




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « POLLUTION EXTÉRIEURE » COORDONNÉE PAR D. CHARPIN ET J.-C. DALPHIN

Répercussions des fluctuations de la pollution atmosphérique chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive

Consequences of atmospheric pollution fluctuations in patients with COPD

N. Amiot, J. Tillon, C. Viacroze,
H. Aouine, J.-F. Muir*

UPRES EA 3830, IFR MP 23, unité de soins intensifs respiratoires, service de pneumologie et soins intensifs, CHU de Rouen, institut hospitalo-universitaire de recherche bio-médicale, université de Rouen, 76031 Rouen cedex, France

Reçu le 23 novembre 2009 ; accepté le 14 janvier 2010
Disponible sur Internet le 20 mai 2010

MOTS CLÉS

Pollution
atmosphérique ;
BPCO ;
Exacerbation ;
Particules ;
Ozone

Résumé

Introduction. – Les fluctuations de la pollution atmosphérique sont responsables d'une morbi-mortalité importante chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

État des connaissances. – Les études épidémiologiques mettent en évidence un net accroissement du taux de mortalité et du nombre d'hospitalisations chez les patients BPCO pour des augmentations relativement faibles des taux de pollution. Les études in vitro et in vivo décrivent un rôle pro-inflammatoire et une toxicité oxydative dus aux particules atmosphériques responsables d'altérations morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium respiratoire et du système immunitaire. La présence d'un excès de particules en suspension, d'ozone, de NO₂, de SO₂ et de CO est en effet directement corrélée au nombre de décompensations respiratoires. Les mécanismes impliqués sont complexes, variables en fonction des différents polluants, des variations climatiques et de la susceptibilité interindividuelle.

Perspectives. – D'autres études expérimentales sont nécessaires pour préciser nos connaissances fondamentales, en parallèle avec un renforcement de la surveillance de la qualité de l'air pour réduire les complications respiratoires à court terme.

Conclusion. – Les conséquences importantes de la fluctuation de la pollution atmosphérique sur les exacerbations et donc sur la morbi-mortalité des patients atteints de BPCO confortent l'importance d'une prise en charge préventive environnementale en matière de santé publique.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la SPLF.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-francois.muir@chu-rouen.fr (J.-F. Muir).

KEYWORDS

Atmospheric pollution;
 COPD;
 Exacerbation;
 Particulate matter;
 Ozone

Summary

Introduction. — Fluctuations in atmospheric pollution are responsible for an important morbidity and mortality in the patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Background. — Epidemiological studies show a significant increase in the mortality and hospitalization rates in COPD patients in relation to moderate increases in atmospheric pollution. In vitro and in vivo studies demonstrate a pro-inflammatory role and an oxidative toxicity of atmospheric particles and secondary morphological and functional changes in the respiratory epithelium and the immune system. An excess of particulate matter, ozone, NO₂, SO₂ and CO is directly correlated to the number of episodes of acute respiratory failure in different countries all over the world. The mechanisms implicated are complex and variable, dependent on the different pollutant agents, climatic variations and inter-individual susceptibility.

Viewpoint. — Further experimental studies are necessary in order to clarify our fundamental understanding and, alongside better control of air quality, to reduce short-term respiratory complications.

Conclusion. — The consequences of atmospheric pollution fluctuations on the exacerbation rate and therefore on the morbidity and mortality of patients with COPD emphasize the importance of preventive environmental management in the field of public health.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique inflammatoire, lentement progressive atteignant les bronches et caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens [1]. Si la BPCO apparaît majoritairement liée au tabagisme actif, le rôle de la pollution tant industrielle que domestique dans sa genèse est mieux connu à la suite de plusieurs pics historiques de pollution qui ont permis d'établir une relation entre les décompensations de maladies respiratoires chroniques et la pollution: le premier épisode de pollution acidoparticulaire dans la vallée de la Meuse en Belgique en 1930 responsable de 60 décès, soit une surmortalité de 10,5% puis un deuxième à Donora aux États-Unis en octobre 1948, où de très hauts niveaux de pollution atmosphérique ont entraîné 20 décès dans une population de 13 000 personnes, ont attribué cette surmortalité à l'inhalation d'oxyde de soufre et de particules. Au cours d'un troisième épisode à Londres en 1952, des températures basses couplées à des niveaux extrêmement élevés de pollution atmosphérique particulaire ont engendré en quelques jours une importante surmortalité (plus de 4000 décès) et une forte augmentation des admissions hospitalières pour affections respiratoires [2,3]. Touchant préférentiellement les personnes âgées et celles porteuses de maladies cardiaques ou respiratoires préexistantes, la pollution était alors liée à l'utilisation de charbon gras à usage domestique, dégageant par combustion de fortes quantités de SO₂ [2].

Parallèlement aux polluants professionnels (minéraux, chimiques, organiques) qui sont incriminés dans 10 à 20% des BPCO [4], la pollution domestique et urbaine sont considérées comme un facteur de risque important de la maladie. Elle apparaît en effet responsable, à côté des infections virobactériennes, de la survenue d'exacerbations, sources importantes de morbidité [5] et d'altération de la qualité de vie des BPCO [6], avec détérioration physiologique et aggravation des symptômes respiratoires [7]. Les exacerbations de BPCO sont plus fréquentes pendant les mois d'hiver avec une interaction importante entre les bas niveaux de

température et les exacerbations causées par les virus ou la pollution [8].

Le but de cette revue générale est de préciser l'importance et les répercussions de la fluctuation de la pollution sur la santé respiratoire en relation avec la BPCO.

- Une augmentation de la pollution majeure notablement la mortalité respiratoire.
- Les pollutions domestique et urbaine sont un facteur de risque de la maladie (exacerbation et aggravation des symptômes respiratoires).
- Les exacerbations de BPCO sont plus fréquentes en hiver.

Épidémiologie

L'approche épidémiologique permettant d'analyser les différences de prévalence des symptômes respiratoires aigus parmi des populations soumises à des niveaux différents de pollution, a permis de démontrer que dans les zones industrielles, les hauts niveaux de pollution apparaissant le plus souvent de façon conjointe avec des facteurs climatiques spécifiques sont associés à une recrudescence d'exacerbations de maladies respiratoires chroniques [2].

Une association constante a été retrouvée dans une région du Sud de l'Ontario entre la fréquence d'admission en milieu hospitalier pour maladie respiratoire, les taux quotidiens de sulfates et d'ozone, ainsi que la température ambiante [9]. À côté de l'ozone et des sulfates, pourraient cependant intervenir d'autres composants non mesurés en routine (comme l'acide sulfurique) ainsi que certains modes d'exposition séquentielle ou cumulative. En effet, en étudiant la mortalité quotidienne au cours de neuf hivers consécutifs à Londres de 1963 à 1972, Thurston et al. [10] ont montré qu'elle était surtout corrélée au taux d'acide sulfurique

des jours précédents ainsi qu'à l'acidité des particules de la masse d'air stagnant. Ces constatations alarmantes ont suscité la mise en place de mesures préventives visant à diminuer la pollution au SO₂. Malgré ces dernières, un nouvel épisode de pollution survenu en décembre 1991, en Grande-Bretagne, associé à une surmortalité importante en partie liée à l'augmentation simultanée du taux d'admission à l'hôpital chez les patients âgés porteurs de BPCO, souligne l'importance d'un renforcement soutenu des mesures préventives environnementales [11].

Les variations journalières des indicateurs communément mesurés par les réseaux de surveillance de la pollution atmosphérique (SO₂, NO₂, ozone, particules en suspension avec un diamètre de moins de 10 µm : [PM 10]) sont associées à une altération sensible de la fonction respiratoire pouvant conduire à des hospitalisations pour exacerbations, voire au décès. L'étude européenne APHEA [12], qui a évalué la pollution atmosphérique dans six villes européennes, a mis en évidence une augmentation de la morbidité pour une majoration de 50 µg/m³ des niveaux journaliers de pollution, avec un accroissement de 1 à 3% de la mortalité totale non accidentelle (4 à 5% de la mortalité pour cause respiratoire et de 1 à 4% de la mortalité pour cause cardiovasculaire). Cette même étude rapporte en parallèle une augmentation de 1 à 3% du nombre journalier d'hospitalisations pour cause respiratoire chez les patients âgés de 65 ans et plus, de 1 à 8% des hospitalisations pour asthme chez les enfants et de 1 à 4% des hospitalisations pour BPCO (risque relatif de 1,02 pour le SO₂, le NO₂ et le nombre total de particules en suspension ainsi qu'un risque de 1,04 pour l'ozone).

Une autre étude menée aux États-Unis [13] a retrouvé un risque relatif de 1,27 pour les hospitalisations de BPCO lors d'une augmentation de 50 µg/m³ des niveaux journaliers de pollution. Il existe aussi un lien direct entre l'exposition au NO₂ et le taux d'exacerbation de BPCO, comme le montre une étude australienne [14] qui retrouve une augmentation de 4,6% du taux d'hospitalisation de patients atteints de BPCO parallèlement à une augmentation du taux de NO₂ dans l'air atmosphérique. D'autres études récentes ont confirmé l'existence d'une association entre la mortalité d'origine respiratoire et la pollution atmosphérique aux États-Unis [15], en Grande-Bretagne [11] et en Nouvelle Zélande [16]. Au Brésil, en étudiant les variations à court terme du nombre d'hospitalisations et de la mortalité en fonction de la modification de la pollution atmosphérique, Wordley et al. [17] ont montré que la mortalité des patients BPCO était en relation directe avec l'augmentation du taux de particules. Pour chaque augmentation de 10 µg/m³ de la concentration des particules en suspension, il existe une augmentation proportionnelle du nombre d'hospitalisations et de consultations aux urgences des patients présentant une BPCO. Dans d'autres études, l'augmentation du taux d'hospitalisation de patients atteints de BPCO est directement liée au nombre de particules en suspension ainsi qu'aux taux de soufre, de NO₂ et d'ozone [18]. Dans une autre étude récente menée au Royaume-Uni [19], la présence d'un excès de particules en suspension, d'ozone, de NO₂ et de monoxyde de carbone est corrélée aux admissions hospitalières pour décompensation respiratoire. Les conditions météorologiques favorisant une haute concentration de polluants dans l'air atmosphérique apparaissent ainsi clairement liées à une augmentation de

la morbidité respiratoire. Dans les zones industrielles, les hauts niveaux de pollution apparaissent le plus souvent en association avec des facteurs climatiques spécifiques. Ainsi, la faible intensité du vent inhibe la dispersion des polluants et des phénomènes d'inversion thermique apparaissent dans les couches chaudes de l'air atmosphérique, maintenant en dessous d'elles des couches froides d'air pollué au contact du sol [16,18]. Les polluants atmosphériques ont pour effet d'entraîner l'apparition d'une bronchoconstriction en ce qui concerne les oxydes de soufre, ainsi qu'une irritation des voies aériennes et une réduction de la fonction ventilatoire et des défenses pulmonaires en ce qui concerne les oxydants photochimiques. L'hypothèse principale reste celle d'une interaction entre la pollution et les infections virales associée à une altération morphologique de l'épithélium respiratoire et une dépression de la phagocytose et du pouvoir bactéricide des macrophages.

- Les hauts niveaux de pollution induisent directement une recrudescence des exacerbations de maladies respiratoires chroniques.
- Les variations journalières des indicateurs communément mesurés par les réseaux de surveillance de la pollution atmosphérique (SO₂, NO₂, ozone, particules de moins de 10 µm) altèrent la fonction respiratoire, pouvant conduire à des hospitalisations pour exacerbations, voire au décès.
- Les oxydes de soufre font apparaître une bronchoconstriction, et les oxydants photochimiques une irritation des voies aériennes et une altération de la fonction ventilatoire et des défenses pulmonaires.
- Il existerait une interaction entre la pollution et les infections virales, avec altération morphologique de l'épithélium respiratoire et dépression de la phagocytose et du pouvoir bactéricide des macrophages.

Études expérimentales

Les polluants atmosphériques peuvent développer une action délétère sur l'appareil respiratoire par l'entremise d'une cytotoxicité et d'une génotoxicité responsables d'altérations morphologiques et fonctionnelles des épithéliums respiratoires et en induisant une réaction inflammatoire pouvant être à l'origine d'une hyperréactivité bronchique et d'une possible interférence avec le système immunitaire.

Pollution particulaire

Appareil respiratoire

Les études in vitro ainsi que les études in vivo sur modèles animaux et chez l'être humain tendent à montrer un rôle pro-inflammatoire des particules atmosphériques impliquant les cellules épithéliales endobronchiques [20] et les macrophages alvéolaires [21]. De façon directe ou indirecte,

des processus oxydants sont déclenchés au niveau des cellules épithéliales du fait de l'activation de cytokines pro-inflammatoires et du relargage de médiateurs ayant pour conséquence la migration des polynucléaires neutrophiles et le recrutement ainsi que l'activation des lymphocytes T [22]. Certaines de ces cytokines générées aux sites des lésions ont une fonction endocrine et vont stimuler la moelle osseuse pour augmenter la production et la libération de polynucléaires neutrophiles et de leurs précurseurs dans la circulation sanguine. Il en résulte une agression tissulaire avec activation des récepteurs de l'EGF où interviennent des ligands de l'EGFR (*heparin-binding EGF-like growth factor* [HB-EGF] et *EGFR oxidant-induced transactivation*) [23]. Il résulte de ces phénomènes de destruction et de réparation continue une métaplasie muqueuse épithéliale qui, tout comme la sécrétion des cytokines, contribue à l'inflammation des voies aériennes.

- Les particules atmosphériques ont un effet pro-inflammatoire faisant intervenir des cytokines et impliquant les cellules épithéliales endobronchiques et les macrophages alvéolaires.
- Il y a migration des polynucléaires neutrophiles et recrutement et activation des lymphocytes T.

Appareil cardiovasculaire

L'explication de l'effet délétère des particules sur le risque cardiovasculaire est moins bien connue. On évoque dans sa genèse l'activation des voies du stress oxydatif sur l'épithélium des microvaisseaux pulmonaires, avec génération de facteurs activant la coagulation. L'augmentation des concentrations de fibrinogène et de plaquettes couplée à des phénomènes de séquestration d'hématies dans la circulation pulmonaire mise en évidence au cours de phénomènes d'exposition à une pollution particulaire pourrait au moins partiellement expliquer l'augmentation du risque d'arythmie cardiaque [24,25].

- L'effet délétère des particules sur le risque cardiovasculaire ferait intervenir un stress oxydatif sur l'épithélium des microvaisseaux pulmonaires, avec génération de facteurs activant la coagulation.
- L'augmentation du risque d'arythmie cardiaque serait due à une majoration des concentrations de fibrinogène et de plaquettes, avec séquestration d'hématies en cas de pollution particulaire.

Pollution gazeuse

Une puissante action oxydante de l'ozone (O₃) a été démontrée par des études animales et humaines in vitro et in vivo avec activation des voies du stress oxydatif dans les cellules épithéliales et les cellules inflammatoires alvéolaires. Ce mécanisme implique l'activation de la transcription du

facteur nucléaire NF-Kappa-B et sa translocation du cytoplasme au sein du noyau [26]. Il se fixe alors sur la région promotrice des gènes pro-inflammatoires, codant des cytokines (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor* [GM-CSF], *tumor necrosis factor alpha* [TNF alpha] et interleukine 1 bêta), des chémokines, dont le rôle principal est l'activation cellulaire et la stimulation de la migration des leucocytes (interleukine 8, *neutrophil activating protein 78* et GRO Alpha) et des molécules d'adhésion (*intra-cellular adhesion molecule 1*) [27]. Ces molécules permettent un recrutement alvéolaire de polynucléaires neutrophiles au sein des voies aériennes et des alvéoles et leur activation aboutissant aux lésions tissulaires. Les grandes variations interindividuelles observées lors de l'exposition à l'ozone ont été corrélées à des facteurs génétiques chez la souris et chez l'homme, plusieurs gènes candidats ayant été évoqués (TNF alpha, manganèse superoxyde dismutase et glutathion peroxydase).

À l'inverse de l'ozone, l'effet du dioxyde d'azote sur le poumon normal ou pathologique est moins bien connu. Si les études in vitro et in vivo sur l'animal et l'être humain tendent à confirmer la capacité du NO₂ à activer les voies oxydatives, son potentiel apparaît moins marqué que l'ozone. La réponse inflammatoire qui en résulte diffère aussi par l'importance du recrutement des lymphocytes T et des macrophages [28]. Toutefois, une caractéristique du NO₂ est sa capacité à affaiblir la fonction des macrophages alvéolaires et des cellules épithéliales, ce qui a pour effet d'augmenter le risque infectieux et ainsi de contribuer à l'exacerbation des BPCO [29]. Enfin, bien que le NO₂ puisse aussi accroître la réponse des voies aériennes aux allergènes inhalés chez les sujets asthmatiques, les effets à court terme de son exposition apparaissent relativement négligeables.

- L'ozone est un puissant oxydant.
- Il y a alors activation de cytokines, de chémokines et de molécules d'adhésion, avec finalement activation et recrutement alvéolaire de polynucléaires neutrophiles.
- Le NO₂ serait également un oxydant, mais moins puissant que l'ozone.
- Le NO₂ affaiblit la fonction des macrophages alvéolaires et des cellules épithéliales, ce qui augmente le risque infectieux.

Pollution atmosphérique et infections expérimentales

Plusieurs études animales ont montré que le SO₂ et les particules fines en suspension sont capables d'entraîner des altérations morphologiques des cellules épithéliales [20] et des cils dans les voies aériennes. Il existe une augmentation de la sensibilité aux infections respiratoires causée par *Streptococcus pneumoniae* chez la souris et le lapin après exposition à l'ozone et au NO [30]. Dans d'autres modèles animaux, on retrouve une altération de la phagocytose et de la fonction macrophagique pouvant expliquer la plus grande sensibilité aux infections des animaux après exposition à ces

Tableau 1 Relation entre facteurs environnementaux et pathologies respiratoires. D'après [31].

Facteurs environnementaux	Pathologies respiratoires
Ozone	Asthme Augmentation de la mortalité d'origine respiratoire
Dioxyde d'azote	Exacerbation de pathologie respiratoire
Particules ultra-fines	Exacerbation de BPCO Exacerbation d'allergies ou d'asthme Augmentation des admissions hospitalières Augmentation de la mortalité d'origine respiratoire
Dioxyde de soufre	Exacerbation d'asthme
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.	

polluants [31]. L'exposition au NO est responsable d'une augmentation de la susceptibilité aux infections virales (*influenza*) [32]. À noter que toutes les études animales sont réalisées avec de fortes doses de polluants et que leur extrapolation à l'homme est difficile.

Fonction respiratoire

L'inhalation de polluants atmosphériques entraîne l'apparition d'une bronchoconstriction accompagnée, en ce qui concerne les oxydes de soufre, d'une irritation des voies aériennes et d'une réduction de la fonction ventilatoire et des défenses pulmonaires en ce qui concerne les oxydants photochimiques (Tableau 1). Les mécanismes physiopathologiques en cause dans les exacerbations de BPCO dus aux particules inhalées sont complexes et mal élucidés [33]. Les études expérimentales, souvent réalisées à partir de chambres d'inhalation, étudient spécifiquement l'un et l'autre des aérocontaminants (qu'il s'agisse de gaz ou de particules) et reproduisent donc imparfaitement les conditions réelles auxquelles sont exposés les sujets dans leur environnement où les polluants (ozone, dioxyde de soufre, dioxyde de carbone) sont le plus souvent mélangés et ne prennent pas en compte le caractère fluctuant et cumulatif de ces expositions sur une période donnée. Les études humaines contrôlées chez les volontaires sains ne montrent pas d'effet respiratoire significatif du NO₂ pour des concentrations faibles. Si l'on utilise des concentrations aussi réalistes que possible de NO₂, les résultats sont très discordants. Certains auteurs ont retrouvé une augmentation significative des résistances bronchiques après des inhalations allant de 1880 µg/m³ à 9400 µg/m³ de NO₂. D'autres travaux n'ont pas constaté d'effet même pour des concentrations élevées (7250 µg/m³ de NO₂) [28,29,32]. En ce qui concerne l'ozone [26,27], les effets ont également été étudiés chez les sujets sains à court terme. Toutes les études sont concordantes et mettent en évidence une

altération de la fonction respiratoire avec diminution de la capacité vitale forcée, du VEMS, des débits distaux, augmentation des résistances des voies aériennes et de la réactivité bronchique à la métacholine. Ces perturbations surviennent pour des expositions de courte durée (deux heures) à des concentrations de plus de 400 µg/m³, mais aussi pour des expositions plus longues (six heures) d'intensité moindre (200 µg/m³). Elles disparaissent en moins de 24 heures. Il importe de souligner que l'ozone est rarement un polluant isolé mais que des cofacteurs environnementaux peuvent augmenter sa toxicité. Les études de panel s'intéressant aux exacerbations de BPCO sont moins concluantes qu'en cas de décompensation asthmatique [30]. Un travail réalisé avec des sujets atteints de BPCO suivis en région parisienne n'a pas pu mettre en évidence à court terme une relation entre les variations de la qualité de l'air et l'aggravation des troubles cliniques [34].

- Les polluants atmosphériques engendrent une bronchoconstriction, avec en outre irritation des voies aériennes pour les oxydes de soufre et réduction de la fonction ventilatoire et des défenses pulmonaires pour les oxydants photochimiques.
- Les effets des particules inhalées sur la fonction respiratoire sont moins connus.
- Avec l'ozone, on note une altération de la fonction respiratoire (baisse de la capacité vitale forcée, du VEMS, des débits distaux) et une augmentation des résistances des voies aériennes et de la réactivité bronchique à la métacholine.

Conclusion

Malgré une compréhension incomplète des mécanismes physiopathologiques en cause, la relation entre les exacerbations de BPCO et les fluctuations de la pollution atmosphérique apparaît maintenant bien établie. La gravité de ces épisodes, soulignée par plusieurs catastrophes sanitaires rapportées lors d'un passé récent, impose à l'échelon planétaire le renforcement des mesures préventives propres à améliorer le contrôle de l'environnement.

POINTS ESSENTIELS

- La bronchopneumopathie chronique obstructive est une maladie chronique inflammatoire des bronches, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens.
- La pollution majore le nombre d'exacerbations et la mortalité de cause respiratoire.
- Les hauts niveaux de pollution accompagnent le plus souvent des facteurs climatiques spécifiques.

- Les polluants atmosphériques seraient cytotoxiques et génotoxiques, avec apparition d'altérations morphologiques et fonctionnelles des épithéliums respiratoires et d'une réaction inflammatoire pouvant être à l'origine d'une hyperréactivité bronchique et d'une interférence avec le système immunitaire.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225–44.
- [2] Contribution de la pollution atmosphérique extérieure en pathologie respiratoire. *Rev Mal Respir* 1997;14:651–55.
- [3] Burney P, Suissa S, Soriano JB, Vollmer WM, Viegi G, Sullivan SD, et al. The pharmacoepidemiology of COPD: recent advances and methodological discussion. *Eur Respir J* 2003;43:15–44S.
- [4] Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C. ATS statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *AJRCCM* 2003;167:787–97.
- [5] Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645–8.
- [6] Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–22.
- [7] Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114–20.
- [8] Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:844–9.
- [9] Bates DV, Sizto R. The Ontario air pollution study: identification of the causative agent. *Environ Health Perspect* 1989;79:69–72.
- [10] Thurston GD, Ito K, Lippmann M, Hayes C. Re-examination of London, England, mortality in relation to exposure to acidic aerosols during 1963–1972 winters. *Environ Health Perspect* 1989;79:73–82.
- [11] Anderson HR, Limb ES, Bland JM, Ponce De Leon A, Strachan DP, Bower JS. Health effects of an air pollution episode in London, December 1991. *Thorax* 1995;50:1188–93.
- [12] Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, Sunyer J, Schouten JP, Ponka A, et al. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data. The project. *Air pollution health effects – a European approach*. *Public Health Rev* 1997;25:7–18.
- [13] Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:648–55.
- [14] Morgan G, Corbett S, Wlodarczyk J. Air pollution and hospital admissions in Sydney, Australia, 1990 to 1994. *Am J Public Health* 1998;88:1761–6.
- [15] Ostro BD, Hurlley S, Lipsett MJ. Air pollution and daily mortality in the Coachella Valley, California: a study of pm10 dominated by coarse particles. *Environ Res* 1999;81:231–8.
- [16] Hales S, Salmond C, Town GI, Kjellstrom T, Woodward A. Daily mortality in relation to weather and air pollution in Christchurch, New Zealand. *Aust N Z J Public Health* 2000;24:89–91.
- [17] Wordley J, Walters S, Ayres JG. Short-term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 1997;54:108–16.
- [18] Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from AHEA 2 project. *Air pollution and health: a European approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860–6.
- [19] Atkinson RW, Bremner SA, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, De Leon AP. Short-term associations between emergency hospital admissions for respiratory and cardiovascular disease and outdoor air pollution in London. *Arch Environ Health* 1999;54:398–411.
- [20] Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, Vincent R, Van Eeden SF. Particulate matter induces cytokine expression in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:265–71.
- [21] Lundborg M, Johard U, Lastbom L, Gerde P, Camner P. Human alveolar macrophage phagocytic function is impaired by aggregates of ultrafine carbon particles. *Environ Res* 2001;86:244–53.
- [22] Salvi SS, Nordenhall C, Blomberg A, Rudell B, Pourazar J, Kelly FJ, et al. Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and gro-alpha production in healthy human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:550–7.
- [23] Puddicombe SM, Davies DE. The role of map kinases in intracellular signal transduction in bronchial epithelium. *Clin Exp Allergy* 2000;30:7–11.
- [24] Donaldson K, Gilmour MI, Macnee W. Asthma and pm10. *Respir Res* 2000;1:12–5.
- [25] Gordon T, Reibman J. Cardiovascular toxicity of inhaled ambient particulate matter. *Toxicol Sci* 2000;56:2–4.
- [26] Nichols BG, Woods JS, Luchtel DL, Corral J, Koenig JQ. Effects of ozone exposure on nuclear factor-kappa b activation and tumor necrosis factor-alpha expression in human nasal epithelial cells. *Toxicol Sci* 2001;60:356–62.
- [27] Bassett D, Elbon-Copp C, Otterbein S, Barraclough-Mitchell H, Delorme M, Yang H. Inflammatory cell availability affects ozone-induced lung damage. *J Toxicol Environ Health A* 2001;64:547–65.
- [28] Sandstrom T, Ledin MC, Thomasson L, Helleday R, Stjernberg N. Reductions in lymphocyte subpopulations after repeated exposure to 1.5 ppm nitrogen dioxide. *Br J Ind Med* 1992;49:850–4.
- [29] Frampton MW, Smeglin AM, Roberts NJ, Finkelstein JN, Morrow PE, Utell MJ. Nitrogen dioxide exposure in vivo and human alveolar macrophage inactivation of influenza virus in vitro. *Environ Res* 1989;48:179–92.
- [30] Schwartz J. Pm10, ozone, and hospital admissions for the elderly in Minneapolis-St. Paul, Minnesota. *Arch Environ Health* 1994;49:366–74.
- [31] Olivieri D, Scoditti E. Impact of environmental factors on lung defences. *Eur Respir Rev* 2005;14:51–6.
- [32] Goings SA, Kulle TJ, Bascom R, Sauder LR, Green DJ, Hebel JR, et al. Effect of nitrogen dioxide exposure on susceptibility to influenza a virus infection in healthy adults. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1075–81.
- [33] Wedzicha J. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest* 2002;121:136–41.
- [34] Desqueyroux H, Momas I. Air pollution and health: a synthesis of longitudinal panel studies published from 1987 to 1998. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:361–75.