+	
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
6. Groupes d'étude en aveugle ?	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
7. Données de résultats manquantes ?	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	++	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	-	+	++	++	++	++	+	+	++	++	
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
11. Autres ?	++	++	-	-	++	++	++	++	++	++	++	++	+	
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 2	
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	+++	+++	++	++	++	+++	++	++	+++	++	++	+++	+++	
Localisation géographique	USA	Europe	Europe	USA	Europe	Europe	Europe	Europe	Autre	Europe	Europe	Europe	Europe	

Questions sur les risques de biais	Kaufman 2016	Kim 2014	Lanki 2015	Lipmann_2013 _NPACT 4	Niu_2013	Perez 2015	Stafoggia 2014	Sun 2013	Thurston 2015	Vedal 2013 MESA	Vedal 2013 WHI OS	Wang 2014	Wolf 2015
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	++	++	++	+	++	+	++	+	++	++	++	++	++
4. Confusion (design/analyse) ?	++	++	+	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	+	+	+	++	++	++	++	++	+	++	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
8. Caractérisation de l'exposition ?	++	-	+	-	++	+	+	-	-	+	+	-	+
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	+	++	+	++	++	++	+	++	++	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++
11. Autres ?	++	+	++	++	-	++	++	++	+	+	++	++	++
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 2	tier 1	tier 1	Tier 2	Tier 1
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	++	++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++
Localisation géographique	USA	USA	Europe	USA	Chine	Europe	Europe	USA	USA	USA	USA	Europe	Europe



Études humaines	Mortalité toutes causes										Effets à court terme
Questions sur les risques de biais	Ancona 2015	Beelen 2014a	Beelen 2015	Bentayeb 2015	ChungY 2015	Crouse_2016	Dominici 2015	Hansell 2016	Kioumourtzoglou 2015	Lipmann_2013_NPACT 4	
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
3. Comparabilité des groupes ?	-	++	++	++	++	+	++	++	++	+	
4. Confusion (design/analyse) ?	-	++	++	++	+	++	+	+	-	++	
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	++	++	++	+	+	++	++	+	
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	+	++	++	++	+	++	++	++	
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
11. Autres ?	-	++	++	++	+	++	-	++	++	++	
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 2	
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	++	++	+++	++	+++	+	+++	+++	++	
Localisation géographique	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Autre	USA	Europe	USA	USA	

Études humaines	Mortalité toutes causes										Effets à long terme
Questions sur les risques de biais	Ancona 2015	Beelen 2014a	Beelen 2015	Bentayeb 2015	ChungY 2015	Crouse_2016	Dominici 2015	Hansell 2016	Kioumourtzoglou 2015	Lipmann_2013_NPACT 4	
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
3. Comparabilité des groupes ?	-	++	++	++	++	+	++	++	++	+	
4. Confusion (design/analyse) ?	-	++	++	++	+	++	+	++	-	++	
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	++	++	++	+	+	++	++	+	
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	+	++	++	++	++	++	++	++	
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	+	++	++	++	+	++	++	++	
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
11. Autres ?	-	++	++	++	+	++	-	++	++	++	
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 2	
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	++	++	+++	++	+++	+	+++	+++	++	
Localisation géographique	Europe	Europe	Europe	Europe	Europe	Autre	USA	Europe	USA	USA	

<b>Études humaines</b>	<b>Hospitalisations toutes causes</b>	<i>Effets à court terme</i>
------------------------	---------------------------------------	-----------------------------

Questions sur les risques de biais	Michikawa_2015	Qiao_2014	Wang 2013c
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	++	++	++
4. Confusion (design/analyse) ?	+	+	-
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	+	+
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	++
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++
8. Caractérisation de l'exposition ?	-	+	-
9. Evaluation de l'effet ?	-	+	+
10. Reporting des résultats ?	++	++	++
11. Autres ?	++	++	+
<b>Risque de biais pour les questions clés ?</b>	Tier 3	Tier 1	Tier 2
<b>Confiance initiale pour le corpus d'études ?</b>	++	++	++
<b>Localisation géographique</b>	Autre	Chine	Chine

<b>Études humaines</b>	<b>Santé neurologique</b>	<i>Effets à long terme</i>
------------------------	---------------------------	----------------------------

Questions sur les risques de biais	Basagana_2016	Cowell 2015	Guxens 2016	Newman_2013	Sunyer_2015	Tonne 2014	Zijlema 2016
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	+	++	++	+	++	+	++
4. Confusion (design/analyse) ?	++	-	++	+	++	+	-
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	-	++	+	+	+	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	++	++	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
7. Données de résultats manquantes ?	+	++	++	+	++	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	++	++
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	++	++
8. Caractérisation de l'exposition ?	++	+	+	++	++	+	+
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	+	++	++	++	+
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	++	++	++	++	++	++	++
<b>Risque de biais pour les questions clés ?</b>	Tier 1	Tier 3	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 1	Tier 2
<b>Confiance initiale pour le corpus d'études ?</b>	+++	++	++	+++	++	+++	++
<b>Localisation géographique</b>	Europe	USA	Europe	USA	Europe	Europe	Europe



Études humaines	Santé périnatale							Effets à long terme
Questions sur les risques de biais	Basu 2014	Davdand 2014	Ebisu 2014	Pedersen 2013	Pedersen 2016	Pereira_2014	Schembari 2014	
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
3. Comparabilité des groupes ?	++	+	+	++	++	+	++	
4. Confusion (design/analyse) ?	-	++	++	++	++	+	-	
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	+	-	++	++	++	++	+	
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
7. Données de résultats manquantes ?	+	+	+	++	++	+	++	
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	n/a	++	++	++	++	++	
Evaluation des variables de confusion ?	+	++	++	++	++	++	-	
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	-	+	+	-	+	+	
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	++	++	
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	
11. Autres ?	++	++	++	++	++	++	+	
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 2	Tier 3	Tier 1	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 2	
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	+++	++	++	++	+++	++	
Localisation géographique	USA	Europe	USA	Europe	Europe	USA	Europe	

Études humaines	Cancer broncho-pulmonaire					Effets à long terme
Questions sur les risques de biais	Ancona 2015	Hansell 2016	Lipmann_2013 _NPACT 4	Raaschou-Nielsen 2013	Raaschou-Nielsen 2016	
1. Randomisation ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
3. Comparabilité des groupes ?	-	++	+	++	++	
4. Confusion (design/analyse) ?	-	+	++	++	++	
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	+	++	++	
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
7. Données de résultats manquantes ?	++	++	++	++	++	
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++	++	++	++	
Evaluation des variables de confusion ?	++	++	++	++	++	
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	+	-	+	-	
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	
11. Autres ?	-	++	++	++	++	
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 2	Tier 1	Tier 2	Tier 1	Tier 2	
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	+++	++	++	++	
Localisation géographique	Europe	Europe	USA	Europe	Europe	

Études humaines	Cancer (autres)	Effets à court terme
Questions sur les risques de biais		
	Kim 2015	
1. Randomisation ?	n/a	
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	
3. Comparabilité des groupes ?	++	
4. Confusion (design/analyse) ?	+	
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	
Adhésion au protocole ?	n/a	
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	
7. Données de résultats manquantes ?	++	
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	
Evaluation des variables de confusion ?	++	
8. Caractérisation de l'exposition ?	++	
9. Evaluation de l'effet ?	++	
10. Reporting des résultats ?	++	
11. Autres ?	+	
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1	
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	
Localisation géographique	USA	

Études humaines	Cancer (autres)	Effets à long terme
Questions sur les risques de biais		
	Ancona 2015	Ocallaghan 2015
1. Randomisation ?	n/a	n/a
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	-	+
4. Confusion (design/analyse) ?	-	+
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	+
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a	n/a
Adhésion au protocole ?	n/a	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a	n/a
7. Données de résultats manquantes ?	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++
Evaluation des variables de confusion ?	++	++
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	+
9. Evaluation de l'effet ?	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++
11. Autres ?	-	+
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 2	Tier 1
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++	++
Localisation géographique	Europe	Europe

<b>Études humaines</b>	<b>Diabète et autres troubles du métabolisme</b>	<i>Effets à long terme</i>
------------------------	--	----------------------------

Questions sur les risques de biais	Crouse_2016
1. Randomisation ?	n/a
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	+
4. Confusion (design/analyse) ?	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	+
5. Conditions expérimentales identiques ?	n/a
Adhésion au protocole ?	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	n/a
7. Données de résultats manquantes ?	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++
Evaluation des variables de confusion ?	++
8. Caractérisation de l'exposition ?	+
9. Evaluation de l'effet ?	++
10. Reporting des résultats ?	++
11. Autres ?	++
Risque de biais pour les questions clés ?	Tier 1
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	+++
Localisation géographique	Autre

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé respiratoire</b>	<i>Exposition unique</i>
--------------------------	---------------------------	--------------------------

Questions sur les risques de biais	Kim 2015	Lipmann_2013 _NFACT 2	Ma 2015	McGee 2015	Mirowsky 2013	Mirowsky 2015	Pardo 2015	Plummer 2015	Snow 2014	Win-Shwe 2013
1. Randomisation ?	nr	nr	++	nr	nr	nr	++	nr	nr	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	+	nr	nr	+	++	++	++	++	-	n/a
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	+	+	-	+	+	+	+	+	+	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	+	++	-	++	+	+	++	++	++	++
Adhésion au protocole ?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
7. Données de résultats manquantes ?	-	+	-	+	++	++	+	nr	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	nr	-	nr	nr	nr	nr	nr	+	nr	nr
Evaluation des variables de confusion ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	+	-	++	+	-	+	+	++	-
9. Evaluation de l'effet ?	+	++	+	++	++	++	++	++	++	++
10. Reporting des résultats ?	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	+	-	-	++	+	-	++	+	++	++
<b>Confiance initiale pour le corpus d'études ?</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé respiratoire</b>	<i>Exposition sub(aiguë)</i>
--------------------------	---------------------------	------------------------------

Questions sur les risques de biais	Cui 2015	Diaz 2012	Mauderly 2014b	Mauderly 2014c	Miller 2013	Sancini 2014	Upadhyay_2014	Zosky et al 2014
1. Randomisation ?	nr	++	++	+	nr	nr	nr	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr	++	nr	nr	nr	nr	nr	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	-	+	++	++	++	++	+	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	++	++	++	++	++	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	++	++	++	++	++	++	+	++
Adhésion au protocole ?	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr	++	nr	nr	+	nr	nr	nr
7. Données de résultats manquantes ?	++	+	+	+	+	++	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	nr	nr	nr	nr	+	nr	nr	nr
Evaluation des variables de confusion ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	++	++	++	++	++	++	++	-
9. Evaluation de l'effet ?	+	+	++	++	++	++	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	++	++	++	+	++	+	++	++
<b>Confiance initiale pour le corpus d'études ?</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé respiratoire</b>	<i>Exposition sub(chronique)</i>
--------------------------	---------------------------	----------------------------------

Questions sur les risques de biais	Campan 2014	Kim 2016	Mauderly 2014b	Mauderly 2014c	Mc Donald 2015	Samara 2015
1. Randomisation ?	++	nr	++	+	++	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr	nr	nr	nr	n/a	-
3. Comparabilité des groupes ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	-	-	++	++	++	-
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	+	+	++	++	++	+
5. Conditions expérimentales identiques ?	++	++	++	++	++	+
Adhésion au protocole ?	+	++	+	+	+	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr	-	nr	nr	nr	nr
7. Données de résultats manquantes ?	-	-	+	+	++	nr
Evaluation de l'effet en aveugle ?	nr	-	nr	nr	+	nr
Evaluation des variables de confusion ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	++	+	++	++	++	++
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	-
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	++	+	++	+	++	++
<b>Confiance initiale pour le corpus d'études ?</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>	<b>++++</b>

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé cardiovasculaire</b>	<i>Exposition unique</i>
--------------------------	-------------------------------	--------------------------

Questions sur les risques de biais	Kim 2015	Ma 2015	Robertson 2014	Snow 2014
1. Randomisation ?	nr	++	+	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr	nr	nr	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a	n/a	n/a	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	+	nr	++	-
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	+	-	++	-
5. Conditions expérimentales identiques ?	+	-	++	++
Adhésion au protocole ?	+	+	+	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr	nr	nr	nr
7. Données de résultats manquantes ?	-	-	-	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	nr	nr	+	nr
Evaluation des variables de confusion ?	n/a	n/a	n/a	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	-	++	++
9. Evaluation de l'effet ?	+	+	++	++
10. Reporting des résultats ?	+	++	++	++
11. Autres ?	+	-	+	++
<b>Confiance initiale pour le corpus d'études ?</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé cardiovasculaire</b>	<i>Exposition sub(aiguë)</i>
--------------------------	-------------------------------	------------------------------

Questions sur les risques de biais	Cui 2015	Diaz 2012	Mauderly 2014b	Mauderly 2014c	Miller 2013	Poss 2013	Sancini 2014	Upadhyay_2014	Vedal 2013
1. Randomisation ?	nr	++	++	+	nr	nr	nr	nr	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr	++	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	-	+	++	++	++	-	++	+	+
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	++	++	++	++	++	+	++	+	++
Adhésion au protocole ?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr	++	nr	nr	+	nr	nr	nr	nr
7. Données de résultats manquantes ?	++	+	+	+	+	-	++	++	nr
Evaluation de l'effet en aveugle ?	nr	nr	nr	nr	+	++	nr	nr	-
Evaluation des variables de confusion ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	++	++	++	++	++	+	++	++	++
9. Evaluation de l'effet ?	+	+	++	++	++	++	++	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	++	++	++	+	++	+	+	++	+
<b>Confiance initiale pour le corpus d'études ?</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé cardiovasculaire</b>	<i>Exposition sub(chronique)</i>
--------------------------	-------------------------------	----------------------------------

Questions sur les risques de biais	Campen 2014	Keebaugh 2015	Li Ro 2013	Mauderly 2014b	Mauderly 2014c	Mc Donald 2015	Ying 2013
1. Randomisation ?	++	nr	nr	++	+	++	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr	+	nr	nr	nr	n/a	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	-	-	+	++	++	++	-
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	+	++	++	++	++	+
5. Conditions expérimentales identiques ?	++	-	++	++	++	++	++
Adhésion au protocole ?	+	-	+	+	+	+	n/a
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr	+	nr	nr	nr	nr	nr
7. Données de résultats manquantes ?	-	nr	-	+	+	++	-
Evaluation de l'effet en aveugle ?	nr	+	+	nr	nr	+	nr
Evaluation des variables de confusion ?	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	++	++	++	++	++	++	-
9. Evaluation de l'effet ?	++	++	++	++	++	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++	++	++	++	++	++
11. Autres ?	++	+	++	++	+	++	++
<b>Confiance initiale pour le corpus d'études ?</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé neurologique</b>	<i>Exposition unique</i>
--------------------------	---------------------------	--------------------------

Questions sur les risques de biais	Win-Shwe 2013
1. Randomisation ?	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	n/a
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	++
Adhésion au protocole ?	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr
7. Données de résultats manquantes ?	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	nr
Evaluation des variables de confusion ?	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	-
9. Evaluation de l'effet ?	++
10. Reporting des résultats ?	++
11. Autres ?	++
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++++

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé neurologique</b>	<i>Exposition sub(chronique)</i>
--------------------------	---------------------------	----------------------------------

Questions sur les risques de biais	Win-Shwe 2014	Win-Shwe 2016
1. Randomisation ?	nr	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	++	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	-	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	++	++
Adhésion au protocole ?	+	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr	nr
7. Données de résultats manquantes ?	++	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++	++
Evaluation des variables de confusion ?	n/a	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	+	++
9. Evaluation de l'effet ?	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++
11. Autres ?	++	++
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++++	++++



<b>Études sur animal</b>	<b>Santé périnatale</b>	<i>Exposition unique</i>
--------------------------	-------------------------	--------------------------

Questions sur les risques de biais	Mesquita 2014	Mesquita 2015
1. Randomisation ?	nr	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	++	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	++	++
Adhésion au protocole ?	+	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr	nr
7. Données de résultats manquantes ?	++	+
Evaluation de l'effet en aveugle ?	nr	nr
Evaluation des variables de confusion ?	n/a	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	++	+
9. Evaluation de l'effet ?	++	++
10. Reporting des résultats ?	++	++
11. Autres ?	++	++
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++++	++++

<b>Études sur animal</b>	<b>Santé périnatale</b>	<i>Exposition sub(chronique)</i>
--------------------------	-------------------------	----------------------------------

Questions sur les risques de biais	Win-Shwe 2016
1. Randomisation ?	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	++
Adhésion au protocole ?	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr
7. Données de résultats manquantes ?	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	++
Evaluation des variables de confusion ?	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	++
9. Evaluation de l'effet ?	++
10. Reporting des résultats ?	++
11. Autres ?	++
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++++

<b>Études sur animal</b>	<b>Cancer broncho-pulmonaire</b>	<i>Exposition sub(chronique)</i>
--------------------------	----------------------------------	----------------------------------

Questions sur les risques de biais	Mc Donald 2015
1. Randomisation ?	++
2. Dissimulation des répartitions ?	n/a
3. Comparabilité des groupes ?	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	++
Adhésion au protocole ?	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr
7. Données de résultats manquantes ?	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	+
Evaluation des variables de confusion ?	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	++
9. Evaluation de l'effet ?	++
10. Reporting des résultats ?	++
11. Autres ?	++
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++++

<b>Études sur animal</b>	<b>Diabète et troubles du métabolisme</b>	<i>Exposition unique</i>
--------------------------	---	--------------------------

Questions sur les risques de biais	Nemmar 2014
1. Randomisation ?	nr
2. Dissimulation des répartitions ?	nr
3. Comparabilité des groupes ?	n/a
4. Confusion (design/analyse) ?	++
Ajustement/contrôle sur d'autres expositions (ex : PM2.5) ?	++
5. Conditions expérimentales identiques ?	++
Adhésion au protocole ?	+
6. Groupes d'étude en aveugle ?	nr
7. Données de résultats manquantes ?	++
Evaluation de l'effet en aveugle ?	+
Evaluation des variables de confusion ?	n/a
8. Caractérisation de l'exposition ?	+
9. Evaluation de l'effet ?	++
10. Reporting des résultats ?	++
11. Autres ?	+
Confiance initiale pour le corpus d'études ?	++++

## Annexe 15 : Études publiées entre mars 2016 et août 2018 (n=183)

- Études humaines (n=80) :

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Altemose et al. 2017. "Association of air pollution sources and aldehydes with biomarkers of blood coagulation, pulmonary inflammation, and systemic oxidative stress." J Expo Sci Environ Epidemiol 27 (3):244-250. doi: 10.1038/jes.2016.38.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire	Marqueurs de coagulation et de stress oxydant systémique, FeNO et autres marqueurs d'inflammation dans le condensat de l'air exhalé	Court terme	Aldéhydes, trafic routier, industrie, combustion de produits pétroliers, combustion de biomasse, poussières de routes	Étude humaine (Chine)
Andersen et al. 2017. "Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Incidence of Postmenopausal Breast Cancer in 15 European Cohorts within the ESCAPE Project." Environ Health Perspect 125 (10):107005. doi: 10.1289/EHP1742.	Cancer	Cancer du sein	Long terme	PM <sub>10</sub> , PM <sub>2,5</sub> , particules grossières (PM <sub>10-2,5</sub> )	Étude humaine (Europe)
Badaloni et al. 2017. "Effects of long-term exposure to particulate matter and metal components on mortality in the Rome longitudinal study." Environ Int 109:146-154. doi: 10.1016/j.envint.2017.09.005.	Santé cardiovasculaire, mortalité toutes causes	Mortalité cardiovasculaire, infarctus, mortalité toutes causes	Long terme	Carbone suie ou carbone élémentaire, métaux	Étude humaine (cohorte, Italie)
Basu et al. 2017. "Association between PM <sub>2.5</sub> and PM <sub>2.5</sub> Constituents and Preterm Delivery in California, 2000-2006." Paediatr Perinat Epidemiol 31 (5):424-434. doi: 10.1111/ppe.12380.	Santé périnatale	Naissance prématurée	Long terme	Composés	Étude humaine (cohorte, Etats Unis)
Becerra et al. 2016. "Increases in ambient particulate matter air pollution, acute changes in platelet function, and effect modification by aspirin and omega-3 fatty acids: A panel study." J Toxicol Environ Health A 79 (6):287-98. doi: 10.1080/15287394.2016.1157539.	Santé cardiovasculaire	Marqueur de la coagulation	Court terme	Particules ultrafines, carbone suie ou carbone élémentaire	Étude humaine (panel, Etats Unis)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Bell et al. 2017. "Association of Air Pollution Exposures With High-Density Lipoprotein Cholesterol and Particle Number: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 37 (5):976-982. doi: 10.1161/atvbaha.116.308193.	Santé cardiovasculaire	Cholesterol	Court terme (2 semaines) et long terme (un an)	Carbone suie	Étude humaine (transversale nichée dans une cohorte, Etats Unis)
Bernatsky et al. 2017. "Industrial air emissions, and proximity to major industrial emitters, are associated with anti-citrullinated protein antibodies." <i>Environ Res</i> 157:60-63. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.035.	Santé immunologique	Anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (liés à l'arthrite rhumatoïde)	Long terme (annuel)	Industrie	Étude humaine (cohorte, Canada)
Bind et al. 2017. "Quantile causal mediation analysis allowing longitudinal data." <i>Stat Med</i> 36 (26):4182-4195. doi: 10.1002/sim.7423.	Santé cardiovasculaire	Marqueurs d'inflammation systémique (méthylation de l'ADN)	Long terme (28 jours)	Particules ultrafines	Étude humaine (cohorte, Etats Unis)
Bose et al. 2018. "Association of traffic air pollution and rhinitis quality of life in Peruvian children with asthma." <i>PLoS One</i> 13 (3):e0193910. doi: 10.1371/journal.pone.0193910.	Santé respiratoire	Rhinite et asthme de l'enfant	Court terme (1 semaine)	Carbone suie	Étude humaine (panel, Pérou)
Carlsen et al. 2016. "Coarse Fraction Particle Matter and Exhaled Nitric Oxide in Non-Asthmatic Children." <i>Int J Environ Res Public Health</i> 13 (6). doi: 10.3390/ijerph13060621.	Santé respiratoire	FeNO chez l'enfant	Court terme	Particules grossières	Étude humaine (panel, Suède)
Casey et al. 2018. "Coal and oil power plant retirements in California associated with reduced preterm birth among populations nearby." <i>Am J Epidemiol</i> . doi: 10.1093/aje/kwy110.	Santé périnatale	Naissance prématurée	Long terme	Combustion de charbon, combustion de produits pétroliers	Étude humaine (semi-écologique, Etats Unis)
Cesar et al. 2018. "Coarse particles and hospital admissions due to respiratory diseases in children. An ecological time series study." <i>Sao Paulo Med J</i> 136 (3):245-250. doi: 10.1590/1516-3180.2017.0362080218.	Santé respiratoire	Hospitalisations toutes causes respiratoire (enfant)	Court terme	Particules grossières	Étude humaine (série temporelle, Brésil)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Chen et al. 2016. "[Airway oxidative stress and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) patients are linked with exposure to traffic-related air pollution: a panel study]." <i>Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi</i> 50 (5):411-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9	Santé respiratoire	Marqueurs d'inflammation dans le condensat de l'air exhalé	Court terme	Carbone suie, particules ultrafines	Étude humaine (panel, Chine)
Chen et al. 2017. "Particulate and gaseous pollutants on inflammation, thrombosis, and autonomic imbalance in subjects at risk for cardiovascular disease." <i>Environ Pollut</i> 223:403-408. doi: 10.1016/j.envpol.2017.01.037.	Santé cardiovasculaire	Marqueurs d'inflammation systémique, marqueurs de coagulation, altération du rythme cardiaque	Court terme	Carbone élémentaire, carbone organique	Étude humaine (panel)
Cheng et al. 2016. "The Effects of Coarse Particles on Daily Mortality: A Case-Crossover Study in a Subtropical City, Taipei, Taiwan." <i>Int J Environ Res Public Health</i> 13 (3). doi: 10.3390/ijerph13030347.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire, mortalité toutes causes	Mortalité respiratoire, mortalité cardiovasculaire, mortalité toutes causes	Court terme	Particules grossières	Étude humaine (cas-croisés, Taiwan)
Crichton et al. 2016. "Associations between exhaust and non-exhaust particulate matter and stroke incidence by stroke subtype in South London." <i>Sci Total Environ</i> 568:278-284. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.06.009.	Santé cardiovasculaire	Accident vasculaire cérébral	Long terme	Trafic routier (échappement et non échappement), industries, sources combustion	Étude humaine (semi-écologique, Angleterre)
Croft et al. 2017. "Associations between ambient wood smoke and other particulate pollutants and biomarkers of systemic inflammation, coagulation and thrombosis in cardiac patients."	Santé cardiovasculaire	Marqueur d'inflammation systémique, marqueur de coagulation	Court terme	Carbone suie, particules ultrafines, combustion du bois (fumées)	Étude humaine (panel, Etats Unis)
Crooks et al. 2016. "The Association between Dust Storms and Daily Non-Accidental Mortality in the United States, 1993-2005." <i>Environ Health Perspect</i> 124 (11):1735-1743. doi: 10.1289/ehp216.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire, mortalité toutes causes	Mortalité respiratoire, mortalité cardiovasculaire, mortalité toutes causes	Court terme	Poussières de désert	Étude humaine (serie-temporelle, Etats Unis)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Dai et al. 2017. "Differential DNA methylation and PM2.5 species in a 450K epigenome-wide association study." <i>Epigenetics</i> 12 (2):139-148. doi: 10.1080/15592294.2016.1271853.	Genotoxicité	Méthylation ADN (épigénétique)	Long terme	Métaux et autres (Al, Ca, Cu, Fe, K, Na, Ni, S, Si, V, and Zn)	Étude humaine (cohorte, Etats Unis)
D'Souza et al. 2017. "Ambient Coarse Particulate Matter and the Right Ventricle: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." <i>Environ Health Perspect</i> 125 (7):077019. doi: 10.1289/ehp658.	Santé cardiovasculaire	Fonction ventriculaire droit	Long terme	Particules grossières, métaux, minéraux, endotoxines	Étude humaine (transversale nichée dans une cohorte, Etats Unis)
Ebisu et al. 2018. "Cause-specific stillbirth and exposure to chemical constituents and sources of fine particulate matter." <i>Environ Res</i> 160:358-364. doi: 10.1016/j.envres.2017.10.015.	Santé périnatale	Mortinatalité	Long terme	Carbone élémentaire, carbone organique, aérosols inorganiques secondaires, métaux et sources (combustions de biomasse, trafic routier, poussières remises en suspension...)	Étude humaine (cas-témoin basée sur registres, Etats Unis)
Endes et al. 2017. "Is physical activity a modifier of the association between air pollution and arterial stiffness in older adults: The SAPALDIA cohort study." <i>Int J Hyg Environ Health</i> 220 (6):1030-1038. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.06.001.	Santé cardiovasculaire	Rigidité artérielle	Long terme	Particules ultrafines	Étude humaine (transversale nichée dans une cohorte, Suisse)
Espitia-Perez et al. 2018. "Cytogenetic instability in populations with residential proximity to open-pit coal mine in Northern Colombia in relation to PM10 and PM2.5 levels." <i>Ecotoxicol Environ Saf</i> 148:453-466. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.10.044.	Cancer	Génotoxicité	Long terme	Mines de charbon	Étude humaine (cas-témoins, Colombie)
Evans et al. 2017. "Triggering of ST-elevation myocardial infarction by ambient wood smoke and other particulate and gaseous pollutants." <i>J Expo Sci Environ Epidemiol</i> 27 (2):198-206. doi: 10.1038/jes.2016.15.	Santé cardiovasculaire	Surélévation du segment ST (infarctus du myocarde)	Court terme	Combustion de bois (fumées), carbone suie (marqueur de trafic)	Étude humaine (panel, cas-croisés, Etats Unis)



Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Forns et al. 2017. "Longitudinal association between air pollution exposure at school and cognitive development in school children over a period of 3.5 years." <i>Environ Res</i> 159:416-421. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.031.	Santé neurologique	Performances cognitives de l'enfant (mémorisation, apprentissage, etc)	Long terme	Carbone élémentaire, particules ultrafines, PM <sub>2,5</sub> issues du trafic routier	Étude humaine (cohorte, Espagne)
Han et al. 2016. "Association between size-segregated particles in ambient air and acute respiratory inflammation." <i>Sci Total Environ</i> 565:412-419. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.04.196.	Santé respiratoire	FeNO	Court terme	Particules ultrafines	Étude humaine (panel, Chine)
Hassanvand et al. 2017. "Short-term effects of particle size fractions on circulating biomarkers of inflammation in a panel of elderly subjects and healthy young adults." <i>Environ Pollut</i> 223:695-704. doi: 10.	Santé cardiovasculaire	Marqueurs d'inflammation systémique et de coagulation	Cour terme	PM <sub>10</sub> , PM <sub>2,5</sub> , particules grossières, PM <sub>1</sub> et PM <sub>2,5-1</sub>	Étude humaine (panel, Iran)
Honda et al. 2017. "Long-term exposure to residential ambient fine and coarse particulate matter and incident hypertension in post-menopausal women." <i>Environ Int</i> 105:79-85. doi: 10.1016/j.envint.2017.05.009.	Santé cardiovasculaire	Pression artérielle	Long terme	Particules grossières	Étude humaine (cohorte, Etats Unis)
Hwang et al. 2017. "Associations of particulate matter and its components with emergency room visits for cardiovascular and respiratory diseases." <i>PLoS One</i> 12 (8):e0183224. doi: 10.1371/journal.pone.0183224.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire	Visites en service d'urgence pour causes respiratoires et cardiovasculaires	Court terme	Carbone organique, carbone élémentaire, ions (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> , NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	Étude humaine (série temporelle, Corée du Sud)
Jedrychowski et al. 2017. "Prenatal exposure to fine particles and polycyclic aromatic hydrocarbons and birth outcomes: a two-pollutant approach." <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 90 (3):255-264. doi: 10.1007/s00420-016-1192-9.	Santé périnatale	Poids de naissance, taille et périmètre crânien	Long terme (exposition gestationnelle)	hydrocarbures aromatiques polycycliques	Étude humaine (cohorte, Pologne)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Keet et al. 2018. "Long-Term Coarse Particulate Matter Exposure Is Associated with Asthma among Children in Medicaid." <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 197 (6):737-746. doi: 10.1164/rccm.201706-1267OC.	Santé respiratoire	Asthme de l'enfant (diagnostique, visites aux urgences, hospitalisations)	Long terme	Particules grossières	Étude humaine (basée sur registre, Etats Unis)
Lane et al. 2016. "Association of modeled long-term personal exposure to ultrafine particles with inflammatory and coagulation biomarkers." <i>Environ Int</i> 92-93:173-82. doi: 10.1016/j.envint.2016.03.013.	Santé cardiovasculaire	Marqueurs d'inflammation systémique, marqueurs de coagulation	Long terme	Particules ultrafines, trafic routier	Étude humaine (transversale, Etats Unis)
Large et al. 2017. "Geographic variations in female breast cancer incidence in relation to ambient air emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons." <i>Environ Sci Pollut Res Int</i> 24 (21):17874-17880. doi: 10.1007/s11356-017-9395-5.	Cancer	Cancer du sein (incidence)	Long terme	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (émissions)	Étude humaine (écologique, Etats Unis)
Laurent et al. 2016. "Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk?" <i>Environ Int</i> 92-93:471-7. doi: 10.1016/j.envint.2016.04.034.	Santé périnatale	Faible poids de naissance	Long terme	Particules ultrafines, carbone élémentaire, aérosols organiques secondaires, sources (trafic routier, combustion de bois, cuisson)	Étude humaine (cas-cohorte basés sur registre, Etats Unis)
Li et al. 2017. "Acute effects of ambient temperature and particulate air pollution on fractional exhaled nitric oxide: A panel study among diabetic patients in Shanghai, China." <i>J Epidemiol</i> 27 (12):584-589. doi: 10.1016/j.je.2017.01.002.	Santé respiratoire	FeNO	Court terme	Particules grossières	Étude humaine (panel, Chine)
Lin et al. 2016. "Differentiating the effects of characteristics of PM pollution on mortality from ischemic and hemorrhagic strokes." <i>Int J Hyg Environ Health</i> 219 (2):204-11. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.11.002.	Santé cardiovasculaire	Infarctus, accident vasculaire cérébral	Court terme	Carbone organique, carbone élémentaire, sulfate, nitrate, ammonium, particules ultrafines	Étude humaine (série temporelle, Chine)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Lin et al. 2017. "Fine particulate matter constituents and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A panel study in Shanghai, China." <i>Environ Res</i> 159:291-296. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.024.	Santé cardiovasculaire	Pression artérielle	Court terme	10 composés des PM <sub>2,5</sub> dont carbone organique, carbone élémentaire, sulfate, nitrate, ammonium, calcium, magnésium	Étude humaine (panel, Chine)
Liu et al. 2017. "The Acute Effects of Fine Particulate Matter Constituents on Blood Inflammation and Coagulation." <i>Environ Sci Technol</i> 51 (14):8128-8137. doi: 10.1021/acs.est.7b00312.	Santé cardiovasculaire	Marqueur d'inflammation systémique, marqueur de coagulation	Court terme	10 composés des PM <sub>2,5</sub> dont carbone organique, carbone élémentaire, ammonium.	Étude humaine (panel, Chine)
Liu et al. 2017. "Influence of exposure to coarse, fine and ultrafine urban particulate matter and their biological constituents on neural biomarkers in a randomized controlled crossover study." <i>Environ Int</i> 101:	Santé neurologique	Biomarqueurs neuronaux sanguins et urinaires	Court terme	Particules ultrafines, particules grossières	Étude humaine (clinique, chambre d'exposition)
Mahalingaiah et al. 2016. "Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II." <i>Hum Reprod</i> 31 (3):638-47. doi: 10.1093/humrep/dev330.	Reproduction	Infertilité	Long terme	Particules grossières	Étude humaine (cohorte, États Unis)
Milanzi et al. 2017. "Maternal biomass smoke exposure and birth weight in Malawi: Analysis of data from the 2010 Malawi Demographic and Health Survey." <i>Malawi Med J</i> 29 (2):160-165.	Santé périnatale	Faible poids de naissance		Combustion de biomasse	Étude humaine (écologique transversale, Malawi)
Nascimento et al. 2016. "Air pollution and respiratory diseases: ecological time series." <i>Sao Paulo Med J</i> 134 (4):315-21. doi: 10.1590/1516-3180.2015.0237250216.	Santé respiratoire	Hospitalisations de causes respiratoires : asthme, infection respiratoire (pneumonie)	Court terme	PM <sub>2,5</sub> (principalement issues de l'industrie)	Étude humaine (série temporelle, Brésil)
Nayebare et al. 2017. "Association of fine particulate air pollution with cardiopulmonary morbidity in Western Coast of Saudi Arabia." <i>Saudi Med J</i> 38 (9):905-912. doi: 10.15537/smj.2017.9.18545.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire	Visites aux urgences pour causes respiratoires et causes cardiovasculaires	Court terme	Carbone suie, sulfate, nitrate, ammonium, autres oligo-éléments	Étude humaine (série temporelle, Arabie Saoudite)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Ng et al. 2017. "Source apportionment of fine particulate matter and risk of term low birth weight in California: Exploring modification by region and maternal characteristics." <i>Sci Total Environ</i> 605-606:647-654. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.06.053.	Santé périnatale	Faible poids de naissance	Long terme	5 sources : sulfate secondaire, nitrate secondaire, trafic routier, combustion de biomasse, poussières remises en suspension	Étude humaine (écologique, basée sur registre, Etats Unis)
Nwanaji-Enwerem et al. 2017. "Associations between long-term exposure to PM2.5 component species and blood DNA methylation age in the elderly: The VA normative aging study." <i>Environ Int</i> 102:57-65. doi: 10.1016/j.envint.	Génotoxicité	Méthylation de l'ADN lié au vieillissement	Long terme (annuel)	Ammonium, carbone élémentaire, carbone organique, nitrate, sulfate	Étude humaine (cohorte, Etats Unis)
Orban et al. 2017. "Is long-term particulate matter and nitrogen dioxide air pollution associated with incident monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)? An analysis of the Heinz Nixdorf Recall study." <i>Environ Int</i> 108:237-245. doi: 10.1	Système immunitaire	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (facteur de risque de myélome multiple ou d'une hémopathie associée aux immunoglobulines)	Long terme	Particules grossières, PM <sub>10</sub> , PM <sub>2,5</sub>	Étude humaine (cohorte, Allemagne)
Park et al. 2017. "Respiratory outcomes of ultrafine particulate matter (UFPM) as a surrogate measure of near-roadway exposures among bicyclists." <i>Environ Health</i> 16 (1):6. doi: 10.1186/s12940-017-0212-x.	Santé respiratoire	Fonction ventilatoire	Court terme	Particules ultrafines (principalement issues du trafic)	Étude humaine (semi-expérimentale, Etats Unis)
Perera et al. 2018. "Combined effects of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and material hardship on child ADHD behavior problems." <i>Environ Res</i> 160:506-513. doi: 10.1016/j.envres.2017.09.002.	Santé neurologique	Troubles d'hyperréactivité et déficits de l'attention chez l'enfant	Long terme (gestationnelle)	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (mesurés dans le sang du cordon)	Étude humaine (cohorte, Etats Unis)
Phosri et al. 2017. "Interactive effects of specific fine particulate matter compositions and airborne pollen on frequency of clinic visits for pollinosis in Fukuoka, Japan." <i>Environ Res</i> 156:411-419. doi: 10.1016/j.envres.201	Santé respiratoire	Hospitalisations pour pollinose	Court terme	Pollens, gaz, PM <sub>2,5</sub> et composés (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , CA <sup>2+</sup> )	Étude humaine (cas-croisés, Japon)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Prieto-Parra et al. 2017. "Air pollution, PM2.5 composition, source factors, and respiratory symptoms in asthmatic and nonasthmatic children in Santiago, Chile." <i>Environ Int</i> 101:190-200. doi: 10.1016/j.envint.2017.01.021.	Santé respiratoire	Rhinite de l'enfant, asthme de l'enfant, autres symptômes respiratoires de l'enfant	Court terme (jusqu'à 7 jours)	Composés des PM <sub>2,5</sub> (par ex : carbone organique, sulfate, vanadium) et sources : trafic, sels de mer, industrie (fonderie de cuivre), sulfate secondaire, combustion de biomasse, poussières de sols	Étude humaine (panel, Chili)
Renzi et al. 2018. "Air pollution and occurrence of type 2 diabetes in a large cohort study." <i>Environ Int</i> 112:68-76. doi: 10.1016/j.envint.2017.12.007.	Diabète	Diabète de type 2 (prévalence et incidence)	Long terme	Particules grossières	Étude humaine (cohorte, Italie)
Rich et al. 2016. "Ambient and Controlled Particle Exposures as Triggers for Acute ECG Changes." <i>Res Rep Health Eff Inst</i> (186):5-75.	Santé cardiovasculaire	Altérations du rythme cardiaque	Court terme	Particules ultrafines	Étude humaine (panel, clinique, Allemagne)
Salimi et al. 2017. "Ambient particulate matter, landscape fire smoke, and emergency ambulance dispatches in Sydney, Australia." <i>Environ Int</i> 99:208-212. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.018.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire, mortalité toutes causes	Répartition des ambulances pour causes respiratoires, oppression thoracique, accident vasculaire cérébral, arrêts respiratoires ou cardiaques, décès, problèmes cardiaques.	Court terme	PM <sub>2,5</sub> provenant de feux de forêts, incendies de végétation	Étude humaine (série temporelle, Australie)
Samoli et al. 2016. "Exposure to ultrafine particles and respiratory hospitalisations in five European cities." <i>Eur Respir J</i> 48 (3):674-82. doi: 10.1183/13993003	Santé respiratoire	Hospitalisations pour causes respiratoires	Court terme	Particules ultrafines	Étude humaine (méta-analyse de séries temporelles, 5 villes en Europe)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Samoli et al. 2016. "Differential health effects of short-term exposure to source-specific particles in London, U.K." <i>Environ Int</i> 97:246-253. doi: 10.1016/j.envint.2016.09.017.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire, mortalité et hospitalisations toutes causes	Mortalité (respiratoire, cardiovasculaire, toutes causes), hospitalisations (respiratoire, cardiovasculaire, toutes causes) – chez l'adulte et l'enfant	Court terme	6 sources (fond urbain, sels de mer, aérosols secondaires, combustion de produits pétroliers, trafic routier, trafic hors échappement)	Étude humaine (série temporelle, Angleterre)
Schultz et al. 2017. "Allergic disease associations with regional and localized estimates of air pollution." <i>Environ Res</i> 155:77-85. doi: 10.1016/j.envres.2017.01.039.	Santé respiratoire	Asthme, sifflements, allergie (prévalence)	Long terme (annuel)	PM <sub>2,5</sub> issues du trafic routier, PM <sub>2,5</sub> liées à l'industrie	Étude humaine (transversale, États Unis)
Sheldon et al. 2017. "The Impact of Indonesian Forest Fires on Singaporean Pollution and Health." <i>Am Econ Rev</i> 107 (5):526-9.	Santé respiratoire	Visites aux urgences pour infections respiratoires et conjonctivites	Court terme	Impact des feux de forêts sur l'indicateur de qualité de l'air en ville (PM et gaz)	Étude humaine (série temporelle, Singapour)
Shutt et al. 2017. "Exposure to air pollution near a steel plant is associated with reduced heart rate variability: a randomised crossover study." <i>Environ Health</i> 16 (1):4. doi: 10.1186/s12940-016-0206-0.	Santé cardiovasculaire	Altérations du rythme cardiaque	Court terme	Métallurgie	Étude humaine (semi-expérimentale, Canada)
Stockfelt et al. 2017. "Long-term effects of total and source-specific particulate air pollution on incident cardiovascular disease in Gothenburg, Sweden." <i>Environ Res</i> 158:61-71. doi: 10.1016/j.envres.2017.05.036.	Santé cardiovasculaire	Infarctus, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale (incidence)	Long terme	Sources de PM <sub>10</sub> (chauffage, échappements, trafic routier, industries, usure, combustion), particules grossières, carbone suie	Étude humaine (cohorte, Suède)
Tzivian et al. 2016. "Long-Term Air Pollution and Traffic Noise Exposures and Mild Cognitive Impairment in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Heinz Nixdorf Recall Study." <i>Environ Health Perspect</i>	Santé neurologique	Performance cognitive (déficience légère) chez l'adulte	Long terme	Particules grossières, PM <sub>absorbance</sub> , indicateurs de trafic	Étude humaine (transversale nichée dans une cohorte, Allemagne)



Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Tzivian et al. 2017. "Associations of long-term exposure to air pollution and road traffic noise with cognitive function-An analysis of effect measure modification." Environ Int 103:30-38. doi: 10.1016/j.envint.2017.03.018.	Santé neurologique	Performance cognitive de l'adulte	Long terme	Particules grossières, PM <sub>absorbance</sub> , indicateurs de trafic	Étude humaine (transversale nichée dans une cohorte, Allemagne)
Vert et al. 2017. "Effect of long-term exposure to air pollution on anxiety and depression in adults: A cross-sectional study." Int J Hyg Environ Health 220 (6):1074-1080. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.06.009.	Santé neurologique	Anxiété, dépression (prévalence)	Long terme	Particules grossières, PM <sub>absorbance</sub>	Étude humaine (transversale nichée dans une cohorte, Espagne)
Vlaanderen et al. 2017. "The impact of ambient air pollution on the human blood metabolome." Environ Res 156:341-348. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.042.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire	FeNo, fonction ventilatoire, marqueurs d'inflammation systémique, métabolome sanguin	Court terme	Particules ultrafines, carbone organique, potentiel oxydant, métaux, aérosols inorganiques secondaires, endotoxines	Étude humaine (quasi-expérimentale, Pays-Bas)
Vodanos et al. 2016. "The impact of exposure to particulate air pollution from non-anthropogenic sources on hospital admissions due to pneumonia." Eur Respir J 48 (6):1791-1794. doi: 10.1183/13993003.01104-2016.	Santé respiratoire	Hospitalisations pour infections respiratoires (pneumonie)	Court terme	Poussières de désert	Étude humaine (cas-croisés, Israël)
Wang 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?" En	Santé cardiovasculaire	Altérations du rythme cardiaque, marqueurs d'inflammation systémique, pression artérielle	Court terme	Particules ultrafines	Étude humaine (panel, clinique, Etats Unis)
Wang et al. 2016. "Mortality and emergency room visits associated with ambient particulate matter constituents in metropolitan Taipei." Sci Total Environ 569-570:1427-1434. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.06.230.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire, mortalité toutes causes, hospitalisations toutes causes	Mortalité et hospitalisations (respiratoires, cardiovasculaires, toutes causes)	Court terme	Carbone organique, carbone élémentaire, nitrate, sulfate	Étude humaine (série temporelle, Chine)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Wang et al. 2018. "Association of long-term exposure to airborne particulate matter of 1 µm or less with preterm birth in china." JAMA Pediatrics 172 (3):e174872. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4872.	Santé périnatale	Naissance prématurée	Long terme (gestationnelle)	Environnement rural, PM <sub>1</sub>	Étude humaine (cohorte basée sur registre, Chine)
Weichenthal et al. 2017. "Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and the risk of incident prostate cancer: A case-control study." Environ Res 156:374-380. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.035.	Cancer	Cancer de la prostate (incidence)	Long terme	Particules ultrafines	Étude humaine (cas-témoins, Canada)
Weinmayr et al. 2018. "Particulate matter air pollution components and incidence of cancers of the stomach and the upper aerodigestive tract in the European Study of Cohorts of Air Pollution Effects (ESCAPE)." Environ Int 120:163-171. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.030.	Cancer	Cancer des voies aérodigestives supérieures, cancer de l'estomac	Long terme	Composés des PM <sub>2,5</sub> (Ni, Zn, K, V, Fe, Cu, Ci, S)	Étude humaine (méta-analyse de cohortes, Europe)
Widziewicz et al. 2018. "Health Risk Impacts of Exposure to Airborne Metals and Benzo(a)Pyrene during Episodes of High PM10 Concentrations in Poland." Biomed Environ Sci 31 (1):23-36. doi: 10.3967/bes2018.003.	Cancer bronchopulmonaire	Cancer du poumon	Long terme	Métaux (Ni, As, Cd, Pb) et benzo(a)pyrene dans les PM <sub>10</sub> de l'air ambiant	Étude humaine (transversale, Pologne)
Wittkopp et al. 2016. "Nrf2-related gene expression and exposure to traffic-related air pollution in elderly subjects with cardiovascular disease: An exploratory panel study." J Expo Sci Environ Epidemiol 26 (2):141-9. doi: 10.1038/jes.20	Santé cardiovasculaire	Expression de certains gènes candidats		Carbone organique, carbone suie, particules ultrafines, particules grossières, potentiel oxydant, hydrocarbures aromatiques polycycliques	Étude humaine (panel, Etats Unis)
Wu et al. 2016. "Adverse Reproductive Health Outcomes and Exposure to Gaseous and Particulate-Matter Air Pollution in Pregnant Women." Res Rep Health Eff Inst (188):1-58.	Santé périnatale, troubles du métabolisme	Naissance prématurée, faible poids de naissance, prééclampsie, diabète gestationnel	Long terme	Composés (carbone suie, carbone organique, nitrate, sulfate, divers métaux, autres éléments), particules ultrafines, sources (Diesel, cuisson, combustion de bois)	Étude humaine (cas-témoins, sur registre)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Xia et al. 2017. "Ambient Air Pollution and Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Beijing, China." <i>Int J Environ Res Public Health</i> 14 (4). doi: 10.3390/ijerph14040423.	Santé cardiovasculaire	Arrêt cardiaque (hors hospitalisations)	Court terme	Particules grossières	Étude humaine (cas-croisés, Chine)
Yang et al. 2016. "The effect of particulate matter size on cardiovascular health in Taipei Basin, Taiwan." <i>Comput Methods Programs Biomed</i> 137:261-268. doi: 10.1016/j.cmpb.2016.08.014.	Santé cardiovasculaire	Hospitalisations pour causes cardiovasculaires	Court terme	Particules grossières	Étude humaine (série temporelle, Taiwan)
Yoda et al. 2017. "Acute effects of air pollutants on pulmonary function among students: a panel study in an isolated island." <i>Environ Health Prev Med</i> 22 (1):33. doi: 10.1186/s12199-017-0646-3.	Santé respiratoire	Fonction ventilatoire	Court terme	Carbone suie, particules grossières	Étude humaine (panel, Japon)
Yorifuji et al. 2016. "Fine-particulate Air Pollution from Diesel Emission Control and Mortality Rates in Tokyo: A Quasi-experimental Study." <i>Epidemiology</i> 27 (6):769-78. doi: 10.1097/ede.0000000000000546.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire, mortalité toutes causes	Mortalité cardiovasculaire (infarctus, accident vasculaire cérébral), respiratoire, toutes causes – taux de mortalité standardisés	Long terme	Echappements Diesel (diminution des émissions par politiques publiques)	Étude humaine (semi-expérimentale, Japon)
Zhang et al. 2016. "Associations of oxidative stress and inflammatory biomarkers with chemically-characterized air pollutant exposures in an elderly cohort." <i>Environ Res</i> 150:306-19. doi: 10.1016/j.envres.2016.06.019.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire	Marqueurs de stress oxydant systémique, d'inflammation systémique, de stress oxydant respiratoire, d'inflammation respiratoire	Court terme	Potentiel oxydant, particules ultrafines, carbone organique, hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux de transition	Étude humaine (panel, Etats Unis)
Zhang et al. 2017. "[Effects of exposure to ambient particulate matter and polycyclic aromatic hydrocarbons on oxidative stress biomarkers in the patients with chronic obstructive pulmonary disease]." <i>Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban</i> 49 (3):394-402.	Santé cardiovasculaire	Marqueurs de stress oxydant systémique	Court terme	Particules ultrafines, carbone suie, hydrocarbures aromatiques polycycliques	Étude humaine (panel, Chine)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Zhao et al. 2017. "Ambient fine and coarse particulate matter pollution and respiratory morbidity in Dongguan, China." Environ Pollut 222:126-131. doi: 10.1016/j.envpol.2016.12.070.	Santé respiratoire	Hospitalisations pour causes respiratoires : toutes causes respiratoires, asthme, pneumonie, broncho pneumopathie chronique obstructive	Court terme	Particules grossières	Étude humaine (série temporelle, Chine)
Zheng et al. 2017. "Traffic-derived particulate matter exposure and histone H3 modification: A repeated measures study." Environ Res 153:112-119. doi: 10.1016/j.envres.2016.11.015.	Génotoxicité	Modifications épigénétiques	Court terme	PM <sub>10</sub> , PM <sub>2,5</sub> , carbone suie (potentiellement lié au trafic pour les cas)	Étude humaine (cas-témoins, Chine)

- Revues de la littérature (n=49) :

Référence	Catégorie sanitaire	Evènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Abbas et al. 2018. "Polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives in airborne particulate matter: sources, analysis and toxicity." <i>Environmental Chemistry Letters</i> 16 (2):439-475. doi: 10.1007/s10311-017-0697-0.	Tous			Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Revue de la littérature (toxicologie et épidémiologie)
Achilleos et al. 2017. "Acute effects of fine particulate matter constituents on mortality: A systematic review and meta-regression analysis." <i>Environ Int</i> 109:89-100. doi: 10.1016/j.envint.2017.09.010.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire, mortalité toutes causes	Mortalité (respiratoire, cardiovasculaire, toutes causes)	Court terme	Composés (dont potassium)	Revue de la littérature (systématique, méta-analyse, études humaines)
Allen et al. 2017. "Cognitive Effects of Air Pollution Exposures and Potential Mechanistic Underpinnings." <i>Curr Environ Health Rep</i> 4 (2):180-191. doi: 10.1007/s40572-017-0134-3.	Santé neurologique	Performances cognitives (mémoire, apprentissage, etc.) chez l'adulte et l'enfant	Long terme		Revue de la littérature
Baldauf et al. 2016. "Ultrafine Particle Metrics and Research Considerations: Review of the 2015 UFP Workshop." <i>Int J Environ Res Public Health</i> 13 (11). doi: 10.3390/ijerph13111054.	Santé cardiovasculaire	Tous	Court terme et long terme	Particules ultrafines	Revue de la littérature (toxicologie et épidémiologie)
Black et al. 2017. "Wildfire smoke exposure and human health: Significant gaps in research for a growing public health issue." <i>Environ Toxicol Pharmacol</i> 55:186-195. doi: 10.1016/j.etap.2017.08.022.	Tout	Tous	Court terme et long terme	Combustion de biomasse (incendies de forêts)	Revue de la littérature (toxicologie et épidémiologie)
Bolund et al. 2017. "The effect of organic dust exposure on long-term change in lung function: a systematic review and meta-analysis." <i>Occup Environ Med</i> 74 (7):531-542. doi: 10.1136/oemed-2016-103963.	Santé respiratoire	Fonction ventilatoire	Long terme	Poussières organiques	Revue de la littérature (études humaines, méta-analyse)
Bourdrel et al. 2017. "Cardiovascular effects of air pollution." <i>Arch Cardiovasc Dis</i> 110 (11):634-642. doi: 10.1016/j.acvd.2017.05.003.	Santé cardiovasculaire	Tous	Court terme et long terme	Pollution de l'air ambiant extérieur (particules ou gaz)	Revue de la littérature

Référence	Catégorie sanitaire	Evènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Cao et al. 2016. "Foam cell formation by particulate matter (PM) exposure: a review." <i>Inhalation Toxicology</i> 28 (13):583-590. doi: 10.1080/08958378.2016.1236157.	Santé cardiovasculaire	Cellules spumeuses (en lien suspecté avec athérosclérose)		Diesel, particules ultrafines, trafic routier	Revue de la littérature (expérimentation animale et <i>in vitro</i> )
Carre et al. 2017. "Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review." <i>Environ Health</i> 16 (1):82. doi: 10.1186/s12940-017-0291-8.	Reproduction	Fertilité	Court terme et long terme	Pollution de l'air ambiant extérieur (particules et gaz)	Revue de la littérature (humaine et expérimentation animale)
Chen et al. 2016. "Beyond PM2.5: The role of ultrafine particles on adverse health effects of air pollution." <i>Biochim Biophys Acta</i> 1860 (12):2844-55. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.03.019.	Tout	Tous	Court terme et long terme	Particules ultrafines	Revue de la littérature (toxicologie et épidémiologie)
Connellan, S. J. 2017. "Lung diseases associated with hydrocarbon exposure." <i>Respir Med</i> 126:46-51. doi: 10.1016/j.rmed.2017.03.021.	Santé respiratoire	Tous		Hydrocarbures (air intérieur et extérieur)	Revue de la littérature
Costa et al. 2017. "Developmental Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution: Focus on Autism." <i>Curr Environ Health Rep</i> 4 (2):156-165. doi: 10.1007/s40572-017-0135-2.	Santé neurologique, santé périnatale	Autisme (enfant)		Particules ultrafines, trafic routier, échappements Diesel	Revue de la littérature
Costa et al. 2017. "Neurotoxicity of traffic-related air pollution." <i>Neurotoxicology</i> 59:133-139. doi: 10.1016/j.neuro.2015.11.008.	Santé neurologique	Neurotoxicité		Particules ultrafines, trafic routier, échappements Diesel	Revue de la littérature
Cui et al. 2016. "Ambient particulate matter exposure and cardiovascular diseases: a focus on progenitor and stem cells." <i>J Cell Mol Med</i> 20 (5):782-93. doi: 10.1111/jcmm.12822.	Santé cardiovasculaire	Marqueurs d'altération de l'endothélium vasculaire, marqueurs de stress oxydant systémique	Court terme et long terme	Pollution de l'air ambiant	Revue de la littérature
Dugas et al. 2016. "Addressing Emerging Risks: Scientific and Regulatory Challenges Associated with Environmentally Persistent Free Radicals." <i>Int J Environ Res Public Health</i> 13 (6). doi: 10.3390/ijerph13060573.	Tout	Marqueur de stress oxydant		Particules issues de l'industrie (processus de combustions, décomposition thermique de déchets)	Revue de la littérature



Référence	Catégorie sanitaire	Evènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Fernandez-Navarro et al. 2017. "Industrial pollution and cancer in Spain: An important public health issue." <i>Environ Res</i> 159:555-563. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.049.	Cancer	Tous		Industrie	Revue de la littérature
Ghio et al. 2018. "Human lung injury following exposure to humic substances and humic-like substances." <i>Environ Geochem Health</i> 40 (2):571-581. doi: 10.1007/s10653-017-0008-5.	Santé respiratoire	Tous		Substances humiques (composants organiques)	Revue de la littérature
Heusinkveld et al. 2016. "Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles." <i>Neurotoxicology</i> 56:94-106. doi: 10.1016/j.neuro.2016.07.007.	Santé neurologique	Neurodégénération (maladies de Parkinson et d'Alzheimer), neurodéveloppement		Particules ultrafines	Revue de la littérature
Jayaraj et al. 2017. "Outdoor Ambient Air Pollution and Neurodegenerative Diseases: the Neuroinflammation Hypothesis." <i>Curr Environ Health Rep</i> 4 (2):166-179. doi: 10.1007/s40572-017-0142-3.	Santé neurologique			Pollution de l'air ambiant extérieur	Revue de la littérature
Jia et al. 2017. "Toxicity Research of PM2.5 Compositions In Vitro." <i>Int J Environ Res Public Health</i> 14 (3). doi: 10.3390/ijerph14030232.	Cytotoxicité	Inflammation, stress oxydant, viabilité cellulaire		Tous types de composés des PM <sub>2,5</sub>	Revue de la littérature (études <i>in vitro</i> )
Kayamba et al. Kelly. 2017. "Exposure to biomass smoke as a risk factor for oesophageal and gastric cancer in low-income populations: A systematic review." <i>Malawi Med J</i> 29 (2):212-217.	Cancers	Cancer de l'estomac, cancer de l'œsophage	Long terme	Combustion de biomasse	Revue de la littérature (systématique, études humaines)
Kelly et al. 2017. "Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution." <i>Free Radic Biol Med</i> 110:345-367. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.019.	Santé cardiovasculaire	Stress oxydant		Particules de l'air ambiant extérieur (tous types)	Revue de la littérature
Kim et al. 2016. "Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases." <i>Life Sci</i> 152:126-34. doi: 10.1016/j.lfs.2016.03.039.	Dermatologie	Affections cutanées (atopie, psoriasis) cancer de la peau, stress oxydant, inflammation		Particules de l'air ambiant extérieur (tous types)	Revue de la littérature

Référence	Catégorie sanitaire	Evènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Lawal, A. O. 2017. "Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: The role of Nrf2 and AhR-mediated pathways." <i>Toxicol Lett</i> 270:88-95. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.01.017.	Santé cardiovasculaire	Stress oxydant, inflammation, athérosclérose		Particules de l'air ambiant extérieur	Revue de la littérature
Lawal et al. 2016. "Diesel exhaust particles and endothelial cells dysfunction: An update." <i>Toxicol In Vitro</i> 32:92-104. doi: 10.1016/j.tiv.2015.12.015.	Santé cardiovasculaire	Marqueurs d'altération de l'endothélium vasculaire		Particules fines, particules ultrafines et composés liés aux échappements Diesel	Revue de la littérature
Li et al. 2016. "A work group report on ultrafine particles (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology): Why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects." <i>J Allergy Clin Immunol</i> 138	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire	Tous		Particules ultrafines	Revue de la littérature
Luben et al. 2017. "A systematic review of cardiovascular emergency department visits, hospital admissions and mortality associated with ambient black carbon." <i>Environ Int</i> 107:154-162. doi: 10.1016/j.envint.2017.07.005.	Santé cardiovasculaire	Visites aux urgences, hospitalisations, mortalité pour causes cardiovasculaires	Court terme et long terme	Carbone suie, carbone élémentaire	Revue de la littérature (systématique, études humaines)
Lynch et al. 2016. "Weight-of-evidence evaluation of associations between particulate matter exposure and biomarkers of lung cancer." <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> 82:53-93. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.10.006.	Cancer bronchopulmonaire	Lésions de l'ADN, autres dommages de l'ADN (action mutagène ou clastogène) et profil d'expression des gènes (méthylation par ex)		Particules de l'air ambiant (tous types)	Revue de la littérature (systématique, financée par Exxon mobile)
Madden, M. C. 2016. "A paler shade of green? The toxicology of biodiesel emissions: Recent findings from studies with this alternative fuel." <i>Biochim Biophys Acta</i> 1860 (12):2856-62. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.05.035.	Tous			Biodiesel	Revue de la littérature

Référence	Catégorie sanitaire	Evènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Moore et al. 2016. "Global Associations between Air Pollutants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. A Systematic Review." <i>Ann Am Thorac Soc</i> 13 (10):1814-1827. doi: 10.1513/AnnalsATS.201601-064OC.	Santé respiratoire	Exacerbations de la broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Court terme	PM <sub>10</sub> et PM <sub>2,5</sub> (mais incluse <i>a priori</i> car portée intéressante)	Revue de la littérature (systématique, méta analyse, études humaines)
Morales-Suarez-Varela et al. 2017. "Systematic review of the association between particulate matter exposure and autism spectrum disorders." <i>Environ Res</i> 153:150-160. doi: 10.1016/j.envres.2016.11.022.	Santé neurologique	Autisme		PM10, PM2,5, diesel	Revue de la littérature (systématique, études humaines)
Mukherjee et al. 2018. "A Global Perspective of Fine Particulate Matter Pollution and Its Health Effects." <i>Rev Environ Contam Toxicol</i> 244:5-51. doi: 10.1007/398_2017_3.	Tous			Particules de l'air ambiant extérieur (tous types, toutes sources)	Revue de la littérature
Niemann et al. 2017. "Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution: Part 3 of a 3-Part Series." <i>J Am Coll Cardiol</i> 70 (2):230-251. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.043.	Santé cardiovasculaire	Facteurs de risque cardiovasculaire liés au stress oxydant (dont diabète, obésité, tabac)		Potentiel oxydant des particules, particules de l'air ambiant extérieur	Revue de la littérature
Reid et al. 2016. "Critical Review of Health Impacts of Wildfire Smoke Exposure." <i>Environ Health Perspect</i> 124 (9):1334-43. doi: 10.1289/ehp.1409277.	Santé respiratoire et cardiovasculaire, mortalité toutes causes, santé neurologique, santé périnatale			Combustion de biomasse (feux de forêts)	Revue de la littérature (systématique)
Rodriguez-Villamizar et al. 2016. "The role of socioeconomic position as an effect-modifier of the association between outdoor air pollution and children's asthma exacerbations: an equity-focused systematic review." <i>Rev Environ Health</i> 31 (3):297-309. doi: 10.1515/reveh-2016-0005.	Santé respiratoire	Exacerbations de l'asthme chez l'enfant		Pollution de l'air ambiant extérieur (focus sur le rôle modification du statut socio-économique)	Revue de la littérature (systématique, études humaines)

Référence	Catégorie sanitaire	Evènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Rokoff et al. 2017. "Wood Stove Pollution in the Developed World: A Case to Raise Awareness Among Pediatricians." <i>Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care</i> 47 (6):123-141. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.04.001.	Tous, chez l'enfant uniquement			Combustion de biomasse (bois)	Revue de la littérature (systématique, études humaines)
Samarkandi et al. 2017. "The pulmonary consequences of sandstorms in Saudi Arabia: A comprehensive review and update." <i>Am J Disaster Med</i> 12 (3):179-188. doi: 10.5055/ajdm.2017.0272.	Santé respiratoire			Poussières de désert	Revue de la littérature (études humaines)
Santibanez-Andrade et al. 2017. "Air pollution and genomic instability: The role of particulate matter in lung carcinogenesis." <i>Environ Pollut</i> 229:412-422. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.019.	Génotoxicité		Court terme et long terme	Particules de l'air ambiant extérieur (tous types)	Revue de la littérature
Sayan et al. 2016. "The NLRP3 inflammasome in pathogenic particle and fibre-associated lung inflammation and diseases." <i>Part Fibre Toxicol</i> 13 (1):51. doi: 10.1186/s12989-016-0162-4.		Tous marqueurs d'inflammation		Particules de l'air ambiant (tous types)	Revue de la littérature
Signorelli et al. 2017. "Deep vein thrombosis related to environment (Review)." <i>Mol Med Rep</i> 15 (5):3445-3448. doi: 10.3892/mmr.2017.6395.	Santé cardiovasculaire	Thrombose veineuse		Particules de l'air ambiant (tous types)	Revue de la littérature
Steiner et al. 2016. "Diesel exhaust: current knowledge of adverse effects and underlying cellular mechanisms." <i>Arch Toxicol</i> 90 (7):1541-53. doi: 10.1007/s00204-016-1736-5.	Tous			Echappements Diesel (particules et gaz)	Revue de la littérature
Stone et al. 2017. "Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to E	Tous			Particules ultrafines, nanomatériaux	Revue de la littérature
Teng et al. 2016. "Fine particle-induced birth defects: Impacts of size, payload, and beyond." <i>Birth Defects Res C Embryo Today</i> 108 (3):196-206. doi: 10.1002/bdrc.21136.	Santé périnatale			Particules fines (tous types)	Revue de la littérature

Référence	Catégorie sanitaire	Evènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Traboulsi et al. 2017. "Inhaled Pollutants: The Molecular Scene behind Respiratory and Systemic Diseases Associated with Ultrafine Particulate Matter." <i>Int J Mol Sci</i> 18 (2). doi: 10.3390/ijms18020243.	Santé respiratoire, santé cardiovasculaire	Contribution de certains mécanismes aux maladies respiratoires et systémiques : inflammation, stress oxydant, cytotoxicité, épigénétique		Particules ultrafines	Revue de la littérature
Vieira et al. 2017. "Systemic effects of controlled exposure to diesel exhaust: a meta-analysis from randomized controlled trials." <i>Ann Med</i> 49 (2):165-175. doi: 10.1080/07853890.2016.1252054.	Santé cardiovasculaire	Fonction vasculaire, pression artérielle, altération du rythme cardiaque, numération de la formule sanguine	Court terme	Echappements Diesel, particules ambiantes concentrées (CAP)	Revue de la littérature (systématique, méta-analyse, essais cliniques)
Wang et al. 2017. "[Association between air pollution and cognitive function in the elderly]." <i>Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi</i> 51 (4):364-368. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.04.017.	Santé neurologique	Performances cognitives chez l'adulte		Carbone suie	Revue de la littérature
Williams et al. 2017. "The respiratory health effects of geogenic (earth derived) PM10." <i>Inhal Toxicol</i> 29 (8):342-355. doi: 10.1080/08958378.2017.1367054.	Santé respiratoire			Particules PM <sub>10</sub> dites non urbaines, de sources géogéniques	Revue de la littérature (narrative)
Yang et al. 2018. "Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis." <i>Environ Pollut</i> 235:576-588. doi: 10.1016/j.envpol.2018.01.001.	Santé cardiovasculaire	Pression artérielle	Court terme et long terme	Particules grossières, PM <sub>2,5</sub> et PM <sub>10</sub>	Revue de la littérature (systématique, méta analyse, études humaines)
Yang et al. 2017. "The association between air pollutants and autism spectrum disorders." <i>Environ Sci Pollut Res Int</i> 24 (19):15949-15958. doi: 10.1007/s11356-017-8928-2.	Santé neurologique	Autisme		Particules de l'air ambiant extérieur (toutes tailles et composition)	Revue de la littérature (systématique)

- Études d'expérimentations animales (n=39) et études *in vitro* (n=17) :

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Agarwal et al. 2018. "Toxicity and mutagenicity of exhaust from compressed natural gas: Could this be a clean solution for megacities with mixed-traffic conditions?" Environ Pollut 239:499-511. doi: 10.1016/j.envpol.2018.04.028.	Toxico-mutagène			Trafic routier (GNC, diesel, essence)	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Allen et al. 2017. "Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: Parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders." Neurotoxicology 59:140	Santé neurologique	performances cognitives (mémoire, apprentissage, etc.) chez l'enfant	Chronique	Particules ultrafines	Expérimentation sur animal
Blum et al. 2017. "Exposure to Ambient Particulate Matter during Specific Gestational Periods Produces Adverse Obstetric Consequences in Mice." Environ Health Perspect 125 (7):077020. doi: 10.1289/ehp1029.	Santé périnatale	Naissance prématurée, faible poids de naissance	Chronique	Particules ambiantes concentrées (CAP)	Expérimentation animale
Chen et al. 2017. "Prenatal and postnatal mothering by diesel exhaust PM2.5-exposed dams differentially program mouse energy metabolism." Part Fibre Toxicol 14 (1):3. doi: 10.1186/s12989-017-0183-7.	Troubles du métabolisme, santé périnatale	Croissance (poids) pré- et post-foetale	Long terme	Echappements Diesel	Expérimentation animale
Chu et al. 2017. "Comparison of lung damage in mice exposed to black carbon particles and 1,4-naphthoquinone coated black carbon particles." Sci Total Environ 580:572-581. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.11.214.	Santé respiratoire	Histologie pulmonaire, cellularité, protéines et enzymes du lavage broncho-alvéolaire	Chronique (2 fois par semaine sur 4 semaines)	Carbone suie et carbone suie enrobé de 1,4-naphthoquinone	Expérimentation animale
Chuang et al. 2017. "Alterations in cardiovascular function by particulate matter in rats using a crossover design." Environ Pollut 231 (Pt 1):812-820. doi: 10.1016/j.envpol.2017.08.082.	Santé cardiovasculaire	Pression artérielle, altération du rythme cardiaque	Court terme	Carbone suie, carbone élémentaire, carbone organique, ions (Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , and NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	Expérimentation animale



Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Cole et al. 2016. "Sex and genetic differences in the effects of acute diesel exhaust exposure on inflammation and oxidative stress in mouse brain." <i>Toxicology</i> 374:1-9. doi: 10.1016/j.tox.2016.11.010.	Santé neurologique	Marqueurs d'inflammation et de stress oxydant neuronaux	Exposition unique (6 heures)	Echappements Diesel	Expérimentation animale
Costabile et al. 2017. "First Results of the "Carbonaceous Aerosol in Rome and Environs (CARE)" Experiment: Beyond Current Standards for PM10." <i>Atmosphere</i> 8 (12). doi: 10.3390/atmos8120249.	Cytotoxicité	Cellules épithéliales pulmonaires, stress oxydant		Carbone suie, carbone élémentaire, carbone organique, particules ultrafines	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Damby et al. 2017. "Assessment of the potential respiratory hazard of volcanic ash from future Icelandic eruptions: a study of archived basaltic to rhyolitic ash samples." <i>Environ Health</i> 16 (1):98. doi: 10.1186/s12940-017-0302-9.	Cytotoxicité	Stress oxydant		Eruption volcanique (cendres)	<i>In vitro</i> (incluse a priori car nouvelle source)
Deweirdt et al. 2017. "Involvement of oxidative stress and calcium signaling in airborne particulate matter - induced damages in human pulmonary artery endothelial cells." <i>Toxicol In Vitro</i> 45 (Pt 3):340-350. doi: 10.1016/j.tiv.2017.07.001.	Santé cardiovasculaire	Stress oxydant et signalisation calcique		PM <sub>2,5</sub> (recueillies sur une station proche du trafic routier)	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Douki et al. 2018. "Comparative study of diesel and biodiesel exhausts on lung oxidative stress and genotoxicity in rats." <i>Environ Pollut</i> 235:514-524. doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.077.	Santé respiratoire, cancer bronchopulmonaire	Génotoxicité et stress oxydant	Chronique (5 jours par semaines sur 3 semaines)	Echappements Diesel (avec et sans filtres à particules)	Expérimentation animale
Gregory et al. 2017. "Transgenerational transmission of asthma risk after exposure to environmental particles during pregnancy." <i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i> 313 (2):L395-L405. doi: 10.1152/ajplung.00035.2017.	Santé respiratoire	Asthme et sensibilité allergique, mécanisme épigénétique de méthylation de l'ADN (transgénérationnel)	Long terme	Echappements Diesel, particules ambiantes concentrées (CAP)	Expérimentation animale
He et al. 2016. "Differences in allergic inflammatory responses in murine lungs: comparison of PM2.5 and coarse PM collected during the hazy events in a Chinese city." <i>Inhal Toxicol</i> 28 (14):706-718. doi: 10.1080/08958378.2016.1260185.	Santé respiratoire	Inflammation et stress oxydant respiratoires	Chronique (exposition répétée sur 6-8 semaines)	Particules grossières	Expérimentation animale

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Holland et al. 2017. "Ultrafine Particulate Matter Increases Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury via Mitochondrial Permeability Transition Pore." <i>Cardiovasc Toxicol</i> 17 (4):441-450. doi: 10.1007/s12012-017-9402-6.	Santé cardiovasculaire	Fonction cardiaque, rythme cardiaque, infarctus	Exposition unique	Particules ultrafines	Expérimentation animale
Hou et al. 2017. "The injury of fine particulate matter from cooking oil fumes on umbilical cord blood vessels in vitro." <i>Environ Toxicol Pharmacol</i> 49:65-73. doi: 10.1016/j.etap.2016.11.013.	Santé cardiovasculaire	Fonction vasculaire, inflammation systémique, stress oxydant (cordon ombilical)		PM <sub>2,5</sub> issues de cuisson (vapeurs, fumées)	<i>In vitro</i> (incluse a priori car nouvelle source)
Hu et al. 2017. "Effects of particulate matter from straw burning on lung fibrosis in mice." <i>Environ Toxicol Pharmacol</i> 56:249-258. doi: 10.1016/j.etap.2017.10.001.	Santé respiratoire	Histologie pulmonaire, cellularité, protéines et enzymes du lavage bronchoalvéolaire (exacerbations de la fibrose pulmonaire)		Combustion de biomasse (paille)	Expérimentation animale
Huang et al. 2017. "The effect of size-segregated ambient particulate matter on Th1/Th2-like immune responses in mice." <i>PLoS One</i> 12 (2):e0173158. doi: 10.1371/journal.pone.0173158.	Santé respiratoire	Cellularité, protéines et enzymes du lavage bronchoalvéolaire		Particules ultrafines (représentatives du trafic routier)	Expérimentation animale
Jin et al. 2016. "MAP4K4 deficiency in CD4(+) T cells aggravates lung damage induced by ozone-oxidized black carbon particles." <i>Environ Toxicol Pharmacol</i> 46:246-254. doi: 10.1016/j.etap.2016.08.006.	Santé respiratoire	Histologie pulmonaire, cellularité, protéines et enzymes du lavage bronchoalvéolaire, stress oxydant	Chronique (tous les jours pendant une semaine)	Carbone suie	Expérimentation animale
Jin et al. 2016. "Properties and cellular effects of particulate matter from direct emissions and ambient sources." <i>J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng</i> 51 (12):1075-83. doi: 10.1080/10934529.2016.1198632.	Cytotoxicité	Stress oxydant, inflammation		PM <sub>2,5</sub> issues de diverses sources (combustion de biomasse, Diesel, cigarette), physico-chimie des PM <sub>2,5</sub> (taille et composés, incluant métaux et endotoxines)	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Josino et al. 2017. "Changes of respiratory system in mice exposed to PM4.0 or TSP from exhaust gases of combustion of cashew nut shell." <i>Environ Toxicol Pharmacol</i> 56:1-9. doi: 10.1016/j.etap.2017.08.020.	Santé respiratoire	Mécanisme pulmonaire, hyper-réactivité bronchique, cellularité et histologie, catalase, stress oxydant		Particules (PM4 et particules totales en suspension) issues de la combustion de coques de noix de cajou (carburant)	Expérimentation animale
Klocke et al. 2017. "Neuropathological Consequences of Gestational Exposure to Concentrated Ambient Fine and Ultrafine Particles in the Mouse." <i>Toxicol Sci</i> 156 (2):492-508. doi: 10.1093/toxsci/kfx010.	Santé neurologique, santé périnatale	Neurodéveloppement ( <i>in utero</i> )	Chronique (gestationnelle)	Particules ultrafines, particules ambiantes concentrées	Expérimentation animale
Landkocz et al. 2017. "Fine and ultrafine atmospheric particulate matter at a multi-influenced urban site: Physicochemical characterization, mutagenicity and cytotoxicity." <i>Envi</i>	Génotoxicité, mutagénicité	Génotoxicité, mutagénicité		Particules ultrafines, hydrocarbures aromatiques polycycliques, composés nitro-aromatiques	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Leclercq et al. 2016. "Differential responses of healthy and chronic obstructive pulmonary diseased human bronchial epithelial cells repeatedly exposed to air pollution-derived PM4." <i>Environ Pollut</i> 218:1074-1088. doi: 10.1016/j.envpol.2016.08.059.	Cytotoxicité	Marqueurs d'inflammation et de stress oxydant (cellules épithéliales bronchiques humaines)		PM4, hydrocarbures aromatiques polycycliques	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Li et al. 2016. "Ultrafine particles in the airway aggravated experimental lung injury through impairment in Treg function." <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 478 (1):494-500. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.059.	Santé respiratoire, mortalité	Poids, mortalité, histologie pulmonaire, cellularité, protéines et enzymes du lavage bronchoalvéolaire		Particules ultrafines	Expérimentation animale
Li et al. 2017. "Exposure to ambient particulate matter alters the microbial composition and induces immune changes in rat lung." <i>Respir Res</i> 18 (1):143. doi: 10.1186/s12931-017-0626-6.	Santé respiratoire	Histologie pulmonaire (composition microbienne, homéostasie immunologique)	Chronique	Combustion de biomasse, échappements Diesel	Expérimentation animale
Lindner et al. 2017. "Biological effects of carbon black nanoparticles are changed by surface coating with polycyclic aromatic hydrocarbons." <i>Part Fibre Toxicol</i> 14 (1):8. doi: 10.1186/s12989-017-0189-1.	Santé respiratoire	Stress oxydant respiratoire, clairance mucociliaire, viabilité cellulaire	Aigue	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Expérimentation animale et <i>in vitro</i>

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Liu et al. 2016. "Stroke Damage Is Exacerbated by Nano-Size Particulate Matter in a Mouse Model." PLoS One 11 (4):e0153376. doi: 10.1371/journal.pone.0153376.	Santé cardiovasculaire	Inflammation, stress oxydant, marqueurs précoces d'accident vasculaire cérébral		Particules ultrafines (nano)	Expérimentation animale
Magnusson et al. 2017. "No adverse lung effects of 7- and 28-day inhalation exposure of rats to emissions from petrodiesel fuel containing 20% rapeseed oil." Environ Health Perspect 124 (4):406-12. doi: 10.1289/ehp.1409287.	Santé respiratoire	Génotoxicité, histologie pulmonaire, marqueurs de lésions dans le lavage bronchoalvéolaire, inflammation et stress oxydant		Biodiesel (avec et sans filtres à particules)	Expérimentation animale
Manzano-Leon et al. 2016. "TNFalpha and IL-6 Responses to Particulate Matter in Vitro: Variation According to PM Size, Season, and Polycyclic Aromatic Hydrocarbon and Soil Content." Environ Health Perspect 124 (4):406-12. doi: 10.1289/ehp.1409287.		Inflammation		Composés des PM (incluant sulfate, nitrate, fer, cuivre...), hydrocarbures aromatiques polycycliques, endotoxines + répartition en composantes principales	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Marcoccia et al. 2017. "In-vivo assesment of the genotoxic and oxidative stress effects of particulate matter on Echinogammarus veneris." Chemosphere 173:124-134. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.01.019.	Génotoxicité	Lésions ADN, stress oxydant		7 types : poussières de route, poussières de sols, poussières de freins, poussières de désert, cendres, cockerie, poussière urbaine	Expérimentation animale (amphipodes aquatiques)
Mesquita et al. 2017. "Toxic potential of organic constituents of submicron particulate matter (PM1) in an urban road site (Barcelona)." Environ Sci Pollut Res Int 24 (18):15406-15415. doi: 10.1007/s11356-017-9201-4.	Génotoxicité	Expression de gènes liés au stress oxydant, au développement cellulaire, à des effets endocriniens.		Aérosols organiques secondaires, trafic routier, combustion de biomasse	Expérimentation animale (poissons zèbres)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Nemmar et al. 2016. "Prolonged Pulmonary Exposure to Diesel Exhaust Particles Exacerbates Renal Oxidative Stress, Inflammation and DNA Damage in Mice with Adenine-Induced Chronic Renal Failure." <i>Cell Physiol Biochem</i> 38 (5):1703-13. doi: 10.1159/000443109.	Génotoxicité	Génotoxicité rénale (stress oxydant, inflammation, lésions ADN) dans l'insuffisance rénale chronique	Chronique	Echappements Diesel	Expérimentation animale
Nway et al. 2017. "Role of TLR4 in olfactory-based spatial learning activity of neonatal mice after developmental exposure to diesel exhaust origin secondary organic aerosol." <i>Neurotoxicology</i> 63:155-165. doi: 10.1016/j.neuro.2017.10.001.	Santé neurologique	Développement cognitif, marqueurs d'inflammation et de stress oxydant neuronaux	Chronique (gestationnelle)	Echappements Diesel, aérosols organiques secondaires	Expérimentation animale
Onoda et al. 2017. "Dose-dependent induction of astrocyte activation and reactive astrogliosis in mouse brain following maternal exposure to carbon black nanoparticle." <i>Part Fibre Toxicol</i> 14 (1):4. doi: 10.1186/s12989-017-0184-6.	Santé neurologique	Développement (cerveau) <i>in utero</i>	Chronique (gestationnelle)	Nanoparticules de carbone suie	Expérimentation animale
Onoda et al. 2018. "Dysregulation of major functional genes in frontal cortex by maternal exposure to carbon black nanoparticle is not ameliorated by ascorbic acid pretreatment." <i>Sci Total Environ</i> 634:1126-1135. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.04.016.	Santé neurologique, santé périnatale	Développement (cerveau, muscles) <i>in utero</i> , marqueur de stress oxydant neuronal	Chronique (gestationnelle)	Nanoparticules de carbone suie	Expérimentation animale
Pardo et al. 2018. "Exposure to air pollution interacts with obesogenic nutrition to induce tissue-specific response patterns." <i>Environ Pollut</i> 239:532-543. doi: 10.1016/j.envpol.2018.04.048.	Troubles du métabolisme	Obésité et expression de gènes : inflammation, stress oxydant (poumon, tissus adipeux, foie)		Composés des PM <sub>3</sub> : ions (K <sup>+</sup> , Na <sup>-</sup> , NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , Cl <sup>-</sup> ), carbone organique	Expérimentation animale
Robinson et al. 2018. "Mechanistic link between diesel exhaust particles and respiratory reflexes." <i>J Allergy Clin Immunol</i> 141 (3):1074-1084.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.038.	Santé respiratoire	Réflexes respiratoires : toux, bronchospasmes		Echappements Diesel	Expérimentation animale et <i>in vitro</i>

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Schwotzer et al. 2017. "Effects from a 90-day inhalation toxicity study with cerium oxide and barium sulfate nanoparticles in rats." Part Fibre Toxicol 14 (1):23. doi: 10.1186/s12989-017-0204-6.	Santé respiratoire	« charge pulmonaire », histologie pulmonaire, divers marqueurs dans le lavage broncho alvéolaire	Chronique	Nanoparticules contenant du CeO <sub>2</sub> et des BaSO <sub>4</sub>	Expérimentation animale
Stephenson et al. 2016. "Exposure to environmentally persistent free radicals during gestation lowers energy expenditure and impairs skeletal muscle mitochondrial function in adult mice." Am J Physiol Endocrinol Metab 310 (11):E1003-15. doi: 10.1152/ajpendo.00521.2015.	Troubles du métabolisme	Développement (poids), métabolisme, dépense énergétique, troubles musculaires et squelettiques, stress oxydant	Gestationnelle	Particules issues de combustion (générées en labo)	Expérimentation animale
Sun et al. 2017. "Differential pulmonary effects of wintertime California and China particulate matter in healthy young mice." Toxicol Lett 278:1-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.07.853.	Santé respiratoire	Histologie pulmonaire, protéines et enzymes dans le lavage broncho alvéolaire	Exposition unique	Composition des PM : Etats Unis vs. Chine.	Expérimentation animale
Suwannasual et al. 2018. "Exposure to traffic-generated air pollutants mediates alterations in brain microvascular integrity in wildtype mice on a high-fat diet." Environ Res 160:449-461. doi: 10.1016/j.envres.2017.10.029.	Santé cardiovasculaire, santé neurologique	Vascularité cérébrale, stress oxydant		Trafic routier (émissions véhiculaires)	Expérimentation animale
Thomson et al. 2016. "Contrasting biological potency of particulate matter collected at sites impacted by distinct industrial sources." Part Fibre Toxicol 13 (1):65. doi: 10.1186/s12989-016-0176-y.	Cytotoxicité	Inflammation, mesure de la lactate-déshydrogénase		Particules ultrafines, particules grossières, métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques, endotoxines - issus de la métallurgie	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Van Den Heuvel et al. 2016. "Identification of PM10 characteristics involved in cellular responses in human bronchial epithelial cells (Beas-2B)." Environ Res 149:48-56. doi: 10.1016/j.envres.2016.04.029.	Cytotoxicité	Viabilité cellulaire, inflammation, lésions ADN		Mesures de PM <sub>10</sub> dans trois lieux différents et caractérisation : carbone suie, métaux (cuivre, zinc, nickel), potentiel oxydant, autres éléments.	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)



Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Vignal et al. 2017. "Effects of urban coarse particles inhalation on oxidative and inflammatory parameters in the mouse lung and colon." Part Fibre Toxicol 14 (1):46. doi: 10.1186/s12989-017-0227-z.	Santé respiratoire, santé intestinale	Stress oxydant, inflammation et réponse immunitaire (poumon et colon)		Particules grossières (urbaines)	Expérimentation animale
Wardoyo et al. 2017. "A study of the correlation between ultrafine particle emissions in motorcycle smoke and mice erythrocyte damages." Exp Toxicol Pathol 69 (8):649-655. doi: 10.1016/j.etp.2017.06.003.		Altérations érythrocytaires		Particules ultrafines d'échappements véhiculaire (moto)	Expérimentation animale
Wu et al. 2018. "Oxygen content determines the bio-reactivity and toxicity profiles of carbon black particles." Ecotoxicol Environ Saf 150:207-214. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.12.044.	Santé respiratoire, cytotoxicité	Histopathologie pulmonaire, inflammation pulmonaire, lésions épithéliales		Particules ultrafines, carbone suie	Expérimentation animale et <i>in vitro</i>
Yang et al. 2017. "Polycyclic aromatic hydrocarbons are associated with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease during haze events in China." Sci Total Environ 574:1649-1658. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.08.211.	Santé respiratoire, cytotoxicité	Dysfonction de la barrière épithéliale pulmonaire, stress oxydant, inflammation		Hydrocarbures aromatiques polycycliques	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Yuan et al. 2016. "PM2.5 induces embryonic growth retardation: Potential involvement of ROS-MAPKs-apoptosis and G0/G1 arrest pathways." Environ Toxicol 31 (12):2028-2044. doi: 10.1002/tox.22203.	Santé périnatale	Retard de croissance embryonnaire		Potentiel oxydant des particules (stress oxydant)	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)
Zakharenko et al. 2017. "Basophil mediated pro-allergic inflammation in vehicle-emitted particles exposure." Environ Res 152:308-314. doi: 10.1016/j.envres.2016.10.031.		Inflammation systémique, processus allergique	Exposition unique subcutanée	Echappements Diesel, échappements essence	Expérimentation animale
Zhang et al. 2016. "Crosstalk between AhR and wnt/beta-catenin signal pathways in the cardiac developmental toxicity of PM2.5 in zebrafish embryos." Toxicology 355-356:31-8. doi: 10.1016/j.tox.2016.05.014.	Santé cardiovasculaire	Malformation cardiaque, altération du rythme cardiaque		Fraction organique des PM <sub>2,5</sub> (extraits)	Expérimentation animale (poissons zèbres)

Référence	Catégorie sanitaire	Évènements sanitaires	Durée d'exposition	Composé/source de particules	Type d'étude
Zhang et al. 2017. "Metabolomics analysis reveals that benzo[a]pyrene, a component of PM <sub>2.5</sub> , promotes pulmonary injury by modifying lipid metabolism in a phospholipase A2-dependent manner in vivo and in vitro." <i>Redox Biol</i> 13:459-469. doi: 10.1016/j.redox.2017.07.001.	Santé respiratoire, troubles du métabolisme	Profil lipidique, fonction ventilatoire, inflammation, métabolite dans le lavage broncho alvéolaire		PM <sub>2.5</sub> incluant une large proportion d'hydrocarbures aromatiques polycycliques	Expérimentation animale
Zhong et al. 2017. "Comparing the impact of ultrafine particles from petrodiesel and biodiesel combustion to bacterial metabolism by targeted HPLC-MS/MS metabolic profiling." <i>Ecotoxicol Environ Saf</i> 142:164-170. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.04.002.	Diabète, troubles du métabolisme	Profil métabolique		Particules ultrafines, échappements Diesel et biodiesel	Expérimentation animale
Zou et al. 2016. "Water soluble and insoluble components of urban PM <sub>2.5</sub> and their cytotoxic effects on epithelial cells (A549) in vitro." <i>Environ Pollut</i> 212:627-635. doi: 10.1016/j.envpol.2016.03.022.	Cytotoxicité	Stress oxydant, viabilité cellulaire, lésions de la membrane cellulaire, modification morphologique (cellules épithéliales pulmonaires humaines)		Fraction soluble, fraction insoluble des PM <sub>2.5</sub>	<i>In vitro</i> (incluse a priori car portée intéressante)

## 5 Bibliographie

- Achilleos, S., M. A. Kioumourtzoglou, C. D. Wu, J. D. Schwartz, P. Koutrakis, et S. I. Papatheodorou. 2017. "Acute effects of fine particulate matter constituents on mortality: A systematic review and meta-regression analysis." *Environ Int* 109:89-100. doi: 10.1016/j.envint.2017.09.010.
- Adam, M., T. Schikowski, A. E. Carsin, Y. Cai, B. Jacquemin, M. Sanchez, A. Vierkötter, A. Marcon, D. Keidel, D. Sugiri, Z. Al Kanani, R. Nadif, V. Siroux, R. Hardy, D. Kuh, T. Rochat, P. O. Bridevaux, M. Eeftens, M. Y. Tsai, S. Villani, H. C. Phuleria, M. Birk, J. Cyrus, M. Cirach, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Forsberg, K. de Hoogh, C. Declerq, R. Bono, P. Piccioni, U. Quass, J. Heinrich, D. Jarvis, I. Pin, R. Beelen, G. Hoek, B. Brunekreef, C. Schindler, J. Sunyer, U. Kramer, F. Kauffmann, A. L. Hansell, N. Kunzli, et N. Probst-Hensch. 2015. "Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis." *Eur Respir J* 45 (1):38-50. doi: 10.1183/09031936.00130014.
- Adams, K., D. S. Greenbaum, R. Shaikh, A. M. van Erp, et A. G. Russell. 2015. "Particulate matter components, sources, and health: Systematic approaches to testing effects." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):544-58. doi: 10.1080/10962247.2014.1001884.
- Adar, S. D., J. D'Souza, K. Mendelsohn-Victor, D. R. Jacobs, M. Cushman, L. Sheppard, P. S. Thorne, G. L. Burke, M. L. Daviglius, A. A. Szpiro, A. V. Diez Roux, J. D. Kaufman, et T. V. Larson. 2015. "Markers of inflammation and coagulation after long-term exposure to coarse particulate matter: a cross-sectional analysis from the multi-ethnic study of atherosclerosis." *Environ Health Perspect* 123 (6):541-8. doi: 10.1289/ehp.1308069.
- Aguilera, I., J. Dratva, S. Caviezel, L. Burdet, E. de Groot, R. E. Ducret-Stich, M. Eeftens, D. Keidel, R. Meier, L. Perez, T. Rothe, E. Schaffner, A. Schmit-Trucksass, M. Y. Tsai, C. Schindler, N. Kunzli, et N. Probst-Hensch. 2016. "Particulate Matter and Subclinical Atherosclerosis: Associations between Different Particle Sizes and Sources with Carotid Intima-Media Thickness in the SAPALDIA Study." *Environ Health Perspect* 124 (11):1700-1706. doi: 10.1289/EHP161.
- Allen, R. W., C. Carlsten, B. Karlen, S. Leckie, S. Van Eeden, S. Vedal, I. Wong, et M. Brauer. 2011. "An air filter intervention study of endothelial function among healthy adults in a woodsmoke-impacted community." *Am J Respir Crit Care Med* 183 (9):1222-1230. doi: 10.1164/rccm.201010-1572OC.
- Analitis, A., I. Georgiadis, et K. Katsouyanni. 2012. "Forest fires are associated with elevated mortality in a dense urban setting." *Occup Environ Med* 69 (3):158-162. doi: 10.1136/oem.2010.064238.
- Ancona, C., C. Badaloni, F. Mataloni, A. Bolignano, S. Bucci, G. Cesaroni, R. Sozzi, M. Davoli, et F. Forastiere. 2015. "Mortality and morbidity in a population exposed to multiple sources of air pollution: A retrospective cohort study using air dispersion models." doi: 10.1016/j.envres.2014.10.036.
- Andersen, Z. J., T. S. Olsen, K. K. Andersen, S. Loft, M. Ketzel, et O. Raaschou-Nielsen. 2010. "Association between short-term exposure to ultrafine particles and hospital admissions for stroke in Copenhagen, Denmark." *Eur Heart J* 31 (16):2034-2040. doi: 10.1093/eurheartj/ehq188.
- Andersen, Z. J., P. Wahlin, O. Raaschou-Nielsen, M. Ketzel, T. Scheike, et S. Loft. 2008. "Size distribution and total number concentration of ultrafine and accumulation mode particles

- and hospital admissions in children and the elderly in Copenhagen, Denmark." *Occup Environ Med* 65 (7):458-466. doi: 10.1136/oem.2007.033290.
- Andersen, Z. J., P. Wahlin, O. Raaschou-Nielsen, T. Scheike, et S. Loft. 2007. "Ambient particle source apportionment and daily hospital admissions among children and elderly in Copenhagen." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 17 (7):625-636. doi: 10.1038/sj.jes.7500546.
- Anderson, H. R., B. Armstrong, S. Hajat, R. Harrison, V. Monk, J. Poloniecki, A. Timmis, et P. Wilkinson. 2010. "Air pollution and activation of implantable cardioverter defibrillators in London." *Epidemiology* 21 (3):405-413. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181d61600.
- Anses. 2013. "Radiofréquences et santé." Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 1-461.
- Anses. 2016a. "Évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers." Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. 1-116.
- Anses. 2016b. "Présentation du rapport du GT MER sur l'évaluation du poids des preuves. Comparaison de six méthodes qualitatives et extraction des guides." : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. 1-40.
- Anses. 2017. "Illustrations et actualisation des recommandations pour l'évaluation du poids des preuves et l'analyse d'incertitude à l'Anses." Maisons-Alfort, France: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. 1-63.
- Arbex, M. A., P. H. N. Saldiva, L. A. A. Pereira, et A. L. F. Braga. 2010. "Impact of outdoor biomass air pollution on hypertension hospital admissions." *J Epidemiol Community Health* 64 (7):573-579. doi: 10.1136/jech.2009.094342.
- Atkinson, R. W., A. Analitis, E. Samoli, G. W. Fuller, D. C. Green, I. S. Mudway, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016. "Short-term exposure to traffic-related air pollution and daily mortality in London, UK." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 26 (2):125-32. doi: 10.1038/jes.2015.65.
- Atkinson, R. W., G. W. Fuller, H. R. Anderson, R. M. Harrison, et B. Armstrong. 2010. "Urban ambient particle metrics and health: A time-series analysis." *Epidemiology* 21 (4):501-511. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181debc88.
- Atkinson, R. W., E. Samoli, A. Analitis, G. W. Fuller, D. C. Green, H. R. Anderson, E. Purdie, C. Dunster, L. Aitlhadj, F. J. Kelly, et I. S. Mudway. 2016a. "Short-term associations between particle oxidative potential and daily mortality and hospital admissions in London." *Int J Hyg Environ Health* 219 (6):566-72. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.06.004.
- Bakand, S., A. Hayes, et F. Dechsakulthorn. 2012. "Nanoparticles: A review of particle toxicology following inhalation exposure." *Inhal Toxicol* 24 (2):125-135. doi: 10.3109/08958378.2010.642021.
- Bangia, K. S., E. Symanski, S. S. Strom, et M. Bondy. 2015. "A cross-sectional analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons and diesel particulate matter exposures and hypertension among individuals of Mexican origin." *Environ Health* 14:51. doi: 10.1186/s12940-015-0039-2.
- Barrett, E. G., K. C. Day, A. P. Gigliotti, M. D. Reed, J. D. McDonald, J. L. Mauderly, et S. K. Seilkop. 2011. "Effects of simulated downwind coal combustion emissions on pre-existing allergic airway responses in mice." *Inhal Toxicol* 23 (13):792-804. doi: 10.3109/08958378.2011.609917.
- Bartell, S. M., J. Longhurst, T. Tjoa, C. Sioutas, et R. J. Delfino. 2013. "Particulate air pollution, ambulatory heart rate variability, and cardiac arrhythmia in retirement community residents with coronary artery disease." *Environ Health Perspect* 121 (10):1135-41. doi: 10.1289/ehp.1205914.
- Basagana, X., M. Esnaola, I. Rivas, F. Amato, M. Alvarez-Pedrerol, J. Forns, M. Lopez-Vicente, J. Pujol, M. Nieuwenhuijsen, X. Querol, et J. Sunyer. 2016. "Neurodevelopmental

- Deceleration by Urban Fine Particles from Different Emission Sources: A Longitudinal Observational Study." *Environ Health Perspect* 124 (10):1630-1636. doi: 10.1289/EHP209.
- Basagana, X., B. Jacquemin, A. Karanasiou, B. Ostro, X. Querol, D. Agis, E. Alessandrini, J. Alguacil, B. Artinano, M. Catrambone, J. D. de la Rosa, J. Diaz, A. Faustini, S. Ferrari, F. Forastiere, K. Katsouyanni, C. Linares, C. Perrino, A. Ranzi, I. Ricciardelli, E. Samoli, S. Zauli-Sajani, J. Sunyer, M. Stafoggia, et Med-Particles Study group. 2015. "Short-term effects of particulate matter constituents on daily hospitalizations and mortality in five South-European cities: results from the MED-PARTICLES project." *Environ Int* 75:151-8. doi: 10.1016/j.envint.2014.11.011.
- Basu, R., M. Harris, L. Sie, B. Malig, R. Broadwin, et R. Green. 2014. "Effects of fine particulate matter and its constituents on low birth weight among full-term infants in California." *Environ Res* 128:42-51. doi: 10.1016/j.envres.2013.10.008.
- Bates, J. T., R. J. Weber, J. Abrams, V. Verma, T. Fang, M. Klein, M. J. Strickland, S. E. Sarnat, H. H. Chang, J. A. Mulholland, P. E. Tolbert, et A. G. Russell. 2015. "Reactive Oxygen Species Generation Linked to Sources of Atmospheric Particulate Matter and Cardiorespiratory Effects." *Environ Sci Technol* 49 (22):13605-12. doi: 10.1021/acs.est.5b02967.
- Beelen, R., G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. H. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Marcon, E. Vartiainen, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, M. Sorensen, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, H. B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Jaensch, A. Ineichen, M. Y. Tsai, E. Schaffner, N. M. Probst-Hensch, C. Schindler, M. S. Ragettli, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, P. Vineis, et B. Brunekreef. 2015. "Natural-cause mortality and long-term exposure to particle components: an analysis of 19 European cohorts within the multi-center ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 123 (6):525-33. doi: 10.1289/ehp.1408095.
- Beelen, R., O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, A. S. Havulinna, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, W. Nystad, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, N. Kunzli, C. Schindler, T. Schikowski, M. Adam, H. Phuleria, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, S. Gioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et G. Hoek. 2014a. "Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project." *Lancet* 383 (9919):785-95. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3.
- Beelen, R., M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, B. Brunekreef, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, A. Oudin, B. Forsberg, D. Olsson, V. Salomaa, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, G. Aamodt, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, A. Pyko, K. T. Eriksen, A. Tjønneland, T. Becker, M. Eeftens, M. Bots, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, J. Cyrus, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, J. Dratva, R. Ducret-Stich, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, M.



- Stempfelet, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, A. Marcon, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, P. Vineis, et G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts." *Epidemiology* 25 (3):368-78. doi: 10.1097/EDE.0000000000000076.
- Behndig, A. F., I. S. Mudway, J. L. Brown, N. Stenfors, R. Helleday, S. T. Duggan, S. J. Wilson, C. Boman, F. R. Cassee, A. J. Frew, F. J. Kelly, T. Sandström, et A. Blomberg. 2006. "Airway antioxidant and inflammatory responses to diesel exhaust exposure in healthy humans." *European Respiratory Journal* 27 (2):359-365. doi: 10.1183/09031936.06.00136904.
- Bell, M. L., K. Belanger, K. Ebisu, J. F. Gent, H. J. Lee, P. Koutrakis, et B. P. Leaderer. 2010. "Prenatal exposure to fine particulate matter and birth weight: Variations by particulate constituents and sources." *Epidemiology* 21 (6):884-891. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181f2f405.
- Bell, M. L., K. Ebisu, B. P. Leaderer, J. F. Gent, H. J. Lee, P. Koutrakis, Y. Wang, F. Dominici, et R. D. Peng. 2014. "Associations of PM<sub>2.5</sub> constituents and sources with hospital admissions: analysis of four counties in Connecticut and Massachusetts (USA) for persons  $\geq$  65 years of age." *Environ Health Perspect* 122 (2):138-44. doi: 10.1289/ehp.1306656.
- Bell, M. L., K. Ebisu, R. D. Peng, J. M. Samet, et F. Dominici. 2009. "Hospital admissions and chemical composition of fine particle air pollution." *Am J Respir Crit Care Med* 179 (12):1115-1120. doi: 10.1164/rccm.200808-1240OC.
- Bentayeb, M., V. Wagner, M. Stempfelet, M. Zins, M. Goldberg, M. Pascal, S. Larrieu, P. Beaudou, S. Cassadou, D. Eilstein, L. Filleul, A. Le Tertre, S. Medina, L. Pascal, H. Prouvost, P. Quenel, A. Zeghnoun, et A. Lefranc. 2015. "Association between long-term exposure to air pollution and mortality in France: A 25-year follow-up study." *Environ Int* 85:5-14. doi: 10.1016/j.envint.2015.08.006.
- Berglind, N., T. Bellander, F. Forastiere, S. Von Klot, P. Aalto, R. Elosua, M. Kulmala, T. Lanki, H. Löwel, A. Peters, S. Picciotto, V. Salomaa, M. Stafoggia, J. Sunyer, et F. Nyberg. 2009. "Ambient air pollution and daily mortality among survivors of myocardial infarction." *Epidemiology* 20 (1):110-118. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181878b50.
- Bilenko, N., B. Brunekreef, R. Beelen, M. Eeftens, K. de Hoogh, G. Hoek, G. H. Koppelman, M. Wang, L. van Rossem, et U. Gehring. 2015. "Associations between particulate matter composition and childhood blood pressure--The PIAMA study." *Environ Int* 84:1-6. doi: 10.1016/j.envint.2015.07.010.
- Bind, M. A., A. Baccarelli, A. Zanobetti, L. Tarantini, H. Suh, P. Vokonas, et J. Schwartz. 2012. "Air pollution and markers of coagulation, inflammation, and endothelial function: Associations and epigene-environment interactions in an elderly cohort." *Epidemiology* 23 (2):332-340. doi: 10.1097/EDE.0b013e31824523f0.
- Biswas, S., V. Verma, J. J. Schauer, F. R. Cassee, A. K. Cho, et C. Sioutas. 2009. "Oxidative potential of semi-volatile and non volatile particulate matter (PM) from heavy-duty vehicles retrofitted with emission control technologies." *Environ Sci Technol* 43 (10):3905-12.
- Bolling, A. K., A. I. Totlandsdal, G. Sallsten, A. Braun, R. Westerholm, C. Bergvall, J. Boman, H. J. Dahlman, M. Sehlstedt, F. Cassee, T. Sandstrom, P. E. Schwarze, et J. I. Herseth. 2012. "Wood smoke particles from different combustion phases induce similar pro-inflammatory effects in a co-culture of monocyte and pneumocyte cell lines." *Part Fibre Toxicol* 9:45. doi: 10.1186/1743-8977-9-45.
- Bølling, A. K., A. I. Totlandsdal, G. Sallsten, A. Braun, R. Westerholm, C. Bergvall, J. Boman, H. J. Dahlman, M. Sehlstedt, F. Cassee, T. Sandstrom, P. E. Schwarze, et J. I. Herseth. 2012. "Wood smoke particles from different combustion phases induce similar pro-inflammatory effects in a co-culture of monocyte and pneumocyte cell lines." *Part Fibre Toxicol* 9. doi: 10.1186/1743-8977-9-45.



- Borm, Paul J. A., Frank Kelly, Nino Künzli, Roel P. F. Schins, et Kenneth Donaldson. 2007. "Oxidant generation by particulate matter: from biologically effective dose to a promising, novel metric." *Occup Environ Med* 64 (2):73-74. doi: 10.1136/oem.2006.029090.
- Bradford Hill, Austin 1965. "The Environment and Disease: Association or Causation?" *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58 (5):295-300.
- Bräuner, E. V., L. Forchhammer, P. Møller, L. Barregard, L. Gunnarsen, A. Afshari, P. Wählin, M. Glasius, L. O. Dragsted, S. Basu, O. Raaschou-Nielsen, et S. Loft. 2008. "Indoor particles affect vascular function in the aged: An air filtration-based intervention study." *Am J Respir Crit Care Med* 177 (4):419-425. doi: 10.1164/rccm.200704-632OC.
- Breitner, S., M. Stölzel, J. Cyrus, M. Pitz, G. Wölke, W. Kreyling, H. Küchenhoff, J. Heinrich, H. E. Wichmann, et A. Peters. 2009. "Short-term mortality rates during a decade of improved air quality in Erfurt, Germany." *Environ Health Perspect* 117 (3):448-454. doi: 10.1289/ehp.11711.
- Breyse, P. N., R. J. Delfino, F. Dominici, A. C. P. Elder, M. W. Frampton, J. R. Froines, A. S. Geyh, J. J. Godleski, D. R. Gold, P. K. Hopke, P. Koutrakis, N. Li, G. Oberdörster, K. E. Pinkerton, J. M. Samet, M. J. Utell, et A. S. Wexler. 2013. "US EPA particulate matter research centers: Summary of research results for 2005-2011." *Air Quality, Atmosphere and Health* 6 (2):333-355. doi: 10.1007/s11869-012-0181-8.
- Brook, R. D., R. L. Bard, M. J. Kaplan, S. Yalavarthi, M. Morishita, J. T. Dvonch, L. Wang, H. Y. Yang, C. Spino, B. Mukherjee, E. A. Oral, Q. Sun, J. R. Brook, J. Harkema, et S. Rajagopalan. 2013. "The effect of acute exposure to coarse particulate matter air pollution in a rural location on circulating endothelial progenitor cells: results from a randomized controlled study." *Inhal Toxicol* 25 (10):587-92. doi: 10.3109/08958378.2013.814733.
- Bukowski, J. 2008. "Do pollution time-series studies contain uncontrolled or residual confounding by risk factors for acute health events?" *Regul Toxicol Pharmacol* 51 (2):135-40. doi: 10.1016/j.yrtph.2007.12.003.
- Bünger, J., J. Krahl, K. Baum, O. Schröder, M. Müller, G. Westphal, P. Ruhnau, T. G. Schulz, et E. Hallier. 2000. "Cytotoxic and mutagenic effects, particle size and concentration analysis of diesel engine emissions using biodiesel and petrol diesel as fuel." *Arch Toxicol* 74 (8):490-498. doi: 10.1007/s002040000155.
- Bünger, J., J. Krahl, A. Munack, Y. Ruschel, O. Schröder, B. Emmert, G. Westphal, M. Müller, E. Hallier, et T. Brüning. 2007. "Strong mutagenic effects of diesel engine emissions using vegetable oil as fuel." *Arch Toxicol* 81 (8):599-603. doi: 10.1007/s00204-007-0196-3.
- Caamano-Isorna, F., A. Figueiras, I. Sastre, A. Montes-Martínez, M. Taracido, et M. Pêiro-Lamas. 2011. "Respiratory and mental health effects of wildfires: An ecological study in Galician municipalities (north-west Spain)." *Environmental Health: A Global Access Science Source* 10 (1). doi: 10.1186/1476-069X-10-48.
- Cadelis, G., R. Tourres, et J. Molinie. 2014. "Short-term effects of the particulate pollutants contained in Saharan dust on the visits of children to the emergency department due to asthmatic conditions in Guadeloupe (French Archipelago of the Caribbean)." *PLoS One* 9 (3):e91136. doi: 10.1371/journal.pone.0091136.
- Cai, Y., T. Schikowski, M. Adam, A. Buschka, A. E. Carsin, B. Jacquemin, A. Marcon, M. Sanchez, A. Vierkotter, Z. Al-Kanaani, R. Beelen, M. Birk, B. Brunekreef, M. Cirach, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, K. de Hoogh, A. de Nazelle, R. E. Ducret-Stich, V. Valeria Ferretti, B. Forsberg, M. W. Gerbase, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, M. J. Nieuwenhuijsen, M. S. Ragettli, A. Ranzi, T. Rochat, C. Schindler, D. Sugiri, S. Temam, M. Y. Tsai, R. Varraso, F. Kauffmann, U. Kramer, J. Sunyer, N. Kunzli, N. Probst-Hensch, et A. L. Hansell. 2014. "Cross-sectional associations between air pollution and chronic bronchitis: an ESCAPE meta-analysis across five cohorts." *Thorax* 69 (11):1005-14. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204352.

- Cakmak, S., R. E. Dales, T. Gultekin, C. Vidal, M. Farnendaz, M. Rubio, et P. Oyola. 2009. "Components of particulate air pollution and emergency department visits in Chile." *Archives of Environmental and Occupational Health* 64 (3):148-155. doi: 10.1080/19338240903240228.
- Cakmak, S., R. Dales, L. M. Kauri, M. Mahmud, K. Van Ryswyk, J. Vanos, L. Liu, P. Kumarathanan, E. Thomson, R. Vincent, et S. Weichenthal. 2014. "Metal composition of fine particulate air pollution and acute changes in cardiorespiratory physiology." *Environ Pollut* 189:208-14. doi: 10.1016/j.envpol.2014.03.004.
- Campen, M., S. Robertson, A. Lund, J. Lucero, et J. McDonald. 2014. "Engine exhaust particulate and gas phase contributions to vascular toxicity." *Inhal Toxicol* 26 (6):353-60. doi: 10.3109/08958378.2014.897776.
- Cassee, F. R., M. E. Heroux, M. E. Gerlofs-Nijland, et F. J. Kelly. 2013. "Particulate matter beyond mass: recent health evidence on the role of fractions, chemical constituents and sources of emission." *Inhal Toxicol* 25 (14):802-12. doi: 10.3109/08958378.2013.850127.
- Cesaroni, G., F. Forastiere, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, U. de Faire, R. Erbel, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, R. Hampel, M. Heier, F. Hennig, A. Hilding, B. Hoffmann, D. Houthuijs, K. H. Jockel, M. Korek, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, E. Migliore, C. G. Ostenson, K. Overvad, N. L. Pedersen, J. P. J., J. Penell, G. Pershagen, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, V. Salomaa, W. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, G. Weinmayr, K. Wolf, K. de Hoogh, G. Hoek, B. Brunekreef, et A. Peters. 2014. "Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project." *Bmj* 348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
- Chan, C. C., et H. C. Ng. 2011. "A case-crossover analysis of Asian dust storms and mortality in the downwind areas using 14-year data in Taipei." *Science of the Total Environment* 410-411:47-52. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.09.031.
- Chen, C., et B. Zhao. 2011. "Review of relationship between indoor and outdoor particles: I/O ratio, infiltration factor and penetration factor." *Atmospheric Environment* 45 (2):275-288. doi: 10.1016/j.atmosenv.2010.09.048.
- Chen, R., Y. Li, Y. Ma, G. Pan, G. Zeng, X. Xu, B. Chen, et H. Kan. 2011. "Coarse particles and mortality in three Chinese cities: the China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES)." *Sci Total Environ* 409 (23):4934-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.08.058.
- Chen, R., L. Qiao, H. Li, Y. Zhao, Y. Zhang, W. Xu, C. Wang, H. Wang, Z. Zhao, X. Xu, H. Hu, et H. Kan. 2015. "Fine Particulate Matter Constituents, Nitric Oxide Synthase DNA Methylation and Exhaled Nitric Oxide." *Environ Sci Technol* 49 (19):11859-65. doi: 10.1021/acs.est.5b02527.
- Chen, X., Y. Sun, Q. Zhao, X. Song, W. Huang, Y. Han, J. Shang, T. Zhu, A. Wu, et S. Luan. 2016. "Design and characterization of human exposure to generated sulfate and soot particles in a pilot chamber study." *J Air Waste Manag Assoc* 66 (4):366-76. doi: 10.1080/10962247.2015.1136712.
- Cheng, M. H., H. F. Chiu, et C. Y. Yang. 2015. "Coarse Particulate Air Pollution Associated with Increased Risk of Hospital Admissions for Respiratory Diseases in a Tropical City, Kaohsiung, Taiwan." *Int J Environ Res Public Health* 12 (10):13053-13068. doi: 10.3390/ijerph121013053.
- Chung, M., D. D. Wang, A. M. Rizzo, D. Gachette, M. Delnord, R. Parambi, C. M. Kang, et D. Brugge. 2015. "Association of PNC, BC, and PM2.5 measured at a central monitoring site with blood pressure in a predominantly near highway population." *Int J Environ Res Public Health* 12 (3):2765-80. doi: 10.3390/ijerph120302765.
- Chung, Y., F. Dominici, Y. Wang, B. A. Coull, et M. L. Bell. 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. doi: 10.1289/ehp.1307549.
- CIRC. 2006. "Preamble to the IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans " : Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) - Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
- CIRC. 2016. "IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 109: outdoor air pollution." : Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC), Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
- Clark, N. A., P. A. Demers, C. J. Karr, M. Koehoorn, C. Lencar, L. Tamburic, et M. Brauer. 2010. "Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma." *Environ Health Perspect* 118 (2):284-90. doi: 10.1289/ehp.0900916.
- Commission d'enquête du Sénat. 2015. "Rapport sur le coût économique et financier de la pollution de l'air " : Sénat.
- Costa, L. G., T. B. Cole, J. Coburn, Y. C. Chang, K. Dao, et P. Roque. 2014. "Neurotoxicants are in the air: convergence of human, animal, and in vitro studies on the effects of air pollution on the brain." *Biomed Res Int* 2014:736385. doi: 10.1155/2014/736385.
- Cowell, Whitney J., David C. Bellinger, Brent A. Coull, Chris Gennings, Robert O. Wright, et Rosalind J. Wright. 2015. "Associations between Prenatal Exposure to Black Carbon and Memory Domains in Urban Children: Modification by Sex and Prenatal Stress." *PLoS One* 10 (11):e0142492. doi: 10.1371/journal.pone.0142492.
- Crobeddu, B., L. Aragao-Santiago, L. C. Bui, S. Boland, et A. Baeza Squiban. 2017. "Oxidative potential of particulate matter 2.5 as predictive indicator of cellular stress." *Environ Pollut* 230:125-133. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.051.
- Crouse, D. L., S. Philip, A. van Donkelaar, R. V. Martin, B. Jessiman, P. A. Peters, S. Weichenthal, J. R. Brook, B. Hubbell, et R. T. Burnett. 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. doi: 10.1038/srep18916.
- Cui, Y., X. Xie, F. Jia, J. He, Z. Li, M. Fu, H. Hao, Y. Liu, J. Z. Liu, P. J. Cowan, H. Zhu, Q. Sun, et Z. Liu. 2015. "Ambient fine particulate matter induces apoptosis of endothelial progenitor cells through reactive oxygen species formation." *Cell Physiol Biochem* 35 (1):353-63. doi: 10.1159/000369701.
- Dadvand, P., X. Basagaña, F. Figueras, E. Amoly, A. Tobias, A. De Nazelle, X. Querol, J. Sunyer, et M. J. Nieuwenhuijsen. 2011. "Saharan dust episodes and pregnancy." *Journal of Environmental Monitoring* 13 (11):3222-3228. doi: 10.1039/c1em10579e.
- Dadvand, P., B. Ostro, F. Amato, F. Figueras, M. C. Minguillon, D. Martinez, X. Basagana, X. Querol, et M. Nieuwenhuijsen. 2014. "Particulate air pollution and preeclampsia: a source-based analysis." *Occup Environ Med* 71 (8):570-7. doi: 10.1136/oemed-2013-101693.
- Dai, L., M. A. Bind, P. Koutrakis, B. A. Coull, D. Sparrow, P. S. Vokonas, et J. D. Schwartz. 2016a. "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. doi: 10.1038/jes.2015.83.
- Dai, L., P. Koutrakis, B. A. Coull, D. Sparrow, P. S. Vokonas, et J. D. Schwartz. 2016. "Use of the Adaptive LASSO Method to Identify PM2.5 Components Associated with Blood Pressure in Elderly Men: The Veterans Affairs Normative Aging Study." *Environ Health Perspect* 124 (1):120-5. doi: 10.1289/ehp.1409021.
- de Hartog, J. J., T. Lanki, K. L. Timonen, G. Hoek, N. A. H. Janssen, A. Ibaldo-Mulli, A. Peters, J. Heinrich, T. H. Tarkiainen, R. van Grieken, J. H. van Wijnen, B. Brunekreef, et J. Pekkanen. 2009. "Associations between PM2.5 and heart rate variability are modified by particle composition and Beta-Blocker use in patients with coronary heart disease." *Environ Health Perspect* 117 (1):105-111. doi: 10.1289/ehp.11062.

- De Prins, S., E. Dons, M. Van Poppel, L. Int Panis, E. Van de Mierop, V. Nelen, B. Cox, T. S. Nawrot, C. Teughels, G. Schoeters, et G. Koppen. 2014. "Airway oxidative stress and inflammation markers in exhaled breath from children are linked with exposure to black carbon." *Environ Int* 73:440-6. doi: 10.1016/j.envint.2014.06.017.
- Delfino, R. J., D. L. Gillen, T. Tjoa, N. Staimer, A. Polidori, M. Arhami, C. Sioutas, et J. Longhurst. 2011. "Electrocardiographic ST-segment depression and exposure to traffic-related aerosols in elderly subjects with coronary artery disease." *Environ Health Perspect* 119 (2):196-202. doi: 10.1289/ehp.1002372.
- Delfino, R. J., N. Staimer, T. Tjoa, M. Arhami, A. Polidori, D. L. Gillen, S. C. George, M. M. Shafer, J. J. Schauer, et C. Sioutas. 2010a. "Associations of primary and secondary organic aerosols with airway and systemic inflammation in an elderly panel cohort." *Epidemiology* 21 (6):892-902. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181f20e6c.
- Delfino, R. J., N. Staimer, T. Tjoa, D. L. Gillen, A. Polidori, M. Arhami, M. T. Kleinman, N. D. Vaziri, J. Longhurst, et C. Sioutas. 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):1232-1238. doi: 10.1289/journala.ehp.0800194.
- Delfino, R. J., N. Staimer, T. Tjoa, D. L. Gillen, J. J. Schauer, et M. M. Shafer. 2013. "Airway inflammation and oxidative potential of air pollutant particles in a pediatric asthma panel." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23 (5):466-73. doi: 10.1038/jes.2013.25.
- Delfino, R. J., T. Tjoa, D. L. Gillen, N. Staimer, A. Polidori, M. Arhami, L. Jamner, C. Sioutas, et J. Longhurst. 2010. "Traffic-related air pollution and blood pressure in elderly subjects with coronary artery disease." *Epidemiology* 21 (3):396-404. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181d5e19b.
- Devlin, R. B., A. J. Ghio, H. Kehrl, G. Sanders, et W. Cascio. 2003. "Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart rate variability." *European Respiratory Journal, Supplement* 21 (40):76S-80S.
- Devlin, R. B., C. B. Smith, M. T. Schmitt, A. G. Rappold, A. Hinderliter, D. Graff, et M. S. Carraway. 2014. "Controlled exposure of humans with metabolic syndrome to concentrated ultrafine ambient particulate matter causes cardiovascular effects." *Toxicol Sci* 140 (1):61-72. doi: 10.1093/toxsci/kfu063.
- Diaz, E. A., Y. Chung, D. P. Lamoureux, V. Papapostolou, J. Lawrence, M. S. Long, V. Mazza, H. Buonfiglio, R. Sato, P. Koutrakis, et J. J. Godleski. 2013. "Effects of fresh and aged traffic-related particles on breathing pattern, cellular responses, and oxidative stress." *Air Quality, Atmosphere and Health* 6 (2):431-444. doi: 10.1007/s11869-012-0179-2.
- Dimakopoulou, K., E. Samoli, R. Beelen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. Xun, G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, P. Jousilahti, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, P. Nafstad, P. E. Schwarze, J. Penell, L. Fratiglioni, N. Andersson, N. Pedersen, M. Korek, U. De Faire, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, M. Y. Tsai, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, A. Marcon, U. Kramer, T. A. Kuhlbusch, M. Vossoughi, T. Key, K. de Hoogh, R. Hampel, A. Peters, J. Heinrich, G. Weinmayr, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, B. Jacquemin, M. Stempfelet, A. Vilier, F. Ricceri, C. Sacerdote, X. Pedeli, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, et K. Katsouyanni. 2014. "Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project." *Am J Respir Crit Care Med* 189 (6):684-96. doi: 10.1164/rccm.201310-1777OC.
- Dominici, F., Y. Wang, A. W. Correia, M. Ezzati, C. A. Pope, 3rd, et D. W. Dockery. 2015. "Chemical Composition of Fine Particulate Matter and Life Expectancy: In 95 US Counties Between 2002 and 2007." *Epidemiology* 26 (4):556-64. doi: 10.1097/EDE.0000000000000297.



- Duffin, R., N. L. Mills, et K. Donaldson. 2007. "Nanoparticles - A thoracic toxicology perspective." *Yonsei Med J* 48 (4):561-572. doi: 10.3349/ymj.2007.48.4.561.
- Ebisu, K., K. Belanger, et M. L. Bell. 2014. "The Association between Airborne PM2.5 Chemical Constituents and Birth Weight-Implication of Buffer Exposure Assignment." *Environ Res Lett* 9 (8). doi: 10.1088/1748-9326/9/8/084007.
- Eeftens, M., G. Hoek, O. Gruzieva, A. Molter, R. Agius, R. Beelen, B. Brunekreef, A. Custovic, J. Cyrys, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, K. de Hoogh, A. Jedynska, M. Keuken, C. Klumper, I. Kooter, U. Kramer, M. Korek, G. H. Koppelman, T. A. Kuhlbusch, A. Simpson, H. A. Smit, M. Y. Tsai, M. Wang, K. Wolf, G. Pershagen, et U. Gehring. 2014. "Elemental composition of particulate matter and the association with lung function." *Epidemiology* 25 (5):648-57. doi: 10.1097/EDE.000000000000136.
- EFSA. 2010. "Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making." *EFSA Journal* 8 (6):1637. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1637.
- Elvidge, T., I. P. Matthews, C. Gregory, et B. Hoogendoorn. 2013. "Feasibility of using biomarkers in blood serum as markers of effect following exposure of the lungs to particulate matter air pollution." *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 31 (1):1-44. doi: 10.1080/10590501.2013.763575.
- Flanders, W. D., M. Klein, L. A. Darrow, M. J. Strickland, S. E. Sarnat, J. A. Sarnat, L. A. Waller, A. Winquist, et P. E. Tolbert. 2011. "A method for detection of residual confounding in time-series and other observational studies." *Epidemiology* 22 (1):59-67. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181fdcabe.
- Frampton, M. W. 2001. "Systemic and cardiovascular effects of airway injury and inflammation: ultrafine particle exposure in humans." *Environ Health Perspect* 109 Suppl 4 (SUPPL. 4):529-32. doi: 10.1289/ehp.01109s4529.
- Frampton, M. W., M. J. Utell, W. Zareba, G. Oberdörster, C. Cox, L. S. Huang, P. E. Morrow, F. E. Lee, D. Chalupa, L. M. Frasier, D. M. Speers, et J. Stewart. 2004. "Effects of exposure to ultrafine carbon particles in healthy subjects and subjects with asthma." *Res Rep Health Eff Inst* (126):1-47; discussion 49-4763.
- Franck, U., S. Odeh, A. Wiedensohler, B. Wehner, et O. Herbarth. 2011. "The effect of particle size on cardiovascular disorders - The smaller the worse." *Science of the Total Environment* 409 (20):4217-4221. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.05.049.
- Fuertes, E., E. MacIntyre, R. Agius, R. Beelen, B. Brunekreef, S. Bucci, G. Cesaroni, M. Cirach, J. Cyrys, F. Forastiere, U. Gehring, O. Gruzieva, B. Hoffmann, A. Jedynska, M. Keuken, C. Klumper, I. Kooter, M. Korek, U. Kramer, A. Molter, M. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, D. Porta, D. S. Postma, A. Simpson, H. A. Smit, D. Sugiri, J. Sunyer, M. Wang, et J. Heinrich. 2014. "Associations between particulate matter elements and early-life pneumonia in seven birth cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Int J Hyg Environ Health* 217 (8):819-29. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.05.004.
- Fuks, K. B., G. Weinmayr, M. Foraster, J. Dratva, R. Hampel, D. Houthuijs, B. Oftedal, A. Oudin, S. Panasevich, J. Penell, J. N. Sommar, M. Sorensen, P. Tiittanen, K. Wolf, W. W. Xun, I. Aguilera, X. Basagana, R. Beelen, M. L. Bots, B. Brunekreef, H. B. Bueno-de-Mesquita, B. Caracciolo, M. Cirach, U. de Faire, A. de Nazelle, M. Eeftens, R. Elosua, R. Erbel, B. Forsberg, L. Fratiglioni, J. M. Gaspoz, A. Hilding, A. Jula, M. Korek, U. Kramer, N. Kunzli, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, J. Marrugat, M. J. Nieuwenhuijsen, C. G. Ostenson, N. L. Pedersen, G. Pershagen, H. C. Phuleria, N. M. Probst-Hensch, O. Raaschou-Nielsen, E. Schaffner, T. Schikowski, C. Schindler, P. E. Schwarze, A. J. Sogaard, D. Sugiri, W. J. Swart, M. Y. Tsai, A. W. Turunen, P. Vineis, A. Peters, et B. Hoffmann. 2014. "Arterial blood pressure and long-term exposure to traffic-related air pollution: an analysis in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Environ Health Perspect* 122 (9):896-905. doi: 10.1289/ehp.1307725.

- Fuzzi, S., U. Baltensperger, K. Carslaw, S. Decesari, H. Denier Van Der Gon, M. C. Facchini, D. Fowler, I. Koren, B. Langford, U. Lohmann, E. Nemitz, S. Pandis, I. Riipinen, Y. Rudich, M. Schaap, J. G. Slowik, D. V. Spracklen, E. Vignati, M. Wild, M. Williams, et S. Gilardoni. 2015. "Particulate matter, air quality and climate: Lessons learned and future needs." *Atmospheric Chemistry and Physics* 15 (14):8217-8299. doi: 10.5194/acp-15-8217-2015.
- Gass, K., S. Balachandran, H. H. Chang, A. G. Russell, et M. J. Strickland. 2015. "Ensemble-based source apportionment of fine particulate matter and emergency department visits for pediatric asthma." *Am J Epidemiol* 181 (7):504-12. doi: 10.1093/aje/kwu305.
- Gehring, U., R. Beelen, M. Eeftens, G. Hoek, K. de Hoogh, J. C. de Jongste, M. Keuken, G. H. Koppelman, K. Meliefste, M. Oldenwening, D. S. Postma, L. van Rossem, M. Wang, H. A. Smit, et B. Brunekreef. 2015. "Particulate matter composition and respiratory health: the PIAMA Birth Cohort study." *Epidemiology* 26 (3):300-9. doi: 10.1097/EDE.0000000000000264.
- Gehring, U., O. Gruzieva, R. M. Agius, R. Beelen, A. Custovic, J. Cyrys, M. Eeftens, C. Flexeder, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, J. C. de Jongste, M. Kerkhof, C. Klumper, M. Korek, A. Molter, E. S. Schultz, A. Simpson, D. Sugiri, M. Svartengren, A. von Berg, A. H. Wijga, G. Pershagen, et B. Brunekreef. 2013. "Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 121 (11-12):1357-64. doi: 10.1289/ehp.1306770.
- Gent, J. F., P. Koutrakis, K. Belanger, E. Triche, T. R. Holford, M. B. Bracken, et B. P. Leaderer. 2009. "Symptoms and medication use in children with asthma and traffic-related sources of fine particle pollution." *Environ Health Perspect* 117 (7):1168-1174. doi: 10.1289/ehp.0800335.
- Gerlofs-Nijland, M. E., J. A. M. A. Dormans, H. J. T. Bloemen, D. L. A. C. Leseman, A. John, F. Boere, F. J. Kelly, I. S. Mudway, A. A. Jimenez, K. Donaldson, C. Guastadisegni, N. A. H. Janssen, B. Brunekreef, T. Sandström, L. Van Bree, et F. R. Cassee. 2007. "Toxicity of coarse and fine particulate matter from sites with contrasting traffic profiles." *Inhal Toxicol* 19 (13):1055-1069. doi: 10.1080/08958370701626261.
- Ghio, A. J., C. Kim, et R. B. Devlin. 2000. "Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers." *Am J Respir Crit Care Med* 162 (3 Pt 1):981-8. doi: 10.1164/ajrccm.162.3.9911115.
- Godleski, J. J., A. C. Rohr, B. A. Coull, C. M. Kang, E. A. Diaz, et P. Koutrakis. 2011. "Toxicological evaluation of realistic emission source aerosols (TERESA): Summary and conclusions." *Inhal Toxicol* 23 (SUPPL. 2):95-103. doi: 10.3109/08958378.2011.604687.
- Goodman, M., K. Squibb, E. Youngstrom, L. G. Anthony, L. Kenworthy, P. H. Lipkin, D. R. Mattison, et J. S. Lakind. 2010. "Using systematic reviews and meta-analyses to support regulatory decision making for neurotoxicants: lessons learned from a case study of PCBs." *Environ Health Perspect* 118 (6):727-34. doi: 10.1289/ehp.0901835.
- Gottipolu, R. R., E. R. Landa, M. C. Schladweiler, J. K. McGee, A. D. Ledbetter, J. H. Richards, G. J. Wallenborn, et U. P. Kodavanti. 2008. "Cardiopulmonary responses of intratracheally instilled tire particles and constituent metal components." *Inhal Toxicol* 20 (5):473-484. doi: 10.1080/08958370701858427.
- Graff, D. W., W. E. Cascio, A. Rappold, H. Zhou, Y. C. T. Huang, et R. B. Devlin. 2009. "Exposure to concentrated coarse air pollution particles causes mild cardiopulmonary effects in healthy young adults." *Environ Health Perspect* 117 (7):1089-1094. doi: 10.1289/ehp0900558.
- Grahame, T. J., R. Klemm, et R. B. Schlesinger. 2014. "Public health and components of particulate matter: the changing assessment of black carbon." *J Air Waste Manag Assoc* 64 (6):620-60. doi: 10.1080/10962247.2014.912692.



- Groenwold, R. H., O. H. Klungel, D. G. Altman, Y. van der Graaf, A. W. Hoes, et K. G. Moons. 2013. "Adjustment for continuous confounders: an example of how to prevent residual confounding." *Cmaj* 185 (5):401-6. doi: 10.1503/cmaj.120592.
- Gruzieva, O., U. Gehring, R. Aalberse, R. Agius, R. Beelen, H. Behrendt, T. Bellander, M. Birk, J. C. de Jongste, E. Fuertes, J. Heinrich, G. Hoek, C. Klumper, G. Koppelman, M. Korek, U. Kramer, S. Lindley, A. Molter, A. Simpson, M. Standl, M. van Hage, A. von Berg, A. Wijga, B. Brunekreef, et G. Pershagen. 2014. "Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts." *J Allergy Clin Immunol* 133 (3):767-76 e7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.048.
- Guxens, M., A. Ghassabian, T. Gong, R. Garcia-Esteban, D. Porta, L. Giorgis-Allemand, C. Almqvist, A. Aranbarri, R. Beelen, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. de Nazelle, M. Estarlich, F. Forastiere, J. Forn, U. Gehring, J. Ibarluzea, V. W. Jaddoe, M. Korek, P. Lichtenstein, M. J. Nieuwenhuijsen, M. Rebagliato, R. Slama, H. Tiemeier, F. C. Verhulst, H. E. Volk, G. Pershagen, B. Brunekreef, et J. Sunyer. 2016. "Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 124 (1):133-40. doi: 10.1289/ehp.1408483.
- Habre, R., E. Moshier, W. Castro, A. Nath, A. Grunin, A. Rohr, J. Godbold, N. Schachter, M. Kattan, B. Coull, et P. Koutrakis. 2014. "The effects of PM<sub>2.5</sub> and its components from indoor and outdoor sources on cough and wheeze symptoms in asthmatic children." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24 (4):380-7. doi: 10.1038/jes.2014.21.
- Halatek, T., M. Stepnik, J. Stetkiewicz, A. Krajnow, B. Kur, W. Szymczak, K. Rydzynski, E. Dybing, et F. R. Cassee. 2011. "The inflammatory response in lungs of rats exposed on the airborne particles collected during different seasons in four European cities." *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 46 (13):1469-81. doi: 10.1080/10978526.2011.609064.
- Halonen, J. I., M. Blangiardo, M. B. Toledano, D. Fecht, J. Gulliver, R. Ghosh, H. R. Anderson, S. D. Beevers, D. Dajnak, F. J. Kelly, P. Wilkinson, et C. Tonne. 2016. "Is long-term exposure to traffic pollution associated with mortality? A small-area study in London." *Environ Pollut* 208 (Pt A):25-32. doi: 10.1016/j.envpol.2015.06.036.
- Hampel, R., A. Peters, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Cyrus, U. de Faire, K. de Hoogh, K. Fuks, B. Hoffmann, A. Huls, M. Imboden, A. Jedynska, I. Kooter, W. Koenig, N. Kunzli, K. Leander, P. Magnusson, S. Mannisto, J. Penell, G. Pershagen, H. Phuleria, N. Probst-Hensch, N. Pundt, E. Schaffner, T. Schikowski, D. Sugiri, P. Tiittanen, M. Y. Tsai, M. Wang, K. Wolf, T. Lanki, et Escape Transphorm study groups. 2015. "Long-term effects of elemental composition of particulate matter on inflammatory blood markers in European cohorts." *Environ Int* 82:76-84. doi: 10.1016/j.envint.2015.05.008.
- Hanninen, O., I. Rumrich, et A. Asikainen. 2017. "Challenges in estimating health effects of indoor exposures to outdoor particles: Considerations for regional differences." *Sci Total Environ* 589:130-135. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.02.228.
- Hansell, A., R. E. Ghosh, M. Blangiardo, C. Perkins, D. Vienneau, K. Goffe, D. Briggs, et J. Gulliver. 2016. "Historic air pollution exposure and long-term mortality risks in England and Wales: prospective longitudinal cohort study." *Thorax* 71 (4):330-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207111.
- Happo, M. S., R. O. Salonen, A. I. Hlinen, P. I. Jalava, A. S. Pennanen, J. A. M. A. Dormans, M. E. Gerlofs-Nijland, F. R. Cassee, V. M. Kosma, M. Sillanpää, R. Hillamo, et M. R. Hirvonen. 2010. "Inflammation and tissue damage in mouse lung by single and repeated dosing of urban air coarse and fine particles collected from six European cities." *Inhal Toxicol* 22 (5):402-416. doi: 10.3109/08958370903527908.
- Harder, V., P. S. Gilmour, B. Lentner, E. Karg, S. Takenaka, A. Ziesenis, A. Stampfl, U. P. Kodavanti, J. Heyder, et H. Schulz. 2005. "Cardiovascular responses in unrestrained WKY rats to inhaled ultrafine carbon particles." *Inhal Toxicol* 17 (1):29-42. doi: 10.1080/08958370590885681.

- HEI Review Panel on Ultrafine Particles. 2013. "Understanding the Health Effects of Ambient Ultrafine Particles. HEI Perspectives 3. ." Boston, MA, USA: Health Effects Institute (HEI).
- Henderson, S. B., M. Brauer, Y. C. MacNab, et S. M. Kennedy. 2011. "Three measures of forest fire smoke exposure and their associations with respiratory and cardiovascular health outcomes in a population-based cohort." *Environ Health Perspect* 119 (9):1266-1271. doi: 10.1289/ehp.1002288.
- Hennig, F., K. Fuks, S. Moebus, G. Weinmayr, M. Memmesheimer, H. Jakobs, M. Brocker-Preuss, D. Fuhrer-Sakel, S. Mohlenkamp, R. Erbel, K. H. Jockel, B. Hoffmann, et Group Heinz Nixdorf Recall Study Investigative. 2014. "Association between source-specific particulate matter air pollution and hs-CRP: local traffic and industrial emissions." *Environ Health Perspect* 122 (7):703-10. doi: 10.1289/ehp.1307081.
- Higgins, J. P. T., et S. Green. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration*.
- Hildebrandt, K., R. Rückerl, W. Koenig, A. Schneider, M. Pitz, J. Heinrich, V. Marder, M. Frampton, G. Oberdörster, H. E. Wichmann, et A. Peters. 2009. "Short-term effects of air pollution: A panel study of blood markers in patients with chronic pulmonary disease." *Part Fibre Toxicol* 6. doi: 10.1186/1743-8977-6-25.
- Hoek, G., H. Boogaard, A. Knol, J. De Hartog, P. Slottje, J. G. Ayres, P. Borm, B. Brunekreef, K. Donaldson, F. Forastiere, S. Holgate, W. G. Kreyling, B. Nemery, J. Pekkanen, V. Stone, H. E. Wichmann, et J. Van Der Sluijs. 2010. "Concentration response functions for ultrafine particles and all-cause mortality and hospital admissions: Results of a European expert panel elicitation." *Environmental Science and Technology* 44 (1):476-482. doi: 10.1021/es9021393.
- Hoek, G., R. M. Krishnan, R. Beelen, A. Peters, B. Ostro, B. Brunekreef, et J. D. Kaufman. 2013. "Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review." *Environ Health* 12 (1):43. doi: 10.1186/1476-069x-12-43.
- Holstius, D. M., C. E. Reid, B. M. Jesdale, et R. Morello-Frosch. 2012. "Birth weight following pregnancy during the 2003 southern California wildfires." *Environ Health Perspect* 120 (9):1340-1345. doi: 10.1289/ehp.1104515.
- Hope, Bruce K. , et Jacquelyn R. Clarkson. 2014. "A Strategy for Using Weight-of-Evidence Methods in Ecological Risk Assessments." *Human and Ecological Risk Assessment* 20 (2):290-315. doi: 10.1080/10807039.2013.781849.
- Hopke, P. K., C. Kane, M. J. Utell, D. C. Chalupa, P. Kumar, F. Ling, B. Gardner, et D. Q. Rich. 2015. "Triggering of myocardial infarction by increased ambient fine particle concentration: Effect modification by source direction." *Environ Res* 142:374-9. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.037.
- Huang, S. K., Q. Zhang, Z. Qiu, et K. F. Chung. 2015. "Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases." *J Thorac Dis* 7 (1):23-33. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.13.
- Huang, Y. C., A. J. Ghio, J. Stonehuerner, J. McGee, J. D. Carter, S. C. Grambow, et R. B. Devlin. 2003. "The role of soluble components in ambient fine particles-induced changes in human lungs and blood." *Inhal Toxicol* 15 (4):327-42. doi: 10.1080/08958370304460.
- Iskandar, A., Z. J. Andersen, K. Bønnelykke, T. Ellermann, K. K. Andersen, et H. Bisgaard. 2012. "Coarse and fine particles but not ultrafine particles in urban air trigger hospital admission for asthma in children." *Thorax* 67 (3):252-257. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200324.
- Ito, K., W. F. Christensen, D. J. Eatough, R. C. Henry, E. Kim, F. Laden, R. Lall, T. V. Larson, L. Neas, P. K. Hopke, et G. D. Thurston. 2006. "PM source apportionment and health effects: 2. An investigation of intermethod variability in associations between source-apportioned fine particle mass and daily mortality in Washington, DC." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 16 (4):300-10. doi: 10.1038/sj.jea.7500464.

- Ito, K., R. Mathes, Z. Ross, A. Nádas, G. Thurston, et T. Matte. 2011. "Fine particulate matter constituents associated with cardiovascular hospitalizations and mortality in New York City." *Environ Health Perspect* 119 (4):467-473. doi: 10.1289/ehp.1002667.
- Jacobson Lda, S., S. Hacon Sde, H. A. Castro, E. Ignotti, P. Artaxo, et A. C. Ponce de Leon. 2012. "Association between fine particulate matter and the peak expiratory flow of schoolchildren in the Brazilian subequatorial Amazon: a panel study." *Environ Res* 117:27-35. doi: 10.1016/j.envres.2012.05.006.
- Jacquemin, B., T. Lanki, T. Yli-Tuomi, M. Vallius, G. Hoek, J. Heinrich, K. Timonen, et J. Pekkanen. 2009. "Source category-specific PM<sub>2.5</sub> and urinary levels of Clara cell protein CC16. the ULTRA study." *Inhal Toxicol* 21 (13):1068-1076. doi: 10.3109/08958370902725292.
- Jacquemin, B., V. Siroux, M. Sanchez, A. E. Carsin, T. Schikowski, M. Adam, V. Bellisario, A. Buschka, R. Bono, B. Brunekreef, Y. Cai, M. Cirach, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, R. de Marco, A. de Nazelle, R. E. Ducret-Stich, V. V. Ferretti, M. W. Gerbase, R. Hardy, J. Heinrich, C. Janson, D. Jarvis, Z. Al Kanaani, D. Keidel, D. Kuh, N. Le Moual, M. J. Nieuwenhuijsen, A. Marcon, L. Modig, I. Pin, T. Rochat, C. Schindler, D. Sugiri, M. Stempfelet, S. Temam, M. Y. Tsai, R. Varraso, D. Vienneau, A. Vierkötter, A. L. Hansell, U. Kramer, N. M. Probst-Hensch, J. Sunyer, N. Kunzli, et F. Kauffmann. 2015. "Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE)." *Environ Health Perspect* 123 (6):613-21. doi: 10.1289/ehp.1408206.
- Jalava, P. I., M. Tapanainen, K. Kuusalo, A. Markkanen, P. Hakulinen, M. S. Happonen, A. S. Pennanen, M. Ihalainen, P. Yli-Pirilä, U. Makkonen, K. Teinilä, J. Mäki-Paakkanen, R. O. Salonen, J. Jokiniemi, et M. R. Hirvonen. 2010. "Toxicological effects of emission particles from fossil- and biodiesel-fueled diesel engine with and without DOC/POC catalytic converter." *Inhal Toxicol* 22 (SUPPL. 2):48-58. doi: 10.3109/08958378.2010.519009.
- Janes, H., F. Dominici, et S. L. Zeger. 2007. "Trends in air pollution and mortality: an approach to the assessment of unmeasured confounding." *Epidemiology* 18 (4):416-23. doi: 10.1097/EDE.0b013e31806462e9.
- Janes, H., L. Sheppard, et T. Lumley. 2005. "Case-crossover analyses of air pollution exposure data: referent selection strategies and their implications for bias." *Epidemiology* 16 (6):717-26. doi: 10.1097/01.ede.0000181315.18836.9d.
- Janssen, N. A., P. Fischer, M. Marra, C. Ameling, et F. R. Cassee. 2013. "Short-term effects of PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5-10</sub> on daily mortality in The Netherlands." *Sci Total Environ* 463-464:20-6. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.05.062.
- Janssen, N.A.H., M.E. Gerlofs-Nijland, T. Lanki, R. O Salonen, F. R. Cassee, G. Hoek, P. Fischer, B. Brunekreef, et M. Krzyzanowski. 2012. "Health effects of black carbon." Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- Jiménez, E., C. Linares, D. Martínez, et J. Díaz. 2010. "Role of Saharan dust in the relationship between particulate matter and short-term daily mortality among the elderly in Madrid (Spain)." *Science of the Total Environment* 408 (23):5729-5736. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.08.049.
- Jones, R. R., C. Hogrefe, E. F. Fitzgerald, S. A. Hwang, H. Ozkaynak, V. C. Garcia, et S. Lin. 2015. "Respiratory hospitalizations in association with fine PM and its components in New York State." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):559-69. doi: 10.1080/10962247.2014.1001500.
- Karanasiou, A., N. Moreno, T. Moreno, M. Viana, F. de Leeuw, et X. Querol. 2012. "Health effects from Sahara dust episodes in Europe: Literature review and research gaps." *Environ Int* 47:107-114. doi: 10.1016/j.envint.2012.06.012.
- Karr, C. J., P. A. Demers, M. W. Koehoorn, C. C. Lencar, L. Tamburic, et M. Brauer. 2009. "Influence of ambient air pollutant sources on clinical encounters for infant bronchiolitis." *Am J Respir Crit Care Med* 180 (10):995-1001. doi: 10.1164/rccm.200901-0117OC.

- Katsouyanni, K., G. Touloumi, E. Samoli, A. Gryparis, A. Le Tertre, Y. Monopoli, G. Rossi, D. Zmirou, F. Ballester, A. Boumghar, H. R. Anderson, B. Wojtyniak, A. Paldy, R. Braunstein, J. Pekkanen, C. Schindler, et J. Schwartz. 2001. "Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project." *Epidemiology* 12 (5):521-31. doi: 10.1097/00001648-200109000-00011.
- Kaufman, Joel D., Sara D. Adar, R. Graham Barr, Matthew Budoff, Gregory L. Burke, Cynthia L. Curl, Martha L. Daviglius, Ana V. Diez Roux, Amanda J. Gasset, David R. Jacobs, Richard Kronmal, Timothy V. Larson, Ana Navas-Acien, Casey Olives, Paul D. Sampson, Lianne Sheppard, David S. Siscovick, James H. Stein, Adam A. Szpiro, et Karol E. Watson. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00378-0.
- Keebaugh, Andrew J., Constantinos Sioutas, Payam Pakbin, James J. Schauer, Loyda B. Mendez, et Michael T. Kleinman. 2015. "Is atherosclerotic disease associated with organic components of ambient fine particles?" *Science of the Total Environment* 533:69-75. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.048.
- Kelly, F. 2013. "The influence of size, source and chemical composition on the health effects of particulate matter." *BULLETIN ÉPIDÉMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE N/A* (1-2):9-11.
- Kelly, F. J., et J. C. Fussell. 2012. "Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter." *Atmospheric Environment* 60:504-526. doi: 10.1016/j.atmosenv.2012.06.039.
- Kelly, F. J., et J. C. Fussell. 2015. "Linking ambient particulate matter pollution effects with oxidative biology and immune responses." *Ann N Y Acad Sci* 1340:84-94. doi: 10.1111/nyas.12720.
- Kim, B. G., P. H. Lee, S. H. Lee, Y. E. Kim, M. Y. Shin, Y. Kang, S. H. Bae, M. J. Kim, T. Rhim, C. S. Park, et A. S. Jang. 2016. "Long-Term Effects of Diesel Exhaust Particles on Airway Inflammation and Remodeling in a Mouse Model." *Allergy Asthma Immunol Res* 8 (3):246-56. doi: 10.4168/aaair.2016.8.3.246.
- Kim, J. J., K. Huen, S. Adams, S. Smorodinsky, A. Hoats, B. Malig, M. Lipsett, et B. Ostro. 2008. "Residential traffic and children's respiratory health." *Environ Health Perspect* 116 (9):1274-1279. doi: 10.1289/ehp.10735.
- Kim, K. H., E. Kabir, et S. Kabir. 2015. "A review on the human health impact of airborne particulate matter." *Environ Int* 74:136-43. doi: 10.1016/j.envint.2014.10.005.
- Kim, K. H., Z. H. Shon, P. T. Maulida, et S. K. Song. 2014. "Long-term monitoring of airborne nickel (Ni) pollution in association with some potential source processes in the urban environment." *Chemosphere* 111:312-9. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.03.138.
- Kim, S. Y., S. J. Dutton, L. Sheppard, M. P. Hannigan, S. L. Miller, J. B. Milford, J. L. Peel, et S. Vedal. 2015. "The short-term association of selected components of fine particulate matter and mortality in the Denver Aerosol Sources and Health (DASH) study." *Environ Health* 14:49. doi: 10.1186/s12940-015-0037-4.
- Kim, S. Y., J. L. Peel, M. P. Hannigan, S. J. Dutton, L. Sheppard, M. L. Clark, et S. Vedal. 2012. "The temporal lag structure of short-term associations of fine particulate matter chemical constituents and cardiovascular and respiratory hospitalizations." *Environ Health Perspect* 120 (8):1094-1099. doi: 10.1289/ehp.1104721.
- Kim, S. Y., L. Sheppard, J. D. Kaufman, S. Bergen, A. A. Szpiro, T. V. Larson, S. D. Adar, A. V. Diez Roux, J. F. Polak, et S. Vedal. 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. doi: 10.1093/aje/kwu186.



- Kim, Y. H., B. Wyrzykowska-Ceradini, A. Touati, Q. T. Krantz, J. A. Dye, W. P. Linak, B. Gullett, et M. I. Gilmour. 2015. "Characterization of Size-Fractionated Airborne Particles Inside an Electronic Waste Recycling Facility and Acute Toxicity Testing in Mice." *Environ Sci Technol* 49 (19):11543-50. doi: 10.1021/acs.est.5b03263.
- Kioumourtzoglou, M. A., E. Austin, P. Koutrakis, F. Dominici, J. Schwartz, et A. Zanobetti. 2015. "PM2.5 and survival among older adults: effect modification by particulate composition." *Epidemiology* 26 (3):321-7. doi: 10.1097/ede.0000000000000269.
- Kioumourtzoglou, M. A., B. A. Coull, F. Dominici, P. Koutrakis, J. Schwartz, et H. Suh. 2014. "The impact of source contribution uncertainty on the effects of source-specific PM2.5 on hospital admissions: a case study in Boston, MA." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 24 (4):365-71. doi: 10.1038/jes.2014.7.
- Kioumourtzoglou, M. A., A. Zanobetti, J. D. Schwartz, B. A. Coull, F. Dominici, et H. H. Suh. 2013. "The effect of primary organic particles on emergency hospital admissions among the elderly in 3 US cities." *Environ Health* 12 (1):68. doi: 10.1186/1476-069X-12-68.
- Knol, A. B., J. J. de Hartog, H. Boogaard, P. Slottje, J. P. van der Sluijs, E. Lebret, F. R. Cassee, J. A. Wardekker, J. G. Ayres, P. J. Borm, B. Brunekreef, K. Donaldson, F. Forastiere, S. T. Holgate, W. G. Kreyling, B. Nemery, J. Pekkanen, V. Stone, H. E. Wichmann, et G. Hoek. 2009. "Expert elicitation on ultrafine particles: Likelihood of health effects and causal pathways." *Part Fibre Toxicol* 6. doi: 10.1186/1743-8977-6-19.
- Krall, J. R., G. B. Anderson, F. Dominici, M. L. Bell, et R. D. Peng. 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. doi: 10.1289/ehp.1206185.
- Kreyling, W. G., S. Hirn, et C. Schleh. 2010. "Nanoparticles in the lung." *Nature Biotechnology* 28 (12):1275-1276. doi: 10.1038/nbt.1735.
- Kung, Jason, Francesco Chiappelli, Olivia O. Cajulis, Raisa Avezova, George Kossan, Laura Chew, et Carl A. Maida. 2010. "From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance." *The open dentistry journal* 4:84-91. doi: 10.2174/1874210601004020084.
- Lall, R., K. Ito, et G. D. Thurston. 2011. "Distributed lag analyses of daily hospital admissions and source-apportioned fine particle air pollution." *Environ Health Perspect* 119 (4):455-60. doi: 10.1289/ehp.1002638.
- Langlois, P. H., J. D. Brender, L. Suarez, F. B. Zhan, J. H. Mistry, A. Scheuerle, et K. Moody. 2009. "Maternal residential proximity to waste sites and industrial facilities and conotruncal heart defects in offspring." *Paediatr Perinat Epidemiol* 23 (4):321-331. doi: 10.1111/j.1365-3016.2009.01045.x.
- Langrish, J. P., X. Li, S. Wang, M. M. Lee, G. D. Barnes, M. R. Miller, F. R. Cassee, N. A. Boon, K. Donaldson, J. Li, L. Li, N. L. Mills, D. E. Newby, et L. Jiang. 2012. "Reducing personal exposure to particulate air pollution improves cardiovascular health in patients with coronary heart disease." *Environ Health Perspect* 120 (3):367-72. doi: 10.1289/ehp.1103898.
- Langrish, J. P., N. L. Mills, J. K. K. Chan, D. L. A. C. Leseman, R. J. Aitken, P. H. B. Fokkens, F. R. Cassee, J. Li, K. Donaldson, D. E. Newby, et L. Jiang. 2009. "Beneficial cardiovascular effects of reducing exposure to particulate air pollution with a simple facemask." *Part Fibre Toxicol* 6. doi: 10.1186/1743-8977-6-8.
- Lanki, T., R. Hampel, P. Tiittanen, S. Andrich, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Dratva, U. De Faire, K. B. Fuks, B. Hoffmann, M. Imboden, P. Jousilahti, W. Koenig, A. A. Mahabadi, N. Kunzli, N. L. Pedersen, J. Penell, G. Pershagen, N. M. Probst-Hensch, E. Schaffner, C. Schindler, D. Sugiri, W. J. Swart, M. Y. Tsai, A. W. Turunen, G. Weinmayr, K. Wolf, T. Yli-Tuomi, et A. Peters. 2015. "Air Pollution from Road Traffic and Systemic Inflammation in Adults: A

- Cross-Sectional Analysis in the European ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 123 (8):785-91. doi: 10.1289/ehp.1408224.
- Lanki, T., J. Pekkanen, P. Aalto, R. Elosua, N. Berglind, D. D'Ippoliti, M. Kulmala, F. Nyberg, A. Peters, S. Picciotto, V. Salomaa, J. Sunyer, P. Tiittanen, S. Von Klot, et F. Forastiere. 2006. "Associations of traffic related air pollutants with hospitalisation for first acute myocardial infarction: The HEAPSS study." *Occup Environ Med* 63 (12):844-851. doi: 10.1136/oem.2005.023911.
- Lanzinger, S., A. Schneider, S. Breitner, M. Stafoggia, I. Erzen, M. Dostal, A. Pastorkova, S. Bastian, J. Cyrys, A. Zscheppang, T. Kolodnitska, A. Peters, et Ufireg study group. 2016. "Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study." *Environ Int* 88:44-52. doi: 10.1016/j.envint.2015.12.006.
- Laumbach, R. J., H. M. Kipen, S. Ko, K. Kelly-McNeil, C. Cepeda, A. Pettit, P. Ohman-Strickland, L. Zhang, J. Zhang, J. Gong, M. Veleparambil, et A. J. Gow. 2014. "A controlled trial of acute effects of human exposure to traffic particles on pulmonary oxidative stress and heart rate variability." *Part Fibre Toxicol* 11:45. doi: 10.1186/s12989-014-0045-5.
- Leitte, A. M., U. Schlink, O. Herbarth, A. Wiedensohler, X. C. Pan, M. Hu, M. Richter, B. Wehner, T. Tuch, Z. Wu, M. Yang, L. Liu, S. Breitner, J. Cyrys, A. Peters, H. E. Wichmann, et U. Franck. 2011. "Size-segregated particle number concentrations and respiratory emergency room visits in Beijing, China." *Environ Health Perspect* 119 (4):508-513. doi: 10.1289/ehp.1002203.
- Leitte, A. M., U. Schlink, O. Herbarth, A. Wiedensohler, X. C. Pan, M. Hu, B. Wehner, S. Breitner, A. Peters, H. E. Wichmann, et U. Franck. 2012. "Associations between size-segregated particle number concentrations and respiratory mortality in Beijing, China." *Int J Environ Health Res* 22 (2):119-133. doi: 10.1080/09603123.2011.605878.
- Lepeule, J., F. Laden, D. Dockery, et J. Schwartz. 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):965-970. doi: 10.1289/ehp.1104660.
- Li, N., et N. Buglak. 2015. "Convergence of air pollutant-induced redox-sensitive signals in the dendritic cells contributes to asthma pathogenesis." *Toxicol Lett* 237 (1):55-60. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.05.017.
- Li, P., J. Xin, Y. Wang, G. Li, X. Pan, S. Wang, M. Cheng, T. Wen, G. Wang, et Z. Liu. 2015. "Association between particulate matter and its chemical constituents of urban air pollution and daily mortality or morbidity in Beijing City." *Environ Sci Pollut Res Int* 22 (1):358-68. doi: 10.1007/s11356-014-3301-1.
- Li, R., D. Mittelstein, W. Kam, P. Pakbin, Y. Du, Y. Tintut, M. Navab, C. Sioutas, et T. Hsiai. 2013. "Atmospheric ultrafine particles promote vascular calcification via the NF-kappaB signaling pathway." *Am J Physiol Cell Physiol* 304 (4):C362-9. doi: 10.1152/ajpcell.00322.2012.
- Lin, H., J. Tao, Y. Du, T. Liu, Z. Qian, L. Tian, Q. Di, S. Rutherford, L. Guo, W. Zeng, J. Xiao, X. Li, Z. He, Y. Xu, et W. Ma. 2016. "Particle size and chemical constituents of ambient particulate pollution associated with cardiovascular mortality in Guangzhou, China." *Environ Pollut* 208 (Pt B):758-66. doi: 10.1016/j.envpol.2015.10.056.
- Lin, H., J. Tao, Y. Du, T. Liu, Z. Qian, L. Tian, Q. Di, W. Zeng, J. Xiao, L. Guo, X. Li, Y. Xu, et W. Ma. 2015. "Differentiating the effects of characteristics of PM pollution on mortality from ischemic and hemorrhagic strokes." *Int J Hyg Environ Health* 219 (2):204-11. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.11.002.
- Lipfert, F. W. 2017. "A critical review of the ESCAPE project for estimating long-term health effects of air pollution." *Environ Int* 99:87-96. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.028.
- Lippmann, M. 2014a. "Toxicological and epidemiological studies of cardiovascular effects of ambient air fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and its chemical components: coherence and



- public health implications." *Crit Rev Toxicol* 44 (4):299-347. doi: 10.3109/10408444.2013.861796.
- Lippmann, M. 2014b. "Toxicological and epidemiological studies on effects of airborne fibers: coherence and public [corrected] health implications." *Crit Rev Toxicol* 44 (8):643-95. doi: 10.3109/10408444.2014.928266.
- Lippmann, M., et L. C. Chen. 2009. "Health effects of concentrated ambient air particulate matter (CAPs) and its components " *Crit Rev Toxicol* 39 (10):865-913. doi: 10.3109/10408440903300080.
- Lippmann, M., L. C. Chen, T. Gordon, K. Ito, et G. D. Thurston. 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.
- Lippmann, M., L. C. Chen, T. Gordon, K. Ito, et G. D. Thurston. 2013 NPACT 2. "National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. NPACT 2 study." : Health Effects Institute; Rapport N°: 1041-5505 (Print); 1041-5505 Contract No.: 177.
- Lippmann, M., L. C. Chen, T. Gordon, K. Ito, et G. D. Thurston. 2013 NPACT 3. "National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. NPACT 3 study." ; Rapport N°: 1041-5505 (Print); 1041-5505 Contract No.: 177.
- Lippmann, M., L. C. Chen, T. Gordon, K. Ito, et G. D. Thurston. 2013 NPACT 4. "National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: integrated epidemiologic and toxicologic studies of the health effects of particulate matter components. NPACT 4 study." ; Rapport N°: 1041-5505 (Print); 1041-5505 Contract No.: 177. 5-13.
- Lippmann, M., K. Ito, J. S. Hwang, P. Maciejczyk, et L. C. Chen. 2006. "Cardiovascular effects of nickel in ambient air." *Environ Health Perspect* 114 (11):1662-1669. doi: 10.1289/ehp.9150.
- Liu, L., S. Breitner, A. Schneider, J. Cyrus, I. Bruske, U. Franck, U. Schlink, A. Marian Leitte, O. Herbarth, A. Wiedensohler, B. Wehner, X. Pan, H. E. Wichmann, et A. Peters. 2013. "Size-fractionated particulate air pollution and cardiovascular emergency room visits in Beijing, China." *Environ Res* 121:52-63. doi: 10.1016/j.envres.2012.10.009.
- Liu, S., et K. Zhang. 2015. "Fine particulate matter components and mortality in Greater Houston: Did the risk reduce from 2000 to 2011?" *Sci Total Environ* 538:162-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.08.037.
- López-Villarrubia, E., C. Iñiguez, N. Peral, M. D. García, et F. Ballester. 2012. "Characterizing mortality effects of particulate matter size fractions in the two capital cities of the Canary Islands." *Environ Res* 112:129-138. doi: 10.1016/j.envres.2011.10.005.
- Lucking, A. J., M. Lundbäck, S. L. Barath, N. L. Mills, M. K. Sidhu, J. P. Langrish, N. A. Boon, J. Pourazar, J. J. Badimon, M. E. Gerlofs-Nijland, F. R. Cassee, C. Boman, K. Donaldson, T. Sandstrom, D. E. Newby, et A. Blomberg. 2011. "Particle traps prevent adverse vascular and prothrombotic effects of diesel engine exhaust inhalation in men." *Circulation* 123 (16):1721-1728. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.987263.
- Lund, A. K., T. L. Knuckles, C. Obot Akata, R. Shohet, J. D. McDonald, A. Gigliotti, J. C. Seagrave, et M. J. Campen. 2007. "Gasoline exhaust emissions induce vascular remodeling pathways involved in atherosclerosis." *Toxicological Sciences* 95 (2):485-494. doi: 10.1093/toxsci/kfl145.
- Ma, M., S. Li, H. Jin, Y. Zhang, J. Xu, D. Chen, C. Kuimin, Z. Yuan, et C. Xiao. 2015. "Characteristics and oxidative stress on rats and traffic policemen of ambient fine particulate matter from Shenyang." *Sci Total Environ* 526:110-5. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.04.075.

- MacIntyre, E. A., U. Gehring, A. Molter, E. Fuertes, C. Klumper, U. Kramer, U. Quass, B. Hoffmann, M. Gascon, B. Brunekreef, G. H. Koppelman, R. Beelen, G. Hoek, M. Birk, J. C. de Jongste, H. A. Smit, J. Cyrus, O. Gruzjeva, M. Korek, A. Bergstrom, R. M. Agius, F. de Vocht, A. Simpson, D. Porta, F. Forastiere, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. Esplugues, A. Fernandez-Somoano, A. Lerxundi, J. Sunyer, M. Cirach, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, et J. Heinrich. 2014. "Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 122 (1):107-13. doi: 10.1289/ehp.1306755.
- MacIntyre, E. A., C. J. Karr, M. Koehoorn, P. A. Demers, L. Tamburic, C. Lencar, et M. Brauer. 2011. "Residential air pollution and otitis media during the first two years of life." *Epidemiology* 22 (1):81-9. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181fdb60f.
- Malig, B. J., S. Green, R. Basu, et R. Broadwin. 2013. "Coarse particles and respiratory emergency department visits in California." *Am J Epidemiol* 178 (1):58-69. doi: 10.1093/aje/kws451.
- Malig, B. J., et B. D. Ostro. 2009. "Coarse particles and mortality: Evidence from a multi-city study in California." *Occup Environ Med* 66 (12):832-839. doi: 10.1136/oem.2008.045393.
- Mallone, S., M. Stafoggia, A. Faustini, G. Paolo Gobbi, A. Marconi, et F. Forastiere. 2011. "Saharan dust and associations between particulate matter and daily mortality in Rome, Italy." *Environ Health Perspect* 119 (10):1409-1414. doi: 10.1289/ehp.1003026.
- Mann, J. K., J. R. Balmes, T. A. Bruckner, K. M. Mortimer, H. G. Margolis, B. Pratt, S. Katharine Hammond, F. W. Lurmann, et I. B. Tager. 2010. "Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California." *Environ Health Perspect* 118 (10):1497-1502. doi: 10.1289/ehp.0901292.
- Mar, T. F., K. Ito, J. Q. Koenig, T. V. Larson, D. J. Eatough, R. C. Henry, E. Kim, F. Laden, R. Lall, L. Neas, M. Stölzel, P. Paatero, P. K. Hopke, et G. D. Thurston. 2006. "PM source apportionment and health effects. 3. Investigation of inter-method variations in associations between estimated source contributions of PM<sub>2.5</sub> and daily mortality in Phoenix, AZ." *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 16 (4):311-320. doi: 10.1038/sj.jea.7500465.
- Martin, P., C. Bladier, B. Meek, O. Bruyere, E. Feinblatt, M. Touvier, L. Watier, et D. Makowski. 2018. "Weight of Evidence for Hazard Identification: A Critical Review of the Literature." *Environ Health Perspect* 126 (7):076001. doi: 10.1289/ehp3067.
- Martinelli, N., O. Olivieri, et D. Girelli. 2013. "Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review." *Eur J Intern Med* 24 (4):295-302. doi: 10.1016/j.ejim.2013.04.001.
- Mauderly, J. L., E. G. Barrett, K. C. Day, A. P. Gigliotti, J. D. McDonald, K. S. Harrod, A. K. Lund, M. D. Reed, J. C. Seagrave, M. J. Campen, et S. K. Seilkop. 2014b. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: II. Comparison of responses to diesel and gasoline engine exhausts, hardwood smoke and simulated downwind coal emissions." *Inhal Toxicol* 26 (11):651-67. doi: 10.3109/08958378.2014.925523.
- Mauderly, J. L., et S. K. Seilkop. 2014c. "The National Environmental Respiratory Center (NERC) experiment in multi-pollutant air quality health research: III. Components of diesel and gasoline engine exhausts, hardwood smoke and simulated downwind coal emissions driving non-cancer biological responses in rodents." *Inhal Toxicol* 26 (11):668-90. doi: 10.3109/08958378.2014.920440.
- Maynard, R. L. 2015. "The effects on health of ambient particles: time for an agonizing reappraisal?" *Cell Biol Toxicol* 31 (3):131-47. doi: 10.1007/s10565-015-9296-7.
- McClellan, R. O., T. W. Hesterberg, et J. C. Wall. 2012. "Evaluation of carcinogenic hazard of diesel engine exhaust needs to consider revolutionary changes in diesel technology." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 63 (2):225-258. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.04.005.

- McDonald, J. D., Bemis J.C., Hallberg L.M., et Conklin D.J. 2015. "Advanced Collaborative Emissions Study (ACES): Lifetime Cancer and Non-Cancer Assessment in Rats Exposed to New-Technology Diesel Exhaust." : Health Effects Institute.
- McGee, M. A., A. S. Kamal, J. K. McGee, C. E. Wood, J. A. Dye, Q. T. Krantz, M. S. Landis, M. I. Gilmour, et S. H. Gavett. 2015. "Differential effects of particulate matter upwind and downwind of an urban freeway in an allergic mouse model." *Environ Sci Technol* 49 (6):3930-9. doi: 10.1021/es506048k.
- Meister, K., C. Johansson, et B. Forsberg. 2012. "Estimated short-term effects of coarse particles on daily mortality in Stockholm, Sweden." *Environ Health Perspect* 120 (3):431-436. doi: 10.1289/ehp.1103995.
- Michikawa, T., K. Ueda, A. Takeuchi, K. Tamura, M. Kinoshita, T. Ichinose, et H. Nitta. 2015. "Coarse particulate matter and emergency ambulance dispatches in Fukuoka, Japan: a time-stratified case-crossover study." *Environ Health Prev Med* 20 (2):130-6. doi: 10.1007/s12199-014-0439-x.
- Middleton, N., P. Yiallourous, S. Kleanthous, O. Kolokotroni, J. Schwartz, D. W. Dockery, P. Demokritou, et P. Koutrakis. 2008. "A 10-year time-series analysis of respiratory and cardiovascular morbidity in Nicosia, Cyprus: The effect of short-term changes in air pollution and dust storms." *Environmental Health: A Global Access Science Source* 7. doi: 10.1186/1476-069X-7-39.
- Miller, M. R., S. G. McLean, R. Duffin, A. O. Lawal, J. A. Araujo, C. A. Shaw, N. L. Mills, K. Donaldson, D. E. Newby, et P. W. Hadoke. 2013. "Diesel exhaust particulate increases the size and complexity of lesions in atherosclerotic mice." *Part Fibre Toxicol* 10:61. doi: 10.1186/1743-8977-10-61.
- Mills, N. L., M. R. Miller, A. J. Lucking, J. Beveridge, L. Flint, A. J. F. Boere, P. H. Fokkens, N. A. Boon, T. Sandstrom, A. Blomberg, R. Duffin, K. Donaldson, P. W. F. Hadoke, F. R. Cassee, et D. E. Newby. 2011. "Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation." *Eur Heart J* 32 (21):2660-2671. doi: 10.1093/eurheartj/ehr195.
- Mills, N. L., S. D. Robinson, P. H. B. Fokkens, D. L. A. C. Leseman, M. R. Miller, D. Anderson, E. J. Freney, M. R. Heal, R. J. Donovan, A. Blomberg, T. Sandström, W. MacNee, N. A. Boon, K. Donaldson, D. E. Newby, et F. R. Cassee. 2008. "Exposure to concentrated ambient particles does not affect vascular function in patients with coronary heart disease." *Environmental Health Perspectives* 116 (6):709-715. doi: 10.1289/ehp.11016.
- Mills, N. L., H. Törnqvist, M. C. Gonzalez, E. Vink, S. D. Robinson, S. Söderberg, N. A. Boon, K. Donaldson, T. Sandström, A. Blomberg, et D. E. Newby. 2007. "Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease." *New England Journal of Medicine* 357 (11):1075-1082. doi: 10.1056/NEJMoa066314.
- Mills, N. L., H. Törnqvist, S. D. Robinson, M. Gonzalez, K. Darnley, W. MacNee, N. A. Boon, K. Donaldson, A. Blomberg, T. Sandstrom, et D. E. Newby. 2005. "Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis." *Circulation* 112 (25):3930-3936. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588962.
- Mirowsky, J. E., L. Jin, G. Thurston, D. Lighthall, T. Tyner, L. Horton, K. Galdanes, S. Chillrud, J. Ross, K. E. Pinkerton, L. C. Chen, M. Lippmann, et T. Gordon. 2015b. "In vitro and in vivo toxicity of urban and rural particulate matter from California." *Atmos Environ (1994)* 103:256-262. doi: 10.1016/j.atmosenv.2014.12.051.
- Mirowsky, J. E., R. E. Peltier, M. Lippmann, G. Thurston, L. C. Chen, L. Neas, D. Diaz-Sanchez, R. Laumbach, J. D. Carter, et T. Gordon. 2015. "Repeated measures of inflammation, blood pressure, and heart rate variability associated with traffic exposures in healthy adults." *Environ Health* 14:66. doi: 10.1186/s12940-015-0049-0.
- Mirowsky, J., C. Hickey, L. Horton, M. Blaustein, K. Galdanes, R. E. Peltier, S. Chillrud, L. C. Chen, J. Ross, A. Nadas, M. Lippmann, et T. Gordon. 2013. "The effect of particle size, location

- and season on the toxicity of urban and rural particulate matter." *Inhal Toxicol* 25 (13):747-57. doi: 10.3109/08958378.2013.846443.
- Mittleman, M. A. 2005. "Optimal referent selection strategies in case-crossover studies: a settled issue." *Epidemiology* 16 (6):715-6. doi: 10.1097/01.ede.0000183170.92955.25.
- Moller, P., P. H. Danielsen, D. G. Karottki, K. Jantzen, M. Roursgaard, H. Klingberg, D. M. Jensen, D. V. Christophersen, J. G. Hemmingsen, Y. Cao, et S. Loft. 2014. "Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles." *Mutat Res Rev Mutat Res* 762:133-66. doi: 10.1016/j.mrrev.2014.09.001.
- Molter, A., A. Simpson, D. Berdel, B. Brunekreef, A. Custovic, J. Cyrys, J. de Jongste, F. de Vocht, E. Fuertes, U. Gehring, O. Gruzieva, J. Heinrich, G. Hoek, B. Hoffmann, C. Klumper, M. Korek, T. A. Kuhlbusch, S. Lindley, D. Postma, C. Tischer, A. Wijga, G. Pershagen, et R. Agius. 2015. "A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project." *Eur Respir J* 45 (3):610-24. doi: 10.1183/09031936.00083614.
- Monge-Corella, S., J. Garcia-Perez, N. Aragonés, M. Pollán, B. Perez-Gomez, et G. Lopez-Abente. 2008. "Lung cancer mortality in towns near paper, pulp and board industries in Spain: a point source pollution study." *BMC Public Health* 8:288. doi: 10.1186/1471-2458-8-288.
- Morgan, G., V. Sheppard, B. Khalaj, A. Ayyar, D. Lincoln, B. Jalaludin, J. Beard, S. Corbett, et T. Lumley. 2010. "Effects of bushfire smoke on daily mortality and hospital admissions in Sydney, Australia." *Epidemiology* 21 (1):47-55. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c15d5a.
- Morishita, M., R. L. Bard, N. Kaciroti, C. A. Fitzner, T. Dvonch, J. R. Harkema, S. Rajagopalan, et R. D. Brook. 2015a. "Exploration of the composition and sources of urban fine particulate matter associated with same-day cardiovascular health effects in Dearborn, Michigan." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25 (2):145-52. doi: 10.1038/jes.2014.35.
- Morishita, M., R. L. Bard, L. Wang, R. Das, J. T. Dvonch, C. Spino, B. Mukherjee, Q. Sun, J. R. Harkema, S. Rajagopalan, et R. D. Brook. 2015b. "The characteristics of coarse particulate matter air pollution associated with alterations in blood pressure and heart rate during controlled exposures." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25 (2):153-9. doi: 10.1038/jes.2014.62.
- Mostofsky, E., J. Schwartz, B. A. Coull, P. Koutrakis, G. A. Wellenius, H. H. Suh, D. R. Gold, et M. A. Mittleman. 2012. "Modeling the association between particle constituents of air pollution and health outcomes." *Am J Epidemiol* 176 (4):317-26. doi: 10.1093/aje/kws018.
- Naeher, L. P., M. Brauer, M. Lipsett, J. T. Zelikoff, C. D. Simpson, J. Q. Koenig, et K. R. Smith. 2007. "Woodsmoke health effects: A review." *Inhal Toxicol* 19 (1):67-106. doi: 10.1080/08958370600985875.
- National Research Council Committee. 2009. "Improving Risk Analysis Approaches Used by the U. S. Epa." Dans *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Nel, A. 2005. "Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles." *Science* 308 (5723):804-6. doi: 10.1126/science.1108752.
- Nemmar, A., S. Al-Salam, S. Beegam, P. Yuvaraju, J. Yasin, et B. H. Ali. 2014. "Pancreatic effects of diesel exhaust particles in mice with type 1 diabetes mellitus." *Cell Physiol Biochem* 33 (2):413-22. doi: 10.1159/000356680.
- Newman, N. C., P. Ryan, G. Lemasters, L. Levin, D. Bernstein, G. K. Hershey, J. E. Lockey, M. Villareal, T. Reponen, S. Grinshpun, H. Sucharew, et K. N. Dietrich. 2013. "Traffic-related air pollution exposure in the first year of life and behavioral scores at 7 years of age." *Environ Health Perspect* 121 (6):731-6. doi: 10.1289/ehp.1205555.
- Niu, J., E. N. Liberda, S. Qu, X. Guo, X. Li, J. Zhang, J. Meng, B. Yan, N. Li, M. Zhong, K. Ito, R. Wildman, H. Liu, L. C. Chen, et Q. Qu. 2013. "The role of metal components in the



- cardiovascular effects of PM2.5." *PLoS One* 8 (12):e83782. doi: 10.1371/journal.pone.0083782.
- NTP. 2013. "Draft protocol for systematic review to evaluate the evidence for an association between bisphenol A (BPA) exposure and obesity." : National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, Office of Health Assessment and Translation (OHAT). 1-76.
- NTP OHAT. 2015a. "Handbook for Conducting a Literature-Based Health - Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration." : National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, Office of Health Assessment and Translation (OHAT). 1-98.
- NTP OHAT. 2015b. "OHAT Risk of Bias Rating Tool for Human and Animal Studies." : National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, Office of Health Assessment and Translation (OHAT). 1-37.
- O'Callaghan-Gordo, C., E. Fthenou, M. Pedersen, A. Espinosa, L. Chatzi, R. Beelen, G. Chalkiadaki, I. Decordier, G. Hoek, D. F. Merlo, M. Nieuwenhuijsen, T. Roumeliotaki, M. Vafeiadi, K. Vande Loock, J. Kleinjans, E. Stephanou, M. Kirsch-Volders, et M. Kogevinas. 2015. "Outdoor air pollution exposures and micronuclei frequencies in lymphocytes from pregnant women and newborns in Crete, Greece (Rhea cohort)." *Environ Res* 143 (Pt A):170-6. doi: 10.1016/j.envres.2015.10.011.
- Oakes, M., L. Baxter, et T. C. Long. 2014. "Evaluating the application of multipollutant exposure metrics in air pollution health studies." *Environ Int* 69:90-9. doi: 10.1016/j.envint.2014.03.030.
- Oakes, M., E. D. Ingall, B. Lai, M. M. Shafer, M. D. Hays, Z. G. Liu, A. G. Russell, et R. J. Weber. 2012. "Iron solubility related to particle sulfur content in source emission and ambient fine particles." *Environmental Science and Technology* 46 (12):6637-6644. doi: 10.1021/es300701c.
- OMS Europe. 2006. "Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide." : Organisation mondiale de la santé, Bureau régional pour l'Europe; Contract No.: ISBN 92 890 21 92 6. 1-484.
- OMS Europe. 2013. "Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project." : Organisation mondiale de la santé, Bonn Bureau régional de l'Europe. 1-309.
- Ostro, B., M. Lipsett, P. Reynolds, D. Goldberg, A. Hertz, C. Garcia, K. D. Henderson, et L. Bernstein. 2010. "Long-term exposure to constituents of fine particulate air pollution and mortality: Results from the California Teachers Study." *Environ Health Perspect* 118 (3):363-369. doi: 10.1289/ehp.0901181.
- Ostro, B., L. Roth, B. Malig, et M. Marty. 2009. "The effects of fine particle components on respiratory hospital admissions in children." *Environ Health Perspect* 117 (3):475-480. doi: 10.1289/ehp.11848.
- Ostro, B., A. Tobias, A. Karanasiou, E. Samoli, X. Querol, S. Rodopoulou, X. Basagana, K. Eleftheriadis, E. Diapouli, S. Vratolis, B. Jacquemin, K. Katsouyanni, J. Sunyer, F. Forastiere, M. Stafoggia, et Med-Particles Study Group. 2015. "The risks of acute exposure to black carbon in Southern Europe: results from the MED-PARTICLES project." *Occup Environ Med* 72 (2):123-9. doi: 10.1136/oemed-2014-102184.
- Ostro, B., A. Tobias, X. Querol, A. Alastuey, F. Amato, J. Pey, N. Pérez, et J. Sunyer. 2011. "The effects of particulate matter sources on daily mortality: A case-crossover study of Barcelona, Spain." *Environ Health Perspect* 119 (12):1781-1787.
- Pardo, M., M. M. Shafer, A. Rudich, J. J. Schauer, et Y. Rudich. 2015. "Single Exposure to near Roadway Particulate Matter Leads to Confined Inflammatory and Defense Responses: Possible Role of Metals." *Environ Sci Technol* 49 (14):8777-85. doi: 10.1021/acs.est.5b01449.

- Pasanen, K., E. Pukkala, A. W. Turunen, T. Patama, I. Jussila, S. Makkonen, R. O. Salonen, et P. K. Verkasalo. 2012. "Mortality among population with exposure to industrial air pollution containing nickel and other toxic metals." *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 54 (5):583-591. doi: 10.1097/JOM.0b013e3182492050.
- Pascal, M., P. de Crouy Chanel, V. Wagner, M. Corso, C. Tillier, M. Bentayeb, M. Blanchard, A. Cochet, L. Pascal, S. Host, S. Gorla, A. Le Tertre, E. Chatignoux, A. Ung, P. Beaudeau, et S. Medina. 2016. "The mortality impacts of fine particles in France." *Sci Total Environ* 571:416-25. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.06.213.
- Pedersen, M., U. Gehring, R. Beelen, M. Wang, L. Giorgis-Allemand, A. M. Andersen, X. Basagana, C. Bernard, M. Cirach, F. Forastiere, K. de Hoogh, R. Grazulevicviene, O. Gruzjeva, G. Hoek, A. Jedynska, C. Klumper, I. M. Kooter, U. Kramer, J. Kukkonen, D. Porta, D. S. Postma, O. Raaschou-Nielsen, L. van Rossem, J. Sunyer, M. Sorensen, M. Y. Tsai, T. G. Vrijkotte, M. Wilhelm, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas, et R. Slama. 2016. "Elemental Constituents of Particulate Matter and Newborn's Size in Eight European Cohorts." *Environ Health Perspect* 124 (1):141-50. doi: 10.1289/ehp.1409546.
- Pedersen, M., L. Giorgis-Allemand, C. Bernard, I. Aguilera, A. M. Andersen, F. Ballester, R. M. Beelen, L. Chatzi, M. Cirach, A. Danileviciute, A. Dedele, M. V. Eijsden, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, M. F. Fernandez, F. Forastiere, U. Gehring, R. Grazulevicviene, O. Gruzjeva, B. Heude, G. Hoek, K. de Hoogh, E. H. van den Hooven, S. E. Haberg, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Korek, U. Kramer, A. Lerchundi, J. Lepeule, P. Nafstad, W. Nystad, E. Patelarou, D. Porta, D. Postma, O. Raaschou-Nielsen, P. Rudnai, J. Sunyer, E. Stephanou, M. Sorensen, E. Thiering, D. Tuffnell, M. J. Varro, T. G. Vrijkotte, A. Wijga, M. Wilhelm, J. Wright, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas, et R. Slama. 2013. "Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE)." *Lancet Respir Med* 1 (9):695-704. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9.
- Peng, R. D., F. Dominici, et T. A. Louis. 2006. "Model choice in time series studies of air pollution and mortality." *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 169 (2):179-203. doi: 10.1111/j.1467-985X.2006.00410.x.
- Penttinen, P., M. Vallius, P. Tiittanen, J. Ruuskanen, et J. Pekkanen. 2006. "Source-specific fine particles in urban air and respiratory function among adult asthmatics." *Inhal Toxicol* 18 (3):191-198. doi: 10.1080/08958370500434230.
- Pereira, G., M. L. Bell, H. J. Lee, P. Koutrakis, et K. Belanger. 2014. "Sources of fine particulate matter and risk of preterm birth in Connecticut, 2000-2006: a longitudinal study." *Environ Health Perspect* 122 (10):1117-22. doi: 10.1289/ehp.1307741.
- Perez, L., F. Lurmann, J. Wilson, M. Pastor, S. J. Brandt, N. Künzli, et R. McConnell. 2012. "Near-roadway pollution and childhood asthma: Implications for developing "win-win" compact urban development and clean vehicle strategies." *Environ Health Perspect* 120 (11):1619-1626. doi: 10.1289/ehp.1104785.
- Perez, L., M. Medina-Ramón, N. Künzli, A. Alastuey, J. Pey, N. Pérez, R. Garcia, A. Tobias, X. Querol, et J. Sunyer. 2009. "Size fractionate particulate matter, vehicle traffic, and case-specific daily mortality in Barcelona, Spain." *Environmental Science and Technology* 43 (13):4707-4714. doi: 10.1021/es8031488.
- Perez, L., K. Wolf, F. Hennig, J. Penell, X. Basagana, M. Foraster, I. Aguilera, D. Agis, R. Beelen, B. Brunekreef, J. Cyrus, K. B. Fuks, M. Adam, D. Baldassarre, M. Cirach, R. Elosua, J. Dratva, R. Hampel, W. Koenig, J. Marrugat, U. de Faire, G. Pershagen, N. M. Probst-Hensch, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, W. Rathmann, M. Rivera, J. Seissler, C. Schindler, J. Thiery, B. Hoffmann, A. Peters, et N. Kunzli. 2015. "Air pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study." *Environ Health Perspect* 123 (6):597-605. doi: 10.1289/ehp.1307711.



- Peters, A., R. Rückerl, et J. Cyrus. 2011. "Lessons from air pollution epidemiology for studies of engineered nanomaterials." *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 53 (6 SUPPL.):S8-S13. doi: 10.1097/JOM.0b013e31821ad5c0.
- Plummer, L. E., C. M. Carosino, K. J. Bein, Y. Zhao, N. Willits, S. Smiley-Jewell, A. S. Wexler, et K. E. Pinkerton. 2015. "Pulmonary inflammatory effects of source-oriented particulate matter from California's San Joaquin Valley." *Atmos Environ (1994)* 119:174-181. doi: 10.1016/j.atmosenv.2015.08.043.
- Polymenakou, P. N., M. Mandalakis, E. G. Stephanou, et A. Tselepidis. 2008. "Particle size distribution of airborne microorganisms and pathogens during an intense African dust event in the eastern Mediterranean." *Environmental Health Perspectives* 116 (3):292-296. doi: 10.1289/ehp.10684.
- Pope, C. A., 3rd, et R. T. Burnett. 2007. "Confounding in air pollution epidemiology: the broader context." *Epidemiology* 18 (4):424-6. doi: 10.1097/EDE.0b013e318065c008.
- Pope, C. A., 3rd, D. L. Rodermund, et M. M. Gee. 2007. "Mortality effects of a copper smelter strike and reduced ambient sulfate particulate matter air pollution." *Environ Health Perspect* 115 (5):679-83. doi: 10.1289/ehp.9762.
- Poss, J., D. Lorenz, C. Werner, V. Pavlikova, C. Gensch, T. Speer, F. Alessandrini, V. Berezowski, M. Kuntz, M. Mempel, M. Endres, M. Bohm, et U. Laufs. 2013. "Diesel exhaust particles impair endothelial progenitor cells, compromise endothelial integrity, reduce neoangiogenesis, and increase atherogenesis in mice." *Cardiovasc Toxicol* 13 (3):290-300. doi: 10.1007/s12012-013-9208-0.
- Puett, R. C., J. E. Hart, H. Suh, M. Mittleman, et F. Laden. 2011. "Particulate matter exposures, mortality, and cardiovascular disease in the health professionals follow-up study." *Environ Health Perspect* 119 (8):1130-5. doi: 10.1289/ehp.1002921.
- Puett, R. C., J. E. Hart, J. D. Yanosky, C. Paciorek, J. Schwartz, H. Suh, F. E. Speizer, et F. Laden. 2009. "Chronic fine and coarse particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the Nurses' Health Study." *Environ Health Perspect* 117 (11):1697-1701. doi: 10.1289/ehp.0900572.
- Pun, V. C., L. Tian, I. T. Yu, M. A. Kioumourtoglou, et H. Qiu. 2015. "Differential distributed lag patterns of source-specific particulate matter on respiratory emergency hospitalizations." *Environ Sci Technol* 49 (6):3830-8. doi: 10.1021/es505030u.
- Pun, V. C., I. T. Yu, H. Qiu, K. F. Ho, Z. Sun, P. K. Louie, T. W. Wong, et L. Tian. 2014. "Short-term associations of cause-specific emergency hospitalizations and particulate matter chemical components in Hong Kong." *Am J Epidemiol* 179 (9):1086-95. doi: 10.1093/aje/kwu026.
- Qiao, L., J. Cai, H. Wang, W. Wang, M. Zhou, S. Lou, R. Chen, H. Dai, C. Chen, et H. Kan. 2014. "PM2.5 constituents and hospital emergency-room visits in Shanghai, China." *Environ Sci Technol* 48 (17):10406-14. doi: 10.1021/es501305k.
- Qiu, H., I. T. S. Yu, L. Tian, X. Wang, L. A. Tse, W. Tam, et T. W. Wong. 2012. "Effects of coarse particulate matter on emergency hospital admissions for respiratory diseases: A time-series analysis in Hong Kong." *Environ Health Perspect* 120 (4):572-576. doi: 10.1289/ehp.1104002.
- Quan, C., Q. Sun, M. Lippmann, et L. C. Chen. 2010. "Comparative effects of inhaled diesel exhaust and ambient fine particles on inflammation, atherosclerosis, and vascular dysfunction." *Inhal Toxicol* 22 (9):738-753. doi: 10.3109/08958371003728057.
- Raaschou-Nielsen, O., Z. J. Andersen, R. Beelen, E. Samoli, M. Stafoggia, G. Weinmayr, B. Hoffmann, P. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Brunekreef, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, J. Sommar, B. Forsberg, L. Modig, A. Oudin, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, T. J. Key, K. de Hoogh, H. Concin,

- G. Nagel, A. Vilier, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, A. Trichopoulou, C. Bamia, P. Vineis, et G. Hoek. 2013. "Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Lancet Oncol* 14 (9):813-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70279-1.
- Raaschou-Nielsen, O., R. Beelen, M. Wang, G. Hoek, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, M. Stafoggia, E. Samoli, G. Weinmayr, K. Dimakopoulou, M. Nieuwenhuijsen, W. W. Xun, P. Fischer, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjonneland, F. Ricceri, K. de Hoogh, T. Key, M. Eeftens, P. H. Peeters, H. B. Bueno-de-Mesquita, K. Meliefste, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, J. Penell, U. De Faire, M. Korek, N. Pedersen, C. G. Ostenson, G. Pershagen, L. Fratiglioni, H. Concin, G. Nagel, A. Jaensch, A. Ineichen, A. Naccarati, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, B. Brunekreef, R. S. Sokhi, K. Katsouyanni, et P. Vineis. 2016. "Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer." *Environ Int* 87:66-73. doi: 10.1016/j.envint.2015.11.007.
- Rappold, A. G., S. L. Stone, W. E. Cascio, L. M. Neas, V. J. Kilaru, M. S. Carraway, J. J. Szykman, A. Ising, W. E. Cleve, J. T. Meredith, H. Vaughan-Batten, L. Deyneka, et R. B. Devlin. 2011. "Peat bog wildfire smoke exposure in rural North Carolina is associated with cardiopulmonary emergency department visits assessed through syndromic surveillance." *Environ Health Perspect* 119 (10):1415-1420. doi: 10.1289/ehp.1003206.
- Reche, C., X. Querol, A. Alastuey, M. Viana, J. Pey, T. Moreno, S. Rodríguez, Y. González, R. Fernández-Camacho, A. M. S. De La Campa, J. De La Rosa, M. Dall'Osto, A. S. H. Prévôt, C. Hueglin, R. M. Harrison, et P. Quincey. 2011. "New considerations for PM, Black Carbon and particle number concentration for air quality monitoring across different European cities." *Atmospheric Chemistry and Physics* 11 (13):6207-6227. doi: 10.5194/acp-11-6207-2011.
- Reiss, R., E. L. Anderson, C. E. Cross, G. Hidy, D. Hoel, R. McClellan, et S. Moolgavkar. 2007. "Evidence of health impacts of sulfate- and nitrate-containing particles in ambient air." *Inhal Toxicol* 19 (5):419-449. doi: 10.1080/08958370601174941.
- Reyes, M., J. Diaz, A. Tobias, J. C. Montero, et C. Linares. 2014. "Impact of Saharan dust particles on hospital admissions in Madrid (Spain)." *Int J Environ Health Res* 24 (1):63-72. doi: 10.1080/09603123.2013.782604.
- Rich, D. Q., W. Zareba, W. Beckett, P. K. Hopke, D. Oakes, M. W. Frampton, J. Bisognano, D. Chalupa, J. Bausch, K. O'Shea, Y. Wang, et M. J. Utell. 2012. "Are ambient ultrafine, accumulation mode, and fine particles associated with adverse cardiac responses in patients undergoing cardiac rehabilitation?" *Environ Health Perspect* 120 (8):1162-1169. doi: 10.1289/ehp.1104262.
- Robertson, Sarah, Ashleigh L. Thomson, Rod Carter, Holly R. Stott, Catherine A. Shaw, Patrick W. F. Hadoke, David E. Newby, Mark R. Miller, et Gillian A. Gray. 2014. "Pulmonary diesel particulate increases susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of sensory TRPV1 and  $\beta$ 1 adrenoreceptors." *Part Fibre Toxicol* 11:12-12. doi: 10.1186/1743-8977-11-12.
- Rohr, A. C., et R. E. Wyzga. 2012. "Attributing health effects to individual particulate matter constituents." *Atmospheric Environment* 62:130-152. doi: 10.1016/j.atmosenv.2012.07.036.
- Rooney, A. A., A. L. Boyles, M. S. Wolfe, J. R. Bucher, et K. A. Thayer. 2014. "Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments." *Environ Health Perspect* 122 (7):711-8. doi: 10.1289/ehp.1307972.
- Rückerl, R., A. Schneider, S. Breitner, J. Cyrus, et A. Peters. 2011. "Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence." *Inhal Toxicol* 23 (10):555-592. doi: 10.3109/08958378.2011.593587.

- Sajani, S. Z., R. Miglio, P. Bonasoni, P. Cristofanelli, A. Marinoni, C. Sartini, C. A. Goldoni, G. De Girolamo, et P. Lauriola. 2011. "Saharan dust and daily mortality in Emilia-Romagna (Italy)." *Occup Environ Med* 68 (6):446-451. doi: 10.1136/oem.2010.058156.
- Samara, C., A. Kouras, K. Kaidoglou, E. N. Emmanouil-Nikoloussi, C. Simou, M. Bousnaki, et A. Kelessis. 2015. "Ultrastructural alterations in the mouse lung caused by real-life ambient PM10 at urban traffic sites." *Sci Total Environ* 532:327-36. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.05.139.
- Samet, J. M., S. L. Zeger, F. Dominici, F. Curriero, I. Coursac, D. W. Dockery, J. Schwartz, et A. Zanobetti. 2000. "The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States." Cambridge, MA: Health Effects Institute (HEI); Rapport N°: 94.
- Samoli, E., R. W. Atkinson, A. Analitis, G. W. Fuller, D. Beddows, D. C. Green, I. S. Mudway, R. M. Harrison, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016a. "Differential health effects of short-term exposure to source-specific particles in London, U.K." *Environ Int* 97:246-253. doi: 10.1016/j.envint.2016.09.017.
- Samoli, E., R. W. Atkinson, A. Analitis, G. W. Fuller, D. C. Green, I. Mudway, H. R. Anderson, et F. J. Kelly. 2016. "Associations of short-term exposure to traffic-related air pollution with cardiovascular and respiratory hospital admissions in London, UK." *Occup Environ Med* 73 (5):300-7. doi: 10.1136/oemed-2015-103136.
- Samoli, E., E. Kougea, P. Kassomenos, A. Analitis, et K. Katsouyanni. 2011. "Does the presence of desert dust modify the effect of PM10 on mortality in Athens, Greece?" *Science of the Total Environment* 409 (11):2049-2054. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.02.031.
- Samoli, E., M. Stafoggia, S. Rodopoulou, B. Ostro, C. Declercq, E. Alessandrini, J. Diaz, A. Karanasiou, A. G. Kelessis, A. Le Tertre, P. Pandolfi, G. Randi, C. Scarinzi, S. Zauli-Sajani, K. Katsouyanni, F. Forastiere, et Medparticles Study Group. 2013. "Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES project." *Environ Health Perspect* 121 (8):932-8. doi: 10.1289/ehp.1206124.
- Sancini, G., F. Farina, C. Battaglia, I. Cifola, E. Mangano, P. Mantecca, M. Camatini, et P. Palestini. 2014. "Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM2.5)." *PLoS One* 9 (10):e109685. doi: 10.1371/journal.pone.0109685.
- Sarnat, J. A., A. Marmur, M. Klein, E. Kim, A. G. Russell, S. E. Sarnat, J. A. Mulholland, P. K. Hopke, et P. E. Tolbert. 2008. "Fine particle sources and cardiorespiratory morbidity: an application of chemical mass balance and factor analytical source-apportionment methods." *Environ Health Perspect* 116 (4):459-66. doi: 10.1289/ehp.10873.
- Sarnat, S. E., A. Winquist, J. J. Schauer, J. R. Turner, et J. A. Sarnat. 2015. "Fine particulate matter components and emergency department visits for cardiovascular and respiratory diseases in the St. Louis, Missouri-Illinois, metropolitan area." *Environ Health Perspect* 123 (5):437-44. doi: 10.1289/ehp.1307776.
- SCENIHR. 2012. "Memorandum on the use of the scientific literature for human health risk assessment purposes – weighing of evidence and expression of uncertainty." : Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks.
- Schaumann, F., C. Fromke, D. Dijkstra, F. Alessandrini, H. Windt, E. Karg, M. Muller, C. Winkler, A. Braun, A. Koch, J. M. Hohlfeld, H. Behrendt, O. Schmid, W. Koch, H. Schulz, et N. Krug. 2014. "Effects of ultrafine particles on the allergic inflammation in the lung of asthmatics: results of a double-blinded randomized cross-over clinical pilot study." *Part Fibre Toxicol* 11:39. doi: 10.1186/s12989-014-0039-3.
- Schembari, A., M. J. Nieuwenhuijsen, J. Salvador, A. de Nazelle, M. Cirach, P. Dadvand, R. Beelen, G. Hoek, X. Basagana, et M. Vrijheid. 2014. "Traffic-related air pollution and congenital anomalies in Barcelona." *Environ Health Perspect* 122 (3):317-23. doi: 10.1289/ehp.1306802.

- Schikowski, T., M. Adam, A. Marcon, Y. Cai, A. Vierkotter, A. E. Carsin, B. Jacquemin, Z. Al Kanani, R. Beelen, M. Birk, P. O. Bridevaux, B. Brunekreef, P. Burney, M. Cirach, J. Cyrys, K. de Hoogh, R. de Marco, A. de Nazelle, C. Declercq, B. Forsberg, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, T. Kuhlbusch, E. Migliore, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, T. Rochat, C. Schindler, S. Villani, M. Y. Tsai, E. Zemp, A. Hansell, F. Kauffmann, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, U. Kramer, et N. Kunzli. 2014. "Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD." *Eur Respir J* 44 (3):614-26. doi: 10.1183/09031936.00132213.
- Schleier lli, J. J., L. A. Marshall, R. S. Davis, et R. K. Peterson. 2015. "A quantitative approach for integrating multiple lines of evidence for the evaluation of environmental health risks." *PeerJ* 3:e730. doi: 10.7717/peerj.730.
- Schlesinger, R. B., et F. Cassee. 2003. "Atmospheric secondary inorganic particulate matter: The toxicological perspective as a basis for health effects risk assessment." *Inhal Toxicol* 15 (3):197-235. doi: 10.1080/08958370304503.
- Schreuder, A. B., T. V. Larson, L. Sheppard, et C. S. Claiborn. 2006. "Ambient woodsmoke and associated respiratory emergency department visits in Spokane, Washington." *Int J Occup Environ Health* 12 (2):147-153. doi: 10.1179/oeht.2006.12.2.147.
- Schwartz, J., et B. A. Coull. 2003. "Control for confounding in the presence of measurement error in hierarchical models." *Biostatistics* 4 (4):539-53. doi: 10.1093/biostatistics/4.4.539.
- Seilkop, S. K., M. J. Campen, A. K. Lund, J. D. McDonald, et J. L. Mauderly. 2012. "Identification of chemical components of combustion emissions that affect pro-atherosclerotic vascular responses in mice." *Inhal Toxicol* 24 (5):270-87. doi: 10.3109/08958378.2012.667455.
- Sheppard, L., J. C. Slaughter, J. Schildcrout, J. S. Liu, et T. Lumley. 2005. "Exposure and measurement contributions to estimates of acute air pollution effects." *J Expo Anal Environ Epidemiol* 15 (4):366-376. doi: 10.1038/sj.jea.7500413.
- Siponen, T., T. Yli-Tuomi, M. Aurela, H. Dufva, R. Hillamo, M. R. Hirvonen, K. Huttunen, J. Pekkanen, A. Pennanen, I. Salonen, P. Tiittanen, R. O. Salonen, et T. Lanki. 2015. "Source-specific fine particulate air pollution and systemic inflammation in ischaemic heart disease patients." *Occup Environ Med* 72 (4):277-83. doi: 10.1136/oemed-2014-102240.
- Smith, K. R., M. Jerrett, H. R. Anderson, R. T. Burnett, V. Stone, R. Derwent, R. W. Atkinson, A. Cohen, S. B. Shonkoff, D. Krewski, C. A. Pope, 3rd, M. J. Thun, et G. Thurston. 2009. "Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: health implications of short-lived greenhouse pollutants." *Lancet* 374 (9707):2091-2103. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61716-5.
- Snow, S. J., A. De Vizcaya-Ruiz, A. Osornio-Vargas, R. F. Thomas, M. C. Schladweiler, J. McGee, et U. P. Kodavanti. 2014. "The effect of composition, size, and solubility on acute pulmonary injury in rats following exposure to Mexico city ambient particulate matter samples." *J Toxicol Environ Health A* 77 (19):1164-82. doi: 10.1080/15287394.2014.917445.
- Son, J. Y., J. T. Lee, K. H. Kim, K. Jung, et M. L. Bell. 2012. "Characterization of fine particulate matter and associations between particulate chemical constituents and mortality in Seoul, Korea." *Environ Health Perspect* 120 (6):872-878. doi: 10.1289/ehp.1104316.
- Stafoggia, M., G. Cesaroni, A. Peters, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, J. Cyrys, U. de Faire, K. de Hoogh, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, B. Gigante, A. S. Havulinna, F. Hennig, A. Hilding, G. Hoek, B. Hoffmann, D. Houthuijs, M. Korek, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, C. Meisinger, E. Migliore, K. Overvad, C. G. Ostenson, N. L. Pedersen, J. Pekkanen, J. Penell, G. Pershagen, N. Pundt, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, W. J. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, C. Weimar, G. Weinmayr, K. Wolf, B. Brunekreef, et F. Forastiere. 2014. "Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts



- within the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 122 (9):919-25. doi: 10.1289/ehp.1307301.
- Stanek, L. W., J. D. Sacks, S. J. Dutton, et J. J. B. Dubois. 2011. "Attributing health effects to apportioned components and sources of particulate matter: An evaluation of collective results." *Atmospheric Environment* 45 (32):5655-5663. doi: 10.1016/j.atmosenv.2011.07.023.
- Steenhof, M., N. A. Janssen, M. Strak, G. Hoek, I. Gosens, I. S. Mudway, F. J. Kelly, R. M. Harrison, R. H. Pieters, F. R. Cassee, et B. Brunekreef. 2014. "Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition, oxidative potential and gaseous pollutants - the RAPTES project." *Inhal Toxicol* 26 (3):141-65. doi: 10.3109/08958378.2013.861884.
- Steenenberg, P. A., L. Van Amelsvoort, M. Lovik, R. B. Hetland, T. Alberg, T. Halatek, H. J. T. Bloemen, K. Rydzynski, G. Swaen, P. Schwarze, E. Dybing, et F. R. Cassee. 2006. "Relation between sources of particulate air pollution and biological effect parameters in samples from four european cities: An exploratory study." *Inhal Toxicol* 18 (5):333-346. doi: 10.1080/08958370500515913.
- Strak, M., G. Hoek, K. J. Godri, I. Gosens, I. S. Mudway, R. van Oerle, H. M. Spronk, F. R. Cassee, E. Lebret, F. J. Kelly, R. M. Harrison, B. Brunekreef, M. Steenhof, et N. A. Janssen. 2013. "Composition of PM affects acute vascular inflammatory and coagulative markers - the RAPTES project." *PLoS One* 8 (3):e58944. doi: 10.1371/journal.pone.0058944.
- Strickland, M. J., M. Klein, L. A. Darrow, W. D. Flanders, A. Correa, M. Marcus, et P. E. Tolbert. 2009. "The issue of confounding in epidemiological studies of ambient air pollution and pregnancy outcomes." *J Epidemiol Community Health* 63 (6):500-4. doi: 10.1136/jech.2008.080499.
- Suarez, L., J. D. Brender, P. H. Langlois, F. B. Zhan, et K. Moody. 2007. "Maternal Exposures to Hazardous Waste Sites and Industrial Facilities and Risk of Neural Tube Defects in Offspring." *Ann Epidemiol* 17 (10):772-777. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.05.005.
- Sun, M., J. D. Kaufman, S. Y. Kim, T. V. Larson, T. R. Gould, J. F. Polak, M. J. Budoff, A. V. Diez Roux, et S. Vedal. 2013. "Particulate matter components and subclinical atherosclerosis: common approaches to estimating exposure in a Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis cross-sectional study." *Environ Health* 12:39. doi: 10.1186/1476-069X-12-39.
- Sun, Y., X. Song, Y. Han, Y. Ji, S. Gao, Y. Shang, S. E. Lu, T. Zhu, et W. Huang. 2015. "Size-fractionated ultrafine particles and black carbon associated with autonomic dysfunction in subjects with diabetes or impaired glucose tolerance in Shanghai, China." *Part Fibre Toxicol* 12:8. doi: 10.1186/s12989-015-0084-6.
- Sunyer, J., M. Esnaola, M. Alvarez-Pedrerol, J. Forn, I. Rivas, M. Lopez-Vicente, E. Suades-Gonzalez, M. Foraster, R. Garcia-Esteban, X. Basagana, M. Viana, M. Cirach, T. Moreno, A. Alastuey, N. Sebastian-Galles, M. Nieuwenhuijsen, et X. Querol. 2015. "Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: a prospective cohort study." *PLoS Med* 12 (3):e1001792. doi: 10.1371/journal.pmed.1001792.
- Swanson, K. J., M. C. Madden, et A. J. Ghio. 2007. "Biodiesel exhaust: The need for health effects research." *Environ Health Perspect* 115 (4):496-499. doi: 10.1289/ehp.9631.
- Swiston, J. R., W. Davidson, S. Attridge, G. T. Li, M. Brauer, et S. F. Van Eeden. 2008. "Wood smoke exposure induces a pulmonary and systemic inflammatory response in firefighters." *European Respiratory Journal* 32 (1):129-138. doi: 10.1183/09031936.00097707.
- Tam, W. W. S., T. W. Wong, A. H. S. Wong, et D. S. C. Hui. 2012. "Effect of dust storm events on daily emergency admissions for respiratory diseases." *Respirology* 17 (1):143-148. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02056.x.

- Thurston, G. D., R. T. Burnett, M. C. Turner, Y. Shi, D. Krewski, R. Lall, K. Ito, M. Jerrett, S. M. Gapstur, W. R. Diver, et C. A. Pope, 3rd. 2015. "Ischemic Heart Disease Mortality and Long-Term Exposure to Source-Related Components of U.S. Fine Particle Air Pollution." *Environ Health Perspect*. doi: 10.1289/ehp.1509777.
- Tobias, A., L. Perez, J. Diaz, C. Linares, J. Pey, A. Alastruey, et X. Querol. 2011. "Short-term effects of particulate matter on total mortality during Saharan dust outbreaks: a case-crossover analysis in Madrid (Spain)." *Sci Total Environ* 412-413:386-9. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.10.027.
- Tonne, C., A. Elbaz, S. Beevers, et A. Singh-Manoux. 2014. "Traffic-related air pollution in relation to cognitive function in older adults." *Epidemiology* 25 (5):674-81. doi: 10.1097/EDE.000000000000144.
- Ueda, K., M. Yamagami, F. Ikemori, K. Hisatsune, et H. Nitta. 2016. "Associations Between Fine Particulate Matter Components and Daily Mortality in Nagoya, Japan." *J Epidemiol* 26 (5):249-57. doi: 10.2188/jea.JE20150039.
- Upadhyay, S., T. Stoeger, L. George, M. C. Schladweiler, U. Kodavanti, K. Ganguly, et H. Schulz. 2014. "Ultrafine carbon particle mediated cardiovascular impairment of aged spontaneously hypertensive rats." *Part Fibre Toxicol* 11:36. doi: 10.1186/s12989-014-0036-6.
- Upadhyay, S., T. Stoeger, V. Harder, R. F. Thomas, M. C. Schladweiler, M. Semmler-Behnke, S. Takenaka, E. Karg, P. Reitmeir, M. Bader, A. Stampfl, U. P. Kodavanti, et H. Schulz. 2008. "Exposure to ultrafine carbon particles at levels below detectable pulmonary inflammation affects cardiovascular performance in spontaneously hypertensive rats." *Part Fibre Toxicol* 5. doi: 10.1186/1743-8977-5-19.
- Urch, B., J. R. Brook, D. Wasserstein, R. D. Brook, S. Rajagopalan, P. Corey, et F. Silverman. 2004. "Relative contributions of PM2.5 chemical constituents to acute arterial vasoconstriction in humans." *Inhal Toxicol* 16 (6-7):345-52. doi: 10.1080/08958370490439489.
- Urch, B., F. Silverman, P. Corey, J. R. Brook, K. Z. Lukic, S. Rajagopalan, et R. D. Brook. 2005. "Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures." *Environ Health Perspect* 113 (8):1052-1055. doi: 10.1289/ehp.7785.
- US EPA. 2009. "Integrated science assessment (ISA) for particulate matter." Washington, DC: United States, Environmental Protection Agency (EPA).
- Uzu, G., J. J. Sauvain, A. Baeza-Squiban, M. Riediker, M. S. Hohl, S. Val, K. Tack, S. Denys, P. Pradere, et C. Dumat. 2011. "In vitro assessment of the pulmonary toxicity and gastric availability of lead-rich particles from a lead recycling plant." *Environ Sci Technol* 45 (18):7888-95. doi: 10.1021/es200374c.
- Vattanasit, U., P. Navasumrit, M. B. Khadka, J. Kanitwithayanun, J. Promvijit, H. Autrup, et M. Ruchirawat. 2014. "Oxidative DNA damage and inflammatory responses in cultured human cells and in humans exposed to traffic-related particles." *Int J Hyg Environ Health* 217 (1):23-33. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.03.002.
- Vedal, S., M. J. Campen, J. D. McDonald, T. V. Larson, P. D. Sampson, L. Sheppard, C. D. Simpson, et A. A. Szpiro. 2013. "National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects." Boston, MA: Health Effects Institute (HEI); Rapport N°: 178.
- Vedal, S., M. J. Campen, J. D. McDonald, T. V. Larson, P. D. Sampson, L. Sheppard, C. D. Simpson, et A. A. Szpiro. 2013 MESA. "National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects. MESA cohort study." *Res Rep Health Eff Inst* (178):5-8.
- Vedal, S., M. J. Campen, J. D. McDonald, T. V. Larson, P. D. Sampson, L. Sheppard, C. D. Simpson, et A. A. Szpiro. 2013 WHIOS. "National Particle Component Toxicity (NPACT) initiative report on cardiovascular effects. WHIOS cohort study." *Res Rep Health Eff Inst* (178):5-8.



- Verma, V., Z. Ning, A. K. Cho, J. J. Schauer, M. M. Shafer, et C. Sioutas. 2009a. "Redox activity of urban quasi-ultrafine particles from primary and secondary sources." *Atmospheric Environment* 43 (40):6360-6368. doi: 10.1016/j.atmosenv.2009.09.019.
- Verma, V., A. Polidori, J. J. Schauer, M. M. Shafer, F. R. Cassee, et C. Sioutas. 2009. "Physicochemical and toxicological profiles of particulate matter in Los Angeles during the October 2007 southern California wildfires." *Environ Sci Technol* 43 (3):954-60. doi: 10.1021/es8021667.
- Viana, M., M. Pandolfi, M. C. Minguillón, X. Querol, A. Alastuey, E. Monfort, et I. Celades. 2008. "Inter-comparison of receptor models for PM source apportionment: Case study in an industrial area." *Atmospheric Environment* 42 (16):3820-3832. doi: 10.1016/j.atmosenv.2007.12.056.
- Viel, J. F., C. Daniau, S. Gorja, P. Fabre, P. de Crouy-Chanel, E. A. Sauleau, et P. Empereur-Bissonnet. 2008. "Risk for non Hodgkin's lymphoma in the vicinity of French municipal solid waste incinerators." *Environ Health* 7:51. doi: 10.1186/1476-069X-7-51.
- Von Klot, S., A. Peters, P. Aalto, T. Bellander, N. Berglind, D. D'Ippoliti, R. Elosua, A. Hörmann, M. Kulmala, T. Lanki, H. Löwel, J. Pekkanen, S. Picciotto, J. Sunyer, et F. Forastiere. 2005. "Ambient air pollution is associated with increased risk of hospital cardiac readmissions of myocardial infarction survivors in five European cities." *Circulation* 112 (20):3073-3079. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548743.
- Wang, C., R. Chen, Z. Zhao, J. Cai, J. Lu, S. Ha, X. Xu, X. Chen, et H. Kan. 2015. "Particulate air pollution and circulating biomarkers among type 2 diabetic mellitus patients: the roles of particle size and time windows of exposure." *Environ Res* 140:112-8. doi: 10.1016/j.envres.2015.03.026.
- Wang, M., R. Beelen, M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, G. Weinmayr, P. Vineis, W. W. Xun, K. Dimakopoulou, E. Samoli, T. Laatikainen, T. Lanki, A. W. Turunen, B. Oftedal, P. Schwarze, G. Aamodt, J. Penell, U. De Faire, M. Korek, K. Leander, G. Pershagen, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, K. T. Eriksen, M. Sorensen, A. Tjønneland, B. Bueno-de-Mesquita, M. Eeftens, M. L. Bots, K. Meliefste, U. Kramer, J. Heinrich, D. Sugiri, T. Key, K. de Hoogh, K. Wolf, A. Peters, J. Cyrus, A. Jaensch, H. Concin, G. Nagel, M. Y. Tsai, H. Phuleria, A. Ineichen, N. Kunzli, N. Probst-Hensch, E. Schaffner, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declerq, F. Ricceri, C. Sacerdote, A. Marcon, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, M. Keuken, A. Jedynska, I. M. Kooter, J. Kukkonen, R. S. Sokhi, B. Brunekreef, K. Katsouyanni, et G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to elemental constituents of particulate matter and cardiovascular mortality in 19 European cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects." *Environ Int* 66:97-106. doi: 10.1016/j.envint.2014.01.026.
- Wang, X., R. Chen, X. Meng, F. Geng, C. Wang, et H. Kan. 2013c. "Associations between fine particle, coarse particle, black carbon and hospital visits in a Chinese city." *Sci Total Environ* 458-460:1-6. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.04.008.
- Watanabe, M., H. Noma, J. Kurai, K. Kato, H. Sano, T. Tatsukawa, H. Nakazaki, A. Yamasaki, et E. Shimizu. 2016. "Association between pulmonary function and daily levels of sand dust particles assessed by light detection and ranging in schoolchildren in western Japan: A panel study." *Allergol Int* 65 (1):56-61. doi: 10.1016/j.alit.2015.07.005.
- WCRF. 2014. "Continuous Update Project Report on Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer." : World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research.
- Wegesser, T. C., K. E. Pinkerton, et J. A. Last. 2009. "California wildfires of 2008: coarse and fine particulate matter toxicity." *Environ Health Perspect* 117 (6):893-7. doi: 10.1289/ehp.0800166.

- Weichenthal, S. 2012. "Selected physiological effects of ultrafine particles in acute cardiovascular morbidity." *Environ Res* 115:26-36. doi: 10.1016/j.envres.2012.03.001.
- Wilfong, E. R., M. Lyles, R. L. Rietcheck, D. P. Arfsten, H. J. Boeckman, E. W. Johnson, T. L. Doyle, et G. D. Chapman. 2011. "The acute and long-term effects of middle east sand particles on the rat airway following a single intratracheal instillation." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* 74 (20):1351-1365. doi: 10.1080/15287394.2010.516239.
- Wilhelm, M., J. K. Ghosh, J. Su, M. Cockburn, M. Jerrett, et B. Ritz. 2011. "Traffic-related air toxics and preterm birth: a population-based case-control study in Los Angeles County, California." *Environ Health* 10:89. doi: 10.1186/1476-069x-10-89.
- Wilhelm, M., J. K. Ghosh, J. Su, M. Cockburn, M. Jerrett, et B. Ritz. 2012. "Traffic-related air toxics and term low birth weight in Los Angeles County, California." *Environ Health Perspect* 120 (1):132-138. doi: 10.1289/ehp.1103408.
- Willers, S. M., C. Eriksson, L. Gidhagen, M. E. Nilsson, G. Pershagen, et T. Bellander. 2013. "Fine and coarse particulate air pollution in relation to respiratory health in Sweden." *Eur Respir J* 42 (4):924-34. doi: 10.1183/09031936.00088212.
- Wilson, W. E. 2015. "The relationship between daily cardiovascular mortality and daily ambient concentrations of particulate pollutants (sulfur, arsenic, selenium, and mercury) and daily source contributions from coal power plants and smelters (individually, combined, and with interaction) in Phoenix, AZ, 1995-1998: A multipollutant approach to acute, time-series air pollution epidemiology: I." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):599-610. doi: 10.1080/10962247.2015.1033067.
- Win-Shwe, T. T., Y. Fujitani, C. Kyi-Tha-Thu, A. Furuyama, T. Michikawa, S. Tsukahara, H. Nitta, et S. Hirano. 2014. "Effects of diesel engine exhaust origin secondary organic aerosols on novel object recognition ability and maternal behavior in BALB/c mice." *Int J Environ Res Public Health* 11 (11):11286-307. doi: 10.3390/ijerph111111286.
- Win-Shwe, T. T., Y. Fujitani, H. Sone, A. Furuyama, H. Nitta, et S. Hirano. 2013. "Effects of acute single intranasal instillation of secondary organic aerosol on neurological and immunological biomarkers in the brain and lung of BALB/c mice." *J Toxicol Sci* 38 (1):71-82. doi: 10.2131/jts.38.71.
- Win-Shwe, T. T., C. Kyi-Tha-Thu, Y. Moe, Y. Fujitani, S. Tsukahara, et S. Hirano. 2015. "Exposure of BALB/c Mice to Diesel Engine Exhaust Origin Secondary Organic Aerosol (DE-SOA) during the Developmental Stages Impairs the Social Behavior in Adult Life of the Males." *Front Neurosci* 9:524. doi: 10.3389/fnins.2015.00524.
- Winquist, A., E. Kirrane, M. Klein, M. Strickland, L. A. Darrow, S. E. Sarnat, K. Gass, J. Mulholland, A. Russell, et P. Tolbert. 2014. "Joint effects of ambient air pollutants on pediatric asthma emergency department visits in Atlanta, 1998-2004." *Epidemiology* 25 (5):666-73. doi: 10.1097/EDE.0000000000000146.
- Winquist, A., J. J. Schauer, J. R. Turner, M. Klein, et S. E. Sarnat. 2015. "Impact of ambient fine particulate matter carbon measurement methods on observed associations with acute cardiorespiratory morbidity." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25 (2):215-21. doi: 10.1038/jes.2014.55.
- Wolf, K., M. Stafoggia, G. Cesaroni, Z. J. Andersen, R. Beelen, C. Galassi, F. Hennig, E. Migliore, J. Penell, F. Ricceri, M. Sorensen, A. W. Turunen, R. Hampel, B. Hoffmann, H. Kalsch, T. Laatikainen, G. Pershagen, O. Raaschou-Nielsen, C. Sacerdote, P. Vineis, C. Badaloni, J. Cyrys, K. de Hoogh, K. T. Eriksen, A. Jedynska, M. Keuken, I. Kooter, T. Lanki, A. Ranzi, D. Sugiri, M. Y. Tsai, M. Wang, G. Hoek, B. Brunekreef, A. Peters, et F. Forastiere. 2015. "Long-term Exposure to Particulate Matter Constituents and the Incidence of Coronary Events in 11 European Cohorts." *Epidemiology* 26 (4):565-74. doi: 10.1097/EDE.0000000000000300.

- Woodruff, T. J., et P. Sutton. 2014. "The Navigation Guide systematic review methodology: a rigorous and transparent method for translating environmental health science into better health outcomes." *Environ Health Perspect* 122 (10):1007-14. doi: 10.1289/ehp.1307175.
- Wu, J., M. Wilhelm, J. Chung, et B. Ritz. 2011. "Comparing exposure assessment methods for traffic-related air pollution in an adverse pregnancy outcome study." *Environ Res* 111 (5):685-692. doi: 10.1016/j.envres.2011.03.008.
- Wu, S., F. Deng, J. Huang, H. Wang, M. Shima, X. Wang, Y. Qin, C. Zheng, H. Wei, Y. Hao, H. Lv, X. Lu, et X. Guo. 2013. "Blood pressure changes and chemical constituents of particulate air pollution: results from the healthy volunteer natural relocation (HVNR) study." *Environ Health Perspect* 121 (1):66-72. doi: 10.1289/ehp.1104812.
- Wu, S., F. Deng, H. Wei, J. Huang, X. Wang, Y. Hao, C. Zheng, Y. Qin, H. Lv, M. Shima, et X. Guo. 2014. "Association of cardiopulmonary health effects with source-appointed ambient fine particulate in Beijing, China: a combined analysis from the Healthy Volunteer Natural Relocation (HVNR) study." *Environ Sci Technol* 48 (6):3438-48. doi: 10.1021/es404778w.
- Wu, S., B. Wang, D. Yang, H. Wei, H. Li, L. Pan, J. Huang, X. Wang, Y. Qin, C. Zheng, M. Shima, F. Deng, et X. Guo. 2016. "Ambient particulate air pollution and circulating antioxidant enzymes: A repeated-measure study in healthy adults in Beijing, China." *Environ Pollut* 208 (Pt A):16-24. doi: 10.1016/j.envpol.2015.06.002.
- Wu, S., D. Yang, H. Wei, B. Wang, J. Huang, H. Li, M. Shima, F. Deng, et X. Guo. 2015. "Association of chemical constituents and pollution sources of ambient fine particulate air pollution and biomarkers of oxidative stress associated with atherosclerosis: A panel study among young adults in Beijing, China." *Chemosphere* 135:347-53. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.04.096.
- Wyzga, R. E., et A. C. Rohr. 2015. "Long-term particulate matter exposure: Attributing health effects to individual PM components." *J Air Waste Manag Assoc* 65 (5):523-43. doi: 10.1080/10962247.2015.1020396.
- Yang, A., N. A. Janssen, B. Brunekreef, F. R. Cassee, G. Hoek, et U. Gehring. 2016. "Children's respiratory health and oxidative potential of PM<sub>2.5</sub>: the PIAMA birth cohort study." *Occup Environ Med* 73 (3):154-60. doi: 10.1136/oemed-2015-103175.
- Ying, Z., X. Xu, M. Chen, D. Liu, M. Zhong, L. C. Chen, Q. Sun, et S. Rajagopalan. 2013. "A synergistic vascular effect of airborne particulate matter and nickel in a mouse model." *Toxicol Sci* 135 (1):72-80. doi: 10.1093/toxsci/kft136.
- Yue, W., A. Schneider, M. Stölzel, R. Rückerl, J. Cyrys, X. Pan, W. Zareba, W. Koenig, H. E. Wichmann, et A. Peters. 2007. "Ambient source-specific particles are associated with prolonged repolarization and increased levels of inflammation in male coronary artery disease patients." *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 621 (1-2):50-60. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.02.009.
- Zanobetti, A., M. Franklin, P. Koutrakis, et J. Schwartz. 2009. "Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions." *Environmental Health: A Global Access Science Source* 8 (1). doi: 10.1186/1476-069X-8-58.
- Zanobetti, A., et J. Schwartz. 2009. "The effect of fine and coarse particulate air pollution on mortality: A national analysis." *Environ Health Perspect* 117 (6):898-903. doi: 10.1289/ehp.0800108.
- Zauli Sajani, S., R. Miglio, P. Bonasoni, P. Cristofanelli, A. Marinoni, C. Sartini, C. A. Goldoni, G. De Girolamo, et P. Lauriola. 2011. "Saharan dust and daily mortality in Emilia-Romagna (Italy)." *Occup Environ Med* 68 (6):446-51. doi: 10.1136/oem.2010.058156.
- Zhong, J., B. Urch, M. Speck, B. A. Coull, P. Koutrakis, P. S. Thorne, J. Scott, L. Liu, R. D. Brook, B. Behbod, H. Gibson, F. Silverman, M. A. Mittleman, A. A. Baccarelli, et D. R. Gold. 2015. "Endotoxin and beta-1,3-d-Glucan in Concentrated Ambient Particles Induce Rapid Increase in Blood Pressure in Controlled Human Exposures." *Hypertension* 66 (3):509-16. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.05342.

- Zijlema, W. L., K. Wolf, R. Emeny, K. H. Ladwig, A. Peters, H. Kongsgard, K. Hveem, K. Kvaloy, T. Yli-Tuomi, T. Partonen, T. Lanki, M. Eeftens, K. de Hoogh, B. Brunekreef, BioShaRe, R. P. Stolk, et J. G. Rosmalen. 2016. "The association of air pollution and depressed mood in 70,928 individuals from four European cohorts." *Int J Hyg Environ Health* 219 (2):212-9. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.11.006.
- Zosky, G. R., T. Iosifidis, K. Perks, W. G. Ditcham, S. G. Devadason, W. S. Siah, B. Devine, F. Maley, et A. Cook. 2014. "The concentration of iron in real-world geogenic PM(1)(0) is associated with increased inflammation and deficits in lung function in mice." *PLoS One* 9 (2):e90609. doi: 10.1371/journal.pone.0090609.









Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
F94701 Maisons-Alfort cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)  
[@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)