

Université de Montréal

**Asthme infantile et polluants du trafic routier**

par Louis-François Tétreault

Département de santé environnementale et santé au travail

École de santé publique

Thèse présentée à l'École de santé publique

en vue de l'obtention du grade de docteur

en Santé publique

de l'option Toxicologie et analyse du risque

23 septembre, 2016

© Tétreault Louis-François, 2016

Université de Montréal Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Asthme infantile et polluants du trafic routier

Présenté par :

Louis-François Tétreault

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Marc-André Verner, président-rapporteur

Dre Audrey Smargiassi, Directrice de recherche

Dre Marie-Élyse Parent, Membre du jury

Dr Martin Rössli, Examineur externe

Dre Lucie Blais, représentante du doyen

# RÉSUMÉ

La pollution de l'air extérieur est reconnue comme étant une source importante du fardeau économique, environnemental et sanitaire. Bien que les polluants retrouvés dans l'air ambiant soient émis par de nombreuses sources, le transport routier reste une source majeure de pollution particulièrement, les oxydes d'azote. Les polluants issus du trafic routier comme le dioxyde d'azote ( $\text{NO}_2$ ) ont été reliés à des problèmes de santé, notamment respiratoires. Cette thèse vise à quantifier l'impact de l'exposition prolongée à la pollution atmosphérique issue du transport routier, dans un contexte québécois, sur la santé respiratoire des enfants âgés de 0 à 12 ans.

Afin d'y parvenir, nous avons développé une cohorte de naissances avec des données médicoadministratives et des modèles statistiques pour estimer les associations entre l'exposition prolongée au  $\text{NO}_2$  et le développement ainsi que l'exacerbation de l'asthme infantile. Nous avons également utilisé des données issues de modèles de transport, d'émissions et de dispersions afin de quantifier les cas d'asthmes incidents attribuables au  $\text{NO}_2$  issus du transport en 2008 et 2031.

L'exposition annuelle ainsi que de l'exposition à la naissance au  $\text{NO}_2$  a été associée de façon positive au développement de l'asthme. L'exposition annuelle au  $\text{NO}_2$  a aussi été reliée à l'exacerbation de l'asthme infantile. En plus d'être important, le fardeau de l'asthme infantile attribuable au  $\text{NO}_2$  issu du transport routier présente une importante variation spatiale dans la

région de Montréal. En 2031, on estime que le fardeau absolu ainsi que le fardeau par personne de la pollution issue du trafic routier seront réduits pour l'ensemble de la région.

Dans l'ensemble, cette thèse a permis de quantifier l'impact du fardeau du NO<sub>2</sub> issu du trafic routier sur la santé respiratoire des enfants. Les résultats de cette recherche suggèrent que des mesures devraient être encouragées pour réduire le fardeau attribuable au transport routier.

**Mots-clés** : Trafic routier, Pollution de l'air, Asthme, Fardeau de la Maladie, Santé Publique, Montréal

# ABSTRACT

Outdoor air pollution is recognized as an important economic, environmental and sanitary burden. Even though air pollutants are emitted by numerous sources, transportation remains an important source of pollutants, particularly nitrous dioxide (NO<sub>2</sub>). Road traffic pollutants were linked to health issues, chiefly respiratory problems. This thesis aims to quantify the impact of prolonged exposure to road traffic pollutants on respiratory health for children age between 0 to 12 years old, in Québec.

We developed a birth cohort using medico administrative data and statistical models in order to estimate the association between prolonged exposure to NO<sub>2</sub> and onset or exacerbation of childhood asthma. We also used data obtained from transportation, emission and dispersion models to quantified the burden of asthma attributed to road traffic both in 2008 and 2031.

Birth and annual exposure to NO<sub>2</sub> are positively linked to childhood asthma onset. Annual NO<sub>2</sub> exposure is also associated with the exacerbation of childhood asthma in asthmatic children. In addition of being important the burden associated with transport related air pollution showed important spatial variation in the Montreal region. However the burden associated with road traffic pollution will be reduced in 2031 compared to 2008.

Overall this thesis enables us to quantify the burden associated to NO<sub>2</sub> generated by road traffic on respiratory health in children. The results of this research suggest that measures should be taken to reduce the burden of road traffic.

**Keywords :** Road traffic, Air pollution, Asthma, Burden of disease, Public health, Montréal

## TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ .....	iii
ABSTRACT.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
Table I.....	xi
Table II.....	xi
Table III.....	xi
Table IV.....	xi
Table V.....	xi
Table I.....	xiii
Table II.....	xiii
LISTE DES FIGURES .....	xiv
Figure 1.....	xiv
Figure 1.....	xiv
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	xvi
REMERCIEMENTS.....	xix
CHAPITRE 1 Introduction .....	1
1.1 Mise en contexte.....	1
CHAPITRE 2 Objectifs et structure de la thèse.....	3
2.1 Objectif général .....	3
2.2 Objectifs spécifiques .....	3
2.3 Hypothèses .....	3
2.4 Structure de la thèse .....	4
CHAPITRE 3 Écrits pertinents.....	6
3.1 Polluants atmosphériques issus du transport routier .....	6
3.1.1 Estimation de l'exposition .....	7
3.2 L'asthme.....	9
3.3 Asthme et pollution de l'air.....	15
3.3.1 Mécanismes .....	15
3.3.2 Vulnérabilité.....	16
3.3.3 Développement de l'asthme .....	17
3.3.4 Exacerbation de l'asthme.....	18
3.4 Quantification du fardeau associé à la pollution de l'air.....	20
CHAPITRE 4 Méthodologie.....	21

4.1 Devis de recherche .....	21
4.2 Source de données .....	22
4.2.1 Système de surveillance des maladies chroniques du Québec .....	22
4.2.2 Indice de défavorisation.....	23
4.2.3 Fichier de conversion des codes postaux.....	24
4.2.4 NO <sub>2</sub> estimés du modèle de type Land Use Regression (LUR).....	25
4.2.5 Construction de la cohorte (chapitre 5 et 6) .....	27
4.2.6 L'Enquête Origine Destination 2008.....	28
4.2.7 Modèle de choix modal .....	28
4.2.8 Modèle d'assignation du trafic routier.....	29
4.2.9 NO <sub>2</sub> estimé avec un modèle de dispersion .....	29
4.2.10 Chiffres de population et projection démographique .....	30
4.3 Analyses .....	30
4.3.1 Analyses statistiques du chapitre 5 .....	31
4.3.2 Analyses statistiques du chapitre 6.....	31
4.3.3 Analyses statistiques du chapitre 7.....	32
CHAPITRE 5 Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: an administrative cohort study in Québec .....	37
Manuscript title: .....	40
Authors .....	40
Affiliations .....	40
Acknowledgments, including grant information.....	41
5.1 ABSTRACT .....	42
5.2 INTRODUCTION.....	44
5.3METHOD.....	45
5.3.1 Description of the cohort .....	45
5.3.2 New cases of asthma.....	47
5.3.3 Estimation of air pollutant levels.....	47
5.3.4 Socioeconomic status .....	48
5.3.5 Statistical analysis.....	49
5.4 RESULTS.....	51
5.5 DISCUSSION .....	55
5.6 CONCLUSION .....	61
5.7 REFERENCES.....	62
5.8 Tables and figures .....	68
Table I. Descriptive statistics of study participants, for the provincial cohort and the Montreal island sub-cohort, 1996-2011. ....	69

Table II. Distributions of estimated levels of NO <sub>2</sub> , PM <sub>2.5</sub> and O <sub>3</sub> at both the time-varying and the birth address <sup>a</sup> .....	70
Table III. Associations between asthma onset and air pollutant levels at the birth address, per interquartile range increase of pollutant levels <sup>a</sup> .....	71
Table IV. Indirect adjustment for exposure to second-hand smoke, of associations between air pollutant levels at the birth address and asthma onset in children of the Montreal Island, per interquartile range increase in air pollutant levels. <sup>a</sup> .....	72
Table V. Associations between asthma onset and time-varying air pollutant levels, per interquartile range increase in pollutant levels at the residential address. <sup>a</sup> .....	73
Figure 1: Asthma onset rate of asthma by sex and age group in the Québec cohort for the years 1996 to 2011 .....	74
Supplemental material .....	75
References .....	85
 CHAPITRE 6 Severe asthma exacerbations in asthmatic children and exposure to ambient air pollutant .....	
Manuscript title: .....	89
Authors .....	89
Acknowledgments, including grant information .....	90
6.1 Abstract: .....	91
6.2 Introduction .....	93
6.3 Methods .....	95
6.3.1. Population .....	95
6.3.2. Asthma Exacerbations .....	96
6.3.3. Estimation of Exposure .....	96
6.3.4. Socioeconomic Status .....	98
6.3.5. Statistical Analysis .....	99
6.4. Results .....	101
Table 1. Descriptive statistics of asthmatic study participants, for the Quebec cohort and the Montreal subgroup, 1996–2011 .....	102
Table 2. Distributions of estimated annual average concentrations of NO <sub>2</sub> , PM <sub>2.5</sub> and O <sub>3</sub> at both the time dependent and the birth residential postal code .....	105
Table 3. Associations between asthma exacerbation and an increase in interquartile range of air pollutant levels at the birth residential postal code, from gap time models <sup>a</sup> .....	106
Table 4. Associations between asthma exacerbation and an increase in time dependent air pollutants levels at the residence, from Cox gap time models <sup>a</sup> .....	107
6.5. Discussion .....	109
6.6. Conclusions .....	115
6.7. References .....	117
6.8. Supplementary Materials: .....	125



Table S1. Indirect adjustment for second hand smoke for associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutant levels at the birth address, form gap time models <sup>a,b</sup> .....	125
Table S2. Associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutants levels at the home address form gap time models excluding some health regions of Quebec <sup>a,b</sup> .....	125
Table S3. Associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutant levels at the birth address in non-movers, form gap time models <sup>a</sup> .....	126
<b>CHAPITRE 7 Health impacts and benefits of the current greater Montreal transportation system in 2008 and 2031</b> .....	127
7.1. Abstract .....	132
7.2. Introduction .....	134
7.3. Methods .....	136
7.3.1. Scenario .....	136
7.3.2. Regions .....	136
7.3.3. Databases and exposure models .....	137
7.3.4. Health impact assessment .....	140
7.3.5. Sensitivity analyses .....	143
7.4. Results .....	143
7.5. Discussion .....	146
7.6. Conclusion .....	150
Table I: Description of estimated exposure and burden linked to transportation patterns in 2008 and 2031 for the Greater Montreal .....	151
Figure 1. Three regions of the Greater Montreal; the center is in dark; the lightest color represents the outer suburb region and the middle color, the inner suburb .....	153
Table II: Difference and percentage of variation of estimated exposure and burden linked to transportation patterns between 2008 and 2031 for regions of the Greater Montreal <sup>a</sup> .....	154
7.7. References .....	158
7.8. Supplemental material .....	162
<b>CHAPITRE 8 Discussion</b> .....	196
8.1 Exposition résidentielle prolongée aux polluants issus du transport routier et nouveaux cas d'asthme .....	196
8.2 Exposition résidentielle prolongée aux polluants atmosphériques issus du transport routier et exacerbations sévères chez des enfants atteints d'asthme infantile .....	200
8.3 Principales limites associées aux chapitres 5 et 6 .....	202
8.4 Impact sanitaire du transport en 2008 et 2031 pour la grande région de Montréal .....	206
8.5 Principales limites associées aux chapitres 7 .....	210
8.6 Contributions originales de la thèse .....	213

8.7 Conclusion.....	216
BIBLIOGRAPHIE.....	217
ANNEXE.....	I
Tableau A1 : Études sur l'incidence de l'asthme chez les enfants et la pollution de l'air.....	II
Tableau A2 : Études sur l'exacerbation de l'asthme chez les enfants asthmatique et la pollution de l'air.....	XI
Figure A1 : Fardeau de l'asthme infantile par 100 000 d'enfants en 2008.....	XVII
Figure A2 : Réduction du fardeau de l'asthme infantile par 100 000 d'enfants en 2008.....	XVIII
Certificat d'approbation éthique.....	XIX

# LISTE DES TABLEAUX

## Chapitre 4

**Tableau I** Source de donnée et leur utilisation

## Chapitre 5

**Table I.** Descriptive statistics of study participants, for the provincial cohort and the Montreal island sub-cohort, 1996-2011

**Table II.** Distributions of estimated levels of NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> at both the time-varying and the birth address

**Table III.** Associations between asthma onset and air pollutant levels at the birth address, per interquartile range increase of pollutant levels

**Table IV.** Indirect adjustment for exposure to second-hand smoke, of associations between air pollutant levels at the birth address and asthma onset in children of the Montreal Island, per interquartile range increase in air pollutant levels

**Table V.** Associations between asthma onset and time-varying air pollutant levels, per interquartile range increase in pollutant levels at the residential address

**Table S-I:** Distributions of estimated annual average concentrations of PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> at both the annual and the birth address in the Montreal sub-cohort

**Table S-II.** Associations between asthma onset and air pollutant levels in Quebec, per increase of an interquartile range in air pollutant levels, without regions of the province where health services may be under-reported

**Table S-III.** Associations between asthma onset and time-varying air pollutant levels, per increase in interquartile range, restricted to non-movers

**Table S-IV.** Associations between asthma onset and air pollutant levels, per increase of an interquartile range in air pollutant levels, with reconfirmation of onset when it occurred before the age of five

**Table S-V.** Associations between asthma onset and air pollutant levels, per interquartile range increase in air pollutant levels, stratified by sex

**Table S-VI.** Associations between asthma onset and air pollutant levels in Quebec, per increase in interquartile range of pollutant levels, stratified by region

## **Chapitre 6**

**Table I.** Descriptive statistics of asthmatic study participants, for the Quebec cohort and the Montreal subgroup, 1996-2011

**Table II.** Distributions of estimated annual average concentrations of NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> at both the time dependent and the birth address

**Table III.** Associations between asthma exacerbation and an increase in interquartile range of air pollutant levels at the birth address, from gap time models

**Table IV.** Associations between asthma exacerbation and an increase in time dependent air pollutants levels at the residence, from Cox gap time models

## **Chapitre 7**

**Table I.** Description of estimated exposure and burden linked to transportation patterns in 2008 and 2031 for the Greater Montreal

**Table II.** Difference and percentage of variation of estimated exposure and burden linked to transportation patterns between 2031 and 2008 for regions of the Greater Montreal

**Table S-I.** Description of point estimates and exposure-response relationships used

**Table S-II.** Speed and Metabolic Equivalent of Task (MET) used to quantify the gains of active transportation

**Table S-III.** Description of exposure from predicted 2008 transportation patterns

**Table S-IV.** Mode share and weekly time spent in active transportation for individuals practicing active transportation in 2008

**Table S-V.** Mode share and weekly time spent in active transportation for individuals practicing active transportation in the 2031 BAU scenario

**Table S-VI.** Territories use in our analyses

**Table S-VII.** Descriptive statistics of the six digit postal codes in the Greater Montreal

# LISTE DES FIGURES

## Chapitre 3

**Figure 1.** Facteurs de risqué de l’asthme infantile

**Figure 2.** Cadre d’analyse

## Chapitre 5

**Figure 1.** Asthma onset rate of asthma by sex and age group in the Québec cohort for the years 1996 to 2011

**Figure s1.** Distribution of the potential bias introduced by second hand smoke on the association between onset of asthma on the island of Montreal and air pollutant levels

## Chapitre 7

**Figure 1.** Three regions of the Greater Montreal; the center is in dark; the lightest color represents the outer suburb region and the middle color, the inner suburb

**Figure S1.** Description of the methodology of the Health impact assessment

**Figure S2.** Geographical scale at which the burden of active transportation was calculated for the Health impact assessment

**Figure S3.** Geographical scale at which the burden of traffic injuries was calculated for the Health impact assessment

**Figure S4.** Geographical scale at which the burden of traffic related air pollutants was calculated for the Health impact assessment

**Figure S5.** Distribution of the 2008 public health benefits of active transportation per region according to Monte Carlo simulations

**Figure S6.** Distribution of the 2008 public health burden of road traumas per region according to Monte Carlo simulations

**Figure S7.** Distribution of the 2008 public health burden of air pollution per region according to Monte Carlo simulations

## **Annexe**

**Tableau A1.** Études sur l'incidence de l'asthme chez les enfants et la pollution de l'air

**Tableau A2.** Études sur l'exacerbation de l'asthme chez les enfants asthmatique et la pollution de l'air

**Figure A1.** DALYs de l'asthme infantile par million d'enfants en 2008

**Figure A2.** Réduction du fardeau par personne associé à l'asthme infantile en 2008

# LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AMT : Agence métropolitaine de transport

BAU : *Business as usual*

CIM : Classification internationale des maladies

CO : Oxyde de carbone

CO<sub>2</sub> : Dioxyde de Carbone

DALY : Années de vie corrigées de l'incapacité

FIPA : Fichier d'inscription des personnes assurées

ITHM : *Integrated Transport and Health Impact Modelling Tool*

Km : Kilomètres

LUR : Land Use Regression

MET : *Metabolic Equivalent of Task*

NO<sub>2</sub> : Dioxyde d'azote

NO<sub>x</sub> : Oxydes d'azote

OD : Enquête Origine-Destination

OMS : Organisme Mondial de la Santé

O<sub>3</sub> : Ozone

PIF : *Potential impact fraction*

PM<sub>2.5</sub> : Particules fines (moins de 2.5 microns de diamètre)

PM<sub>10</sub> : Particules de moins de 10 microns de diamètre

Ppb : Partie par milliard



RR : Ratio de risk

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

SISMACQ : Système de surveillance des maladies chroniques du Québec

SSE : Statut socio-économique

Ug/m<sup>3</sup> : Microgramme par mètre cube

VKP : Véhicule kilomètre parcouru

*À Isabelle sans qui rien n'aurait été possible*

# REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier Audrey Smargiassi, ma directrice de thèse, dont le soutien et la persévérance ont permis de mener cette thèse à bien.

Je souhaiterais également remercier mes collègues de la Direction de Santé Publique de Montréal, de l'Université de Montréal, du département d'ingénierie civile de l'Université McGill ainsi que de l'Institut National de Santé Publique du Québec. Ces derniers ont participé directement et indirectement à l'accomplissement de cette thèse. J'aimerais particulièrement souligner l'apport de Céline Plante qui a partagé avec moi les hauts et les bas associés au troisième volet de cette thèse ainsi que Michel Fournier pour ses précieux conseils.

Finalement, je désirerais souligner le support indéfectible de ma famille sans qui rien n'aurait été possible. Tout particulièrement, Charlie et Isabelle qui ont dû s'accommoder de mes absences.

# CHAPITRE 1 Introduction

## 1.1 Mise en contexte

La pollution de l'air extérieur est reconnue pour être une source importante du fardeau économique, environnemental et sanitaire (OECD 2014). Bien que le Canada ait réalisé des progrès significatifs dans la réduction des concentrations de certains polluants de l'air, nous devons tout de même considérer que la croissance prévue des industries et du réseau routier canadien pourrait engendrer un bilan négatif de la qualité de l'air extérieur (Health Canada 2013).

Les principaux polluants atmosphériques identifiés incluent les composés organiques volatils, les oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>), le dioxyde de soufre, l'ozone (O<sub>3</sub>) ainsi que des particules de tailles diverses. Malgré que les polluants retrouvés dans l'air extérieur soient émis par de nombreuses sources, le transport routier reste une des sources majeures de certains polluants. Au Québec, en 2008, on attribuait 76% du dioxyde d'azote et 16% des particules fines émises dans la province au transport (Paradis 2011). Il faut toutefois noter que le transport occupe une place plus importante au niveau des émissions de particules dans les centres urbains. D'ailleurs, dans l'agglomération de Montréal, 45% des particules fines émises en 2011 provenaient du transport (Ville de Montréal 2014).

La pollution de l'air extérieur, et en particulier l'exposition aux particules fines (PM<sub>2.5</sub>), a été associée à des problèmes de santé respiratoire et cardiovasculaire (Health Canada 2013).

Néanmoins, de nombreuses études rapportent des associations entre l'exposition aux polluants issus du trafic routier et certaines maladies respiratoires, dont l'asthme infantile. Cependant, ces études portent principalement sur les effets de l'exposition aux polluants issus du transport routier et l'augmentation du nombre d'événements asthmatiques.

Or, seulement un nombre très restreint d'études évaluent l'effet d'une exposition de longue durée aux polluants de l'air en bas âge sur le développement de l'asthme ou sur les événements asthmatiques subséquents survenant après le diagnostic. De plus, la majorité des études adressant cette problématique ne possède pas la puissance statistique nécessaire pour écarter l'effet du hasard.

Des milliards de dollars seront investis dans les infrastructures de transport au cours des prochaines décennies (Communauté métropolitaine de Montréal 2012). La quantification des émissions, des concentrations ainsi que du fardeau de la maladie liée à l'exposition des polluants issus du trafic routier associés aux scénarios démographiques et de transport futur est donc nécessaire pour orienter les décisions politiques à venir. Jusqu'à présent, la grande majorité des études quantifiant le fardeau de la maladie associée aux systèmes de transport n'ont pas considéré l'asthme; pourtant le fardeau de la maladie associé à l'asthme est important et l'exposition aux polluants du transport routier a été associée à l'exacerbation et au développement de cette maladie.

## CHAPITRE 2 Objectifs et structure de la thèse

### 2.1 Objectif général

L'objectif général de cette thèse est de quantifier l'impact de l'exposition prolongée à la pollution atmosphérique issue du transport routier, dans un contexte québécois, sur la santé respiratoire des enfants âgés de 0 à 12 ans.

### 2.2 Objectifs spécifiques

La poursuite de l'objectif général sera effectuée par l'intermédiaire de trois objectifs spécifiques :

- i. Estimer l'association entre l'exposition résidentielle à la naissance et annuelle au NO<sub>2</sub> et l'occurrence de nouveaux cas d'asthme;
- ii. Estimer l'association entre l'exposition résidentielle annuelle au NO<sub>2</sub> et les exacerbations sévères pour des cas d'asthme infantile;
- iii. Évaluer l'impact sanitaire du NO<sub>2</sub> issu du transport en 2008 et en 2031 pour un scénario de transport *Business as Usual*, pour la grande région de Montréal.

### 2.3 Hypothèses

- i. Les nouveaux cas d'asthme infantile augmentent avec l'exposition à la naissance ou avec l'exposition annuelle, au lieu de résidence, aux émissions du trafic routier (tel qu'estimées par les concentrations modélisées de NO<sub>2</sub>).

- ii. Les cas récurrents d'asthme infantile augmentent avec l'exposition annuelle, au lieu de résidence, aux émissions du trafic routier (tel qu'estimées par les concentrations modélisées de NO<sub>2</sub>).
- iii. L'augmentation de la population entre 2008 et 2031 dans les couronnes de la région métropolitaine de Montréal occasionnera une augmentation du fardeau de l'asthme infantile ainsi que du fardeau de l'asthme infantile par personne en lien à la pollution de l'air issu du trafic routier.

## 2.4 Structure de la thèse

Cette thèse est organisée autour de la présentation de trois articles scientifiques. Ces derniers seront l'apport principal de cette thèse.

Le chapitre 3 présente les écrits scientifiques pertinents ayant mené à l'identification des objectifs structurant cette thèse.

Le chapitre 4 présente les méthodes employées pour atteindre les objectifs de la thèse. Cette section décrit sommairement les populations étudiées, les diverses sources de données ainsi que les analyses statistiques effectuées.

Le chapitre 5 se présente sous la forme d'un article scientifique intitulé *Childhood exposure to ambient air pollutants and the incidence of asthma: an administrative cohort study in Québec* a été publié dans le journal Environmental Health Perspective. Cet article vise à estimer

l'association entre l'exposition annuelle ou à la naissance à plusieurs polluants de l'air, dont le NO<sub>2</sub> et les nouveaux cas d'asthmes.

Le chapitre 6 se présente sous la forme d'un article scientifique intitulé *Severe childhood asthma exacerbation and longterm exposure to air pollutants* a été publié dans le journal International Journal of Environmental Research and Public Health. Cet article vise à estimer l'association entre l'exposition annuelle ou à la naissance à plusieurs polluants atmosphériques, dont le NO<sub>2</sub> et l'exacerbation sévère, chez des enfants atteints d'asthme infantile. Encore une fois, cet article ne s'attarde pas uniquement aux polluants issus du transport routier, mais examine également l'association avec d'autres polluants de l'air ambiant.

Le chapitre 7 se présente sous la forme d'un manuscrit d'article scientifique intitulé ***Health impacts and benefits of the current greater Montreal transportation system in 2008 and 2031*** soumis dans le journal Environmental Health Perspective. Ce manuscrit vise à quantifier l'impact sanitaire associé au NO<sub>2</sub> issu du transport dans la grande région de Montréal pour l'année 2008 et 2031, selon un scénario *business as usual* (BAU). La comptabilisation des impacts sanitaires de cet article surpasse l'impact unique de la pollution atmosphérique puisque l'impact des accidents routiers et de l'activité physique de transport y sont aussi estimés.

Le chapitre 8 présente une discussion générale de la thèse ainsi qu'une conclusion.



## **CHAPITRE 3 Écrits pertinents**

### **3.1 Polluants atmosphériques issus du transport routier**

Les polluants trouvés dans l'air extérieur proviennent de sources multiples: le trafic routier, les industries, l'agriculture, la consommation domestique de combustibles, etc. Nonobstant, le trafic routier est constamment considéré comme une source majeure et souvent la source principale de pollution atmosphérique dans les villes, soit sous la forme de poussières routières ou de polluants émis par les moteurs à combustion (Environmental Protection Agency 2011).

Les polluants émis par les véhicules routiers peuvent se trouver dans les trois phases de la matière: gazeuse, liquide et solide (Environmental Protection Agency 2011). Parmi les polluants produits sous forme gazeuse sont répertoriés les composés organiques volatils, les oxydes de carbone (CO et CO<sub>2</sub>) ainsi que les oxydes d'azote (NO<sub>2</sub> et NO<sub>x</sub>); ces derniers sont des sous-produits de la combustion. Il est évident que le transport routier n'est pas la seule source de combustion à haute température. Néanmoins, au Québec, 76% des émissions de NO<sub>x</sub> proviennent du domaine du transport et 15% proviennent des industries (MDDEP 2011). D'autres polluants gazeux, tel que l'ozone, ne sont pas produits directement par le trafic routier, mais peuvent être attribuables à des transformations photochimiques des polluants issus du trafic (Environmental Protection Agency 2009). Il est donc difficile de déterminer la source exacte de ces polluants.

Les PM<sub>2.5</sub> peuvent être émises par des sources naturelles (telle que l'érosion des sols, les feux de forêt et les éruptions volcaniques) et des sources humaines. Au Québec, la source principale d'émission humaine de PM<sub>2.5</sub> est la combustion de bois de chauffage (44%), suivi par les procédés industriels (39%) et le transport (16%) (MDDEP 2011). Néanmoins, dans l'agglomération de Montréal, la principale source d'émission anthropique de PM<sub>2.5</sub> est le transport routier avec près de 45% (Ville de Montréal 2014). Les polluants se trouvant dans un état solide et/ou liquide ont, historiquement, été désignés par les termes: suie, poussière et fumée noire. La matière particulaire (PM) est classée en fonction de la taille et les particules émises de la combustion sont de taille ultrafine. Des particules de taille supérieure sont aussi associées au transport routier, notamment les particules dont le diamètre médian est de 2.5 microns (Klassen 2007). Les PM de petit diamètre peuvent atteindre les voies respiratoires profondes et même la circulation sanguine. En plus de la taille des PM, leur composition peut aussi influencer le site d'action et la toxicité (Klassen 2007). La composition des PM varie en fonction de plusieurs facteurs: flotte de véhicule, état des véhicules, état de la chaussée, etc. Il est possible de retrouver en différentes quantités des composés de soufre, de silice, de carbone et une grande variété de métaux dans la PM émis par le trafic routier (Gent et al. 2009).

### **3.1.1 Estimation de l'exposition**

Dans la littérature scientifique, l'exposition aux polluants de l'air issu du trafic routier est estimée de nombreuses façons.

Plusieurs estiment l'exposition aux polluants issus du transport routier uniquement par la proximité aux voies de circulations importantes, par des mesures de densité du trafic ou de

proximité des routes majeures aux résidences. Ces modèles sont considérés comme donnant une estimation rapide et peu coûteuse, mais grossière de l'exposition aux polluants puisque ni la dispersion ni les modifications physico-chimiques ne sont prises en considération. De plus, des divergences au niveau de la flotte de véhicules (composition et nombre), du réseau routier ou des conditions météorologiques rendent ces études difficilement comparables entre elles (Health Effects Institute 2010).

D'autres études utilisent les concentrations mesurées de polluants dans l'air ambiant comme une estimation de l'exposition aux polluants du trafic routier. L'usage de concentrations de polluants dans l'air ambiant est toutefois controversé pour plusieurs raisons. En premier lieu, parce qu'il est difficile de distinguer la contribution du transport des autres sources de pollution (industrielles, commerciales, résidentielles, etc.). En second lieu, parce qu'aucun polluant n'a été identifié comme indicateur adéquat du mélange émis par le transport routier (Gauderman et al. 2005). Toutefois, particulièrement à cause de sa forte corrélation aux autres polluants du trafic routier (Gauderman et al. 2005), le NO<sub>2</sub> est l'indicateur du mélange de pollution émise par le trafic routier le plus souvent utilisé. De plus, en 2008, 75,8% des émissions québécoises de NO<sub>x</sub> ont été attribuées au secteur du transport (Paradis 2011). Ces concentrations peuvent être fournies soit par des stations de mesures fixes ou par appareils d'exposition personnels.

L'exposition aux polluants peut également être estimée à l'aide de différents types de modèles. Certaines études épidémiologiques utilisent des modèles d'interpolation géostatistique des mesures aux stations (c-à-d krigeage). Ces derniers estiment les concentrations de polluants à

partir des niveaux de polluants à des sites de mesures ainsi que d'information sur les particularités locales (Wong et al. 2004). Ce type de modèle requiert cependant un réseau de site de mesure relativement dense afin de produire des résultats fiables. Cette lacune pourrait être particulièrement grande dans le cadre de polluants tel le NO<sub>2</sub>, qui est reconnu pour varier de manière importante à petite échelle (Jerrett et al. 2004).

Les modèles de type *Land Use Regression (LUR)* sont également fréquemment utilisés pour estimer l'exposition au NO<sub>2</sub>. Ces modèles prédisent la concentration de polluants (variable dépendante) mesurés à de nombreux sites à l'aide de prédicteurs connus des niveaux de polluants (Jerrett et al. 2004). La qualité des modèles LUR est dépendante des variables utilisées pour construire le modèle ainsi des sites d'échantillonnage utilisés. La qualité des sites d'échantillonnage est d'ailleurs plus importante que le nombre de sites échantillonnés (Ryan et al. 2007). Finalement, on trouve aussi des modèles de dispersion. Ces modèles estiment à l'aide de données d'émissions de polluants de différentes sources, d'équations mathématiques basées sur le comportement des polluants, ainsi que de données météorologiques et géographies, les concentrations de polluants. Ce type de modèle est considéré comme fiable à condition que ce dernier ait été calibré adéquatement au préalable (Health Effects Institute 2010).

### **3.2 L'asthme**

L'asthme, tel que défini par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, « [...] est une affection inflammatoire bronchique chronique marquée par une inflammation de l'épithélium bronchique, une bronchoconstriction (contraction des muscles lisses bronchiques)

*et une hypersécrétion de mucus»* (Institut National de la santé et de la recherche médicale 2012). Cette maladie chronique est l'une des plus fréquentes de notre époque (Institut National de la santé et de la recherche médicale 2012). Mondialement, près de 235 millions d'individus étaient traités pour l'asthme en 2011 (Organisation mondiale de la santé (OMS) 2011). D'ailleurs, l'asthme est maintenant reconnu comme étant la maladie chronique affectant le plus d'enfants au Canada et dans plusieurs autres pays (Garner and Kohen 2008).

Un accroissement de la prévalence de l'asthme infantile a été observé durant les dernières décennies. Au Canada, cette prévalence chez les 0-11 ans est passée de 11,1% à 13,4% en moins d'une décennie (1994-2001) (Garner and Kohen 2008). Des études récentes placeraient plutôt cette prévalence aux environs des 15,1% au Canada et 15,6% sur l'île de Montréal (Jacques, Plante, Goudreau, et al. 2011). Le développement de l'asthme est un problème de santé publique en soi, et l'exacerbation de l'asthme est également à la source d'un fardeau sanitaire important (Lane, Molina, and Plusa 2006). L'exacerbation de l'asthme ne présente pas de définitions sans équivoque, elle est définie comme « [...] *une détérioration aiguë ou subaiguë du contrôle des symptômes, responsable d'une détresse ou de risques sur la santé, dans la mesure où il devient nécessaire de consulter un dispensateur de soins ou d'amorcer une corticothérapie systémique* » par la société canadienne de pédiatrie (Ortiz-Alvarez and Mikrogianakis 2012). Le groupe Global Initiative for Asthma reconnaît cependant que les exacerbations peuvent être classées selon leur niveau de sévérité, s'étalant ainsi de légères à sévères. Ces derniers résultent souvent en une visite aux urgences et/ou une hospitalisation (Ortiz-Alvarez and Mikrogianakis 2012). Au Canada, l'asthme a contribué à 10% des

hospitalisations chez les moins de 5 ans et à 8% chez les enfants âgés de 5-14 ans (Public Health Agency of Canada 2007).

L'asthme infantile est une maladie multifactorielle, la figure 1 décrit la relation entre les différents facteurs de risque de l'asthme infantile. L'exacerbation des symptômes ainsi que le développement de cette dernière ont été liés à certaines caractéristiques individuelles. Des études récentes de type "genome-wide association studies" et les méta-analyses subséquentes ont permis d'identifier certains gènes reliés à l'asthme tel que ADAM33, PHF11, DPP10, GRPA, SPINK5 et ORMDL3 (WHO 2014, Ono 2014). Bien que les rôles spécifiques de ces gènes dans le développement ou l'exacerbation de l'asthme ne soit pas définis, plusieurs d'entre eux jouent un rôle dans la différenciation terminale des cellules épithéliales suggérant qu'ils pourraient avoir la charge de répondre aux dommages occasionnés par l'environnement extérieur WHO 2014. De plus, il est connu que la prévalence de l'asthme ainsi que la sévérité des exacerbations sont plus élevées chez les jeunes garçons que les jeunes filles. Cette différence est principalement occasionnée par une hyperréactivité des voies respiratoires chez les jeunes garçons. Néanmoins, il est à noter que l'hyperréactivité des voies respiratoires augmente chez les jeunes filles durant l'adolescence (Subbarao et al. 2009).

Certaines habitudes de vies prénatales ou durant la petite enfance sont liées à l'asthme infantile. Plusieurs études tendent à indiquer que l'allaitement ainsi qu'une alimentation riche en antioxydant durant la grossesse ont un rôle protecteur sur l'incidence de l'asthme (Litonjua et al. 2006, Martindale et al 2005, Gdalevich et al. 2001). Les infections des voies respiratoires

ainsi que l'utilisation d'antibiotique en bas âge a également été associées positivement à l'asthme infantile (voir section 3.3 pour plus de détails) (Subbarao et al. 2009). Le stress parental est également associé à l'asthme infantile. La littérature scientifique n'est cependant pas définitive sur le rôle du stress parental. Certaines études identifient le stress parental comme un facteur de risque de l'asthme infantile (Subbarao et al. 2009) tandis que d'autres le considère comme un modificateur d'effet (Shankardass et al. 2009).

L'asthme infantile a également été mis en relation avec plusieurs facteurs environnementaux en particulier la qualité de l'air intérieur (allergènes, moisissure, exposition à la fumée, etc.) et extérieur (pollution provenant du trafic routier, des industries, etc.) (Jacques et al. 2011). Les allergènes sont des protéines qui peuvent entraîner des réactions allergiques. À l'intérieur des résidences les allergènes peuvent provenir de plusieurs sources, notamment des acariens, moisissures, animaux domestiques, rongeurs et insectes nuisibles (Jacques et al. 2011). L'exposition à certains contaminants tel que la fumé secondaire, et les polluants de l'air extérieur ont également été liés à l'asthme (Subbarao et al. 2009).

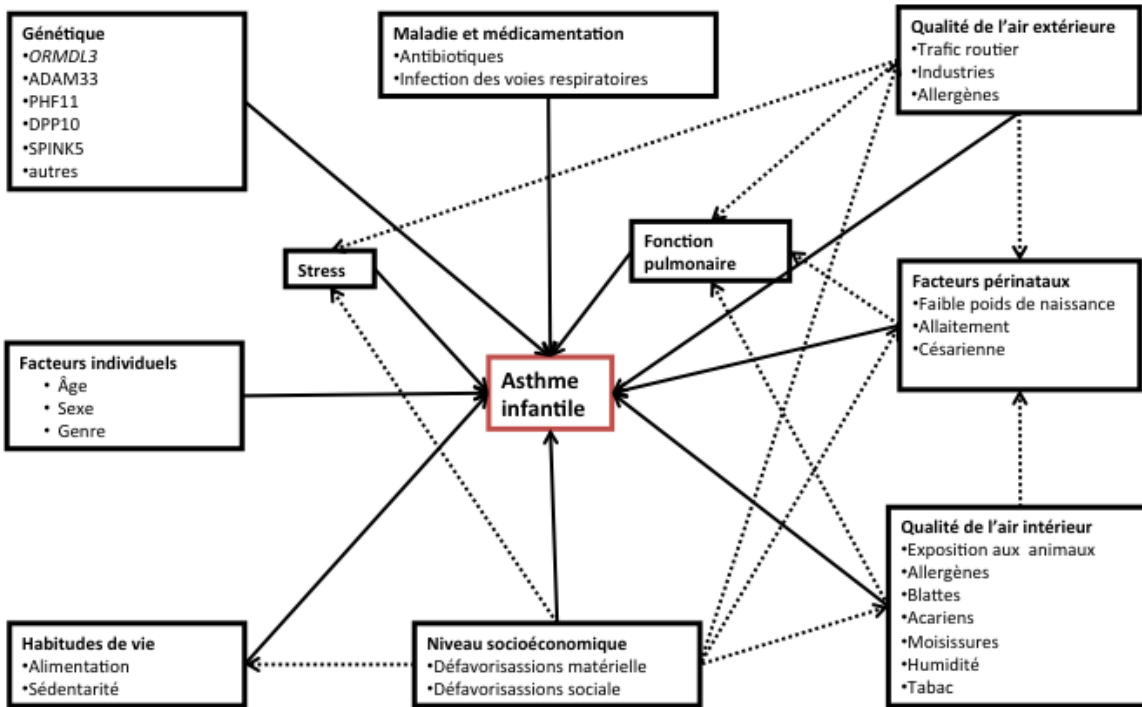


Figure 1 : Facteurs de risque de l'asthme infantile

La figure 2 présente le cadre conceptuel utilisé dans cette thèse reliant la pollution de l'air émise par le trafic routier et l'asthme infantile. Les analyses seront décrites en détail dans les chapitres 5 et 6. En bref, la pollution de l'air émise par le trafic routier peut influencer la fonction respiratoire des enfants et ainsi l'asthme infantile. Le faible poids à la naissance est considéré comme un facteur médiateur puisque le faible poids à la naissance semble lié à l'asthme (Subbarao et al. 2009), mais la pollution de l'air est également liée au faible poids à la naissance (Brauer et al. 2008). Un facteur de confusion se doit de répondre à trois caractéristiques simultanément, i) être lié à la maladie (c.-à-d. l'asthme), ii) être relié à l'exposition (c.-à-d. polluants issus du trafic routier) et iii) ne pas être sur le chemin causal de la relation étudiée (Rothman et al. 2008). Bien qu'une multitude de facteurs de risque ont été reliés à l'asthme infantile de façon conceptuelle, aucun ne semble lié à la pollution issue du



trafic routier directement. Toutefois, il est possible de penser que les régions les plus défavorisées du Québec soient plus exposées à la fois à la pollution de l'air et ainsi qu'à certains autres facteurs de risque de l'asthme infantile, y compris l'exposition à la fumée secondaire ainsi que les mauvaises conditions d'habitation (Palaty and Shum 2012; Ungar et al., 2011). Le statut socioéconomique pourrait donc être considéré comme étant un facteur de confusion potentiel. On trouve également certains éléments qui pourraient être des modificateurs d'effet des polluants de l'air. Parmi ceux-ci, on retrouve l'âge des sujets ainsi que certains facteurs génétiques, dont leur sexe (Subbarao et al. 2009).

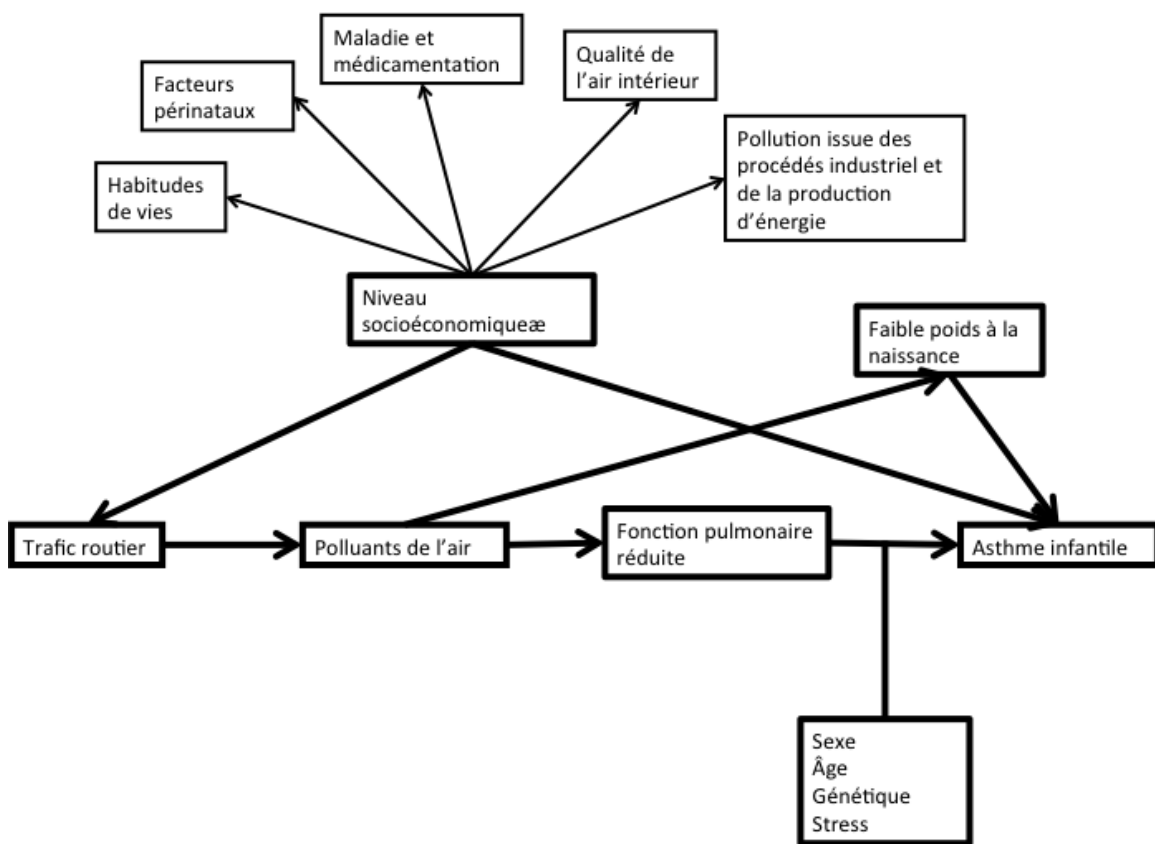


Figure 2 Cadre d'analyse

## **3.3 Asthme et pollution de l'air**

### **3.3.1 Mécanismes**

Plusieurs études épidémiologiques et toxicologiques rapportent une diminution de la fonction pulmonaire ainsi qu'une augmentation des marqueurs inflammatoire suite à une exposition aux polluants issus du trafic routier. Bien que les mécanismes exacts permettant d'expliquer ces observations ne soient pas encore parfaitement compris à ce jour, plusieurs hypothèses ont été avancées afin de définir le ou les mécanismes sous-jacents.

En premier lieu, les polluants atmosphériques sont reconnus comme étant des agents oxydants et irritants des voies respiratoires (Salvi et al. 1999 ; Klassen 2007) accroissant la présence de marqueurs de réaction inflammatoire dans ces dernières (Health Effects Institute 2010). L'exposition à ces polluants peut affecter directement certains facteurs de transcription intracellulaire responsables de la transcription de gènes générant une réaction inflammatoire ou pro-inflammatoire (Klassen 2007).

L'induction de stress oxydatif est une autre hypothèse mise de l'avant. En effet, les polluants de l'air issus du transport routier peuvent entraîner la production de dérivés réactifs de l'oxygène. Ces derniers peuvent générer des dommages tissulaires et induire des réactions inflammatoires dans les voies respiratoires (Esposito et al. 2014; Gowers 2012).

Bien que ces hypothèses soient principalement basées sur des effets associés à une exposition de courte durée, il est reconnu que l'induction persistante d'un état inflammatoire peut entraîner un dommage substantiel des voies respiratoires. Ces dommages pourraient causer un

remodelage des voies respiratoires, provoquer un dérèglement des fonctions régulatrices ainsi que nuire au développement des voies respiratoires chez les enfants (Klassen 2007). Cette hypothèse semble être corroborée par des études animales suggérant que l'exposition postnatale sub-chronique aux PM et à l'O<sub>3</sub> engendre une altération potentiellement irréversible de la structure et du fonctionnement des voies respiratoires chez le rat (Evans et al. 2004; Kajekar et al. 2007).

L'exposition aux polluants de l'air, incluant ceux issus du transport routier, semble augmenter la susceptibilité et la sévérité des infections des voies respiratoires par l'intermédiaire d'une détérioration de la réponse immunitaire (Klassen 2007).

### **3.3.2 Vulnérabilité**

Bien que les polluants atmosphériques, comme ceux issus du transport routier, puissent affecter la santé respiratoire des adultes et des enfants, ces derniers y sont particulièrement vulnérables pour plusieurs raisons distinctes.

En premier lieu, puisque les voies respiratoires des enfants continuent à se développer après la naissance, une exposition à des substances toxiques durant cette période de vulnérabilité accrue pourrait induire une altération de la croissance et de la fonction pulmonaire (Anderson et al. 2005). En second lieu, les enfants sont reconnus pour respirer de façon prédominante par la bouche. Ce qui pourrait permettre notamment aux PM de contourner le système de filtration nasale et d'atteindre les voies respiratoires inférieures plus aisément (Klassen 2007). Finalement, pour une même concentration de polluants dans l'air ambiant, les enfants sont

plus exposés que les adultes puisqu'ils présentent une fréquence respiratoire plus élevée, un niveau d'activité plus grand et passent de plus longues périodes à l'extérieur (Gilliand et al. 1999; California Environmental Protection Agency and American Lung Association of California 2003).

### **3.3.3 Développement de l'asthme**

Quelques études se sont penchées sur l'association entre le développement de l'asthme infantile et l'exposition aux polluants de l'air issus du trafic routier. Une description des études répertoriées est présentée dans le Tableau A1 de l'annexe de la thèse.

Certaines de ces études ont examiné la relation entre le développement de l'asthme et la pollution de l'air issu du trafic routier durant la petite enfance (0 à 2 ans), d'autres chez les enfants d'âge préscolaire (3 à 5 ans) ou d'âge scolaire (5 ans et plus). Bien que la majorité de ces études rapportent des associations positives avec différentes mesures d'expositions (proximité du trafic routier, NO<sub>x</sub> et PM), une minorité présente des résultats qui suggéreraient une absence d'effet ou encore un effet protecteur des polluants. Cette disparité pourrait être attribuable aux divergences dans l'estimation de l'exposition aux polluants issus du transport routier, ou encore dans l'identification des nouveaux cas d'asthme (Esposito et al. 2014). De plus, parmi les études rapportant une association positive, plusieurs des associations ne sont pas considérées comme statistiquement significative. Il est possible que cette absence d'association positive soit le reflet d'une absence d'association, d'erreurs de mesures ou d'un manque de puissance statistique. Selon l'optique vraisemblable qu'il s'agisse d'un manque de puissance statistique (puisque de nombreuses études avec différentes méthodologies

présentent des direction et magnitudes d'effet similaires), celui-ci est probablement causé par un effectif ou une période de suivi trop faible pour examiner un effet de cette magnitude.

Cette littérature peut également être observée sous l'angle du moment de l'exposition : très peu d'études ont rapporté des associations avec des mesures d'exposition tant à la naissance qu'au cours de l'enfance. De surcroît, malgré que les études répertoriées présentent des associations de magnitudes similaires, dans plusieurs cas l'association n'est pas statistiquement significative. L'étude de Oftedal et al. (2009) rapporte même un effet protecteur de l'exposition à la naissance. D'un autre côté, Gruzieva et al. (2013) rapportait une association plus forte en relation à l'exposition à la naissance aux PM<sub>10</sub> et NO<sub>x</sub> que durant l'année précédente.

### **3.3.4 Exacerbation de l'asthme**

L'association à court terme aux polluants de l'air extérieur issus du transport routier et l'exacerbation de symptômes d'asthme a été observée dans plusieurs études. Un tableau décrivant les diverses études est présenté en annexe (tableau 2A). En effet, l'exposition journalière aux polluants de l'air issus du trafic routier a été associée à l'augmentation de symptômes d'asthme, à la prise de médicaments et à l'utilisation de services médicaux (c.-à-d. consultations, visites à l'urgence ou hospitalisations) pour asthme. Plusieurs revues ont même conclu que cette relation entre l'exposition aux polluants de l'air issus du transport routier et l'exacerbation de l'asthme était causale ou probablement causale (Anderson et al. 2005; Health Effects Institute 2010; Environmental Protection Agency 2008; 2009; 2011).

Toutefois, seulement un nombre restreint d'études se sont attardées à examiner cette relation chez une population d'enfants identifiés comme asthmatiques. Parmi ces enfants, il est possible de constater que l'exposition à court terme est associée de manière constante à tous les niveaux de sévérité d'exacerbation (Spira-Cohen et al. 2011; O'Connor et al. 2008; Samoli et al. 2011).

D'autre part, bien que l'exposition à long terme aux polluants de l'air ambiant ait été liée à la diminution de la fonction respiratoire chez les asthmatiques (Anderson et al. 2005), peu d'études ont porté sur l'impact de l'exposition à long terme à la pollution issue du trafic routier et l'exacerbation de l'asthme chez les asthmatiques (Klassen 2007). Ils ont noté une diminution non significative des symptômes auto-rapportés d'asthme avec l'augmentation de l'exposition moyenne au NO<sub>2</sub> au lieu de résidence. Les autres études recensées ont toutefois remarqué de faibles associations positives entre l'exposition moyenne aux PM et NO<sub>x</sub> à la résidence durant la période de suivi précédant l'évènement, et les symptômes chez des asthmatiques, plus particulièrement pour les symptômes de toux et de sibilance. De plus, toutes les études dont les auteurs ont mesuré l'exacerbation par l'utilisation des services médicaux présentent des associations positives et significatives avec l'exposition aux polluants issus du trafic routier. Les auteurs de ces deux études se sont cependant cantonnés à utiliser des mesures de densité du trafic comme exposition (English et al. 1999, Meng et al. 2006, Wilhelm, et al. 2008).

### **3.4 Quantification du fardeau associé à la pollution de l'air**

Selon l'OMS, en 2004, 1,4% des mortalités enregistrées sur la planète étaient attribuables à la pollution de l'air extérieur (Ostro, 2005). D'autres études (Maizlish et al. 2011, Woodcock et al. 2009, 2013) s'intéressent au fardeau du transport routier. Les auteurs de ces dernières études ont abordé cette problématique en combinant la fraction du fardeau de la mortalité attribuable à la pollution de l'air ambiant, à celle du fardeau des maladies cardiorespiratoires, des infections aiguës (chez les moins de 5 ans) et du cancer du poumon. Bien que plusieurs organismes internationaux aient identifié la présence d'un lien causal entre l'exacerbation de l'asthme et la pollution de l'air extérieure ou issue directement du trafic routier, aucune des études mentionnées plus haut ne considère l'asthme lors de l'évaluation du fardeau associé à la pollution de l'air. Étant donné que mondialement le nombre d'années de vie corrigées de l'incapacité (DALYs) associé à l'asthme s'élevait à près de 14 millions, il est donc étonnant que le fardeau associé ait été négligé jusqu'à présent (WHO 2014).

Cependant, certaines études ont tenté de déterminer le nombre de cas d'asthme infantile attribuable aux trafics routiers. Néanmoins, la majorité des études évaluant le fardeau de l'asthme issu de la pollution de l'air du trafic routier ont porté uniquement sur le fardeau associé à la proximité des axes routiers importants ou encore à l'exacerbation des symptômes, à la médication ou aux hospitalisations en lien avec l'asthme. Ces études pourraient être sujettes à une importante sous-estimation du fardeau de l'asthme attribuable aux polluants. En effet, tel que souligné par Kunzli et al. 2008, si un facteur de risque est à la fois lié au développement et à l'exacerbation d'une maladie chronique, le fardeau engendré par cette maladie chronique est dépendant à la fois du développement de la maladie et de l'exacerbation

des symptômes qui en découlent. Plusieurs études ont d'ailleurs présenté une augmentation importante du fardeau associé à l'asthme lorsque le développement et l'exacerbation étaient inclus de façon concomitante lors de l'évaluation du fardeau de l'asthme (Kunzli et al. 2008; Perez et al. 2009; Perez et al. 2013).

## **CHAPITRE 4 Méthodologie**

Cette section présente sommairement la méthodologie ainsi que les sources de données utilisées pour étudier les effets du NO<sub>2</sub>, polluant issu du transport routier sur l'asthme infantile. Les effets des autres polluants que ceux du transport routier et les impacts sanitaires du transport autres que l'asthme sont rapportés dans les articles. Une description détaillée de l'ensemble des analyses conduites se retrouve dans les trois articles (chapitre 5, 6 et 7).

### **4.1 Devis de recherche**

Les chapitres 5 et 6 portent sur des analyses de cohortes créées à partir du Système de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ), mis en place par l'Unité de surveillance des maladies chroniques et de leurs déterminants de l'Institut national de santé publique du Québec. Le chapitre 7 est une analyse de risques comparative qui utilise les risques estimés au chapitre 5.



## **4.2 Source de données**

Afin de mener les analyses présentées dans les chapitres 5, 6 et 7, plusieurs sources de données ont été utilisées. Les principales sources de données sont présentées sommairement dans cette section, et sont détaillées davantage dans les méthodologies des articles de ces trois chapitres. Le tableau I résume les variables émanant des sources de données spécifiques et leur utilisation dans les différents chapitres de la thèse.

### **4.2.1 Système de surveillance des maladies chroniques du Québec**

Le Système de surveillance SISMACQ combine, au moyen d'un identifiant unique par individu, quatre bases de données médicoadministratives (décrites en détail plus loin): le fichier des personnes assurées, MED-ECHO, le registre des services médicaux ainsi que le registre des décès. La combinaison de ces fichiers a été effectuée de façon rétrospective depuis l'année fiscale de 1996 et s'est poursuivie jusqu'en 2011. Les données du SISMACQ sont utilisées dans les chapitres 5 et 6. Les données de la base SISMACQ ont été utilisées entre autres pour identifier les événements asthmatiques qui serviront à identifier les nouveaux cas ainsi que les exacerbations chez ces derniers.

#### ***4.2.1.1 Fichier d'inscription des personnes assurées (FIPA)***

Le fichier des personnes assurées contient l'information géographique (suivi longitudinal du code postal à six positions de l'adresse de résidence) et démographique (date de naissance et sexe) liée à l'ensemble des individus admissibles au régime d'assurance médicale de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

#### ***4.2.1.2 MED-ECHO***

L'information reliée aux hospitalisations a été recueillie dans la base de données MED-ECHO. Cette dernière fournit l'information liée au séjour hospitalier (lieu et durée), service, intervention et diagnostic. Dans cette base de données, les diagnostics ont été encodés en fonction de la neuvième version de la classification internationale des maladies (CIM) jusqu'au 31 mars 2006. Par la suite, les diagnostics ont été encodés en fonction de la CIM 10.

#### ***4.2.1.3 Services médicaux***

La base de données des services médicaux compile l'information issue des paiements à l'acte soumis à la RAMQ par les professionnels de santé. Cette documentation fournit un code associé au service rendu ainsi que, dans 91% des cas entre 1996 et 2012, le code du diagnostic CIM 9 associé au service.

#### ***4.2.1.4 Le Registre des Décès***

Le registre des décès québécois répertorie la date et la cause du décès de l'ensemble des Québécois (y compris ceux décédés hors de la province). Les causes du décès ont été encodées en utilisant la CIM 9 jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2000, et subséquentement par la CIM 10.

### **4.2.2 Indice de défavorisation**

L'indice de défavorisation matérielle et sociale de Pampalon à l'échelle géographique de l'aire de diffusion du recensement canadien a été utilisé dans les chapitres 5 et 6 afin d'estimer le statut socio-économique (SSE) des sujets. L'indice de Pampalon est composé de six indicateurs issus du recensement canadien : 1) La proportion de personnes de 15 ans et plus

sans certificat ou diplôme d'études secondaires; 2) le ratio emploi/population chez les 15 ans et plus; 3) le revenu moyen des personnes de 15 ans et plus; 4) la proportion de personnes de 15 ans et plus vivant seules dans leur domicile; 5) la proportion de personnes de 15 ans et plus séparée, divorcées ou veuves; 6) la proportion de familles monoparentales. Ces indicateurs étant tous corrélés, ils sont intégrés sous la forme d'indice de défavorisation grâce à des analyses en composantes principales (Gamache et al. 2010). Ceci produit une structure factorielle possédant une dimension sociale ainsi qu'une dimension matérielle. La composante matérielle reflète principalement le revenu, la scolarité et l'emploi; tandis que la composante sociale est influencée par le statut matrimonial, les individus vivant seuls et les familles monoparentales. Chacune de ces dimensions est divisée en quintiles dont le cinquième représente la population la plus défavorisée (Q5) et le premier, la population la plus favorisée (Q1). Il est à noter que pour environ 2% de la population québécoise, l'indice de défavorisation n'est pas calculé (Gamache et al. 2010). Les personnes pour qui cet indice n'est pas généré sont surtout celles résidant dans des ménages collectifs (prison, centre d'hébergement de soins de longue durée, etc.) ou dans des unités géographiques trop petites. Dans les chapitres 5 et 6, les valeurs tirées du recensement de 1996 ont été assignées au code postal de résidence pour les années antérieures à 1999. Les valeurs du recensement de 2001 ont quant à elles été utilisées pour la période s'échelonnant entre 1999 et 2003. Finalement, les valeurs du recensement de 2006 ont été attribuées aux années ultérieures à 2006.

### **4.2.3 Fichier de conversion des codes postaux**

Le fichier de conversion des codes postaux permet d'emboîter les codes postaux à six caractères dans plusieurs unités géographiques standardisées (aire de diffusion, secteur de

recensement, etc.). Les informations issues de ce fichier permettent aussi de géolocaliser chacun des codes postaux. Cette base de données est utilisée dans les chapitres 5, 6 et 7.

#### **4.2.4 NO<sub>2</sub> estimés du modèle de type Land Use Regression (LUR)**

Dans les chapitres 5 et 6 de cette thèse, les niveaux moyens annuels de NO<sub>2</sub> (en ppb) sur l'île de Montréal ont été estimés pour chaque sujet en utilisant un modèle de type *Land Use Regression* (LUR) développé par Crouse et al. (2009). Brièvement, les concentrations de NO<sub>2</sub> au centroïde des codes postaux résidentiels à six positions ont été estimées en utilisant la relation entre divers prédicateurs mis en lien avec les concentrations de NO<sub>2</sub> mesurées par 133 échantillonneurs passifs entre 2005-2006. Ce modèle explique environ 80% de la variation des concentrations de NO<sub>2</sub> sur l'île de Montréal. Tel que rapporté par Crouse et al. (2009) les niveaux de NO<sub>2</sub> durant cette période s'étalaient entre 2.6 ppb et 31.5 ppb. Pour les années précédant 2005, les concentrations ont été déduites en utilisant une rétro-extrapolation [50]. La méthode d'extrapolation consiste en une multiplication des niveaux prédits de NO<sub>2</sub> par le ratio des estimés passés (en fonction des estimations de la période de validation du modèle) pour les sites de surveillance du Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique se trouvant sur le territoire d'étude (Chen et al., 2010). La résolution associée à ce modèle est de 5m par 5m. Une concentration annuelle de NO<sub>2</sub> a été assignée à chaque code postal de l'agglomération de Montréal, en fonction des niveaux estimés aux coordonnées du centroïde du code postal. Les individus résidant dans l'emprise d'un code postal se sont vus ainsi attribuer l'exposition annuelle (année de naissance et années subséquentes) correspondant à leur code postal tout au long de l'année. Étant donné que le fichier des personnes assurées (FIPA) de la RAMQ nous informe sur le lieu de résidence tout au long de la période de suivi,

nous avons pu considérer les déménagements et la variation de l'exposition qui lui est associée. De plus, le modèle utilisé afin d'estimer les concentrations de NO<sub>2</sub> nous permet de considérer une variation temporelle de l'exposition aux polluants. Dans le cas présent, les niveaux de polluants pour chacun des codes postaux sont modifiés annuellement.

#### **4.2.5 Construction de la cohorte (chapitre 5 et 6)**

Pour le chapitre 5, nous avons utilisé la base de données du SISMACQ (décrite plus haut) afin de construire une cohorte de naissance ouverte pour l'ensemble de la province du Québec. Cette cohorte, s'échelonnant entre le 1<sup>er</sup> avril 1996 et le 31 mars 2011, intègre la quasi-totalité des enfants nés au Québec durant cette période et permet un suivi des interactions entre l'enfant et le système de santé québécois.

Les nouveaux cas d'asthme de cette cohorte ont été identifiés comme un individu ayant eu soit une hospitalisation avec diagnostic d'asthme ou deux paiements à l'acte (visite à l'urgence ou dans un cabinet de médecin) sur une période de deux ans. Les individus étaient reconnus comme asthmatiques au moment de leur deuxième visite.

Pour le chapitre 6, une sous-cohorte constituée des enfants asthmatiques a été créée. Cette sous-cohorte était composée des enfants diagnostiqués comme étant asthmatiques dans la cohorte précédente basée sur les données du SISMACQ.

Nous avons identifié les exacerbations sévères chez ces enfants asthmatiques comme une hospitalisation ou une visite à l'urgence avec diagnostic d'asthme. Chaque exacerbation est suivie d'une période de 30 jours durant laquelle le sujet n'est plus considéré à risque. Les consultations médicales pour asthme durant cette période sont considérées faisant partie du même événement. Les codes diagnostiques d'asthme utilisés sont J45 et J46 pour la CIM 10 et 493 pour la CIM 9.

#### **4.2.6 L'Enquête Origine Destination 2008**

L'enquête Origine Destination de la région de Montréal (OD) est une enquête quinquennale visant à caractériser les déplacements effectués dans la grande région de Montréal (i.e. région métropolitaine de recensement). L'enquête OD a rejoint, durant une période s'étalant du 3 septembre au 18 décembre 2008, 66 100 ménages (représentant environ 156 000 individus) afin d'avoir un portrait des déplacements des membres du ménage la journée précédente. Le questionnaire recueillait simultanément de l'information sur les ménages (nombre d'individus le composant, adresse et nombre de véhicules motorisés), sur les individus (âge, sexe, emploi, possession d'un permis de conduire et nombre de déplacements) et sur les déplacements (origine, destination, motif, mode et heure de départ). Les ménages sondés ont été sélectionnés aléatoirement à partir du registre téléphonique public (AMT 2010). Les résultats de l'enquête sont utilisés dans le chapitre 7.

#### **4.2.7 Modèle de choix modal**

Des chercheurs du département d'Ingénierie civile de l'université McGill ont développé un modèle visant à prédire le choix d'un mode de transport lié à chacun des déplacements effectués dans la grande région de Montréal (Shekarrizfard et al. submitted). Ce modèle considère les caractéristiques du déplacement (origine, destination, heure de départ, etc.), de l'individu effectuant le déplacement (âge, sexe, possession d'une automobile, etc.) et de l'environnement (infrastructures de transport) pour ses prédictions. Ce dernier a été construit et validé en utilisant les données de l'enquête OD de 2008. Ce modèle est utilisé dans le chapitre 7 de cette thèse.

#### **4.2.8 Modèle d'assignation du trafic routier**

Les flux de trafic estimés dans le chapitre 7 proviennent d'un modèle d'assignation du trafic routier (Shekarrizfard et al. submitted) réalisée sur la plateforme PTV VISUM par des membres du département d'Ingénierie civile de l'université McGill (PTV Vision, 2009). Tous les déplacements en véhicules motorisés modélisés ou provenant de l'enquête OD ont été distribués sur le réseau routier de la grande région de Montréal (réseau du DMTI). L'allocation des déplacements automobiles a été faite en fonction du plus court trajet entre l'origine et la destination tout en respectant les contraintes liées à la capacité routière. Les flux de trafic ont été utilisés pour estimer les véhicules kilomètres parcourus (VKP) sur chacun des tronçons routiers de la grande région de Montréal en 2008.

#### **4.2.9 NO<sub>2</sub> estimé avec un modèle de dispersion**

Les concentrations de NO<sub>2</sub> utilisées au chapitre 7 sont issues de modèles d'émissions et de dispersion conduits par des chercheurs du département d'Ingénierie civile de l'université McGill. Brièvement, les émissions de NO<sub>2</sub> routières ont été estimées en intégrant les VKP et les vitesses calculées pour chaque tronçon routier (section 4.2.5) au modèle d'émissions de polluants de l'*Environmental Protection Agency* américaine (MOVES). Chacun des segments routiers étant dorénavant considérés comme une source de polluants, le modèle CALPUFF et son module CALMET ont ensuite été utilisés afin de simuler la dispersion du NO<sub>2</sub> dans la grande région de Montréal. CALPUFF/CALMET utilisent les conditions météorologiques locales de 2008 provenant d'Environnement Canada. La résolution des concentrations de NO<sub>2</sub> de ce modèle est de 1 km par 1 km. Finalement, les émissions et concentrations estimées



prennent en considération plusieurs facteurs, dont la flotte de véhicule, les conditions météorologiques ainsi que les démarrages à froid.

#### **4.2.10 Chiffres de population et projection démographique**

L'estimation du fardeau attribuable au transport routier a été réalisée à partir de la pondération de l'enquête OD 2008 (AMT 2010). Cette dernière est basée sur les données du recensement canadien de 2006.

Dans le chapitre 7, nous estimons également le potentiel fardeau du transport routier en 2031 et à cette fin, nous utilisons des projections démographiques. L'Institut de la statistique du Québec estime régulièrement les perspectives démographiques du Québec. À partir des données du recensement canadien ainsi que de plusieurs hypothèses sur la migration, la mortalité, la fécondité et l'évolution des ménages, il prédit la distribution démographique de certains territoires à divers horizons temporels. Dans le chapitre 7, nous avons fait usage d'une prédiction démographique pour l'année 2031 à l'échelle des Centres locaux de services communautaires (Wilhelm et al. 2008).

### **4.3 Analyses**

Dans cette thèse, les analyses des chapitres 5, 6, 7 sont décrites de façons détaillées dans les articles de ces chapitres et sont aussi brièvement décrites ici.

### **4.3.1 Analyses statistiques du chapitre 5**

L'association entre le développement de l'asthme chez l'enfant et l'exposition au NO<sub>2</sub>, polluant de l'air issu du transport routier, à la naissance ou annuellement (pour chaque année de suivi), a été examinée. Ces associations ont été estimées à l'aide d'analyses de survie, plus précisément des modèles de Cox. L'axe temporel utilisé dans les analyses principales est l'âge (c.-à-d. le temps écoulé entre la naissance et la fin du suivi) et l'unité d'analyse utilisée est la journée. Étant donné que cette analyse a pour but d'examiner des associations avec le développement de l'asthme, le suivi des enfants asthmatiques était arrêté au moment de leur diagnostic. Les individus ne développant pas l'asthme, quant à eux, pouvaient être censurés pour quatre raisons distinctes : 1) déménagement hors de l'île de Montréal; 2) atteinte de l'âge de 13 ans; 3) mort; 4) fin de la période de suivi (31 mars 2011). Les associations présentées avec le NO<sub>2</sub> ont été ajustées pour le sexe, l'année de naissance ainsi que pour l'indice de défavorisation de Pampalon. La linéarité des variables continues dans les modèles a été testée par des *restricted cubic splines* à trois nœuds, tandis que le postulat de proportionnalité des risques a été évalué à l'aide des résidus de Schoenfeld pondérés.

### **4.3.2 Analyses statistiques du chapitre 6**

L'association entre l'exacerbation sévère de l'asthme chez les enfants asthmatiques et l'exposition au NO<sub>2</sub>, à la naissance ou annuellement (pour chaque année de suivi), a été examinée à l'aide d'analyses de survie, plus précisément des modèles de Cox pour événements récurrents. L'axe temporel utilisé dans les analyses principales est le temps depuis l'évènement asthmatique précédant, et l'unité d'analyse utilisée est la journée. Chaque exacerbation est suivie d'une période de 30 jours où l'individu n'est plus considéré à risque.

Cette période vise à s'assurer que les exacerbations constituent des événements distincts. À la suite de cette période, l'individu est de nouveau considéré dans la population à risque. Les asthmatiques peuvent être censurés pour quatre raisons distinctes : 1) déménagement hors de la province; 2) atteinte de l'âge de 13 ans; 3) mort; 4) fin de la période de suivi (31 mars 2011). Les associations avec le NO<sub>2</sub> ont été ajustées pour le sexe, l'année de naissance ainsi que pour l'indice de défavorisation de Pampalon. La linéarité des variables continues dans les modèles a été testée par des *restricted cubic splines* à 3 nœuds, tandis que le postulat de proportionnalité des risques a été évalué à l'aide des résidus de Schoenfeld pondérés.

### **4.3.3 Analyses statistiques du chapitre 7**

La quantification du fardeau de l'asthme associé au transport routier de chaque municipalité de la Région métropolitaine de recensement RMR de Montréal a été estimée dans le cadre d'une analyse de risque comparative. Cette analyse compare la modification du fardeau attribuable au transport routier entre 2008 et 2031. Dans les deux cas, les infrastructures de transport sont identiques à celles présentes en 2008. L'estimation du fardeau du transport en 2031 prend cependant en considération l'augmentation populationnelle prévue par l'Institut de la statistique du Québec. Ces changements peuvent également générer des modifications des habitudes de transport qui sont estimées par le modèle de choix modal décrit à la section 4.2.4. Ces changements démographiques et d'habitudes de transport modifient l'estimation des flux de trafic sur les tronçons routiers de la région de Montréal et par le fait même, les niveaux de polluants.

Le transport routier occasionne non seulement des effets en lien avec les polluants, mais aussi des traumatismes. De plus, le mode de transport peut influencer l'activité physique. Afin de conduire une estimation du fardeau du transport de multiples distributions d'expositions et d'impacts sanitaires, nous nous sommes basés sur l'*Integrated Transport and Health Impacts Model* (ITHIM) développé par Woodcock et al. 2009. Quoique le chapitre 7 présente plusieurs impacts sanitaires, la thèse porte sur les impacts des polluants de l'air du transport routier sur l'asthme, et seul le calcul de ces effets est présenté ici.

Brièvement, l'impact des polluants de l'air et de l'activité physique de transport est basé sur le calcul de la fraction potentielle d'impact décrite par l'équation suivante.

(Ezzati and et al., 2004). :

$$PIF = \frac{\sum_{x=1}^n P(x)RR(x) - \sum_{x=1}^n Q(x)RR(x)}{\sum_{x=1}^n P(x)RR(x)}$$

Dans cette formule, le *RR* représente le ratio de risque pour un niveau *x* d'exposition au NO<sub>2</sub>. Le HR calculé dans le cadre du chapitre 5 a été utilisée à cet effet. Quant à eux, *P(x)* et *Q(x)* représentent respectivement la proportion de la population exposée au niveau *x* en 2008 et en 2031. En nous basant sur les concentrations de NO<sub>2</sub> modélisées (voir section 4.2.6), nous avons ainsi estimé le fardeau attribuable au NO<sub>2</sub> issu transport routier pour l'asthme infantile. De façon secondaire, le fardeau attribuable à l'activité physique de transport, aux traumatismes routiers ainsi que le fardeau de la pollution de l'air associé aux maladies cardiovasculaires ont également été comptabilisés.

La modification du fardeau de la pollution de l'air relié à chaque municipalité a été compilée de deux façons distinctes. La première consistait à estimer le nombre de nouveaux cas d'asthme attribuables au NO<sub>2</sub> du transport. Ainsi, la PIF a été multipliée par le taux d'incidence de l'asthme (provenant du chapitre 5) et par la population d'enfants de 0-12 ans de 2008 et 2031.

La seconde méthode d'évaluation du fardeau de la pollution de l'air et de l'activité physique consistait à estimer des DALY associés aux cas d'asthme attribuables au NO<sub>2</sub> issus du transport routier. Pour ce faire, nous avons utilisé les DALY canadiens, stratifiés pour l'âge et le sexe, estimés pour l'année 2012 par l'OMS. En plus, de pouvoir être distingués entre ses deux composantes principales (années de vie perdues et années de vie avec incapacité), les DALYs ont l'avantage de pouvoir être compilés indépendamment de la source ou de la maladie.

Tableau I Source de donnée et leur utilisation

Sources de données	Variables		
	Chapitre 5	Chapitre 6	Chapitre 7
Fichier d'inscription des personnes assurées	Date de naissance Sexe Code postal de résidence	Date de naissance Sexe Code postal de résidence	-
MED-ECHO	Date d'hospitalisation Code diagnostic	Date d'hospitalisation Code diagnostic	-
Services médicaux	Date du service rendu Code diagnostic	Date du service rendu Code diagnostic	-
Registre des décès	Date du décès Code diagnostic	Date du décès Code diagnostic	-
Land Use Regression NO <sub>2</sub>	Concentrations de NO <sub>2</sub>	Concentrations de NO <sub>2</sub>	-

Enquête Origine Destination 2008, Modèles de choix modal, d'assignation du trafic, d'émission des polluants et de dispersion du NO <sub>2</sub>	-	-	Population Concentration de NO <sub>2</sub>
Recensement canadien (1996, 2001 et 2006)	Indice de défavorisation de Pampalon	Indice de défavorisation de Pampalon	-
Fichiers de conversion des codes postaux (FCCP)	Centroïde des codes postaux du Québec pour la période d'étude	Centroïde des codes postaux du Québec pour la période d'étude	Centroïde des codes postaux du Grand Montréal pour la période d'étude

**CHAPITRE 5 Childhood exposure to ambient air  
pollutants and the onset of asthma: an administrative  
cohort study in Québec**



## Contribution de

Louis-François Tétreault:

Participation au devis de l'expérience

Réalisation des analyses statistiques

Rédaction de l'article

Marieve Doucet

Participation au devis de l'expérience

Participation à la rédaction de l'article

Philippe Gamache

Préparation des bases de données médicoadministrative

Michel Fournier

Participation au devis de l'expérience

Réalisation des analyses statistiques

Allan Brand

Préparation des bases de données environnementale

Tom Kosatsky

Participation à la rédaction de l'article

Audrey Smargiassi

Participation au devis de l'expérience

Participation à la rédaction de l'article

Reproduced from *Environmental Health Perspectives*, Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: an administrative cohort study in Québec (5 January 2016), doi: 10.1289/ehp.1509838.

**Manuscript title:** Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: an administrative cohort study in Québec

**Authors:** Louis-Francois Tétreault<sup>1,2</sup>, Marieve Doucet<sup>3,4</sup>, Philippe Gamache<sup>3</sup>, Michel Fournier<sup>2</sup>, Allan Brand<sup>3</sup>, Tom Kosatsky<sup>5</sup>, Audrey Smargiassi<sup>1,3</sup>.

**Affiliations:**

1-Department of Environmental and Occupational Health, School of Public Health University of Montreal, Montréal, Québec, Canada

2-Direction de santé publique, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Québec, Canada

3-Institut national de la santé publique du Québec, Québec, Canada

4- Department of Medicine, Laval University, Québec, Canada

5-British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver, British Columbia, Canada

**Contact information for corresponding author:**

Audrey Smargiassi

Institut National de Santé Publique du Québec/Direction de Santé Publique de Montréal, 1301 Sherbrooke East, Montréal, Québec, Canada, H2L 1M3. Telephone: (514) 528-2400, ext. 3226. E-mail: [audrey.smargiassi@umontreal.ca](mailto:audrey.smargiassi@umontreal.ca)

**Acknowledgments, including grant information:**

This work was funded by the Canadian Institutes of Health Research (grant # 246200). We thank Mark S. Goldberg, McGill University, for providing NO<sub>2</sub> levels as well as helpful comments on the manuscript. We thank Aaron van Donkelaar and colleagues at Dalhousie University for providing access to estimations of PM<sub>2.5</sub>.

**Competing financial interest declaration:**

The authors have no competing interest, or other interests that might be perceived to influence the results and/or discussion reported in this article.

## 5.1 ABSTRACT

**Background:** While it is well established that air pollutants can exacerbate asthma, the link with new asthma onset in children is less clear.

**Objective:** We assessed the association between the onset of childhood asthma with both time of birth and time-varying exposures to outdoor air pollutants.

**Method:** An open cohort of children born in the province of Québec, Canada was created using linked medico-administrative databases. New cases of asthma were defined as one hospital discharge with a diagnosis of asthma or two physician claims for asthma within a two year period. Annual ozone levels ( $O_3$ ) were estimated at the child's residence for all births 1999–2010, and nitrogen dioxide ( $NO_2$ ) levels during 1996–2006 were estimated for births on the Montreal Island. Satellite based concentrations of fine particles ( $PM_{2.5}$ ) were estimated at a 10 km by 10 km resolution and assigned to residential postal codes throughout the province (1996–2011). Hazard ratios (HRs) were assessed with Cox models for the exposure at the birth address and for the time-dependant exposure. We performed an indirect adjustment for second hand smoke (SHS).

**Results:** We followed 1,183,865 children (7,752,083 person-years) of whom 162,752 became asthmatic. After controlling for sex, material and social deprivation, HRs for an interquartile range increase in exposure at the birth address to  $NO_2$  (5.45 ppb),  $O_3$  (3.22 ppb), and  $PM_{2.5}$  ( $6.50 \mu g/m^3$ ) were 1.04 (CI 95% 1.02,1.05), 1.11 (CI 95% 1.10,1.12) and 1.31 (CI 95% 1.28,1.33), respectively. Effects of  $O_3$  and  $PM_{2.5}$  estimated with time-varying Cox models were similar to those estimated using exposure at birth, while the effect of  $NO_2$  was slightly stronger (HR = 1.07; 95% CI: 1.05, 1.09).

**Conclusions:** Asthma onset in children appears to be associated with residential exposure to PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>.

## 5.2 INTRODUCTION

Asthma is one of the most common childhood chronic diseases worldwide (Asher et al. 2006; Garner and Kohen 2008; Williams et al. 1999). Although the link between exposure to air pollution and exacerbations of asthma is well established (Health Effects Institute 2010), the association is less clear between increased concentrations of air pollutants and asthma onset. While some studies have found positive associations between long-term exposure to pollutants including nitrogen oxides (NO<sub>2</sub>), ozone (O<sub>3</sub>) and particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and the onset of childhood asthma (Clark et al. 2010; Gehring et al. 2010; Jerrett et al. 2008), other studies have reported an inverse association (Ofstedal et al. 2009) or no association (Gruzieva et al. 2013) with exposure previous to onset. Inconsistencies between the results of these studies may be due to chance and/or unrecognized selection and confounding bias. Inconsistencies may also arise from differences in methods used to identify incident cases or estimate exposure to air pollutants (Gruzieva et al. 2013), differences in susceptibility, in the mixture of pollutants or exposure patterns between populations.

Uncertainties also remain with regards to the effect of air pollutants in early-life on asthma onset in later childhood years (Clark et al. 2010; Gruzieva et al. 2013; McConnell et al. 2006). Children may be more susceptible than adult to develop asthma due to exposure to air pollution because of their higher prevalence of mouth breathing, their small respiratory tracts, their immature immune systems, their higher ventilation rate, or the larger proportion of the day spent outside (California Environmental Protection Agency and American Lung Association of California 2003; Gilliland et al. 1999).

The aim of this population-based birth cohort study was to determine the association between the onset of childhood asthma to exposure at birth, as well as on a time-varying basis to selected outdoor air pollutants.

## **5.3METHOD**

### **5.3.1 Description of the cohort**

We used the Québec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS) to create an open birth cohort of children born in Québec between April 1, 1996 and March 31, 2011. We created an additional sub-cohort restricted to children born and living on the island of Montreal during the same period. The QICDSS is derived from the linkage of data from four administrative health databases (i.e. by health insurance number): Health Insurance Registry; medical services (services dispensed through physician claims in emergency rooms and in physician's office); discharges from hospitals; and deaths. Information on deaths was obtained from the Québec registry of demographic events. The QICDSS contains information on health services for about 95% of the Québec population (Blais et al. 2014). The Health Insurance Registry contains demographic information for all children born and living in Québec and geographic information (birth date, sex, and address of residence according to the six character Canadian postal code).

Our purpose was to make use of existing time-varying estimates of ambient concentrations of O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> and PM<sub>2.5</sub> and link these estimates to the residences of children during the follow-up period. Addresses are updated on the Health Insurance Registry as follows: When children move, parents or guardians are supposed to submit their new address to Registry, but this is



done on a voluntary basis. Additionally, a mandatory address update is required every four years to renew an individual's health insurance card.

Air pollution levels for each year were assigned to the centroid of the six character postal code where each child lived. Annual average NO<sub>2</sub> levels were available for the Montreal Island sub-cohort only (from 1996 to 2006), whereas values for O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> were assigned to postal codes throughout the province. For O<sub>3</sub>, annual average concentrations for each postal code (based on the average value measured in June–August of each year) were assigned for 1999–2011. A constant value for PM<sub>2.5</sub> concentration was assigned to each postal code based on the estimated mean value during 2001–2006, which was assumed to apply throughout the study period (1996–2011). Children who moved to a different postal code were assigned pollutant exposures consistent with the new postal code from the day their address change took effect. Thus levels of air pollutants at a postal code centroid were applied to all residences in the postal code. When a child moved to a different postal code, its exposure was changed to reflect its new postal code from the day the address change took effect. In urban areas, six character postal codes often corresponds to a single segment of road in which fewer than 50 individuals live (with an average of 10,038 m<sup>2</sup> and 349,910 m<sup>2</sup> in the Montreal region and Quebec province respectively); in rural areas, these postal codes can cover a large territory. Centroids for postal codes were taken from the Canada Postal Code Conversion Files (Statistics Canada 2002, 2006, 2011).

### **5.3.2 New cases of asthma**

New cases of asthma were identified from either any hospital discharge showing a diagnosis of asthma (in any diagnostic field) or two physician claims for asthma (visits to the emergency room or physician's office) occurring within a two year period (indexing occurred on the second visit). Gershon et al. 2010 reported that the sensitivity of this definition in Canadian children was 89% and its specificity 72%. This definition is currently used in Québec as well as Canada by public health institutions for asthma surveillance.

### **5.3.3 Estimation of air pollutant levels**

We used annual (from 1996 to 2006) mean NO<sub>2</sub> levels (in ppb) estimated on a 5 m by 5 m grid for the island of Montreal (the sub-cohort of the Québec cohort) with a Land Use Regression model developed by Crouse et al. 2009) Briefly, NO<sub>2</sub> levels were measured in 133 locations on the island of Montreal with passive diffusion samplers during three seasons in 2005 and 2006. As reported by Crouse et al. 2009, NO<sub>2</sub> levels for this period ranged from 2.6 ppb to 31.5 ppb (Crouse et al. 2009). NO<sub>2</sub> levels prior to 2005 were derived from a back-extrapolation of the model. The extrapolation method involved multiplying the modeled NO<sub>2</sub> levels by the site specific ratio of past concentrations from fixed-site monitors of the Canadian National Air Pollution Surveillance (NAPS) network (Chen et al. 2010).

We estimated average summer (June – August) O<sub>3</sub> levels (in ppb) at the centroid of each postal code using a Bayesian Maximum Entropy model described in (Adam-Poupart et al. 2014) for the years 1999 to 2011 which were available for the study. O<sub>3</sub> levels were estimated using a geographical interpolation from a combination of measured levels at the NAPS

stations in Québec and estimates from a land use mixed effect model. The land use mixed effect model, with a 1km by 1km grid, was developed with the NAPS data and road network, meteorological data and latitude. Ozone levels were only estimated for postal codes where land use mixed effect model estimates were available (23% of the children had no estimated exposure to O<sub>3</sub> at their home address during their follow-up). We used summer O<sub>3</sub> levels (in ppb) as proxy for yearly exposure to O<sub>3</sub> levels.

Mean PM<sub>2.5</sub> levels for each postal code during 2001–2006 were derived using satellite imagery (van Donkelaar et al. 2010) and were assumed to be constant throughout the study period (1996–2011). Van Donkelaar et al. 2010 calculated column aerosol optical depth (AOD) measurements using satellite instruments (Multiangle Imaging Spectroradiometer and Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer). They then converted AOD measurements into surface PM<sub>2.5</sub> levels using the global chemical transport model GEOS-Chem (van Donkelaar et al. 2010). Concentrations of PM<sub>2.5</sub> (in µg/m<sup>3</sup>) were estimated for a grid of 10 km by 10 km. PM<sub>2.5</sub> concentrations were then assigned to each postal code based on the grid in which the centroids of the postal codes were found.

#### **5.3.4 Socioeconomic status**

Because socio-economic status of subjects was not available on an individual-basis, we assessed its effect using an area-wide variable that represents “deprivation” (Pampalon et al. 2009). This index, based on six indicators taken from the Canadian census, is grouped into two components in order to assess material and social deprivation. The Pampalon index covers more than 97% of all residential areas of Québec at the smallest census division

(dissemination area level). Dissemination areas sometimes encompass multiple postal codes in the urban regions of our study area. Pampalon deprivation index values for 1996–1998 were assigned based on the 1996 census, values for 1999–2003 were based on the 2001 census, and values for 2004–2011 were based on the 2006 census.

### **5.3.5 Statistical analysis**

We used Cox proportional hazard models to estimate hazard ratios (HR) for exposures to PM<sub>2.5</sub> (from 1996 to 2011), O<sub>3</sub> (from 1999 to 2011), and NO<sub>2</sub> (from 1996 to 2006, for the island of Montréal) at the residence of the children ascribed to their year of birth. Time-varying exposure models were also developed using time-varying annual average exposure level. We performed our analyses with age as our time axis (i.e. from birth to the end of follow-up), as suggested by (Thiebaut and Benichou 2004), and we used days as the unit of analysis. For the time-varying models, annual exposures assigned to each child varied depending on the year (for NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>), and, for children who moved during the study period, according to the annual NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, or PM<sub>2.5</sub> exposure assigned to each postal code where the child resided during the study period, according to the date on which their address change took effect. Throughout our analyses, individuals were censored when they moved out of the province, died or reached the age of 13. We express HRs per interquartile range (IQR), based on the total exposure distribution for each pollutant over the entire study period, increase in exposure levels and report 95% confidence intervals (CI). Furthermore, ties in failure time were handled by the Efron method.

The linearity of the relation with continuous exposure variables was assessed using restricted

cubic splines with three knots, with knots positioned according to the recommendations of (Harrell 2001) (quantiles 0.10, 0.50 and 0.90) and the statistical significance of the non-linear term was assessed with likelihood ratio tests. The proportional hazard assumption was assessed through the examination of the weighted and scaled Schoenfeld residuals in order to assess evident trend with time.

For each pollutant we estimated 1) crude associations, associations adjusted for 2) sex and quintiles of the Pampalon deprivation index, and associations adjusted for 3) sex, quintiles of the Pampalon index, and year of birth in the cohort.

We performed an indirect adjustment for second hand smoke (SHS) for the Montreal sub-cohort by using a strategy proposed by Steenland and Greenland 2004) and adapted by Villeneuve et al. 2011 for continuous exposures. To perform this analysis, we used area-specific (i.e. postal code) prevalence of at home childhood exposure to SHS as was taken from a 2006 survey conducted in Montreal (Deger et al. 2010), as well as a rate ratio representing the association between childhood asthma and SHS from a meta-analysis (n=20) (Tinuoye et al. 2013). The methods used for this analysis are described in detail in Supplemental Material, Indirect adjustment for second hand smoke.

We also performed the following sensitivity analyses: 1) excluding regions (North of Quebec, Outaouais, the North Shore, the Gaspésie and the Magdalene) where, based on current practices, health services may be under reported (due to physicians in those regions not being paid by medical act or because residents are likely to use the health care system of another

province), 2) restricting the analysis to subjects who did not move during follow-up, and 3) using an alternative definition of asthma onset. For this definition, cases occurring before the age of 5 had to be confirmed with a hospitalization or a physician claim occurring at the age of 5 or later for a child to be considered as asthmatic. This analysis was restricted to children who were born before 2002 to ensure they could be followed to their tenth birthday. To assess whether air pollutants are implicated in the well-known disparities in the incidence of asthma between boys and girls, and between rural and urban regions (i.e. regions with population numbers above 100,000 inhabitants were considered urban) (Ofstedal et al. 2009, Wilhelm et al. 2008)(Escamilla-Nunez et al. 2008), we performed regressions stratified by sex or region. The effect modification between strata was assessed using a Wald homogeneity test.

All analyses were performed with SAS 9.2 with the exception of the indirect adjustment for tobacco exposure that was performed with R (version 3.1.0 with packages mvtnorm and mcs) (R Core Team 2013). The project was carried out in the context of the Quebec ministerial health surveillance plan. The use of the QICDSS has been approved by the government for agencies managing databases, the Research Ethics Board of public health and the “Commission d'accès à l'information (CAI)”.

## **5.4 RESULTS**

Between 1996 and 2011, 1,183,865 children born in the province of Québec were followed for a total of 7,752,083 person-years. Of those, 2,355 children were censored during follow-up because of death and 64,531 moved out of the province. The majority of follow-up occurred before the age of 6 (60.16%; Table I). For the Montreal sub-cohort, 319,356 children were

followed contributing 1,651,294 person-years of follow-up. The distribution of the follow-up varied slightly from the rest of the province. A greater proportion of follow-up time accrued to younger children in the Montreal sub-cohort than in the entire Québec cohort. The Montreal sub-cohort showed greater disparity of social and material deprivation as compared to the Québec cohort. During the follow-up period, 162,752 children were diagnosed with asthma in the provincial cohort, with asthma onset occurring more frequently at younger ages (Figure 1), and most commonly identified using physician claims (data not shown). As shown in Figure 1, asthma onset rates peaked in the 1 to 2 year old age group, in the provincial cohort, for both males and females, than diminished with age. Furthermore, the asthma onset rate was consistently higher in male versus females; however this difference was attenuated with age.

Distributions of NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> between the birth address and the time-varying exposure during the follow-up were similar (Table II). Concentrations of NO<sub>2</sub> were available for the years 1996 to 2006 in the Montreal sub-cohort, whereas O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> levels were available for the whole province respectively for 1999 to 2010 and 1996 to 2011. The time-varying means slightly were lower than the mean at the birth address. Average levels of PM<sub>2.5</sub> at the birth address were higher in the Montreal sub-cohort (13.65 µg/m<sup>3</sup>) than in the Québec cohort (9.86 µg/m<sup>3</sup>) while ozone average levels were only slightly lower in the Montreal sub-cohort (31.55 ppb vs. 32.07 ppb for Montreal sub-cohort and Québec, respectively; supplemental material, Table S-I). Furthermore, the range of exposure is much more restricted for PM<sub>2.5</sub> for the Montreal sub-cohort than the Quebec cohort. The smaller range of exposure in the Montreal sub-cohort could be explained by the limited number of PM<sub>2.5</sub> exposure grids on the Montreal Island.

Table III presents crude and adjusted HRs per IQR increase of NO<sub>2</sub> (5.45 ppb, n=216,746), O<sub>3</sub> (3.22 ppb, n=829,277), and PM<sub>2.5</sub> (6.50 µg/m<sup>3</sup>, n=1,133,938) levels at the home address at birth. Since the nonlinear models did not present a statistically significant better fit than the linear models, all associations were considered linear (data not shown). Controlling for sex and deprivation indices decreased the crude associations observed for the Montreal sub-cohort for NO<sub>2</sub> from 1.07 (95% CI: 1.06, 1.08) to 1.04 (95% CI: 1.02,1.05), but did not alter the relations with O<sub>3</sub> or PM<sub>2.5</sub>. Controlling for the year of birth in addition to the covariates of previous models decreased the association with O<sub>3</sub> in the Québec cohort (HR from 1.11, 95% CI: 1.10–1.12 to 1.06, 95% CI: 1.05, 1.07) and removed the association with NO<sub>2</sub> in the Montreal sub-cohort (HR 0.99, CI 95% 0.97, 1.01).

Adjustments for exposure to SHS in the Montreal sub-cohort, of associations between air pollutant levels at the residence of birth and asthma onset in children (Table IV) yielded similar HR estimates to the ones presented in Table III, although with larger confidence intervals. For example, for the association for NO<sub>2</sub> in the Montreal sub-cohort, the HR with indirect adjustment for SHS was 1.04 (95% CI: 1.01,1.06 n=216,746), while the HR without the adjustment was 1.04 (95% CI: 1.02,1.05). The respective distribution of the bias factor can be observed in Figure S1 of the supplemental material. These associations in table IV are presented for an IQR based on the Montreal sub-cohort exposure distribution.

Table V presents crude and adjusted HRs per IQR increase for NO<sub>2</sub> (5.27 ppb), O<sub>3</sub> (3.26 ppb), and PM<sub>2.5</sub> (6.53 µg/m<sup>3</sup>) based on time-varying exposure during the follow-up period. Here too, nonlinear models didn't have a statistically significant better fit than the linear models (data



not shown), thus all associations were considered linear. Controlling for deprivation indices decreased the crude associations observed for the Montreal sub-cohort for NO<sub>2</sub> from 1.10 (95% CI: 1.08, 1.12) to 1.07 (95% CI: 1.05, 1.09), but did not alter the relations with the two other air pollutants. Controlling for the year of birth decreased the association with O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> (to 1.07, 95% CI: 1.06, 1.08 and 1.04, 95% CI: 1.03, 1.06, respectively). Associations obtained for the time-varying residential air pollutant levels (Table V), did not differ greatly from those performed with pollutant levels at the home address at birth (Table III)

The exclusion of regions of the province where the use of health services may be under-reported provided similar results to the ones presented in Table III and 5 for the exposure at birth Supplemental material, Table S-II). Results also remained unchanged when analyses were restricted to individuals in the provincial cohort who did not move (43% of subjects) during the follow-up for O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> (Supplemental material, Table S-III). However, the CI for the association with NO<sub>2</sub> among non-movers in the Montreal sub-cohort was larger because only 26% did not move during follow-up (HR for time-varying NO<sub>2</sub> exposure increase of 5.27 ppb: 1.04 95% CI (1.01, 1.06). In sensitivity analyses performed with asthma onsets confirmed at ages 5 or later, 49.6% of the children diagnosed before 5 in the original cohort were reconfirmed as asthmatic (Supplemental Table S-IV). When compared to HRs for the entire cohort adjusted for sex and deprivation, HRs for re-confirmed asthmatics were lower for PM<sub>2.5</sub>, higher for O<sub>3</sub> and nearly identical for NO<sub>2</sub> than those presented in Table III and 5 (HRs for PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> at the residence of birth: 1.24, 95% CI: 1.22, 1.26, 1.06 95% CI: 1.03, 1.14, 1.21 95% CI: 1.19, 1.22, respectively). Associations were similar between boys and girls for all pollutants and for time-varying exposures and exposures at birth, with Wald

homogeneity test p-values  $> 0.27$  (Supplemental Material, Table S-V). HRs for children in rural regions were slightly higher than corresponding estimates for children in urban areas, though differences were not statistically significant (Wald homogeneity test p-values  $> 0.18$ ) (Supplemental Material, Table S-VI).

## 5.5 DISCUSSION

Our study showed significant associations between children's asthma onset and  $PM_{2.5}$ ,  $NO_2$ , and  $O_3$  residential levels both for levels estimated at children's birth addresses and for time-varying residential levels in Québec. Associations for an IQR increase, adjusted for sex social and material deprivation, were slightly stronger for  $PM_{2.5}$  and  $O_3$  than for  $NO_2$ . In this study the more widely distributed secondary pollutants (i.e.  $PM_{2.5}$  and  $O_3$ ) have a stronger association with asthma onset in children than primarily traffic related emissions such as  $NO_2$ .

We present two confounder models in the results. The first was adjusted for sex and deprivation, while the second was adjusted for the same variables as well as the year of birth. Adjusting for the year of birth did not cause important alteration of the HRs for  $PM_{2.5}$  and  $O_3$ , but the association with exposure to  $NO_2$  in the first year of life disappeared. This could be explained by the fact that a backward extrapolation was used to estimate  $NO_2$  concentrations before 2005. Since a decrease of  $NO_2$  is observed through time, year of birth would be a predictor of the  $NO_2$  exposure at birth and not a confounder. We cannot however deny the possibility that year of birth is a proxy for an important confounder and that the association presented in model 1 is spurious.

One interpretation of our finding that air pollution is associated to the onset of asthma, is that long term air pollutant exposure in early life induces asthmatic tendencies in children who otherwise not have been asthmatic. Another interpretation is that associations are due to the exacerbation of mild or sub-clinical asthma in children to the point where medical services are used (Anderson et al. 2009). The design of this study precludes us from finding the mechanism underlying behind these findings. However, we can conclude that long-term exposures were associated with increased use of medical services for asthma in children, which is, in itself, an outcome of interest for public health.

Many studies published to date have assessed the association between exposure to air pollutants at the birth address and asthma onset in children. Our point estimates are in line with those of most birth cohorts that assessed associations with air pollutant levels in the first year of life. Gruzieva et al. 2013 reported odds ratio of 1.34 (95% CI: 0.80,2.23) per  $7.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  of  $\text{PM}_{10}$  (particulate matter with median diameter  $<10\mu\text{m}$ ), and 1.21 (95% CI 0.79 – 1.84) per  $46.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  of  $\text{NO}_x$  over a 12 year follow-up. In the PIAMA cohort with an eight year follow-up, odds ratios for associations between asthma onset and birth address levels of  $\text{PM}_{2.5}$  and  $\text{NO}_2$  were 1.28 (95% CI: 1.10, 1.49) per  $3.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  and 1.19 (95% CI: 1.05, 1.34) per  $10.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , respectively (Gehring et al. 2010). Other publications from the PIAMA cohort with shorter follow-up time reported similar point estimates, although most were not statistically significant (Brauer et al; 2002; Brauer et al. 2007). Kramer et al. 2009 also reported a positive association between exposure to  $\text{NO}_2$  at the birth address and asthma onset in children (RR 1.17; 95% CI: 0.86, 1, 56, per  $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). A Canadian study (Clark et al. 2010), reported associations between  $\text{PM}_{2.5}$  and  $\text{NO}_2$  exposure in the first year of life, calculated with a LUR,

and asthma onset of 1.01 (95% CI: 0.99,1.03) per 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  and 1.13 (95% CI: 1.04,1.23) per 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  respectively. In contrast, one study performed by Oftedal et al. 2009 found a negative effect of exposure to  $\text{NO}_2$  in the first year of life on the risk of childhood asthma onset before the age of four. However this study was notably different than ours on some key aspects. First, Oftedal et al. 2009 used parent reported asthma whereas we used medical records. Second this negative association was only found for children before the age of four and not in older age groups.

Our results are also in agreement with those studies that assessed time-varying exposure to air pollutants, beside exposure at birth. Using the Southern California Children's Health Study, Jerrett et al. 2008 McConnell et al. 2010 and Shankardass et al. 2009 reported HRs of 1.29 (95% CI: 1.07, 1.56) per 6.2 ppb increase of measured  $\text{NO}_2$ , 1.48 (95% CI: 1.19, 1.85) per 17.4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase of  $\text{PM}_{2.5}$  and 1.31 (95% CI: 1.07, 1.61) per increase 21 ppb of traffic-related pollutants. In Boston, Clougherty et al 2007, presented an association with annual values of  $\text{NO}_2$  1.17 (95% CI: 0.94, 1.46) per 4.3 ppb with the year of diagnosis. Two studies (Gruzieva et al. 2013; Oftedal et al. 2009) looked at the effect of exposure to pollutants at birth and annually. As with us, in both cases, annual associations were similar to those with exposure in the first year of life, even though Oftedal et al. 2009 found a protective effect. This may be related to the fact that time-varying air pollutant levels and pollutant levels at the birth address are highly correlated.

Our results and most of those of previous cohort studies are concordant, even if they differ on a number of methodological aspects. First most studies above used questionnaires or

interviews (with the exception of Clark et al. 2010) to identify new cases of asthma, whereas we used medico-administrative health data. In consequence, these studies did not have a precise time of onset. Other studies (Brauer et al. 2002; Brauer et al. 2007; Clark et al. 2010; Clougherty et al. 2007; Gehring et al. 2010; Gruziova et al. 2013) used logistic regressions or generalized estimation equations, while some studies (Jerrett et al. 2008; Kramer et al. 2009; McConnell et al. 2010; Shankardass et al. 2009) used Cox models. As opposed to us, none of the previously noted studies were able to use the precise day of asthma diagnosis in their analyses. Nonetheless the use of questionnaire gave the possibility to researchers to adjust for covariates at the individual level, such as family history of asthma and exposure to SHS. Such information was not available in our database. Finally a wide array of methodology has been used to estimate air pollution exposure. A study by Jerrett et al. 2008 used measures of exposure from monitors placed outside the home of the children whereas other studies modeled exposure with LUR or dispersion models.

Our study has numerous strengths. First, the cohort used is based on linked medico-administrative databases that cover nearly the entire population of Québec; since the population of Québec has universal access to healthcare, this virtually eliminates the likelihood of selection bias. Second, the large population and the length of the follow-up provide sufficient statistical power to detect small effects. Third, exposure to NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> was assigned at the residential postal code with spatially explicit models of pollution dispersion, allowing us to take the geographical spread of air pollutants into account at a relatively small scale in urban regions. Finally, we were able to ascertain the residential history of the children

and to assess the temporal variation of exposures to NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> in order to assess modifications of exposure during the follow-up period.

Still, there are several limitations in this study. First, individual exposure was modeled and not measured through the follow up, thus the quality of the associations is dependent of the quality of the exposure models. All associations reported in this study were estimated according to the exposure at the centroid of the residential postal code. This assumes that children would stay at home all day. Since a large proportion of a child's day can be spent outside the home (e.g. at school), where exposure to air pollutants might differ, misclassification bias may have been introduced in our study. Additionally, summer average O<sub>3</sub> levels were used to estimate annual averages. Since summer O<sub>3</sub> levels are higher than winter levels (Environment Canada 1999) in Canada, we may have overestimated annual average levels. Furthermore, while postal codes circumscribe a relatively small area in urban regions, postal codes may include much larger areas in rural regions. This difference in postal code size could lead to a degree of higher imprecision in exposure estimation in regions of the province that are less densely populated. Another source of exposure imprecision is the resolution at which models estimated air pollutant levels. While levels of NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> were estimated at a relatively small scale, PM<sub>2.5</sub> were estimated at a larger scale (10 x10 km) encompassing several postal codes namely in urban areas. Thus we only had access to information on the urban variability of NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> levels. Even though smaller scale estimates of PM<sub>2.5</sub> levels would have been preferable, this secondary pollutant is known to have a more homogenous local distribution than NO<sub>2</sub> levels (Monn 2001). Furthermore, PM<sub>2.5</sub> exposure for each year at each postal code during the follow-up (from 1996 to 2011) was assigned the average concentration from 2001–2006,

which prevented us from accounting for temporal variation in PM<sub>2.5</sub> exposure, with the exception of variation that occurred when children moved from one postal code to another during follow-up. However, for the North American east coast (south of the province of Québec), only a small decrease in trends of satellite derived annual PM<sub>2.5</sub> was observed for the 1998–2012 period (Boys et al. 2014). Finally, we estimated exposure with imprecisions with our models, measurement errors are expected predominantly of Berkson type which produces little to no bias in point estimates (Baker 1999).

A second limitation is that we identified incident cases of asthma based on medico-administrative data and thus possibly introduced an information bias. Despite the lack of published consensus on the identification of cases of asthma with Canadian administrative databases, we applied a definition commonly used for surveillance purposes (Gershon et al. 2010) that has been validated in adults (Gershon et al. 2009). The age and sex specific asthma onset rates presented in Figure 1 are similar to those reported by the Ontario Asthma Surveillance Information System Database (Gershon et al. 2010). Nonetheless, the diagnosis of asthma in children younger than 5 years is challenging since lung function measurements are not reliable. Asthma diagnoses for those children are often based only on family history and symptom patterns (Pedersen et al. 2011). Thus early transient wheeze from viral infection could be misdiagnosed as asthma onset. Although a diagnosis of asthma may be less reliable for this age group, our sensitivity analyses show that associations between air pollutants and asthma onset remain positive even when attempting to control for misclassification of asthmatics.

A third limitation, inherent to most cohort studies using administrative health databases, is the lack of information on risk factors at the individual level (e.g. socioeconomic status and smoking). We attempted to control for these factors with adjustments of our models using ecological deprivation variables, which are imperfect and may result in residual confounding. Furthermore, our indirect adjustments for exposure to secondhand smoke for the Montreal cohort suggest that point estimates would be marginally influenced by secondhand smoke. This is concordant with Villeneuve et al. 2011 who reported an inverse relation between exposures to PM<sub>2.5</sub> and smoking status in Canada. Other important risk factors for asthma, such as family history of asthma, were not controlled in our analyses.

## **5.6 CONCLUSION**

Our results support the hypothesis that asthma onset in children is associated with residential exposure to PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>. While other risk factors like second-hand smoke may present stronger risks, the pervasive and involuntary nature of exposure to ambient air pollutants may lead to substantial population impacts warranting preventive measures. Future work should address whether residential exposure to air pollutants in the first year of life is also associated with subsequent risk of severe asthma exacerbation.



## 5.7 REFERENCES

Adam-Poupart A, Brand A, Fournier M, Jerrett M, Smargiassi A. 2014. Spatiotemporal modeling of ozone levels in Quebec (Canada): A comparison of kriging, land-use regression (lur), and combined bayesian maximum entropy-lur approaches. *Environ Health Perspect.* 122:970–976

Anderson HR, Favarato G, Atkinson R. 2013. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: Meta-analysis of cohort studies. *Air Quality, Atmosphere & Health* 6:47-56.

Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. 2006. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet* 368:733-743.

Baker D. 1999. *Environmental epidemiology: A textbook on study methods and public health applications*: World Health Organization Sustainable Development and Health Environment.

Blais C, Jean S, Sirois C, Rochette L, Plante C, Larocque I, et al. 2014. Quebec integrated chronic disease surveillance system (qicdss), an innovative approach. *Chronic Dis Inj Can* 34:226-235.

Boys BL, Martin RV, van Donkelaar A, MacDonell RJ, Hsu NC, Cooper MJ, et al. 2014. Fifteen-year global time series of satellite-derived fine particulate matter. *Environmental Science & Technology* 48:11109-11118.

Brauer M, Hoek G, Van Vliet P, Meliefste K, Fischer PH, Wijga A, et al. 2002. Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1092-1098.

Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. 2007. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 29:879-888.

California Environmental Protection Agency, American Lung Association of California. 2003. Air pollution and children's health. California.

Chen H, Goldberg MS, Crouse DL, Burnett RT, Jerrett M, Villeneuve PJ, et al. 2010. Back-extrapolation of estimates of exposure from current land-use regression models. *Atmospheric Environment* 44:4346-4354.

Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, et al. 2010. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect* 118:284-290.

Clougherty JE, Levy JI, Kubzansky LD, Ryan PB, Suglia SF, Canner MJ, et al. 2007. Synergistic effects of traffic-related air pollution and exposure to violence on urban asthma etiology. *Environ Health Perspect* 115:1140-1146.

Crouse DL, Goldberg MS, Ross NA. 2009. A prediction-based approach to modelling temporal and spatial variability of traffic-related air pollution in Montreal, Canada. *Atmospheric Environment* 43:5075-5084.

Deger L, Plante C, Goudreau S, Smargiassi A, Perron S, Thivierge RL, et al. 2010. Home environmental factors associated with poor asthma control in Montreal children: A population-based study. *J Asthma* 47:513-520.

Environment Canada. 1999. National ambient air quality objectives for ground-level ozone. (Summary Science Assessment). Ottawa:Environment Canada,. Available: <http://publications.gc.ca/collections/Collection/En42-17-7-1-1999E-1.pdf> [Accessed 14

December 2015]

Garner R, Kohen D. 2008. Changes in the prevalence of asthma among Canadian children. (Health Reports). Ottawa. Canada, Available: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2008002/article/10551/5202470-eng.htm> [Accessed 14 December 2015]

Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. 2010. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 181:596-603.

Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. 2009. Identifying patients with physician-diagnosed asthma in health administrative databases. *Can Respir J* 16:183-188.

Gershon AS, Guan J, Wang C, To T. 2010. Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005: A population study. *Am J Epidemiol* 172:728-736.

Gilliland FD, McConnell R, Peters J, Gong H, Jr. 1999. A theoretical basis for investigating ambient air pollution and children's respiratory health. *Environ Health Perspect* 107 Suppl 3:403-407.

Gruzieva O, Bergstrom A, Hulchiy O, Kull I, Lind T, Melen E, et al. 2012. Exposure to air pollution from traffic and childhood asthma until 12 years of age. *Epidemiology* 24:54-61.

Harrell FE. 2001. *Regression modeling strategies : With applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*. New York, NY [u.a.]:Springer.

Health Effects Institute. 2010. *Traffic-related air pollution: A critical review of the literature on emissions, exposure, and health effects. (A Special Report of the HEI Panel on the Health Effects of Traffic-Related Air Pollution)*. Boston.

Jerrett M, Shankardass K, Berhane K, Gauderman WJ, Kunzli N, Avol E, et al. 2008. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: A prospective cohort study with individual exposure measurement. *Environ Health Perspect* 116:1433-1438.

Kramer U, Sugiri D, Ranft U, Krutmann J, von Berg A, Berdel D, et al. 2009. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci* 56:99-105.

McConnell R, Berhane K, Yao L, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. 2006. Traffic, susceptibility, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 114:766-772.

McConnell R, Islam T, Shankardass K, Jerrett M, Lurmann F, Gilliland F, et al. 2010. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ Health Perspect* 118:1021-1026.

Nicolai T, Pereszlenyiova-Bliznakova L, Illi S, Reinhardt D, von Mutius E. 2003. Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: Role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol* 14:280-283.

Oftedal B, Nystad W, Brunekreef B, Nafstad P. 2009. Long-term traffic-related exposures and asthma onset in schoolchildren in oslo, norway. *Environ Health Perspect* 117:839-844.

Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Raymond G. 2009. A deprivation index for health planning in Canada. *Chronic Dis Can* 29:178-191.

Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Jr., Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. 2011. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 46:1-17.

R Core Team. 2013. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Available: <http://www.R-project.org/>.

[Accessed 14 December 2015].

Shankardass K, McConnell R, Jerrett M, Milam J, Richardson J, Berhane K. 2009. Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:12406-12411.

Statistics Canada. 2002. Statistics Canada postal code conversion file november 2001 postal codes. Ottawa, Ontario. Available: <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/020131/dq020131i-eng.htm> [Accessed 14 December 2015]

Statistics Canada. 2006. Statistics Canada postal code conversion file september 2006 postal codes. Ottawa, Ontario. Available: <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/070130/dq070130e-eng.htm> [Accessed 14 December 2015]

Statistics Canada. 2011. Statistics Canada postal codes conversion file may 2011 postal codes. Ottawa, Ontario. Available: <http://www5.statcan.gc.ca/olc-cel/olc.action?objId=92-153-G&objType=2&lang=en&limit=0> [Accessed 14 December 2015]

Steenland K, Greenland S. 2004. Monte carlo sensitivity analysis and bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer. *Am J Epidemiol* 160:384-392.

Thiebaut AC, Benichou J. 2004. Choice of time-scale in cox's model analysis of epidemiologic cohort data: A simulation study. *Stat Med* 23:3803-3820.

Tinuoye O, Pell JP, Mackay DF. 2013. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and physician-diagnosed childhood asthma. *Nicotine & Tobacco Research*.

van Donkelaar A, Martin RV, Brauer M, Kahn R, Levy R, Verduzco C, et al. 2010. Global estimates of ambient fine particulate matter concentrations from satellite-based aerosol optical depth: Development and application. *Environ Health Perspect* 118:847-855.

Villeneuve PJ, Goldberg MS, Burnett RT, van Donkelaar A, Chen H, Martin RV. 2011. Associations between cigarette smoking, obesity, sociodemographic characteristics and remote-sensing-derived estimates of ambient pm2.5: Results from a canadian population-based survey. *Occup Environ Med* 68:920-927.

Williams H, Robertson C, Stewart A, A. N, Anabwani G, Anderson R, et al. 1999. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103:125-138.

## 5.8 Tables and figures

**Table I.** Descriptive statistics of study participants, for the provincial cohort and the Montreal island sub-cohort, 1996-2011.

Characteristics	Québec (n= 1,183,865)	Montreal (n= 319,356)
Follow-up (person-years);	7,752,083	1,651,294
Number of person-years per age-group (%)		
<1	1,172,952 (15.13%)	302,357 (18.31%)
1-5	3,491,058 (45.03%)	788,328 (47.74%)
6-12	3,088,072 (39.84%)	560,610 (33.95%)
Male (%)	51.2	51.2
Pampalon material deprivation index (%)		
1 (Least deprived)	19.70	23.26
2	20.17	17.02
3	19.68	16.65
4	19.78	18.51
5 (Most Deprived)	20.64	24.56
Pampalon social deprivation index (%)		
1 (Least deprived)	19.55	13.63
2	20.20	13.31
3	19.73	16.32
4	20.29	27.03
5 (Most Deprived)	20.20	29.70



**Table II.** Distributions of estimated levels of NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> at both the time-varying and the birth address <sup>a</sup>.

	Birth address			Time-varying exposures		
	NO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	O <sub>3</sub> <sup>c</sup>	PM <sub>2.5</sub> <sup>d</sup>	NO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	O <sub>3</sub> <sup>c</sup>	PM <sub>2.5</sub> <sup>d</sup>
minimum	4.47	12.19	2.32	4.47	12.19	2.32
25%	12.67	30.54	6.93	12.02	30.42	6.85
50%	15.07	32.19	9.51	14.35	32.04	9.24
75%	18.12	33.76	13.42	17.29	33.68	13.34
Maximum	35.90	43.12	14.85	39.36	43.39	14.85
Interquartile range	5.45	3.22	6.50	5.27	3.26	6.53
Mean	15.51	32.07	9.86	14.80	31.97	9.58

<sup>a</sup> exposures based on annual levels

<sup>b</sup> restricted to the Montreal sub-cohort and for the years 1996-2006 (in ppb)

<sup>c</sup> for the years 1999 to 2010 (in ppb)

<sup>d</sup> for the years 1996 to 2011 (in µg/m<sup>3</sup>)

**Table III.** Associations between asthma onset and air pollutant levels at the birth address, per interquartile range increase of pollutant levels <sup>a</sup>

	Sample size	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)		
			Crude	Model 1 <sup>b</sup>	Model 2 <sup>c</sup>
<b>NO<sub>2</sub></b> <sup>d</sup>	216,746	5.45 ppb	1.07 (1.06-1.08) <sup>‡</sup>	1.04 (1.02-1.05) <sup>‡</sup>	0.99 (0.97-1.01)
<b>O<sub>3</sub></b> <sup>e</sup>	829,277	3.22 ppb	1.10 (1.09-1.11) <sup>‡</sup>	1.11 (1.10-1.12) <sup>‡</sup>	1.06 (1.05-1.07) <sup>‡</sup>
<b>PM<sub>2.5</sub></b> <sup>f</sup>	1,133,938	6.50 µg/m <sup>3</sup>	1.29 (1.27-1.31) <sup>‡</sup>	1.31 (1.28-1.33) <sup>‡</sup>	1.32 (1.30-1.33) <sup>‡</sup>

<sup>a</sup> exposures based on annual levels

<sup>b</sup> associations adjusted for sex and indexes of social and material deprivation

<sup>c</sup> associations adjusted for year of birth, sex and indexes of social and material deprivation

<sup>d</sup> restricted to the Montreal sub-cohort, for the years 1996 to 2006

<sup>e</sup> for the years 1999 to 2010

<sup>f</sup> for the years 1996 to 2011

<sup>‡</sup> p-value < 0.001

**Table IV.** Indirect adjustment for exposure to second-hand smoke, of associations between air pollutant levels at the birth address and asthma onset in children of the Montreal Island, per interquartile range increase in air pollutant levels.<sup>a</sup>

	Sample size	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI) <sup>b</sup>	
			Model 1	Indirect adjustment for secondhand smoke
<b>NO<sub>2</sub></b> <sup>c</sup>	216,746	5.45 ppb	1.04 (1.02-1.05) <sup>‡</sup>	1.04 (1.01-1.06)
<b>O<sub>3</sub></b> <sup>d</sup>	177,187	3.09 ppb	1.11 (1.10-1.13) <sup>‡</sup>	1.11 (1.09-1.13) <sup>‡</sup>
<b>PM<sub>2.5</sub></b> <sup>c</sup>	218,298	0.99µg/m <sup>3</sup>	1.04 (1.03-1.05) <sup>‡</sup>	1.04 (1.02-1.06) <sup>‡</sup>

<sup>a</sup> exposures based on annual levels for the Montreal sub-cohort

<sup>b</sup> associations adjusted for sex and indexes of social and material deprivation

<sup>c</sup> for the years 1996 to 2006

<sup>d</sup> for the years 1999 to 2006

<sup>‡</sup> p-value < 0.001

**Table V.** Associations between asthma onset and time-varying air pollutant levels, per interquartile range increase in pollutant levels at the residential address.<sup>a</sup>

	Sample size	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)		
			Crude	Model 1 <sup>b</sup>	Model 2 <sup>c</sup>
<b>NO<sub>2</sub></b> <sup>d</sup>	216,746	5.27 ppb	1.10 (1.08-1.12) <sup>‡</sup>	1.07 (1.05-1.09) <sup>‡</sup>	1.04 (1.03-1.06) <sup>‡</sup>
<b>O<sub>3</sub></b> <sup>e</sup>	829,277	3.26 ppb	1.10 (1.09-1.11) <sup>‡</sup>	1.13 (1.11-1.14) <sup>‡</sup>	1.07 (1.06-1.08) <sup>‡</sup>
<b>PM<sub>2.5</sub></b> <sup>f</sup>	1,133,938	6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.31 (1.30-1.33) <sup>‡</sup>	1.32 (1.31-1.33) <sup>‡</sup>	1.33 (1.31-1.34) <sup>‡</sup>

<sup>a</sup> exposures based on annual levels

<sup>b</sup> associations adjusted for sex and indexes of social and material deprivation

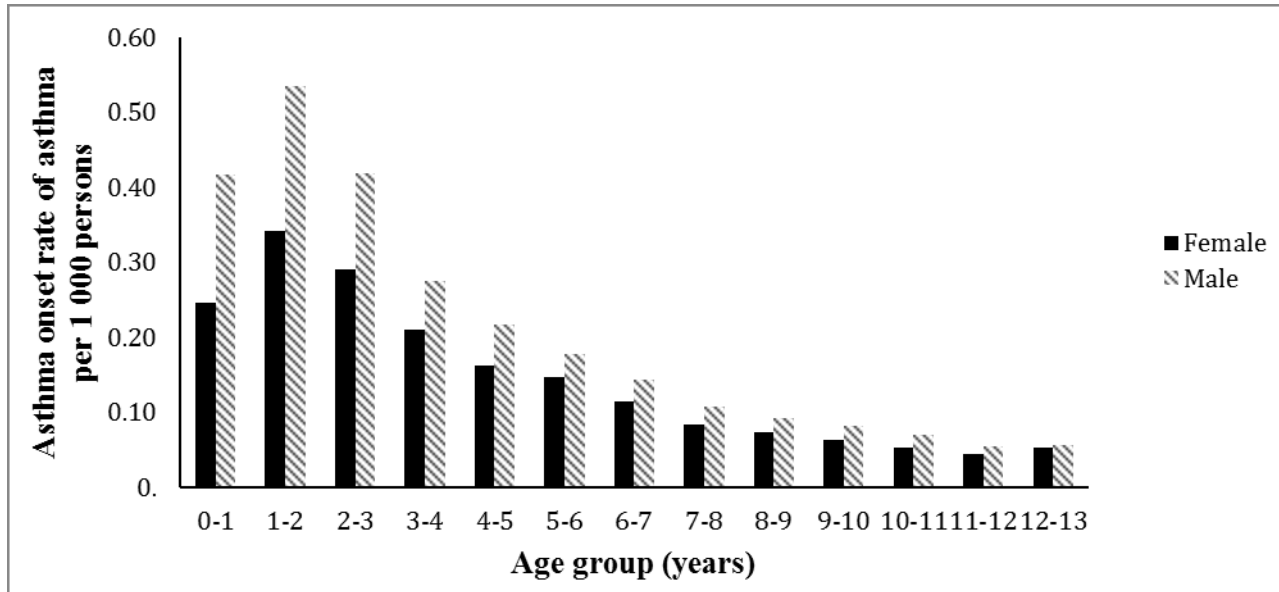
<sup>c</sup> associations adjusted for year of birth, sex, indices of social and material deprivation

<sup>d</sup> restricted to the Montreal sub-cohort, 1996 to 2006

<sup>e</sup> for the years 1999 to 2010

<sup>f</sup> for the years 1996 to 2011

<sup>‡</sup> p-value < 0.001



**Figure 1:** Asthma onset rate of asthma by sex and age group in the Québec cohort for the years 1996 to 2011

## **Supplemental material**

**Manuscript title:** Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: an administrative cohort study in Québec

**Authors:** Louis-Francois Tétreault<sup>1,2</sup>, Marieve Doucet<sup>3,4</sup>, Philippe Gamache<sup>3</sup>, Michel Fournier<sup>2</sup>, Allan Brand<sup>3</sup>, Tom Kosatsky<sup>5</sup>, Audrey Smargiassi<sup>1,3</sup>.

## Indirect adjustment for second hand smoke

Individual information on secondhand smoke (SHS) exposure where not available in this study, thus we could not controlled for this potential confounder. However we performed an indirect adjustment for SHS for the Montreal sub-cohort by using a strategy proposed by Steenland and Greenland 2004 and adapted by Villeneuve et al. 2011 for continuous exposures. First, we divided the respective distributions of Montreal NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> exposure estimates into quintiles. For these quintiles of exposure, we estimated the proportion of children exposed at home to SHS. Area-specific (i.e. postal code) prevalence of at home childhood exposure to SHS was retrieved from a survey conducted in 2006 in Montreal (Deger et al. 2010). We also retrieved from a meta-analysis (Tinuoye et al. 2013) a rate ratio representing the association between childhood asthma and SHS. The bias associated with SHS for each quintile was then estimated using the following formula for indirect adjustment (Equation 1):

$$Bias_q = \frac{I_0 \times ((1 - p_{e,q}) + RR_e * p_{e,q})}{I_0 \times ((1 - p_{e,l}) + RR_e * p_{e,l})}$$

where  $P_{e,q}$  is the prevalence of exposure to SHS at quintile  $q$ ,  $P_{e,l}$  is the prevalence of exposure to SHS at the lowest quintile and  $RR_e$  is the rate ratio of childhood asthma associated with exposure to SHS.  $I_0$  in this equation is the incidence rate of asthma among children unexposed to SHS. However this equation could be simplified to discard the  $I_0$  term. As proposed by Villeneuve et al. 2011, we performed a linear regression in order to present estimation of indirectly adjusted point estimates for a continuous scale. In this model, the estimated bias for each quintile ( $Bias_q$ ) was considered as the dependent variable whereas the independent

variable was a random sample of a uniform distribution of air pollutant levels per quintile. The slope of this regression represents an estimation of the potential confounding induced by SHS exposure. Finally, the indirectly adjusted HRs were calculated by dividing the Montreal sub-cohort HRs, adjusted for sex and the Pampalon deprivation index, by the exponentiation of the bias slope.

In order to compute the uncertainty around our indirectly adjusted point estimates, we used Monte Carlo sampling with 100,000 replications to repeatedly sample from distributions of rate ratios as well as prevalence exposures to SHS. The distribution the rate ratio linking SHS and childhood asthma was based on data from a meta-analysis (n=20) (Tinuoye et al. 2013), we assumed a normal distribution with a mean value equal to the natural logarithm of the rate ratio and standard deviations equal to the standard errors. Identical assumptions were made to construct the distribution around our association between childhood asthma and outdoor air pollutants that were derived from this study. The distribution of the prevalence exposure to SHS was assessed using data from the aforementioned survey (Deger et al. 2010). We presumed a normal distribution with a mean equal to the logit of the proportion of exposed. Adjusted HRs and their 95% Monte Carlo confidence interval were calculated for each pollutant.



**Table S-I:** Distributions of estimated annual average concentrations of PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> at both the annual and the birth address in the Montreal sub-cohort <sup>a</sup>.

	Birth address		Time-varying	
	O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	PM <sub>2.5</sub> <sup>c</sup>	O <sub>3</sub> <sup>b</sup>	PM <sub>2.5</sub> <sup>c</sup>
minimum	12.19	10.10	12.19	9.73
25%	30.11	13.42	29.69	13.00
50%	31.27	13.94	31.27	13.94
75%	32.88	14.40	32.88	14.40
Maximum	38.06	14.85	38.08	14.59
Interquartile range	3.09	0.99	3.18	1.41
Mean	31.55	13.65	31.16	13.62

<sup>a</sup> exposures was based on annual level

<sup>b</sup> for the years 1999-2010 (in ppb)

<sup>c</sup> for the years 1996-2011 (in µg/m<sup>3</sup>)

NO<sub>2</sub> levels in the Montreal sub-cohort are presented in table II of the article

**Table S-II:** Associations between asthma onset and air pollutant levels in Quebec, per increase of an interquartile range in air pollutant levels, without regions of the province where health services may be under-reported <sup>a, b, c</sup>

Sample size	Exposure at birth <sup>c</sup>		Time-varying <sup>d</sup>		
	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)	
<b>O<sub>3</sub></b> <sup>d</sup>	780,593	3.22 ppb	1.11 (1.10,1.12) <sup>‡</sup>	3.26 ppb	1.13 (1.12,1.13) <sup>‡</sup>
<b>PM<sub>2.5</sub></b> <sup>e</sup>	1,045,653	6.50 µg/m <sup>3</sup>	1.31 (1.28,1.33) <sup>‡</sup>	6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.31 (1.29,1.33) <sup>‡</sup>

<sup>a</sup> associations adjusted for sex and indexes of social and material deprivation

<sup>b</sup> The province of Quebec without the following social and healthcare regions : *North of Quebec, Outaouais, the North Shore, the Gaspésie and the Magdalene*

<sup>c</sup> exposures based on annual levels

<sup>d</sup> for the years 1999 to 2010

<sup>e</sup> for the years 1996 to 2011

<sup>‡</sup> p-value < 0.001

**Table S-III:** Associations between asthma onset and time-varying air pollutant levels, per increase in interquartile range, restricted to non-movers <sup>a, b</sup>

	<b>Sample size</b>	<b>Interquartile range</b>	<b>Hazard ratios (95% CI)</b>
<b>NO<sub>2</sub><sup>c</sup></b>	54,186	5.27 ppb	1.04 (1.01,1.06)
<b>O<sub>3</sub><sup>d</sup></b>	350,755	3.26 ppb	1.11 (1.10,1.12) <sup>‡</sup>
<b>PM<sub>2.5</sub><sup>e</sup></b>	486,815	6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.33 (1.30,1.35) <sup>‡</sup>

<sup>a</sup> associations adjusted for sex and indexes of social and material deprivation

<sup>b</sup> exposures based on annual levels

<sup>c</sup> restricted to the Montreal sub-cohort, for the years 1996 to 2006

<sup>d</sup> for the years 1999 to 2010

<sup>e</sup> for the years 1996 to 2011

<sup>‡</sup> p-value < 0.001

**Table S-IV:** Associations between asthma onset and air pollutant levels, per increase of an interquartile range in air pollutant levels, with reconfirmation of onset when it occurred before the age of five <sup>a, b</sup>

Sample size	Exposure at birth		Time-varying exposure		
	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)	
<b>NO<sub>2</sub></b> <sup>c</sup>	97,536	5.45 ppb	1.06 (1.03,1.14) <sup>‡</sup>	5.27 ppb	1.06 (1.02,1.11) <sup>‡</sup>
<b>O<sub>3</sub></b> <sup>d</sup>	389,760	3.22 ppb	1.21 (1.19,1.22) <sup>‡</sup>	3.26 ppb	1.22 (1.20,1.23) <sup>‡</sup>
<b>PM<sub>2.5</sub></b> <sup>e</sup>	511,187	6.50 µg/m <sup>3</sup>	1.24 (1.22,1.26) <sup>‡</sup>	6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.23 (1.22,1.25) <sup>‡</sup>

<sup>a</sup> associations adjusted for sex and indexes of social and material deprivation

<sup>b</sup> exposures based on annual levels

<sup>c</sup> for the Montreal sub-cohort, for the years 1996 to 2006

<sup>d</sup> for the years 1999 to 2010

<sup>e</sup> for the years 1996 to 2011

<sup>‡</sup> p-value < 0.001

**Table S-V:** Associations between asthma onset and air pollutant levels, per interquartile range increase in air pollutant levels, stratified by sex <sup>a, b</sup>

	Sex	Sample size	Exposure at birth			Time-varying exposure		
			Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)	Wald homogeneity test p-value	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)	Wald homogeneity test p-value
<b>NO<sub>2</sub><sup>c</sup></b>	Female	108,582	5.45 ppb	1.04 (1.02,1.06)	0.43	5.27 ppb	1.06 (1.03,1.08)	0.27
	Male	108,164	5.45 ppb	1.05 (1.03,1.08) <sup>‡</sup>		5.27 ppb	1.08 (1.06,1.11) <sup>‡</sup>	
<b>O<sub>3</sub><sup>d</sup></b>	Female	424,590	3.22 ppb	1.11 (1.09,1.12) <sup>‡</sup>	0.46	3.26 ppb	1.13 (1.11,1.14) <sup>‡</sup>	0.41
	Male	404,687	3.22 ppb	1.12 (1.10,1.13) <sup>‡</sup>		3.26 ppb	1.13 (1.12,1.14) <sup>‡</sup>	
<b>PM<sub>2.5</sub><sup>e</sup></b>	Female	589,241	6.50 µg/m <sup>3</sup>	1.30 (1.28,1.31) <sup>‡</sup>	0.36	6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.31 (1.29,1.33) <sup>‡</sup>	0.44
	Male	544,697	6.50 µg/m <sup>3</sup>	1.31 (1.30,1.33) <sup>‡</sup>		6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.33 (1.30,1.35) <sup>‡</sup>	

<sup>a</sup> associations adjusted for sex and indexes of social and material deprivation

<sup>b</sup> exposures based on annual levels

<sup>c</sup> for the Montreal sub-cohort, for the years 1996 to 2006

<sup>d</sup> for the years 1999 to 2010

<sup>e</sup> for the years 1996 to 2011

<sup>‡</sup> p-value < 0.001

**Table S-VI:** Associations between asthma onset and air pollutant levels in Quebec, per increase in interquartile range of pollutant levels, stratified by region <sup>a, b</sup>

Regions	Sample size	Exposure at birth			Time-varying exposure		
		Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)	Wald homogeneity test p-value	Interquartile range	Hazard ratios (95% CI)	Wald homogeneity test p-value
<b>O<sub>3</sub></b> <sup>c</sup>	Urban	736,306	3.22 ppb	1.11 (1.10,1.13) <sup>‡</sup>	0.42	3.26 ppb	1.12 (1.09,1.13) <sup>‡</sup>
	Rural	92,971	3.22 ppb	1.13 (1.09,1.16) <sup>‡</sup>		3.26 ppb	1.14 (1.10,1.17) <sup>‡</sup>
<b>PM<sub>2.5</sub></b> <sup>d</sup>	Urban	921,062	6.50 µg/m <sup>3</sup>	1.28 (1.24,1.32) <sup>‡</sup>	0.18	6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.30 (1.24,1.33) <sup>‡</sup>
	Rural	212,876	6.50 µg/m <sup>3</sup>	1.33 (1.29,1.37) <sup>‡</sup>		6.53 µg/m <sup>3</sup>	1.36 (1.28,1.48) <sup>‡</sup>

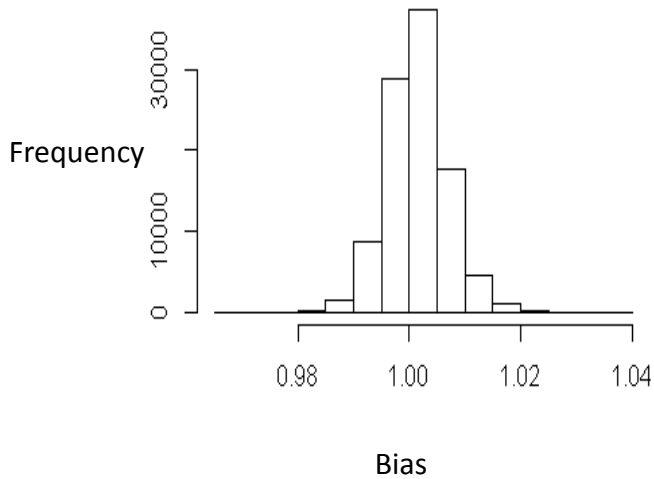
<sup>a</sup> associations adjusted for sex and indexes of social and material deprivation

<sup>b</sup> exposures based on annual levels

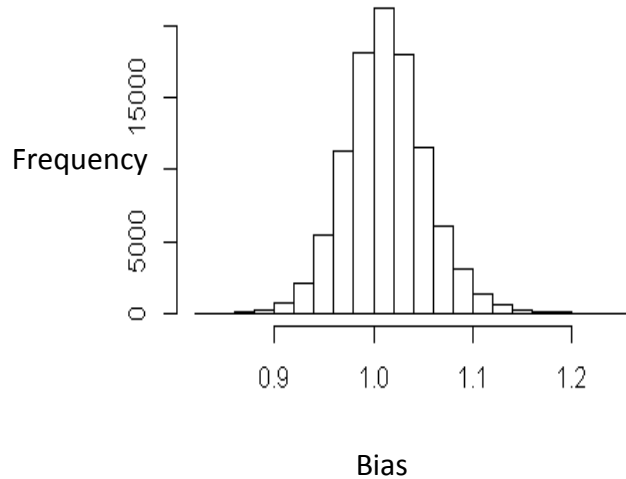
<sup>c</sup> for the years 1999 to 2010

<sup>d</sup> for the years 1996 to 2011

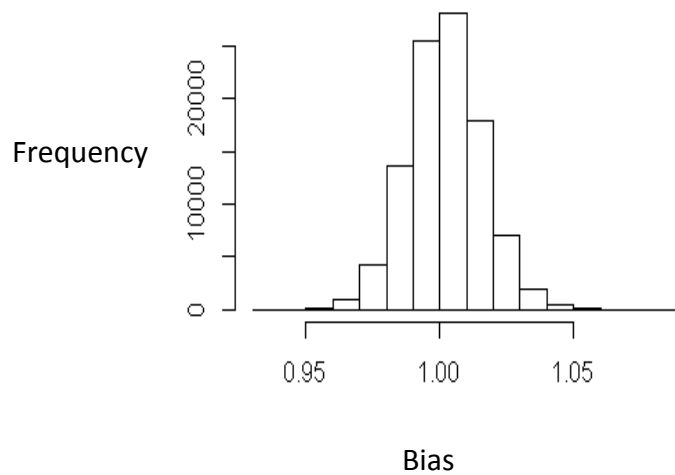
<sup>‡</sup> p-value < 0.001



A) Bias factor for NO<sub>2</sub>



B) Bias factor for PM<sub>2.5</sub>



C) Bias factor for O<sub>3</sub>

**Figure s1** : Distribution of the potential bias introduced by second hand smoke on the association between onset of asthma on the island of Montreal and air pollutant levels of :  
 A) NO<sub>2</sub> (for the years 1996 to 2006) B) PM<sub>2.5</sub> (for the years 1996 to 2006) and C) O<sub>3</sub> at the birth address (for the years 1999 to 2006)

## References

Deger L, Plante C, Goudreau S, Smargiassi A, Perron S, Thivierge RL, et al. 2010. Home environmental factors associated with poor asthma control in Montreal children: A population-based study. *J Asthma* 47:513-520.

Steenland K, Greenland S. 2004. Monte carlo sensitivity analysis and bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer. *Am J Epidemiol* 160:384-392.

Tinuoye O, Pell JP, Mackay DF. 2013. Meta-analysis of the association between secondhand 1smoke exposure and physician-diagnosed childhood asthma. *Nicotine & Tobacco Research*.

Villeneuve PJ, Goldberg MS, Burnett RT, van Donkelaar A, Chen H, Martin RV. 2011. Associations between cigarette smoking, obesity, sociodemographic characteristics and remote-sensing-derived estimates of ambient pm2.5: Results from a canadian population-based survey. *Occup Environ Med* 68:920-927.



## **CHAPITRE 6 Severe asthma exacerbations in asthmatic children and exposure to ambient air pollutant**

## Contribution de

Louis-François Tétreault:

Participation au devis de l'expérience

Réalisation des analyses statistiques

Rédaction de l'article

Marieve Doucet

Participation au devis de l'expérience

Participation à la rédaction de l'article

Philippe Gamache

Préparation des bases de données médicoadministrative

Michel Fournier

Participation au devis de l'expérience

Réalisation des analyses statistiques

Allan Brand

Préparation des bases de données environnementale

Tom Kosatsky

Participation à la rédaction de l'article

Audrey Smargiassi

Participation au devis de l'expérience

Participation à la rédaction de l'article

**Manuscript title:** Severe and Moderate Asthma Exacerbations in Asthmatic Children and Exposure to Ambient Air Pollutants

**Authors:** Louis-Francois Tétreault<sup>1,2</sup>, Marieve Doucet<sup>3,4</sup>, Philippe Gamache<sup>3</sup>, Michel Fournier<sup>2</sup>, Allan Brand<sup>3</sup>, Tom Kosatsky<sup>5</sup>, Audrey Smargiassi<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup> Department of Environmental and Occupational Health, School of Public Health, University of Montreal, Montréal, Quebec, Canada, H2L 1M3; louis-francois.tetreault@umontreal.ca

<sup>2</sup> Direction Régionale de Santé Publique de Montréal, Montréal, Quebec, Canada; mfournie@santepub-mtl.qc.ca

<sup>3</sup> Institut national de la santé publique du Québec, Québec, Quebec, Canada; marieve.doucet.1@ulaval.ca (M.D.); Philippe.Gamache@inspq.qc.ca (P.G.);

<sup>4</sup> Department of Medicine, Laval University, Quebec, Canada

<sup>5</sup> British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver, British Columbia, Canada, V5Z 4R4; [tom.Kosatsky@bccdc.ca](mailto:tom.Kosatsky@bccdc.ca)

<sup>6</sup> Université de Montréal Public Health Research Institute, Montreal, Quebec, Canada

\* Correspondence: [audrey.smargiassi@umontreal.ca](mailto:audrey.smargiassi@umontreal.ca); Tel.: +1-514-528-2400 (ext. 3226);

**Contact information for corresponding author:**

Audrey Smargiassi

Institut National de Santé Publique du Québec/Direction de Santé Publique de Montréal,  
1301 Sherbrooke East, Montréal, Québec, Canada, H2L 1M3. Telephone: (514) 528-2400,  
ext. 3226. E-mail: [audrey.smargiassi@umontreal.ca](mailto:audrey.smargiassi@umontreal.ca)

**Acknowledgments, including grant information:**

This work was funded by the Canadian Institutes of Health Research (grant # 246200). We thank Mark S. Goldberg, McGill University, for providing NO<sub>2</sub> levels as well as helpful comments on the manuscript. We thank Aaron van Donkelaar and colleagues at Dalhousie University for providing access to estimations of PM<sub>2.5</sub>.

**Competing financial interest declaration:**

The authors have no competing interest, or other interests that might be perceived to influence the results and/or discussion reported in this article.

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 9 May 2016; Accepted: 8 July 2016; Published: 1 August 2016

## 6.1 Abstract:

Background: It is well established that short-term exposure to ambient air pollutants can exacerbate asthma, the role of early life or long-term exposure is less clear. We assessed the association between severe asthma exacerbations with both birth and annual exposure to outdoor air pollutants with a population-based cohort of asthmatic children in the province of Quebec (Canada). Method: Exacerbations of asthma occurring between 1 April 1996 and 31 March 2011 were defined as one hospitalization or emergency room visit with a diagnosis of asthma for children (<13 years old) already diagnosed with asthma. Annual daily average concentrations of ozone (O<sub>3</sub>) and nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) were estimated at the child's residential postal code. Satellite based levels of fine particulate (PM<sub>2.5</sub>) estimated for a grid of 10 km by 10 km were also assigned to postal codes of residence for the whole province. Hazard ratios (HRs) were estimated from Cox models with a gap time approach for both birth and time-dependant exposure. Results: Of the 162,752 asthmatic children followed (1,020,280 person-years), 35,229 had at least one asthma exacerbation. The HRs stratified by age groups and adjusted for the year of birth, the ordinal number of exacerbations, sex, as well as material and social deprivation, showed an interquartile range increase in the time-dependant exposure to NO<sub>2</sub> (4.95 ppb), O<sub>3</sub> (3.85 ppb), and PM<sub>2.5</sub> (1.82 µg/m<sup>3</sup>) of 1.095 (95% CI 1.058–1.131), 1.052 (95% CI 1.037–1.066) and 1.025 (95% CI (1.017–1.031)), respectively. While a positive association was found to PM<sub>2.5</sub>, no associations were found between exposure at birth to NO<sub>2</sub> or O<sub>3</sub>. Conclusions: Our results support the conclusion, within the limitation of this study, that asthma exacerbations in

asthmatic children are mainly associated with time dependent residential exposures less with exposure at birth.

**Keywords:** asthma; air pollution; childhood; exacerbation

## 6.2 Introduction

Asthma is one of the most common chronic diseases in childhood worldwide and its prevalence continues to increase in many developed countries [1,2]. Asthma exacerbation is a significant cause of hospitalizations and emergency room visits, especially for the minority of children with asthma who contribute to the majority of the health care service use [3–5]. Exacerbation is defined by the Global Initiative for Asthma group as an inflammation of the airways causing asthma symptoms (wheezing, breathlessness, chest tightness and coughing) by restricting or limiting the airflow to and from the lungs.

Even though the most frequent trigger of asthma exacerbations are respiratory tract infections; other factors, such as genetic predisposition and exposure to specific environmental risk factors, are also suspected to trigger asthma exacerbations [4–6]. Two of these factors are long-term exposure to environmental tobacco smoke [7–9] and short-term exposure to ambient air pollutants [10–12].

Studies that have assessed the effect of short term air pollution exposure and asthma exacerbation in asthmatic children, found consistent associations with every level of severity (mild, moderate and severe) of exacerbation [10–12]. Positive associations with severe exacerbations, defined as emergency department visits or hospitalization, were reported for daily levels of ozone (O<sub>3</sub>), nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and particulate matters (PM) [13–16].



Long-term childhood exposure to outdoor air pollution has also been linked to lung function decrease in asthmatic children [17]. Furthermore, studies conducted in Southern California have also shown that lung function growth was associated with long-term air pollution exposure in children [18,19]. However, only a restricted number of studies assessed the relation between long-term exposure to ambient air pollutants and asthma exacerbations in asthmatic children [20–24]. Of these studies, three [20,22,24] focused on severe exacerbations, and all three used traffic density as a proxy of traffic-related air pollution exposure. Only the study by Wilhelm et al., 2008, also presents associations between long-term time dependent exposure to O<sub>3</sub> or PM [24].

In this study we assessed the relation between long-term time dependent (i.e., exposure based on yearly pollutant levels) or birth exposure to O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> and fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and severe exacerbation of asthma in asthmatic children identified from a population based birth cohort.

## **6.3 Methods**

### **6.3.1. Population**

We studied asthmatic children born between 1 April 1996 and 31 March 2011 in the province of Quebec (Canada) and identified from a population open birth cohort created with the Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS) [25]. Children younger than 13 years of age were included in this cohort after they were diagnosed as asthmatic based on administrative data. All asthmatic children were followed up to 31 March 2011. In the QICDSS, the health insurance registry, medical services (services dispensed through physician claims in emergency rooms and in physician's office), hospital admissions and deaths are linked. The QICDSS contains information on health services for about 95% of the Quebec population [26]. The health insurance registry contains demographic information for all children born and living in Quebec and demographic information (birth date, sex, and residential six character postal code). When children move, parents or guardians submit their new address, but this is done on a voluntary basis. Additionally, a mandatory address update is required every four years.

In the QICDSS, new cases of asthma were identified (using codes of the International Classification of Diseases) either by one hospital discharge with a diagnosis of asthma (in any diagnostic field) or two physician claims for asthma (visits to the emergency room or physician's office) occurring within a two years period.

### **6.3.2. Asthma Exacerbations**

Asthma exacerbations were defined as either by a hospitalization admission or an emergency room visit for asthma in children already diagnosed with asthma. Following each exacerbation, we imposed a 30 days buffer period during which subjects were not considered at risk of another exacerbation. This buffer period was put in place in order to avoid counting a single asthmatic exacerbation a multiple number of times.

### **6.3.3. Estimation of Exposure**

In order to assess the relation between birth and time dependent exposure to air pollutants and severe exacerbation of asthma in asthmatic children, we linked existing yearly average levels of NO<sub>2</sub> (from 1996 to 2006, for the Montreal Island sub-cohort only) and O<sub>3</sub> (from 1999 to 2011) to the centroid of the six-character postal code of the residence of the asthmatic children during the follow-up period. For PM<sub>2.5</sub>, only one value, i.e., the mean levels for 2001–2006 estimated for a 10 km × 10 km grid, was linked to each postal code (the same for each year from 1996 to 2011), which was assumed constant for the study period. Only a small decreasing trend in satellite derived annual PM<sub>2.5</sub> levels has been noted during the study period [27]. Thus levels of air pollutants at a postal code centroid were applied to all residences in the postal code. In this study, exposure at birth was assigned according to the calendar year of the birth; thus, someone born 15 January or 30 October, 2010, were given the same exposure. When a child moved, its exposure was changed to reflect its new postal code from the day the address change took effect. In urban

areas, six-character postal codes often corresponds to a single segment of road in which fewer than 50 individuals live; in rural areas, these postal codes can cover a large territory. Centroids for postal codes were taken from the Canada Postal Code Conversion Files [28]. Yearly average levels of air pollutants, based on the calendar year, were estimated at the residential six digit postal codes of the children with the following models. We used annual mean of daily NO<sub>2</sub> levels (in ppb) estimated on a 5 m by 5 m grid for the island of Montreal (a sub-cohort of the Quebec cohort) with a Land Use Regression model developed by Crouse et al., 2009 [29]. Briefly, NO<sub>2</sub> levels were measured in 133 locations on the island of Montreal with passive diffusion samplers during three seasons in 2005 and 2006. As reported by Crouse et al., 2009, NO<sub>2</sub> levels for this period ranged from 2.6 to 31.5 ppb [29]. NO<sub>2</sub> levels prior to 2005 were derived from a back-extrapolation of the model. The extrapolation method involved multiplying the modeled NO<sub>2</sub> levels by the site specific ratio of past concentrations from fixed-site monitors of the Canadian National Air Pollution Surveillance (NAPS) network [30].

For each year, we estimated average summer O<sub>3</sub> levels (in ppb) at the postal code of each child with a Bayesian Maximum Entropy model described in Adam-Poupart et al. (2014) [31]. Concisely, O<sub>3</sub> levels were estimated using a geographical interpolation from a combination of measured levels at the NAPS stations in Quebec (1990–2009) and estimates from a land use mixed effect model. The land use mixed effect model was developed with

the NAPS data and road network, meteorological data and latitude. We used summer O<sub>3</sub> daily levels (in ppb) as proxy of yearly exposure to O<sub>3</sub> levels.

We also used mean 2001–2006 PM<sub>2.5</sub> levels derived from satellite imagery by van Donkelaar et al. (2010) with column aerosol optical depth (AOD) measurements using satellite instruments (Multiangle Imaging Spectroradiometer and Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer) [32]. van Donkelaar et al. (2010) converted AOD measurements into surface PM<sub>2.5</sub> levels using the global chemical transport model GEOS-Chem. Concentrations of PM<sub>2.5</sub> (in µg/m<sup>3</sup>) were estimated for a grid of 10 km by 10 km and the value of each grid was assigned to all postal codes that were found in it [32]. For children who didn't move during their follow-up, the birth and time dependent exposure were identical.

#### **6.3.4. Socioeconomic Status**

Because socio-economic status of subjects was not available on an individual-basis, we approximated the socio-economic status of the asthmatic children for each year of the study using an area-wide variable that represents “deprivation” [33]. This index, based on six indicators taken from the Canadian census, is divided into two components to assess material and social deprivation. Dissemination areas sometimes encompass a number of postal codes in the urban regions of our study. We assigned values of the 1996 census for the follow-up occurring before 1999, values of the 2001 census for the follow-up between 1999 and 2003 and the 2006 values after 2003.

### 6.3.5. Statistical Analysis

The linearity of the relations with continuous exposure variables was assessed using restricted cubic splines with three knots, with knots positioned at quantiles 0.10, 0.50 and 0.90 and the statistical significance of the non-linear terms was assessed with likelihood ratio tests at  $\alpha$  of 0.05. The proportional hazard assumption was assessed through the examination of the weighted and scaled *Schoenfeld* residuals in order to assess evident trend with time [34].

For each pollutant we present crude associations from Cox models as well as two adjusted models. The first is adjusted for sex, year of birth and quintiles of the Pampalon deprivation indices. The second is adjusted for the same variables as the first model and for the ordinal number of recurring events. We used of the ordinal number of the recurring event (i.e., 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, etc.) to check if hazard rates were modified by the past history of exacerbations. Since age did not meet the proportional hazard assumption, we present associations stratified for age. The stratification was performed according to three age groups (<4, 4–8 and >8 years old).

Information on second hand smoke (SHS) exposure was unavailable for this cohort. Thus to control for the potential influence of SHS, we performed an indirect adjustment for the

subgroup of the Montreal children, using a strategy proposed by Steenland and Greenland, 2004, and adapted by Villeneuve et al., 2011, for continuous exposures as a sensitivity analysis [35,36]. To perform this analysis, we used area-specific prevalence of at home childhood exposure to SHS obtained from a 2006 survey conducted in Montreal [37], as well as a rate ratio representing the association between childhood asthma and SHS [38]. This analysis is described in a previous study [25].

Furthermore, the following sensitivity analyses were performed: (1) excluding regions where health services may be under reported (i.e., where physicians receive a salary or mixed reimbursements for fee-for services and salary; where residents are likely to use the health care system of another province); (2) using subjects that did not move during their follow-up.

We also tested for effect modification between air pollutant exposure and deprivation with a product term between air pollutant levels and Pampalon indices or sex.

All analyses were performed with SAS 9.4 with the exception of the indirect adjustment for tobacco exposure that was performed with R (version 3.1.0 with packages mvtnorm and mcs) [39]. The project was carried out in the context of the Quebec ministerial health surveillance plan. The Research Ethics Board of public health (ISBN : 978-2-550-58576-3,

14 of January 2010) and the “Commission d’accès à l’information” has approved the use of the QICDSS.

## **6.4. Results**

The provincial cohort consisted in 162,752 asthmatic children. Asthmatic children had an average follow-up time of 6.25 years. As shown in Table 1, the majority of the follow-up (64.73%) occurred in children younger than five years old. In the cohort, 22.03% of the asthmatic children had at least one exacerbation (0.46 exacerbations on average) with a mean of 541 days before an exacerbation occurs (after the diagnosis or the previous exacerbation). Even though 99% of the asthmatic children had less than 10 exacerbations during their follow-up, the maximum number of exacerbations observed in an individual was 47.

There were 39,065 asthmatic children born on the Island of Montreal who constituted the subgroup studied for associations with NO<sub>2</sub>. As in the provincial cohort, most of the follow-up occurred in children younger than five years old (70.01%) but the average follow-up time was longer (6.53 years). In this subgroup, the proportion of asthmatic children with at least one exacerbation (27.14%) as well as the average number of exacerbation per children (0.66) was higher than in the provincial cohort (Table 1).



**Table 1.** Descriptive statistics of asthmatic study participants, for the Quebec cohort and the Montreal subgroup, 1996–2011.

<b>Characteristics</b>	<b>Quebec</b>	<b>Montreal</b>
Number of subjects	162,752	39,065
Male (%)	51.2	52.7
Number of participants with $\geq 1$ exacerbation	35,229	10,529
Number of exacerbations	77,450	25,798
<hr/>		
Pampalon material deprivation index (%)		
1 (Least deprived)	19.06	18.87
2	19.95	22.32
3	19.75	18.40
4	20.06	18.66
5 (Most Deprived)	21.17	21.76
<hr/>		
Pampalon social deprivation index (%)		
1 (Least deprived)	18.81	17.89
2	19.71	14.48
3	19.59	16.59
4	20.67	25.93

5 (Most Deprived)	21.22	25.10
<hr/>		
Follow-up (person years)	1,020,280	255,070
Number of person-year per age-group (%)		
<1	12.03	14.71
1–5	52.70	55.30
6–13	35.27	29.99
<hr/>		

Distributions of NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> at the birth residential postal code and at the time dependent residential postal code during the follow-up were similar (Table 2). The average exposure levels to NO<sub>2</sub> (for the Montreal sub-cohort) were slightly higher at the birth than for the time dependent levels (respectively, 15.51 and 15.04 ppb) whereas the opposite was observed for O<sub>3</sub> (respectively, 29.78 and 30.57 ppb). Finally the time dependent and birth exposures remained practically identical for PM<sub>2.5</sub>. We found moderate inverse correlations over the years between O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>, as well as between O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> (range 0.25–0.61). Inversely, we found a moderate positive correlation between NO<sub>2</sub> and PM<sub>2.5</sub> (approximately 0.55).

Table 3 presents crude and adjusted HRs per IQR increase of NO<sub>2</sub> (for the Montreal sub-cohort), O<sub>3</sub>, and PM<sub>2.5</sub> levels at the birth residential postal code. Crude HRs for exposure at the birth residential postal code HRs were positive for NO<sub>2</sub> (1.024, 95% CI: (1.015–1.034)) and PM<sub>2.5</sub> (HR per IQR increase 1.056, 95% CI: (1.055–1.058)). Controlling for the ordinal

number of exacerbation, year of birth, sex, as well as indices of social and material deprivation in a model stratified for age groups removed the association with NO<sub>2</sub> (HR per IQR increase: 1.001, 95% CI: (0.995–1.005)) whereas only a slight reduction of the point estimates was observed for PM<sub>2.5</sub> (HR per IQR increase 1.051, 95% CI: (1.049–1.053)). The HRs for O<sub>3</sub> all presented no association with exacerbations. No significant effect modification was found with deprivation or sex.

**Table 2.** Distributions of estimated annual average concentrations of NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> at both the time dependent and the birth residential postal code.

<b>Exposure</b>	<b>Pollutants</b>	<b>Minimum</b>	<b>25%</b>	<b>50%</b>	<b>75%</b>	<b>Maximum</b>	<b>Interquartile Range</b>	<b>Mean</b>
<b>Birth</b>	<b>NO<sub>2</sub><sup>a</sup></b>	6.49	12.93	15.12	17.88	31.15	4.95	15.51
	<b>O<sub>3</sub><sup>b</sup></b>	18.55	28.03	29.88	31.88	38.92	3.85	29.78
	<b>PM<sub>2.5</sub><sup>c</sup></b>	4.42	12.59	13.85	14.4	14.85	1.82	13.11
<b>Time dependent</b>	<b>NO<sub>2</sub><sup>a</sup></b>	6.08	12.42	14.68	17.42	31.15	4.99	15.04
	<b>O<sub>3</sub><sup>b</sup></b>	16.19	29.2	30.8	32.42	38.92	3.23	30.57
	<b>PM<sub>2.5</sub><sup>c</sup></b>	4.42	12.59	13.85	14.4	14.85	1.82	13.11

<sup>a</sup> restricted to the Montreal sub-cohort and for the years 1996–2006 (in ppb); <sup>b</sup> for the years 1999 to 2010 (in ppb); <sup>c</sup> for the years 1996 to 2011 (in µg/m<sup>3</sup>).

**Table 3.** Associations between asthma exacerbation and an increase in interquartile range of air pollutant levels at the birth residential postal code, from gap time models <sup>a</sup>.

Pollutants	Sample Size	Interquartile Range	Hazard Ratios (95% CI)		
			Crude	Model 1 <sup>b</sup>	Model 2 <sup>c</sup>
<b>NO<sub>2</sub></b> <sup>a</sup>	39,110	4.95 ppb	1.024 (1.015– 1.034)	0.995 (0.985– 1.005)	1.001 (0.995– 1.005)
<b>O<sub>3</sub></b> <sup>d</sup>	108,107	3.85 ppb	0.996 (0.984– 1.009)	0.992 (0.981– 1.001)	0.995 (0.984– 1.040)
<b>PM<sub>2.5</sub></b> <sup>e</sup>	153,007	1.82 µg/m <sup>3</sup>	1.056 (1.055– 1.058)	1.057 (1.055– 1.058)	1.051 (1.049– 1.053)

<sup>a</sup> restricted to the Montreal sub-cohort, for the years 1996 to 2006; <sup>b</sup> associations stratified by age-group and adjusted for year of birth, sex and indices of social and material deprivation; <sup>c</sup> associations stratified by age-group and adjusted for year of birth, sex, ordinal number of exacerbation and indices of social and material deprivation; <sup>d</sup> for the years 1999 to 2010; <sup>e</sup> for the years 1996 to 2011.

**Table 4.** Associations between asthma exacerbation and an increase in time dependent air pollutants levels at the residence, from Cox gap time models <sup>a</sup>.

Pollutants	Sample Size	Interquartile Range	Hazard ratios (95% CI)		
			Crude	Model 1 <sup>b</sup>	Model 2 <sup>c</sup>
NO <sub>2</sub> <sup>a</sup>	39,110	4.99 ppb	1.190 (1.152–1.226)	1.100 (1.063–1.135)	1.095 (1.058–1.131)
O <sub>3</sub> <sup>d</sup>	108,107	3.23 ppb	1.069 (1.059–1.080)	1.043 (1.025–1.061)	1.052 (1.037–1.066)
PM <sub>2.5</sub> <sup>e</sup>	153,007	1.82 µg/m <sup>3</sup>	1.029 (1.022–1.035)	1.026 (1.019–1.032)	1.025 (1.017–1.031)

<sup>a</sup> restricted to the Montreal sub-cohort, for the years 1996 to 2006; <sup>b</sup> associations stratified by age-group and adjusted for year of birth, sex and indices of social and material deprivation; <sup>c</sup> associations stratified by age-group and adjusted for year of birth, sex, ordinal number of exacerbation and indices of social and material deprivation; <sup>d</sup> for the years 1999 to 2010; <sup>e</sup> for the years 1996 to 2011.

In time dependent models, associations between asthma exacerbation and NO<sub>2</sub> (Montreal sub-cohort), O<sub>3</sub>, and PM<sub>2.5</sub> levels were respectively 1.024 (1.015–1.034), 0.996 (0.984–1.009) and 1.056 (1.055–1.058) per increase in IQR. Controlling for the year of birth, sex as well as social and material deprivation in gap time models stratified for age groups decreased the associations with time dependent air pollution exposures for each air pollutant (Table 4). Whereas this induced a marked decrease for NO<sub>2</sub> (HR per IQR 1.190 95% CI (1.152–1.226) to 1.100 95% CI (1.063–1.135)), the reduction was of a lesser magnitude for PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub>. Controlling for the ordinal number of the exacerbation did not induce important changes in any of the HRs or their confidence intervals. As mentioned in the Methods, throughout the study, we used 2001–2006 PM<sub>2.5</sub> levels as PM<sub>2.5</sub> exposure, so the time dependent exposure only varies for subjects that moved during follow-up. Furthermore, a significant effect modification was found between NO<sub>2</sub> exposure and sex. The risk of exacerbation associated with NO<sub>2</sub> seems to increase for girls (HR of interaction term per IQR 1.057 95% CI (1.005–1.112)).

Associations with exposure at the birth residential postal code adjusted indirectly for SHS (for the Montreal sub-cohort) resulted in an increase in the variability of each point estimate. However, the indirect adjustment for SHS suggests that SHS does not bias the estimates from the main analyses as the HRs indirectly adjusted for SHS were very similar to unadjusted HRs (Table S1). Furthermore, the exclusion of regions of the province where the use of health services may be under-reported (respectively, for analyses with PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub>, an exclusion of 8% and 6% of the children) provided similar results to the ones presented in Tables 3 and 4 for the exposure at birth and time dependent exposures (Tables S2). HRs per IQR increase for

analyses restricted to non-movers (Table S3), decreased for O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> but increased for NO<sub>2</sub>. However, since the population was reduced, a widening of the confidence interval was noted.

## **6.5. Discussion**

We followed asthmatic children in Quebec over a period of fifteen years and found positive and significant associations between severe asthma exacerbation in children, and time dependent PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> levels. Even though associations were noted with long-term time dependent NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> levels, no association was found with exposure to these pollutants at the birth residential postal code. PM<sub>2.5</sub> was the only air pollutant assessed for which exposure at the birth was linked to an increase risk of exacerbations during follow-up. Since each residential postal code was assigned the 2002–2006 average PM<sub>2.5</sub> levels throughout the follow-up, the exposure only varied for children that moved outside of a 10 km × 10 km PM<sub>2.5</sub> grid cell during their follow-up. Thus, it is particularly hard to disentangle the effect of long-term time dependent PM<sub>2.5</sub> exposure and exposure at birth. These findings suggest, within the limitations of this study, that exposure at birth to NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>, at the level encountered in this study, are not linked to asthma exacerbations. Thus these findings do not support, for the two aforementioned pollutants, that in utero exposure would hinder children lung development in later life or that exposure in the first year of life would remodel immature airways [40,41]. However, they suggest that prolonged exposure to NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub> is mainly related to exacerbation of asthma.



To our knowledge, only one study assessed the association between long-term exposure to O<sub>3</sub> and PM<sub>2.5</sub> and asthma exacerbation in children already diagnosed with asthma [24]. This study was conducted on asthmatic children, aged between 0 and 17 years old, living in California. Odds ratios (ORs) linking follow-up specific air pollution levels and asthma hospitalization or emergency room visits in the previous year were 1.35 (95% CI 0.85–2.14) per 10 ppb increase of O<sub>3</sub> and 1.09 (95% CI 0.47–2.50) per 10 µg/m<sup>3</sup> of PM<sub>2.5</sub>. While reported associations with PM<sub>2.5</sub> are similar to the ones presented in our study, the association with O<sub>3</sub> is higher. This could possibly be explained by the large uncertainty around the point estimates or the much higher O<sub>3</sub> levels encountered in the California study.

A few studies also assessed the effect of long-term exposure to air pollutants on asthma events in children, regardless of their asthmatic status. A cohort study conducted in the Netherlands [42] reported odds ratios with wheeze for two years old children, of 1.16 (95% CI 0.98–1.36) per 10.6 µg/m<sup>3</sup> of NO<sub>2</sub> and 1.20 (95% CI 0.99–1.46) per 3.3 µg/m<sup>3</sup> of PM<sub>2.5</sub>. In Germany, Morgenstern et al. 2007 reported similar odds ratios with wheeze for the same age-group (OR for NO<sub>2</sub>: 1.09, 95% CI (0.90–1.31) per 10.6 µg/m<sup>3</sup>; OR for PM<sub>2.5</sub>: 1.10, 95% CI (0.96–1.25), per 1.04 µg/m<sup>3</sup>) [43]. A cross-sectional study [44] reported associations of 2.94 (95% CI (0.85–10.18) per 17.6 µg/m<sup>3</sup> of NO<sub>2</sub>). Whereas associations with PM<sub>2.5</sub> are in the same range as the ones reported here, those with NO<sub>2</sub> are considerably higher. The disparities with our results could be due to the fact that we restricted our analyses to children already diagnosed with asthma and that we considered exacerbations as asthma related hospital admissions or emergency department visits, which are more severe compared to milder events such as

wheezing. This difference could also be explained by other factors such as ways that the exposure was estimated.

Our study has numerous strengths. First, since asthmatic children were retrieved from a cohort that nearly covers the entire population of the province of Quebec, it virtually eliminates the likelihood of a selection bias. The resident of the province of Québec have access to a universal and free healthcare. Second, the large population and the length of the follow-up provide important statistical power to detect small effects, which is what was expected. Third, the NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> models had a sufficiently small resolution to enable the assessment of the geographical dispersion of air pollutants at a relatively small scale in urban regions. Finally, we were able to consider the residential history of the children and thus assess the temporal variation of their exposures.

Still, there are several limitations to the present study. First, the definition of asthma exacerbation varies in the scientific literature (hospital admissions, use of asthma related medication, self-reported symptoms like wheeze, etc.) [45]. The fact that we used a definition based on health care service use (hospital admissions and emergency department visits) instead of intake of asthma medication could lead us to identify predominantly more severe cases of exacerbations. Furthermore, information on health care service use is not a perfect proxy of the exacerbation of asthma since several factors, such as accessibility to health care infrastructure, asthma management and socio-demographic characteristics can also modulate health care service use [46–48]. However associations between exposure to traffic and asthma exacerbations have been reported to be of a similar magnitude when exacerbations were

defined by health care service use and self-report symptoms [24,49]. Furthermore, crude and adjusted time dependent exposure models for social and material deprivation provided similar results.

Second, asthma exacerbations are hard to delimitate through time in medico-administrative databases [50]. In order to prevent counting the same exacerbation more than once, a 30-day buffer period was used after each event. During this period, participants were considered not at risk of having an asthma exacerbation. Thirty days is a long period that leads to a conservative estimate of the number of recurring events. However, previous analyses (data not shown) showed that numbers of asthmatic children who had an exacerbation using a 30 days buffer or a 14 days buffer period are very similar (respectively, 21.6% and 22.8%).

A third limitation is that individual exposure was assessed using models instead of being measured throughout the follow up. Therefore the quality of associations is dependent on the quality of the exposure models. Furthermore, we had to assign individual exposures according to the pollutant level at the centroid of the postal code that encompassed each child residence. Since postal codes have a much smaller area in urban regions than rural regions, higher degree of imprecision could be associated with the exposure of children living in rural areas than those living in urban centers. This could lead to measurement errors in pollution exposure especially for pollutants that have a high spatial variability such as NO<sub>2</sub>. However, NO<sub>2</sub> exposure was assessed for a densely populated area, i.e., for Montreal, where postal codes are small geographic units with an average area of 10,038 m<sup>2</sup>. A second source of imprecision in our exposure estimates resides in the resolution of each model. While exposure was estimated

with imprecisions, we expect the measurement errors to be predominantly of Berkson type (i.e., the error is independent from the observed variable), which would induce little to no bias in point estimates [51]. Of the three pollutants, only the NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> models have the small scale resolution needed to assess the urban variability of exposure. Although a PM<sub>2.5</sub> model with a finer resolution would have been preferable, the local spatial variability associated with this air pollutant is much smaller than with NO<sub>2</sub> levels. Moreover, throughout the follow-up (from 1996 to 2011) we assigned a 2001–2006 average concentration at each postal code. Therefore we could not take into account the temporal variation in PM<sub>2.5</sub> levels. However, for the North American east coast, only a small decrease in trends of satellite derived time dependent PM<sub>2.5</sub> levels was observed for the 1998–2012 period [27]. We also are likely to have overestimated yearly exposure to O<sub>3</sub> by using summer levels. Lastly, the exposure assessment does not take into account of activity patterns or indoor infiltration of pollutants, which could lead to measurement errors. Furthermore, in the summer time, the use of air conditioning could also influence exposure of subjects [52]. Since the prevalence of air conditioning is lower in more deprived neighbourhoods this could induce an information bias. Nonetheless by controlling for material and social deprivation we reduce the likelihood of said bias even though residual confounding is still possible since we used an ecological variable that does not necessarily reflect perfectly individual deprivation status.

A fourth limitation is that residential exposure was assessed according to self-reported addresses with a mandatory update every four years. This self-report association could induce measurement error in air pollution exposure for people that moved during follow-up. Yet, analyses on non-movers presented similar association than those of the overall population.

Finally, as in most cohort studies based on administrative health databases, we lacked information on several risk factors at the individual level (e.g., socioeconomic status and smoking). To mitigate this deficiency we performed a sensitivity analysis with Montreal children in order to estimate the potential bias associated with missing individual information for exposure to secondhand smoke. The results suggest that the point estimates are not strongly biased by secondhand smoke. Other important risk factors linked to asthma exacerbation in asthmatic children, such as family history of asthma, could not be controlled in our analyses.

## **6.6. Conclusions**

Our results showed consistent associations between time dependent exposure to PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub> or NO<sub>2</sub> and asthma exacerbation in asthmatic children. However, our results with O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> do not support the hypothesis that residential exposure to air pollution at birth is associated with risk of increased asthma exacerbation.

## **Supplementary Materials:**

**Table S1. Indirect adjustment for second hand smoke for associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutant levels at the birth address, form gap time models**

**Table S2. Associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutants levels at the home address form gap time models excluding some health regions of Quebec**

**Table S3. Associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutant levels at the birth address in non-movers, form gap time models**

**Acknowledgments:** This work was funded by the Canadian Institutes of Health Research (grant # 246200). We thank Aaron van Donkelaar and colleagues at Dalhousie University for providing access to estimations of PM<sub>2.5</sub>. We also thank Mark S. Goldberg for the NO<sub>2</sub> land use regression estimates for the Island of Montréal.

**Author Contributions:** Marieve Doucet, Tom Kosatsky, Louis-Francois Tétreault and Audrey Smargiassi conceived and designed the analyses; Louis-Francois Tétreault performed the analyses; Louis-Francois Tétreault and Michel Fournier analyzed the data; Allan Brand and Philippe Gamache contributed reagents/materials/analysis tools; Louis-Francois Tétreault wrote the paper.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## 6.7. References

1. Asher, M.I.; Montefort, S.; Björkstén, B.; Lai, C.K.W.; Strachan, D.P.; Weiland, S.K.; Williams, H. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* **2006**, *368*, 733–743.
2. Garner, R.; Kohen, D. Changes in the prevalence of asthma among canadian children. *Health Rep.* **2008**, *19*, 45–50.
3. Lipstein, E.A.; Perrin, J.M.; Kuhlthau, K.A. School absenteeism, health status, and health care utilization among children with asthma: Associations with parental chronic disease. *Pediatrics* **2009**, *123*, e60–e66.
4. Masoli, M.; Fabian, D.; Holt, S.; Beasley, R. *Global Burden of Asthma*; Global Initiative for Asthma: Auckland, New Zealand, 2004; p. 119.
5. Wark, P.A.; Gibson, P.G. Asthma exacerbations. 3: Pathogenesis. *Thorax* **2006**, *61*, 909–915.
6. Subbarao, P.; Mandhane, P.J.; Sears, M.R. Asthma: Epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* **2009**, *181*, E181–E190.
7. Chilmonczyk, B.A.; Salmun, L.M.; Megathlin, K.N.; Neveux, L.M.; Palomaki, G.E.; Knight, G.J.; Pulkkinen, A.J.; Haddow, J.E. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *328*, 1665–1669.
8. Evans, D.; Levison, M.J.; Feldman, C.H.; Clark, N.M.; Wasilewski, Y.; Levin, B.; Mellins, R.B. The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1987**, *135*, 567–572.



9. McCarville, M.; Sohn, M.-W.; Oh, E.; Weiss, K.; Gupta, R. Environmental tobacco smoke and asthma exacerbations and severity: The difference between measured and reported exposure. *Arch. Dis. Child.* **2013**, *98*, 510–514.
10. O'Connor, G.T.; Neas, L.; Vaughn, B.; Kattan, M.; Mitchell, H.; Crain, E.F.; Evans, R., 3rd; Gruchalla, R.; Morgan, W.; Stout, J.; et al. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2008**, *121*, 1133–1139.e1.
11. Samoli, E.; Nastos, P.T.; Paliatsos, A.G.; Katsouyanni, K.; Priftis, K.N. Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: Evidence of association and effect modification. *Environ. Res.* **2011**, *111*, 418–424.
12. Spira-Cohen, A.; Chen, L.C.; Kendall, M.; Lall, R.; Thurston, G.D. Personal Exposures to Traffic-Related Air Pollution and Acute Respiratory Health among Bronx Schoolchildren with Asthma; *Environmental Health Perspectives* , 2011; Volume 119, pp. 559–565.
13. Atkinson, R.W.; Anderson, H.R.; Strachan, D.P.; Bland, J.M.; Bremner, S.A.; Ponce de Leon, A. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur. Respir. J.* **1999**, *13*, 257–265.
14. Halonen, J.I.; Lanki, T.; Yli-Tuomi, T.; Kulmala, M.; Tiittanen, P.; Pekkanen, J. Urban air pollution, and asthma and copd hospital emergency room visits. *Thorax* **2008**, *63*, 635–641.

15. Peel, J.L.; Tolbert, P.E.; Klein, M.; Metzger, K.B.; Flanders, W.D.; Todd, K.; Mulholland, J.A.; Ryan, P.B.; Frumkin, H. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology* **2005**, *16*, 164–174.
16. Sunyer, J.; Spix, C.; Quenel, P.; Ponce-de-Leon, A.; Ponka, A.; Barumandzadeh, T.; Touloumi, G.; Bacharova, L.; Wojtyniak, B.; Vonk, J.; et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: The APHEA project. *Thorax* **1997**, *52*, 760–765.
17. Anderson, H.R.; Atkinson, R.W.; Peacock, J.L.; Sweeting, M.J.; Marston, L. Ambient particulate matter and health effects: Publication bias in studies of short-term associations. *Epidemiology* **2005**, *16*, 155–163.
18. Gauderman, W.J.; Avol, E.; Lurmann, F.; Kuenzli, N.; Gilliland, F.; Peters, J.; McConnell, R. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* **2005**, *16*, 737–743.
19. Gauderman, W.J.; Urman, R.; Avol, E.; Berhane, K.; McConnell, R.; Rappaport, E.; Chang, R.; Lurmann, F.; Gilliland, F. Association of improved air quality with lung development in children. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 905–913.
20. English, P.; Neutra, R.; Scalf, R.; Sullivan, M.; Waller, L.; Zhu, L. Examining associations between childhood asthma and traffic flow using a geographic information system. *Environ. Health Perspect.* **1999**, *107*, 761–767.
21. McConnell, R.; Islam, T.; Shankardass, K.; Jerrett, M.; Lurmann, F.; Gilliland, F.; Gauderman, J.; Avol, E.; Kunzli, N.; Yao, L.; et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environ. Health Perspect.* **2010**, *118*, 1021–1026.

22. Meng, Y.Y.; Rull, R.P.; Wilhelm, M.; Ritz, B.; English, P.; Yu, H.; Nathan, S.; Kuruvilla, M.; Brown, E.R. Living near heavy traffic increases asthma severity. *UCLA Center for Health Policy Research*. **2006**, Retrieved from: <http://eprints.cdlib.org/uc/item/5t52w95d>
23. Millstein, J.; Gilliland, F.; Berhane, K.; Gauderman, W.J.; McConnell, R.; Avol, E.; Rappaport, E.B.; Peters, J.M. Effects of ambient air pollutants on asthma medication use and wheezing among fourth-grade school children from 12 Southern California communities enrolled in the children's health study. *Arch. Environ. Health Int. J.* **2004**, *59*, 505–514.
24. Wilhelm, M.; Meng, Y.Y.; Rull, R.P.; English, P.; Balmes, J.; Ritz, B. Environmental public health tracking of childhood asthma using California health interview survey, traffic, and outdoor air pollution data. *Environ. Health Perspect.* **2008**, *116*, 1254–1260.
25. Tetreault, L.F.; Doucet, M.; Gamache, P.; Fournier, M.; Brand, A.; Kosatsky, T.; Smargiassi, A. Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: An administrative cohort study in Quebec. *Environ. Health Perspect.* **2016**, doi:10.1289/ehp.1509838.
26. Blais, C.; Jean, S.; Sirois, C.; Rochette, L.; Plante, C.; Larocque, I.; Doucet, M.; Ruel, G.; Simard, M.; Gamache, P.; et al. Quebec integrated chronic disease surveillance system (QICDSS), an innovative approach. *Chronic Dis. Inj. Can.* **2014**, *34*, 226–235.
27. Boys, B.L.; Martin, R.V.; van Donkelaar, A.; MacDonell, R.J.; Hsu, N.C.; Cooper, M.J.; Yantosca, R.M.; Lu, Z.; Streets, D.G.; Zhang, Q.; et al. Fifteen-year global time

- series of satellite-derived fine particulate matter. *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 11109–11118.
28. Statistics Canada. Statistics Canada Postal Code Conversion File September 2006 Postal Codes. Available online: <http://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2011/geo/ref/2006/92-153-072305/2009002/qual-eng.htm> (accessed on 14 December 2015).
29. Crouse, D.L.; Goldberg, M.S.; Ross, N.A. A prediction-based approach to modelling temporal and spatial variability of traffic-related air pollution in Montreal, Canada. *Atmos. Environ.* **2009**, *43*, 5075–5084.
30. Chen, H.; Goldberg, M.S.; Crouse, D.L.; Burnett, R.T.; Jerrett, M.; Villeneuve, P.J.; Wheeler, A.J.; Labreche, F.; Ross, N.A. Back-extrapolation of estimates of exposure from current land-use regression models. *Atmos. Environ.* **2010**, *44*, 4346–4354.
31. Adam-Poupart, A.; Brand, A.; Fournier, M.; Jerrett, M.; Smargiassi, A. Spatiotemporal modeling of ozone levels in Quebec (Canada): A comparison of kriging, land-use regression (LUR), and combined bayesian maximum entropy-LUR approaches. *Environ. Health Perspect.* **2014**, *122*, 970–976.
32. Van Donkelaar, A.; Martin, R.V.; Brauer, M.; Kahn, R.; Levy, R.; Verduzco, C.; Villeneuve, P.J. Global estimates of ambient fine particulate matter concentrations from satellite-based aerosol optical depth: Development and application. *Environ. Health Perspect.* **2010**, *118*, 847–855.
33. Pampalon, R.; Hamel, D.; Gamache, P.; Raymond, G. A deprivation index for health planning in Canada. *Chronic Dis. Canada* **2009**, *29*, 178–191.

34. Harrell, F.E. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*; Springer: New York, 2001.
35. Steenland, K.; Greenland, S. Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer. *Am. J. Epidemiol.* **2004**, *160*, 384–392.
36. Villeneuve, P.J.; Goldberg, M.S.; Burnett, R.T.; van Donkelaar, A.; Chen, H.; Martin, R.V. Associations between cigarette smoking, obesity, sociodemographic characteristics and remote-sensing-derived estimates of ambient PM<sub>2.5</sub>: Results from a Canadian population-based survey. *Occup. Environ. Med.* **2011**, *68*, 920–927.
37. Deger, L.; Plante, C.; Goudreau, S.; Smargiassi, A.; Perron, S.; Thivierge, R.L.; Jacques, L. Home environmental factors associated with poor asthma control in montreal children: A population-based study. *J. Asthma* **2010**, *47*, 513–520.
38. Tinuoye, O.; Pell, J.P.; Mackay, D.F. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and physician-diagnosed childhood asthma. *Nicotine Tobacco Res.* **2013**, *15*, 1475–1483.
39. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Available online: <http://www.R-project.org> (accessed on 14 December 2015).
40. Leon Hsu, H.-H.; Mathilda Chiu, Y.-H.; Coull, B.A.; Kloog, I.; Schwartz, J.; Lee, A.; Wright, R.O.; Wright, R.J. Prenatal particulate air pollution and asthma onset in urban children. Identifying sensitive windows and sex differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *192*, 1052–1059.

41. Sack, C.; Goss, C.H. It starts at the beginning: Effect of particulate matter in utero. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *192*, 1025–1026.
42. Brauer, M.; Hoek, G.; Smit, H.A.; de Jongste, J.C.; Gerritsen, J.; Postma, D.S.; Kerkhof, M.; Brunekreef, B. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur. Respir. J.* **2007**, *29*, 879–888.
43. Morgenstern, V.; Zutavern, A.; Cyrys, J.; Brockow, I.; Gehring, U.; Koletzko, S.; Bauer, C.P.; Reinhardt, D.; Wichmann, H.E.; Heinrich, J. Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children. *Occup. Environ. Med.* **2007**, *64*, 8–16.
44. Van Roosbroeck, S.; Li, R.; Hoek, G.; Lebret, E.; Brunekreef, B.; Spiegelman, D. Traffic-related outdoor air pollution and respiratory symptoms in children: The impact of adjustment for exposure measurement error. *Epidemiology* **2008**, *19*, 409–416.
45. Fuhlbrigge, A.; Peden, D.; Apter, A.J.; Boushey, H.A.; Camargo, C.A., Jr.; Gern, J.; Heymann, P.W.; Martinez, F.D.; Mauger, D.; Teague, W.G.; et al. Asthma outcomes: Exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *129*, S34–S48.
46. Casey, M.M.; Thiede Call, K.; Klingner, J.M. Are rural residents less likely to obtain recommended preventive healthcare services? *Am. J. Prev. Med.* **2001**, *21*, 182–188.
47. Goodman, D.C.; Fisher, E.; Stukel, T.A.; Chang, C. The distance to community medical care and the likelihood of hospitalization: Is closer always better? *Am. J. Public Health* **1997**, *87*, 1144–1150.
48. Zielinski, A.; Borgquist, L.; Halling, A. Distance to hospital and socioeconomic status influence secondary health care use. *Scand. J. Prim. Health Care* **2013**, *31*, 83–88.

49. Health Effects Institute. *Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects*; Health Effects Institute: Boston, MA, USA, 2010.
50. Morse, R.B.; Hall, M.; Fieldston, E.S.; McGwire, G.; Anspacher, M.; Sills, M.R.; Williams, K.; Oyemwense, N.; Mann, K.J.; Simon, H.K.; et al. Hospital-level compliance with asthma care quality measures at children's hospitals and subsequent asthma-related outcomes. *JAMA* **2011**, *306*, 1454–1460.
51. Baker, D. *Environmental Epidemiology: A Textbook on Study Methods and Public Health Applications*; World Health Organization Sustainable Development and Health Environment: Geneva, Switzerland, 1999; p. 342.
52. Bell, M.L.; Ebisu, K.; Peng, R.D.; Dominici, F. Adverse health effects of particulate air pollution: Modification by air conditioning. *Epidemiology* **2009**, *20*, 682–686.

© 2016 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons by Attribution (CC-BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 6.8. Supplementary Materials:

**Table S1. Indirect adjustment for second hand smoke for associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutant levels at the birth address, form gap time models <sup>a,b</sup>.**

Pollutants	Sample Size	Interquartile Range	Hazard Ratios (95% CI)	
			Montreal Sub-Cohort	Indirect Adjustment for Secondhand Smoke
NO <sub>2</sub> <sup>c</sup>	39,110	4.95 pp	1.001 (0.995–1.005)	1.000 (0.994–1.006)
O <sub>3</sub> <sup>d</sup>	25,054	3.85 pp	0.980 (0.935–1.026)	0.980 (0.934–1.028)
PM <sub>2.5</sub> <sup>c</sup>	39,110	1.82 µg/m <sup>3</sup>	1.019 (0.998–1.040)	1.017 (0.993–1.041)

<sup>a</sup> restricted to the Montreal sub-cohort; <sup>b</sup> associations stratified by age-group and adjusted for year of birth, sex, ordinal number of exacerbation and indices of social and material deprivation; <sup>c</sup> for the years 1996 to 2006 <sup>d</sup> for the years 1999 to 2006.

**Table S2. Associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutants levels at the home address form gap time models excluding some health regions of Quebec <sup>a,b</sup>.**

Pollutants	Sample Size	Exposure at Birth		Follow-up Specific Exposure	
		Interquartile Range	Hazard Ratios (95% CI)	Interquartile Range	Hazard Ratios (95% CI)
O <sub>3</sub> <sup>c</sup>	101,760	3.85 ppb	0.999 (0.976–1.023)	3.23 ppb	1.055 (1.043–1.072)
PM <sub>2.5</sub> <sup>d</sup>	140,766	1.82 µg/m <sup>3</sup>	1.021 (1.012–1.027)	1.82 µg/m <sup>3</sup>	1.026 (1.017–1.031)

<sup>a</sup> associations stratified by age-group and adjusted for year of birth, sex, ordinal number of exacerbation and indices of social and material deprivation; <sup>b</sup> the province of Quebec without the following social and healthcare regions: *North of Quebec, the North Shore, the Gaspésie and the Magdalene*; <sup>c</sup> for the years 1999 to 2010; <sup>d</sup> for the years 1996 to 2011.



**Table S3. Associations between asthma exacerbation and an interquartile range increase in air pollutant levels at the birth address in non-movers, form gap time models <sup>a</sup>.**

<b>Pollutants</b>	<b>Sample Size</b>	<b>Interquartile Range</b>	<b>Hazard Ratios (95% CI)</b>
<b>NO<sub>2</sub></b> <sup>b</sup>	4238	4.99 ppb	1.030 (0.971–1.092)
<b>O<sub>3</sub></b> <sup>c</sup>	12,466	3.23 ppb	0.973 (0.929–1.019)
<b>PM<sub>2.5</sub></b> <sup>d</sup>	18,304	1.82 µg/m <sup>3</sup>	1.026 (1.012–1.039)

<sup>a</sup> associations stratified by age-group and adjusted for year of birth, sex, ordinal number of exacerbation and indices of social and material deprivation; <sup>b</sup> restricted to the Montreal sub-cohort, for the years 1996 to 2006 <sup>c</sup> for the years 1999 to 2010 <sup>d</sup> for the years 1996 to 2011.

**CHAPITRE 7 Health impacts and benefits of the current  
greater Montreal transportation system in 2008 and 2031**

Contribution de

Louis-François Tétreault:

Participation au devis de l'expérience

Réalisation des analyses statistiques de l'impact sanitaire

Rédaction de l'article

Naveen Eluru

Réalisation des analyses d'allocation des véhicules motorisés sur le réseau routier

Réalisation du modèle de choix modal

Participation au devis de l'expérience

Marianne Hatzopoulou

Réalisation des analyses d'émissions des polluants des véhicules motorisés

Réalisation des analyses de dispersion des polluants des véhicules motorisés

Participation au devis de l'expérience

Patrick Morency

Participation aux analyses statistiques pour les traumatismes routiers

Participation au devis de l'expérience

Celine Plante

Réalisation des analyses statistiques de l'impact sanitaire

Participation à la rédaction de l'article

Frederic Reynaud

Réalisation des analyses d'émissions des polluants des véhicules motorisés

Maryam Shekarrizfard

Réalisation des analyses de dispersion des polluants des véhicules motorisés

Yasmin Shamsunnahar

Réalisation des analyses d'allocation des véhicules motorisés sur le réseau routier

Ahmadreza Faghii Imani

Réalisation du modèle de choix modal

Louis Drouin

Participation au devis de l'expérience

Anne Pelletier

Participation aux analyses statistiques pour l'activité physique

Sophie Goudreau

Réalisation des analyses géomatiques

Francois Tessier

Réalisation des analyses géomatiques

Lise Gauvin

Participation au devis de l'expérience

Audrey Smargiassi

Participation au devis de l'expérience

Participation à la rédaction de l'article

Manuscript title: Health impacts and benefits of the current greater Montreal transportation system in 2008 and 2031

**Authors:** Louis-Francois Tetreault<sup>1,2</sup>, Naveen Eluru<sup>3</sup>, Marianne Hatzopoulou<sup>4</sup>, Patrick Morency<sup>2</sup>, Celine Plante<sup>2</sup>, Frederic Reynaud<sup>5</sup>, Maryam Shekarrizfard<sup>5</sup>, Yasmin Shamsunnahar<sup>3</sup>, Ahmadreza Faghieh Imani<sup>5</sup>, Louis Drouin<sup>2</sup>, Anne Pelletier<sup>2</sup>, Sophie Goudreau<sup>2</sup>, Francois Tessier<sup>2</sup>, Lise Gauvin<sup>6</sup>, Audrey Smargiassi<sup>1,6\*</sup>

**Affiliations:**

1-Direction régionale de santé publique du CIUSS du Centre-Sud-de-l'Île de Montréal;

2- Department of Environmental and Occupational Health, School of Public Health,  
University of Montreal, Québec, Canada

3- Department of Civil, Environmental and Construction Engineering University of Central  
Florida, Orlando, Florida, USA

4- Department of Civil Engineering, University of Toronto, Ontario, Canada

5- Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de  
Montréal, Québec, Canada

6- Université de Montréal Public Health Research Institute, Montreal, Quebec, Canada

## 7.1. Abstract

Background: Since transportation and urban planning policies affect road traffic volumes, influence transportation mode choice which in turn impacts health and the environment, it is important to estimate the fluctuation of said burden linked to these policies.

Objective: We quantified the variation in health benefits and burdens between 2008 and 2031 assuming an evolution of the car fleet, population size and location in the Greater Montreal but no alteration in the transportation infrastructures

Method: Using mode choice and traffic assignment models, we then predicted the transportation mode choice and traffic allocation. Subsequently we estimated the distance travelled in each municipality by mode, the minutes spent in active transportation as well as NO<sub>2</sub> concentrations. Thereafter we estimated the health burden attributed to air pollution and road traumas as well as the gains associated with active transportation for both 2008 and 2031. For air pollution and active transportation, risk functions derived from the literature were adopted whereas we built a predictive negative binomial model to estimate road traumas.

Discussion: The 2031 scenario projects a population increase of 872,876 persons, more than 85% of which will be located in the suburbs. We predicted an increase of overall trips and kilometers travelled. According to our models, the overall burden of transportation will increase from 14,972 to 17,281 DALYs between 2008 and 2031. This increase is caused by the increase of road traumas occurring in the suburbs, partially offset by the gains in active transportation and the reduction of NO<sub>2</sub> exposure.

Conclusion: In conclusion a hypothesized population increase without a supply of new road infrastructure was linked to an increase in the transportation burden. In order to reduce the

burden of transportation, a substantial change in the location of the new households combined with investments in public transit and active transportation infrastructure is needed.



## **7.2. Introduction**

Transportation and urban planning policies affect road traffic volumes, influence transportation mode choice which in turn impact health and the environment (de Nazelle et al. 2011).

The volume of motor vehicle traffic has been recognized as one of the fundamental causes of road injuries for all road users (Fuller and Morency 2013). Motor vehicles have also been recognized as one of the main sources of air pollutants. Traffic related outdoor air pollutants like nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and particulate matter have been linked to asthma, cardiovascular diseases, cancers and premature deaths (Health Effects Institute 2010). The 2010 World Bank Global Burden of Diseases estimates that the number of deaths attributable to motor vehicles surpasses those of HIV, tuberculosis or malaria (Bhalla et al. 2014). The World Bank group assessment (Bhalla et al. 2014) is likely an underestimation of the burden linked to road transport, since only the burden of traffic related injuries and air pollution were considered in this assessment.

On the other hand physical activity in general and active transportation has been shown to reduce the risk of a number of illnesses such as diabetes, cardiovascular diseases, breast and colorectal cancers (Lee et al. 2012). Furthermore walking or cycling to public transit access points can be sufficient to reach the daily recommended duration of physical activity (Wasfi et al. 2013). Thus promoting a mode shift from car travel to active transportation or to public transit use could reduce the burden of road transport by increasing physical activity.

The need for integrated health impact assessments (HIA) to orient transportation policies has been recently recognized (Bhalla et al. 2014; de Nazelle et al. 2011), but only a few studies performed HIA that covered multiple transport related risk factors (Maizlish et al. 2013; Rojas-Rueda et al. 2012; Woodcock et al. 2009; Woodcock et al. 2013). Consequently, only a few regions of the world have a coherent assessment of the burden of transportation in their region. Furthermore, even though it is well known that transport related health outcome varies between rural and urban districts (Tetreault et al. 2016; Transport Canada 2012), only the study by Grabow et al. 2012 looked at the spatial variation of the burden on its territory (Grabow et al. 2012).

Finally, estimating the health impacts associated with transport policies and infrastructure investments is key to the development of more meaningful transport-related decisions and to meet the objectives of sustainability and healthy living. However, the first step is to understand the health impact of current trends such as preferential population localization or vehicles emissions.

In this study, we aimed to quantify the variation in health benefits and burdens between the base year (2008) and a future horizon year (2031) assuming population growth but no alteration in the Greater Montréal transportation infrastructures.

## 7.3. Methods

### 7.3.1. Scenario

We estimated changes in the health impacts of transportation between 2008 and 2031, the latter referred to as the business as usual scenario (BAU). Specifically we simulated an increase in the population size based on the *Institut de la Statistique de Québec* projections for 2031 (Pelletier and Kammoun 2010) as well as the predicted evolution of the vehicular fleet. For this scenario, the age and sex distribution of the population as well as the transportation infrastructure were maintained to be identical to those in 2008, assuming no aging effect of the infrastructure.

### 7.3.2. Regions

The overall and regional (figure S1 of the supplemental material) burden of transportation were then compared between the 2008 and the BAU scenarios. We present this disparity according to three regions forming concentric circles (**figure 1**). Briefly, in 2008, the Central Montreal region included roughly 29% of the population of the Greater Montreal and was the most densely populated region (19,196 persons per km<sup>2</sup> of residential area). In contrast, the population of the inner and outer suburbs were scattered over a larger territory (respectively 6,867 and 2,487 persons per km<sup>2</sup> of residential area). They included respectively 40% (inner) and 31% (outer) of the Greater Montreal population. Furthermore the number of persons residing within 500 m of a bus stop, subway or railway station is greater in the central Montreal region than the suburbs.

### **7.3.3. Databases and exposure models**

#### *Individual mobility*

Information on trips (length, mode of transport, frequencies, etc.) accrued by the population of the Greater Montreal area was retrieved from the Origin-Destination (OD) trip diary survey conducted during the fall of 2008 conducted by the Metropolitan Transportation Agency (AMT (Agence métropolitaine de transport) 2010) (described in the supplemental material). In brief, the OD survey is a telephone-based random survey conducted every five years in Greater Montreal and targeting a 5% sample of the region's population (66,100 households). Entire households are recruited and asked to list all of the trips conducted by every household member throughout a "typical" workday. This snapshot of the region's population allows transportation modellers to develop statistical models that can predict the choice of a transportation mode (as well as other attributes of a trip) as a function of personal attributes and characteristics of various transportation modes.

#### *Mode choice models*

In order to ascertain changes in travel behavior from 2008 to 2031, we estimated 2008 and 2031 trips with mode choice models (Eluru et al. 2012). The mode choice models were based on the 2008 trips of the OD survey and predicted the mode probability (i.e. biking/walking, taking the car, public transit, or combinations of these modes) of each trip in 2008 and 2031 (models are described in the supplemental material). In the 2031 scenario, a weight was associated with each trip in order to take into account the population increase expected for 2031. The predicted mode choice was used to compare the 2008 and 2031 burdens.

### *Allocating driving trips*

To estimate traffic flows on the road network, a traffic assignment model was developed using the PTV VISUM platform, with the 2008 and 2031 driving trips predicted by the mode choice model. In 2008, we also ran traffic assignment models with data directly extracted from the OD survey in order to assess the 2008 observed burden. Briefly, all driving trips were distributed across the Greater Montreal area major and local road network. The model allocated trips based on the concept of network equilibrium, with the objective of minimizing travel time between the origin and destination traffic analysis zones (TAZ), while respecting constraints linked to road capacity, speed limits, intersection types, and turning restrictions. VISUM thus provided vehicle volumes and average speeds on all road segments of the Greater Montreal. Commercial vehicle movements were not modeled due to the private nature of origin-destination data for commodity flows. In addition, we developed a vehicle allocation algorithm (Sider et al. 2013) to assign a specific vehicle to each driving trip in the 2008 OD survey. Our output included traffic flow, average speed, and vehicle mix on every road segment in the region. The evolution of the car fleet and its emissions were estimated according to the MOVES model developed by the EPA and calibrated for Montreal (Sider et al. 2016). Using this output, we estimated emissions of nitrogen oxides ( $\text{NO}_x$ ) and calculated vehicles kilometers travelled (VKT) on each road segment of the road network.

### *Air pollution concentrations*

The air pollution emissions and dispersion models are thoroughly described in the supplemental material. Briefly, using the output from the traffic assignment model for 2008 and 2031, we estimated emissions of  $\text{NO}_x$  at the level of every individual vehicle based on its

type, age, speed, and type of road it is circulating on (e.g. highway vs. arterial road with intersections). Emissions were based on a multi-dimensional look-up table of emission factors in grams/vehicle\*kilometer that we generated using the Mobile Vehicle Emissions. In order to estimate nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) concentrations across the region, each road link was considered as an emission source of NO<sub>x</sub>. CALPUFF (and CALMET, a meteorological predecessor) was used to simulate NO<sub>2</sub> dispersal and NO<sub>x</sub> transformation (Scire et al. 2000a; Scire et al. 2000b).

#### *Active transportation*

Trips or segments of trips (occurring when more than one mode are used in a trip) made by walking or cycling in the 2008 OD survey were assigned the shortest route between their origins and destinations on the road network using a shortest path algorithm within an ArcGIS platform (9.1 version). Regarding trips made by public transit, we assumed, unless otherwise specified, that people walked to and from the nearest public transit stop. Predicted active transportation trips (in 2008 and 2031) corresponding to those reported in the 2008 OD survey (with weights assigned to consider to population increase in 2031), were also assigned the distance travelled according the shortest path algorithm. Trips that weren't initially performed by an active transport mode in the OD database were assigned the municipal average distance travelled by the predicted mode of transportation stratified by age and sex.

### 7.3.4. Health impact assessment

We used a comparative risk assessment framework (CRA) in order to assess the health impacts associated with the transport system and usage of the Greater Montreal area for both 2008 and 2031. To conduct this assessment of multiple exposure distributions and health endpoints, we used an adapted version of the Integrated Transport and Health Impacts Model (ITHIM) developed by Woodcock et al. 2009 and described in detail elsewhere (Maizlish et al. 2011; Maizlish et al. 2013; Woodcock et al. 2013). Briefly, the impact of air pollutants and transport related physical activity is based on the potential impact fraction formula (eq1) (Ezzati and et al. 2004).

Where  $RR$  represents the risk ratio for a level  $x$  of exposure to a risk factor (pollution or physical activity), while  $P(x)$  and  $Q(x)$  represent respectively the population proportion exposed to the level  $x$  in the reference scenario and the alternate scenario. In this study, a zero transport related exposure is used as the alternate scenario to assess the observed 2008 burden as well as the mode choice predicted burden for 2008 and 2031 modeled transportation patterns. Afterwards we established the difference in the burden between the 2008 and 2031 modeled transportation patterns. The RRs used, and their corresponding dose-response curves are described in Table S-I of the supplemental material. The burden associated with road traffic injuries, air pollutants and active transportation were calculated at initial different geographic scales (see Figure S3, S4 and S5 of the supplemental material for maps of specific aggregates per health outcomes). The results were then aggregated at the regional level, i.e. for

the 3 regions representing the center of the city and its suburbs and usually used to report results of the OD survey (See Figure 1 in the supplemental material).

#### *Physical activity*

Based on the published literature and consultations with experts in the field, we considered that overall mortality, cardiovascular mortality, diabetes, colorectal and breast cancer were outcomes that could be prevented by physical activity (transport and non-transport related). We retrieved point estimates (RRs) and the shape of dose-response curves from the following meta-analyses: cardiovascular mortality(Sattelmair et al. 2011); breast cancer(Wu et al. 2013); colorectal cancer(Wolin et al. 2009); diabetes(Jeon et al. 2007). A detailed description of the assignment of the physical activity is available in the supplemental material. Briefly, we considered both the time spent in active transportation from the OD survey as well as time spent for non-transport related physical activity, the latter retrieved from a Montreal's Public Health TOPO 2012 survey.

#### *Traffic related air pollution*

Based on a recent literature review performed by the Health Effects Institute (Health Effects Institute 2010), we considered that mortality from cardiovascular diseases and asthma onset in children (aged less than thirteen years old), were health outcomes that could be caused by NO<sub>2</sub>. The point estimates and dose-response functions were retrieved from population based Canadian cohorts respectively by Chen et al. 2012 (Chen et al. 2012) and Tétreault et al. 2016 (Tetreault et al. 2016).



### *Traffic Injuries*

To assess the traffic related injuries associated with the Greater Montreal transportation infrastructure, three distinct predicted numbers of injuries were calculated for pedestrians, cyclists and motor vehicle occupants (i.e. occupants of cars and light trucks) according to the mode of transportation (i.e. walking, cycling, motor vehicles). Only severe injuries (i.e. major injuries and deaths) attributed to road traumas were counted in this assessment. Information on the collisions and the severity of the injuries was retrieved from police reports compiled into a database by the *Société d'Assurance Automobile du Québec* (SAAQ). We assume that crashes occurring in the Greater Montreal region were committed by and on the population of the Greater Montreal.

Yearly numbers of injuries on the municipal road network (i.e. expressways were not included), per municipality of occurrence were estimated using binomial negative regression models for the 2003-2012 period. Injuries on expressways were separately estimated via rate of injuries per vehicle kilometer travelled (see details in supplemental material). We assumed that road traumas in the greater Montreal were inflicted only on the population residing in the greater Montreal during this period.

### *Assessment of the health burden*

Besides calculating changes in number of disease cases, health impacts were computed in terms of Disability Adjusted Life Years (DALY), a metric that allows the combination and comparison of all health impacts together. Disability adjusted life years (DALY) were calculated using the 2008 age-sex distributions of sick, injured and disabled people. We used

Canadian estimates of DALY, stratified by age and sex, from the Global burden of disease database (World Health Organization. (WHO). 2014). These estimates were then weighted for the greater Montreal population in 2008 and 2031. The DALYs associated with NO<sub>2</sub> and active transportation were estimated at the residence whereas the DALY associated with road traumas were assessed at the municipality of occurrence.

The method used in this study is complex and involved several databases and models. A figure giving an overview of the methods is presented in the supplemental material (Figure S1). Analyses were performed using SAS 9.1, R 3.0 and STATA 10.1.

### **7.3.5. Sensitivity analyses**

We performed a Monte-Carlo analysis to estimate the effect of the variation of several parameters of the health impact calculation: point estimates, speeds associated with active transport, physical activity distribution (see details in supplemental material).

## **7.4. Results**

Table I shows the effect of the expected population growth in the Greater Montreal (an influx of 872,876 persons) between 2008 and 2031 on transportation patterns and externalities. According to our models, this population growth would increase the total number of trips (from 6,615,300 to 8,388,737) keeping however a nearly identical number of trips per person (2.02). This rise in the number of trips led to an increase of the km travelled for each mode (car, public transit, walk and bike), yet a steeper ascent was observed in trips made in cars or

light trucks than active transportation and public transit. These variations in trip lengths and numbers, between 2008 and 2031, translated into a slight decrease of the average time spent in active transportation (from 52 to 48). Finally although the number of trips and the average length of trips in motor vehicles increased, a reduction of the NO<sub>2</sub> home exposure was observed for the Greater Montreal, due to the anticipated improvements in vehicle technology leading to steep emission reductions in the new car fleet.

On the one hand, these demographic, environmental and transportation pattern changes between 2008 and 2031 resulted in an increase of the overall burden of 19%. Specifically, the gains associated with active transportation increased (by 13%) and the burden associated with air pollution was reduced (by 15%); both contributing to a reduction of the overall burden. This reduction of the burden for the greater Montreal region was however surpassed by the increase of the burden linked to road traumas (by 27%).

On the other hand, the overall per capita burden was reduced during this period by 7% (Table I). Even though the per capita burden remained similar for road traumas and active transportation gains were reduced by 11%, whereas the per capita burden attributed to air pollution was nearly reduced by half (42%). The main reason for this decrease is associated with the projected improvements in vehicle technology reducing NO<sub>x</sub> emissions significantly.

In the greater Montreal, the burden of transportation varies spatially. As shown in **table II**, the population surplus expected for 2031 will mainly settle in the inner and outer ring suburbs (the vast majority of the population expected for the greater Montreal). According to our models,

the number of trips as well as km travelled in motor vehicles will increase in each region. However this increase will be more marked in the inner and outer suburbs than in the central Montreal (respectively 24%, 33% and 59% for the km per day by motor vehicles). Similar observations can be made for the daily km walked (excluding km walked to access public transit) or cycled. However the km walked to access public transit increased more intensely in the central Montreal region. Similar average weekly minutes spent in active transportation were estimated for the central Montreal region than the suburbs (2 vs 1 minute central Montreal than transit) (Table S-IV and S5) in both scenarios. Furthermore, even though all regions presented decreased average exposure to NO<sub>2</sub> compared to 2008, the reduction was more important in the central Montreal than the suburbs.

All regions presented an increase of the burden associated with road injuries; however the magnitude of this increase was greater in the Outer suburbs (45%) than the Central Montreal and Inner suburbs regions (respectively 16 and 23%). The burden associated with air pollution was reduced by respectively 43%, 23% for the Central Montreal, Inner suburbs. As for the Outer suburbs the burden increased by 9%. Finally, the expected gains associated with active transportation were more important in the Outer suburbs than the Central Montreal region or the inner suburbs.

Furthermore, we addressed the uncertainties associated with the 2008 model. Figure S6, S7 and S8 presents the Monte Carlo estimation of the burden distribution for active transportation, traumas and air pollution respectively in all three regions. No important deviation was observed between burden in table S-III and the median burden in Figure S6 and

S8. However the median estimates are higher for road traumas in figure S7 than in table S-III. The variance of the estimate around the median shows an important uncertainty around our predictions and a possible overlap of the burden rates between regions for both active transportation and road traumas. Regarding air pollution the burden estimates are very tightly group around the median showing little variability according to our Monte Carlo model.

## **7.5. Discussion**

According to our models, the predicted population growth for 2031 even without any increase of the roadway capacity in the Greater Montréal will result in an important increase of the burden of transportation. The principal cause of this increment of the burden is the population growth in car-oriented neighborhoods. Specifically, a large part of the burden increase will be attributed to the increase of road traumas occurring in the suburbs. Nonetheless a reduction of the per capita burden will be observed mainly due to the marked reduction of NO<sub>2</sub> exposure in both the inner suburbs and the Central Montreal region. Since the number of trips and the distances travelled by car will rise, this reduction of pollutant level is mainly caused by the projected reduction of passenger car emissions in the Greater Montreal.

Thus no investment in the transportation system may result in per capita health gains for the greater Montreal region if the public transit system could maintain its efficiency and if the expected reduction in the car fleet emissions is as modeled. However to reduce the overall burden, important changes in localizing the new households or in transportation infrastructures need to be done.

A few integrated health impact studies have been conducted in the recent years both in the scientific (de Hartog et al. 2009; Grabow et al. 2012; James et al. 2014; Maizlish et al. 2013; Rabl and de Nazelle 2012; Rojas-Rueda et al. 2011; Woodcock et al. 2009; Woodcock et al. 2013) and the grey literatures (Greater London Authority 2014; James et al. 2012; World Health Organization (WHO) 2006). In the studies that have assessed scenarios, most have hypothesized drastic mode shift from car use to active transportation while a few considered the effect of new laws or new possible incentive (speed reduction or public transit fare increase). All these studies forced mode shift according to their respective scenario. These studies showed rather high health impacts of increased active transportation or road traumas and lower impacts linked to air pollution exposure reduction. In opposition to previous studies, we did not force a mode shift in our scenario but use the mode prediction generated by the new population location in 2031. Even though this population increase did not generate an important increase in health gains associated with active transportation, we could see a decrease of air pollution exposure partially due to reduced car emissions. Furthermore, only the study by Garbow et al. 2012 assessed variations in the burden between suburbs and urban regions (Grabow et al. 2012). They found that replacing 50% of short car trips by cycling in the Midwestern USA could save about 700 lives and 3.8 billion dollars per year. Of these gains more than 65% were generated in the suburbs.

Our study has numerous strengths. First, the health burden of transportation was addressed through several exposures and health outcomes resulting in a comprehensive assessment of the burden. Second, the OD survey provided a representative age and sex specific distribution of

weekday transportation patterns throughout the Greater Montreal region. Furthermore, since the specific origin and destination were available for each trip and a traffic assignment model, we were able to assign motor vehicle occupants on the road network. Thus we were able to estimate km driven, walked or cycled per municipality. We also had access to the specific location of traffic injuries, which enabled us to assign the 2008 injuries to each municipality as well as to predict the injuries in the BAU scenario. Finally, the creation of a regional mode choice model gave us the possibility to ascertain realistically the effect change in mode share in 2031.

Still, there are several limitations in this study. An inherent limitation to our study falls on the use of self-reported information in order to ascertain travel patterns. This may lead to an increase in measurement errors of the exposure and thus increase the imprecision of our predictions. Furthermore the OD survey was conducted in the fall, so minutes spent in active transportation might be overestimated since seasonal variability was not taken into account in the survey. In order to address this issue we reduced by half the weekly time spent cycling in order to better represent the cycling period (6 months). For walking, we assumed that no modification of time or energy expenditure was associated with seasonality.

Moreover, we weren't able to include the commercial and public vehicle fleet of motor vehicles in our study. This led to an underestimation of the air pollutant levels as well as the kilometers driven in each region. Another limitation is that the impact of active transportation is closely linked to non-transport related physical activity. Since the dose-response relationship between physical activity and health outcomes is known to be non-linear, the gain

associated with active transportation is dependent on levels of non-transport physical activity. We estimated the weekly time spent in active transportation using self-reported physical activity not associated with transportation from the TOPO 2012 survey. Nonetheless, we made the assumption that transport and non-transport related physical activities are independent from one another and thus that level of non-transport physical activity would remain unchanged by modification levels of active transportation.

Another important limitation is that though our mode choice and traffic assignment models was restricted to the 2008 road capacity and infrastructures, we assume flexible capacity for the public transit network. Thus the public transit time was kept constant between 2008 and 2031. In this study we observed an increase of more than 240,000 trips by public transit.

Finally, we performed a comprehensive health impact assessment, yet certain exposures were not taken into considerations, one of which was exposure to road traffic noise. We also restrained our analysis on the health gains associated to active transportation and omit the effect associated with an increase in sedentary behaviors. We chose not to report the impact of physical activity on mental health for questions of uncertain causality. Thus our results are an underestimation of the real burden associated with transportation and that the regional trend observed would be accentuated. Even though this prevents us from claiming to have a complete portrait of the health burden of transportation, it goes along with our claims of presenting a conservative estimate of the health burden of transportation.



## **7.6. Conclusion**

In conclusion a hypothesized population increase even without an increase in road infrastructure was linked to increase of the transportation burden. In order to reduce the burden of transportation, substantial changes in location of the new households or transportation infrastructures need to be done. Furthermore, we observed an important impact of transportation on health in the greater Montreal region, the distribution of which seems to have a regional dependence. Future work should address the effect of specific and local modifications in road or public transit infrastructures.

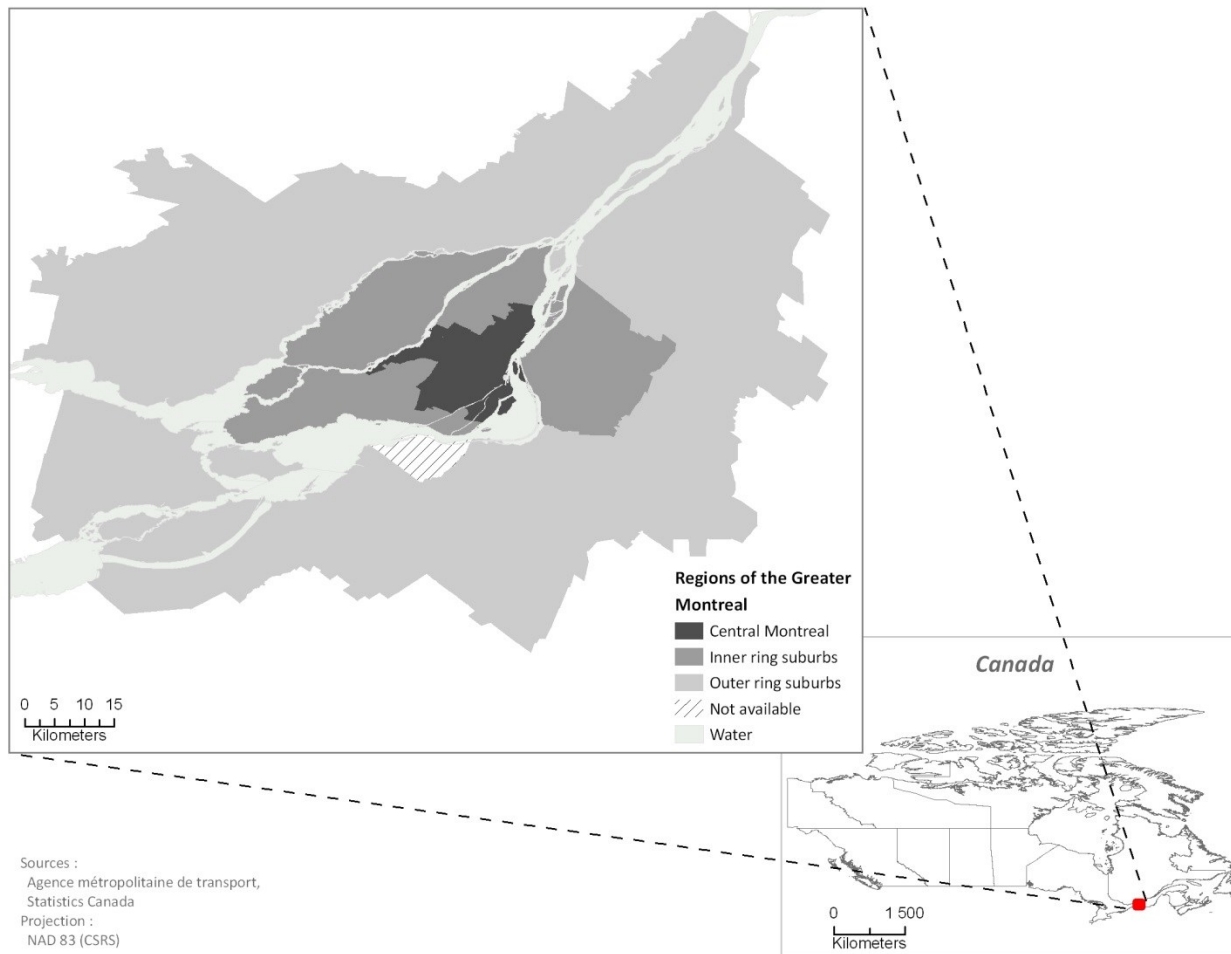
**Table I: Description of estimated exposure and burden linked to transportation patterns in 2008 and 2031 for the Greater Montreal**

	2008	2031	Percentage of variation
Population	3,283,015	4,155,891	+27
Number of trips (total, per capita)			
by			
Driving	4,041,556(1.23)	5,286,602(1.27)	+31 (3)
Walking to public transit	1,319,123 (0.40)	1,561,900 (0.38)	+18 (-6)
Walking	733,145 (0.22)	834,649 (0.20)	+14 (-10)
Cycling	137,452 (0.04)	165,183 (0.04)	+20 (-5)
Other	384,024 (0.12)	540,403 (0.13)	+41 (11)
Total	6,615,300 (2.02)	8,388,737 (2.02)	+27 (0)
 Km per day by <sup>a</sup>			
Cars and light trucks	41,713,387	57,809,509	+39
Pedestrians:			
Walking to public transit	1,109,238	1,325,345	+19
Walk to destination	638,654	733,046	+15
Cyclists	477,765	566,443	+19
 Minutes per week spent in active transportation (mean, Q1 Q3) <sup>b</sup>	52 (0-85)	48 (0-83)	-7
 NO <sub>2</sub> concentration in ppb (mean, Q1-Q3)	6.16 (5.19-6.79)	3.98 (3.94-4.00)	-35

DALYs (total, per 100,000 person)	14,972 (456)	17,281(416)	+15 (-9)
<b>Burden</b>			
Road injuries	14,404 (427)	17,839 (429)	+27 (1)
Air pollution	4,141 (126)	3,020 (73)	-27 (-42)
<b>Gain</b>			
Active transportation	3,173 (97)	3,578(86)	+13 (-11)

---

a distance traveled by any resident of the Greater Montreal  
b time spent in active transportation unadjusted for the TOPO benchmark.



**Figure 1. Three regions of the Greater Montreal; the center is in dark; the lightest color represents the outer suburb region and the middle color, the inner suburb.**

**Table II: Difference and percentage of variation of estimated exposure and burden linked to transportation patterns between 2008 and 2031 for regions of the Greater Montreal<sup>a</sup>**

	Central Montreal	Inner suburbs	Outer suburbs
Population	108,264 (11%)	308,117(22%)	456,494 (49%)
Number of trips			
by			
Driving	127,420 (15%)	437,210 (24%)	680,417 (49%)
Walking to public transit	69,183 (10%)	112,286 (22%)	61,308 (45%)
Walking	24,199 (7%)	36,155 (13%)	41,151 (35%)
Cycling	4,455 (8%)	9,490 (18%)	13,786 (49%)
Other	8,121 (17%)	38,326 (26%)	109,932 (59%)
Total	233,378 (12%)	633,467 (22%)	906,593 (49%)
Km per day by <sup>b</sup>			
Cars and light trucks	1,981,099 (24%)	6,727,000 (33%)	7,388,024 (59%)
Pedestrians:			
Walking to public transit	98,399 (15%)	75,043 (21%)	42,665 (43%)
Walk to destination	24,150 (8%)	33,076 (14%)	37,167 (34%)
Cyclists	16,507 (8%)	33,476 (17%)	38,695 (49%)
Average minutes per week spent in active transportation <sup>c</sup>	-2 (-2%)	-1 (-2%)	-1 (-6%)
Average NO <sub>2</sub> concentration in ppb	-3.33 (-45%)	-2.31 (-37%)	-1.2 (-23%)
DALYs			

<b>Burden</b>			
Road injuries	+672 (16%)	+1314 (23%)	+1849 (45%)
Air pollution	-637 (-43%)	-557 (-23%)	73 (9%)
<b>Gain</b>			
Active transportation	+121 (+8%)	+176 (+12%)	+108 (26%)

---

a see Figure 1 for OD regions localizations

b distance traveled by any resident of the Greater Montreal

c time spent in active transportation unadjusted for the TOPO benchmark.

Eq1 :

Potential impact fraction formula

$$PIF = \frac{\sum_{x=1}^n P(x)RR(x) - \sum_{x=1}^n Q(x)RR(x)}{\sum_{x=1}^n P(x)RR(x)}$$

Eq2:

Generalized binomial negative regression formula of number of traffic related injuries per municipality

$$N_j = K * \exp (\alpha + \beta_1 C + \beta_2 I + \beta_3 M + \beta_4 A )$$

N: Number of injuries per municipality

j: Injured party (pedestrian, cyclist and motor vehicle occupant)

C: (Connectivity) percentage of four ways intersections per municipality

I: log of Km travelled by pedestrian or cyclist per municipality

M: log of Km travelled by motor vehicles per municipality

A: (Arteries) percentage of four ways intersections per municipality

$\beta_{1-4}$ : Regression coefficients

$\alpha$ : intercept

K: offset, km of road in the municipality



## 7.7. References

1. de Nazelle A, Nieuwenhuijsen MJ, Anto JM, Brauer M, Briggs D, Braun-Fahrlander C, et al. Improving health through policies that promote active travel: a review of evidence to support integrated health impact assessment. *Environ Int* 2011;37(4):766-77.
2. Fuller D, Morency P. A population approach to transportation planning: reducing exposure to motor-vehicles. *J Environ Public Health* 2013;916460.
3. Health Effects Institute. *Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects*. Boston; 2010.
4. Bhalla K, Shotten M, Cohen A, Brauer M, Shahraz S, Burnett R, et al. *Transport for health : the global burden of disease from motorized road transport*. Washington, DC; 2014.
5. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet* 2012;380(9838):219-229.
6. Wasfi RA, Ross NA, El-Geneidy AM. Achieving recommended daily physical activity levels through commuting by public transportation: unpacking individual and contextual influences. *Health Place* 2013;23:18-25.
7. Maizlish N, Woodcock J, Co S, Ostro B, Fanai A, Fairley D. Health cobenefits and transportation-related reductions in greenhouse gas emissions in the San Francisco Bay area. *Am J Public Health* 2013;103(4):703-9.
8. Rojas-Rueda D, de Nazelle A, TeixidÃ³ O, Nieuwenhuijsen MJ. Replacing car trips by increasing bike and public transport in the greater Barcelona metropolitan area: A health impact assessment study. *Environment International* 2012;49(0):100-109.

9. Woodcock J, Edwards P, Tonne C, Armstrong BG, Ashiru O, Banister D, et al. Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: urban land transport. *Lancet* 2009;374(9705):1930-43.
10. Woodcock J, Givoni M, Morgan AS. Health impact modelling of active travel visions for England and Wales using an Integrated Transport and Health Impact Modelling Tool (ITHIM). *PLoS One* 2013;8(1):e51462.
11. Tetreault LF, Doucet M, Gamache P, Fournier M, Brand A, Kosatsky T, et al. Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Quebec. *Environ Health Perspect* 2016.
12. Transport Canada. Transport Canada Canadian Motor Vehicle Traffic Collision Statistics: 2010. Canada; 2012.
13. Grabow ML, Spak SN, Holloway T, Stone B, Mednick AC, Patz JA. Air Quality and Exercise-Related Health Benefits from Reduced Car Travel in the Midwestern United States. *Environmental Health Perspectives* 2012;120(1):68-76.
14. Pelletier G, Kammoun N. La population du Québec par territoire des centres locaux de services communautaires, par territoire des réseaux locaux de services et par région sociosanitaire  
Quebec; 2010.
15. AMT (Agence métropolitaine de transport). Enquête Origine-Destination 2008: La mobilité des personnes dans la région de Montréal. Montreal; 2010.
16. Eluru N, Chakour V, El-Geneidy AM. Travel mode choice and transit route choice behavior in Montreal: insights from McGill University members commute patterns. *Public Transport* 2012;4(2):129-149.

17. Sider T, Alam A, Zukari M, Dugum H, Goldstein N, Eluru N, et al. Land-use and socio-economics as determinants of traffic emissions and individual exposure to air pollution. *Journal of Transport Geography* 2013;33:230-239.
18. Sider T, Goulet-Langlois G, Eluru N, Hatzopoulou M. Quantifying the effects of input aggregation and model randomness on regional transportation emission inventories. *Transportation* 2016;43(2):315-335.
19. Scire JS, Robe FR, Fernau ME, Yamartino RJ. A user's guide for the CALMET Meteorological Model; 2000a.
20. Scire JS, Strimaitis DG, Yamartino RJ. A user's guide for the CALPUFF dispersion model; 2000b.
21. Maizlish N, Woodcock J, Co S, Ostro B, Fanai A, Fairley D. Health Co-Benefits and Transportation-Related Reductions in Greenhouse Gas Emissions in the Bay Area: Technical Report. Richmond; 2011.
22. Ezzati M, et al. Comparative quantification of health risks global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. [Geneva]: World Health Organization; 2004.
23. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124(7):789-95.
24. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(3):869-82.
25. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100(4):611-6.

26. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30(3):744-52.
27. Chen H, Goldberg MS, Burnett RT, Jerrett M, Wheeler AJ, Villeneuve PJ. Long-term exposure to traffic-related air pollution and cardiovascular mortality. *Epidemiology* 2012;24(1):35-43.
28. World Health Organization. (WHO). Global Health Estimates 2014 Summary Tables. Geneva: WHO,; 2014.
29. de Hartog JJ, Boogaard H, Nijland H, Hoek G. Do the Health Benefits of Cycling Outweigh the Risks? *Environmental Health Perspectives* 2009;118(8):1109-1116.
30. Rabl A, de Nazelle A. Benefits of shift from car to active transport. *Transport Policy* 2012;19(1):121-131.
31. Rojas-Rueda D, de Nazelle A, Tainio M, Nieuwenhuijsen MJ. The health risks and benefits of cycling in urban environments compared with car use: health impact assessment study; 2011.
32. James P, Ito K, Banay R, Buonocore J, Wood B, Arcaya M. A Health Impact Assessment of a Proposed Bill to Decrease Speed Limits on Local Roads in Massachusetts (U.S.A.). *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2014;11(10):10269.
33. Greater London Authority. *Transport and Health in London*. London; 2014.
34. James P, Buonocore J, Levy J, Arcaya M. *Healthy T for Healthy Region*; 2012.
35. World Health Organization (WHO). *Health Effects and Risks of Transport Systems: The HEARTS Project*. World Health Organization, Regional Office for Europe; 2006.

## 7.8. Supplemental material

### Content:

- Description of the Greater Montreal Region
- Population of the Greater Montreal 2008-2031
- Description of surveys
  - Origin-Destination survey
  - TOPO survey
- Mode choice models
- Traffic assignement
- Air pollution emissions
- Air pollution concentrations
- Physical activity assignment
- Road traumas
- Sensitivity analyses

### Tables:

**Table S-I.** Description of point estimates and exposure-response relationships used

**Table S-II.** Speed and Metabolic Equivalent of Task (MET) used to quantify the gains of active transportation

**Table S-III.** Description of exposure from predicted 2008 transportation patterns

**Table S-IV.** Mode share and weekly time spent in active transportation for individuals practicing active transportation in 2008

**Table S-V.** Mode share and weekly time spent in active transportation for individuals practicing active transportation in the 2031 BAU scenario

**Table S-VI:** Territories use in our analyses

**Table S-VII:** Descriptive statistics of the six digit postal codes in the Greater Montreal

**Figures:**

**Figure S1.** Description of the methodology

**Figure S2.** Geographical scale at which the burden of active transportation was calculated

**Figure S3.** Geographical scale at which the burden of traffic injuries was calculated

**Figure S4.** Geographical scale at which the burden of traffic related air pollutants was calculated

**Figure S5.** Annual rates of the observed 2008 health burden with 95% Monte-Carlo uncertainties

**Figure S7.** Distribution of the 2008 public health burden of road traumas per region according to Monte Carlo simulations

**Figure S8.** Distribution of the 2008 public health burden of air pollution per region according to Monte Carlo simulations

**Figure S6.** Distribution of the 2008 public health benefits of active transportation per region according to Monte Carlo simulations

## **Description of the Greater Montreal Region**

Our study is set in Montreal, Canada. The Greater Montreal terrestrial area is a region of 4,258 km<sup>2</sup>, inhabited by roughly 3.6 million residents in 2006 (more than 10% of the Canadian population) (Statistics Canada 2014). The Greater Montreal area, with its international airport and a seaport, is one of the main transportation hub of the North American east coast as well as the principal transportation hub of the province of Quebec (Transport Quebec 2000). The Greater Montreal area is also the principal business center of the province, contributing more than 53.1% of the GDP (Cirano 2014).

## **Population of the Greater Montreal 2008-2031**

The 2008 populations per age, sex and dissemination areas were retrieved from the population weights of the OD survey. The 2031 population was estimated with the *Institut de la Statistique de Quebec* projections for 2031 (Pelletier and Kammoun 2010). These estimates were available at the *Centre locaux de service communautaire* (CLSC). This geographic subdivision of the health care system often encompassed several municipalities. The increase of population per small area (i.e. dissemination blocks or TAZ) was assigned according to the residential land use (DMTI-2007) in each regions of the CLSC. The CLSC population was homogeneously distributed to residential areas of the land use file (irrespective of the population density).

Finally, since population per PC stratified by age and sex, needed for the assessment of the burden associated with air pollution, were not available for 2008 or 2031, we estimated the



population of each six digit PC by dividing the age and sex specific population of dissemination blocks by the number of PC embedded in them. This methodology was previously used by Carrier et al. 2014.

## **Description of surveys**

### *Origin-Destination survey*

This survey is conducted every five years by the Regional Transportation Agency (Agence métropolitaine de transport[AMT] 2010) and contains information on travel behavior for 4% of the Greater Montreal region's households (which can be scaled up to the entire population using sampling weights derived for each geographic sub-area). The questionnaire gathers information on households (number of individuals, localisation and number of motor vehicles), individuals (age, sex, employment, valid driver's license and number of trips) and trips (origin, destination, mode of transportation, motive, and time of departure). Survey participants were randomly chosen from public lists of residential telephone service subscribers (AMT 2010). In the fall of 2008 (3<sup>rd</sup> of September to 18<sup>th</sup> of December), 66,100 households were contacted by telephone and asked to characterize the trips made on a business day by all members of a household (roughly 156,000 individuals and 355,000 trips). Trips recorded in this survey are limited to household travel and do not include commercial trips.

### *TOPO 2012 survey*

The TOPO survey 2012 is a probabilistic survey conducted on roughly 11 000 Montrealers. In opposition to the OD survey, which contains transportation activities, information on weekly

active transportation and overall physical activity are available in this survey. Time spent in non-transport related physical activity was inferred by subtracting the total amount of time spent in physical activities by the amount of time spent in transport related physical activity. Since this survey was only available for the population living on the island of Montreal we had to extrapolate the result values from this survey to the population living outside of the island.

Questions of the TOPO 2012 related to total and transport related physical activity:

During the last 7 days, on how many days did you do vigorous physical activities?

How much time did you usually spend doing vigorous physical activities on one of those days?

During the last 7 days, on how many days did you do moderate physical activities?

How much time did you usually spend doing moderate physical activities on one of those days?

During the last 7 days, on how many days did you walk for at least 10 minutes at a time?

How much time did you usually spend walking on one of those days?

During the last 7 days, on how many days did you walk to travel from place to place, including to places like work, stores, movies and so on.

How much time did you usually spend walking for your errands on one of those days?

During the last 7 days, on how many days did you use a bicycle (your own, one you borrowed or BIXI) to get to work, do your grocery shopping, go to a store or a film, or any other destination?

How much time did you usually spend cycling on one of those days?

## **Mode choice models**

The mode choice models were based on the 2008 trips and predicted the mode probability (i.e. biking/walking, taking the car or the public transit or other modes) of each trip. They were developed with multinomial logit regressions with a subsample of the OD survey. The subsample was estimated using data from 20,670 trips (Home-based work 4387, Home based other 3101, work based 4335 and Non-home based 8847). They were based on the trip origin and destination such as home based work, home based other (such as shopping or leisure), work-based, and non-home based trips; thus four independent models were developed. Predictors of mode choice models included individual and household attributes (such as age, gender, employment status, and vehicle ownership), urban form attributes (such as highway transportation infrastructure, bicycle infrastructure), as well as attributes of the modes themselves (e.g. travel time, travel cost). Models were cross-validated with a sub-sample of the OD survey data that was not used in model estimation. Models were used to produce predicted mode share for the OD trips in 2008 and 2031. For the 2031 scenario, a weight was associated with each trip in order to take into account the population increase expected for 2031. These weights reflect the projected population increase in Montreal. These projections were developed by Institut de la Statistique du Québec (Pelletier and Kammoun 2010). We ran

the mode choice for both 2008 and 2031. Therefore we had both the 2008 observed and predicted mode choice.

### **Vehicle allocation algorithm**

The vehicle allocation algorithm was developed by Sider et al., 2013 in order to assign a specific vehicle to each driving trip in the 2008 OD survey. Working at the household level, the main elements involved with vehicle allocation were the number of vehicles owned by a household, each vehicle's time of availability and geographic coordinates, as well as the vehicle type distribution in the household's neighborhood (which we obtained from the 2008 Quebec motor vehicle registry at the level of the forward sorting area which is defined by the first three digits of a postal code). The database that we obtained from the provincial registry contained information on vehicle age and type. Therefore, every driving trip in the OD survey was allocated a vehicle type and model year that remained constant over the entire day. The volumes on the road on the road network were estimated according to the mode choice model outputs.

### **Air pollution emissions**

Emissions of  $\text{NO}_x$  were based on a multi-dimensional look-up table of emission factors in grams/vehicle\*kilometer that we generated using the Mobile Vehicle Emissions Simulator (MOVES) 2010 platform developed by the United States Environmental Protection Agency (USEPA) updated with Montreal-specific data (Sider et al. 2015). Individual emission factors generated accounted for vehicle type, model year, speed, road type, and season (winter and

summer). In fact, our emission factors were based on hourly temperatures and relative humidity. We also calculated start emissions and these were a function of ambient conditions at the time of starting the vehicle. A total of 4,080 emission factors were generated (Sider et al. 2015). Total emissions on every roadway segment resulted from summing the individual emissions of all vehicles on that segment. Because of randomness in the vehicle path choices (traffic assignment) and vehicle type allocation, we ran the model five different times and used averaged emissions for every link. The standard errors associated with the mean emissions were low (approximately 1%) indicating that even though allocations may vary drastically at the individual level, segment emissions over the entire day (mean of 24 hourly outputs) remain relatively stable (Sider et al. 2015).

### **Air pollution concentrations**

NO<sub>2</sub> dispersal and NO<sub>x</sub> transformation (Scire et al. 2000a; Scire et al. 2000b) were calculated based on the emission of each road link. First, we ran CALMET using a two-step approach for wind field computation. First, initial guess wind fields were produced by adjusting MM5 winds for terrain effects. Then, these adjusted values were refined through the introduction and processing of data from local meteorological stations across the domain. MM5 data can capture terrain effects (e.g., land breezes) and surface stations are believed to better represent “microenvironments”. In order to force the simulated winds to follow the wind vectors at the local stations, an appropriate weight was assigned to every surface station. CALPUFF as a Lagrangian puff model estimates the growth/diffusion and transport of released puffs, based on wind fields generated by CALMET. The diffusion of released puffs is governed by

turbulence-related boundary layer variables, such as the friction velocity, convective velocity scale, Monin-Obukhow length and boundary layer height. A value of 3 m was considered for the initial vertical dispersion coefficient thus representing traffic-induced mixing near the roadway. Background NO<sub>2</sub> concentrations were obtained from a background station at the tip of the Island of Montreal (Sainte Anne de Bellevue), usually upwind to urban road traffic sources. Hourly NO<sub>2</sub> levels were simulated over four weeks in 2008 (one week in each season) and averaged to generate a long-term average NO<sub>2</sub> across the modeling domain. Concentrations were estimated for a 1km by 1km grid and were attributed to six digit postal codes (PC) through geographic overlay of their centroid on the NO<sub>2</sub> map. The area covered by a PC varies importantly in the Greater Montreal region as shown in Table S-VI.

### **Physical activity assignment**

The daily distances walked or cycled were calculated according to the shortest distance on the road network. These distances were multiplied by seven and then transformed into weekly time spent travelling, according to the average speed for each mode, obtained from (Ainsworth et al. 2011) (table S-II of the supplemental material). The time spent in active transportation by municipality was then combined and fitted into a log normal distribution by age group, sex and municipality. These distribution were divided into quintiles, the median of which transformed into Metabolic Equivalent of Task (MET) using values from the 2011 compendium of physical activity (Ainsworth et al. 2011). We then reassigned active transportation METs per strata according to the proportion of time spent walking or cycling in each of them. To account for seasonality, we assumed in our computation that cycling in the

Montreal region only occurred between the months of April and November. This decision was based on the fraction of the year in which the bike share program BIXI (Bixi Montreal-2015) has bikes available. Thus the weekly estimates were reduced by nearly half. Since the TOPO survey did not show an important variation across seasons of the average time walked (data not shown), we did not apply any correction factor to the weekly time spent walking.

We also used information on weekly physical activity from the Montreal Public Health TOPO survey (Direction de santé publique de Montréal 2012) to obtain a coefficient of variation representative of weekly distribution of time spent doing transport related physical activity and to ascertain the association between transport and non-transport related physical activity. The TOPO survey is a probabilistic survey conducted on roughly 11 000 Montrealers. In opposition to the OD survey, which contains transportation activities, information on weekly active transportation and overall physical activity are available in this survey. Time spent in non-transport related physical activity was inferred by subtracting the total amount of time spent in physical activities by the amount of time spent in transport related physical activity. When the amount of time spent in transport activity exceeded the total active time, we assumed a non-transport related time of physical activities equal to zero. For the TOPO survey, information on physical activity was collected using the validated short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

As mention above we used daily reported trips in order to estimate the weekly average time spent in active transportation. Since daily trips are not representative of the variability associated with weekly transport patterns, we used the variation coefficient form the weekly

active transportation in TOPO and thus correcting indirectly for said variability. Furthermore an important difference was observed for the average time spent doing transport related physical activities in Montreal between the OD and the TOPO survey. Even though the IPAQ used in TOPO is known to overestimate physical activity (Celis-Morales et al. 2012), we used mean time reported in TOPO as our benchmark and increased the physical activity from the OD survey. This increase was performed according to the factor to which the average minutes spent in active transportation in TOPO exceed those of OD (2.78). This decision was based on the fact that most studies assessing health impacts of physical activity used self-report time spent doing physical activities, as retrieved from TOPO.

Non-transport related MET were added to MET from transport related physical activities as follows. This was done as dose-response functions used relate MET from total physical activity (i.e. transport and non-transport) to health outcomes. Non-transport related physical activities for specific geographic divisions (i.e. municipalities, or groups of municipalities as described in Figure S7 of the supplemental material) were estimated with values from the TOPO survey. Briefly, the TOPO transport related physical activity distribution for each demographic group was divided into quartiles for each geographic division. Then for each of these quartiles, we estimated the median MET corresponding to all non-transport related activities in TOPO. These median of non-transport related METS were added to the transport related METs of the OD survey using the corresponding bounds of respective quartile in the TOPO survey.



## **Road traumas**

Injuries on the municipal road network (local, collector and arterial) were estimated using binomial negative regression models for the 2003-2012 period. These models took into account the connectivity of the road network and the km travelled in motor vehicles, cycling and walking in the municipality of crashes occurrence (eq.2). The connectivity was estimated as the percentage of intersections with more than three branches in a municipality. Crashes were georeferenced with a specific algorithm based on the address and municipality written in the police reports.

Since the specific localization of road traumas on highways was not available we could not use the aforementioned models to estimate the number of injuries per municipality. Instead we multiplied the number of VKTs on highways for each municipality by a per capita rate of injured per highway VKTs. This rate was estimated using the 2008 rates of highway injuries for Montreal and Laval. Additionally collisions with trucks were removed from our analyses since information on the trips generated by the commercial fleet was not available in the OD survey.

## **Sensitivity analyses**

In order to assess the impact of specific assumptions that were made throughout this study, we performed a Monte Carlo sensitivity analysis. Each of the models, input information and datasets has inherent errors and potential biases, yet only a few of these errors and biases could be quantified. The goal of this analysis was not to identify the main sources of

uncertainties by analysing one by one each variable but to address issues of uncertainties as a whole. To do so we performed 10 000 iterations in the distributions (described below) creating a distribution of probable burden. This enabled us to report, for each health outcome, the median burden as well as a 95% Monte Carlo confidence interval.

### *Physical activity*

Four *sources of uncertainties* were addressed in the calculation of the burden of active transportation.

The first was the value of rate ratios (RR) from meta- analysis. In order to address the uncertainties link to values chosen, we created a normal distribution for each health outcome with the mean equal to the natural logarithm of the RR and the standard deviation equal to the standard error. The second was the shape of dose response curves. It's assumed in the literature that the impact of physical activity is non-linear, i.e.  $\log(\text{RR})$  varies with exposure, but the specific dose-response remains uncertain. To address this issue we produced uniform distributions of an exponent for the exposure (in METs/week) that ranged between 0.25 and 0.5 as proposed by Woodcock et al 2013 (linear would be one).

Speed is also an issue in this study. Since we could only estimate the number of km travelled, we had to estimate speed in order to deduce minutes of physical activity and infer Metabolic Equivalent Task (MET) in relation to active transport. The compendium of physical activity proposes a range of speed linked to walking and cycling in a context of transportation. We

created uniform distributions based on these ranges. For walking and cycling the ranges were respectively between 4.02 and 5.15 km/h and between 8.85 and 15.13km/h.

The final *variable* addressed was the coefficient used to put transport related physical activity and non-transport related activity on the same scale. We used a uniform distribution that ranged between 1.2 and 2.8 based on the observed distribution between groups.

### *Traffic injuries*

Three *variables* were addressed in the calculation of the burden of active transportation.

For all regression coefficients from the 2008 regressions relating the number of injuries to characteristics of their municipal environments (kilometers travelled by car, bike and pedestrians and the percentage of four ways intersections per municipality), we assumed a normal distribution with a mean equal to the coefficient and the standard deviation equal to the standard error (in log form).

### *Air pollution*

In order to address uncertainties linked to these values we created a normal distribution for the coefficients for each health outcome with, the mean equal to the natural logarithm of the RR and the standard deviation equal to the standard error. We also create a normal distribution for the air pollution exposure at the postal code, with the exposure estimate as the mean and the standard deviation a 34% variation of the estimate.

**Table S-I.** Description of point estimates and exposure-response relationships used

<b>Exposure</b>	<b>Health outcomes</b>	<b>Shape of the Exposure-Response relationship (exponent of the dose response)<sup>#</sup></b>	<b>Point estimate*</b>	<b>Population</b>	<b>Reference</b>
<b>Air pollution</b> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of $\text{NO}_2$ )	Cardiovascular deaths	Linear	1.008	Men and women (18 years old and over)	Chen et al. 2013
	Incidence of asthma	Linear	1.004	Men and women (0-13 years old)	Tetreault et al. 2016
<b>Physical activity</b> (Mets)	Cardiovascular diseases	Curvy-linear (0.25)	0,9863	Men and women (18 years old and over)	Sattelmair et al. 2011
	Incidence of type II diabetes	Curvy-linear (0.25)	0,9815	Men and women (18 years old and over)	Jeon et al. 2007
	Breast Cancer	Curvy-linear (0.25)	0,9992	Women (18 years old and over)	Wu et al. 2013
	Colon Cancer	Curvy-linear (0.25)	0,9905	Men and women (18 years old and over)	Wollin et al. 2009

<b>Exposure</b>	<b>Health outcomes</b>	<b>Shape of the Exposure-Response relationship (exponent of the dose response)<sup>#</sup></b>	<b>Point estimate*</b>	<b>Population</b>	<b>Reference</b>
<b>Traffic</b> (Vehicle km travelled/municipality)	Fatally and severely Injured cyclists (per year)	Linear	Ln VKT: 0.0157 Ln CKT: 0.9065	Men and women (all age groups)	This study
	Fatally and severely Injured motor vehicle occupants	Linear	Ln VKT: 0.6733	Men and women (all age groups)	This study
	Fatally and severely Injured pedestrians	Linear	Ln VKT: 0.3264 Ln PKT: 0.8112	Men and women (all age groups)	This study

\* Exponential form. For pollution and physical activity, point estimates are for an increase of 1 unit of exposure (Air pollution: 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  of  $\text{NO}_x$ ; Physical activity: 1  $\text{met}\cdot\text{h}/\text{week}$ ); For traffic injuries: point estimates are for an increase of 1 in log km travelled in vehicles, cycled or walked.

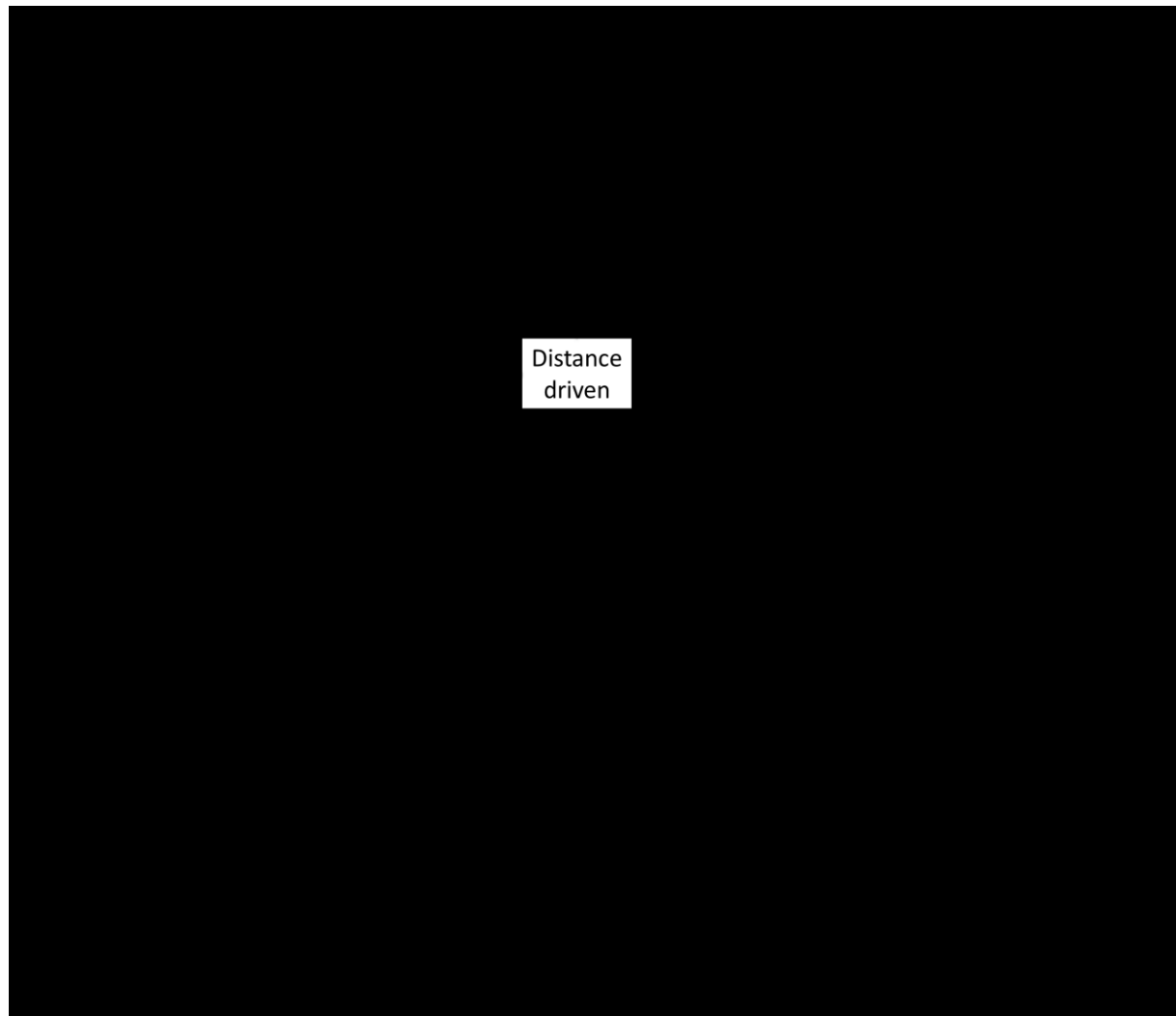
<sup>#</sup> Shape of the Exposure-Response relationship in log linear models

**Table S-II.** Speed and Metabolic Equivalent of Task (MET) used to quantify the gains of active transportation<sup>1</sup>

Mode of transportation	Speed (km/h)	MET per h
Walking	4.5	3.3
Cycling	12.87	5.0

Retrieved from the 2011 compendium of physical activity

**Figure S1.** Description of the methodology of the Health impact assessment



**Table S-III.** Description of exposure from predicted 2008 transportation patterns

	Central Montreal	Inner suburbs	Outer suburbs
Population	943062	1408170	931782
Number of trips (per capita)			4041556
by			
Driving	824313	1818429	1398813
Walking to public transit	660022	521916	137185
Walking	332161	281790	119194
Cycling	57686	51697	28068
Other	48604	150110	185311
Total	1922786	2823942	1868571
Km per day by b			
Cars <sup>c</sup>	8425869	20672325	12615192
Pedestrians:			
Walking to public transit	652642	357970	98626
Other	292038	236155	110461
Pedestrians:	944679	594125	209087
Cyclists	204663	193957	79145
Average minutes per week spent in active transportation (sd) <sup>d</sup>	86	44	25
Average NO2 concentration in ppb (Q1, Q3)	7.34 (6.62-7.63)	6.29 (5.48-6.81)	5.15 (4.83-5.40)
DALYs (total, per 100,000 person)			



Burden	Road injuries	4233 (449)	5638 (400)	4133 (444)
	Air pollution	1473 (156)	1895 (135)	772 (83)
Gain	Active transportation	1477 (157)	1274 (90)	422 (45)

---

a see Figure 1 for OD regions localizations

b distance traveled by any resident of the Greater Montreal

c time spent in active transportation unadjusted for the TOPO benchmark. Standard deviations are not the ones used in modelled lognormal distributions

**Table S-IV.** Mode share and daily time spent in active transportation for individuals practicing active transportation in 2008

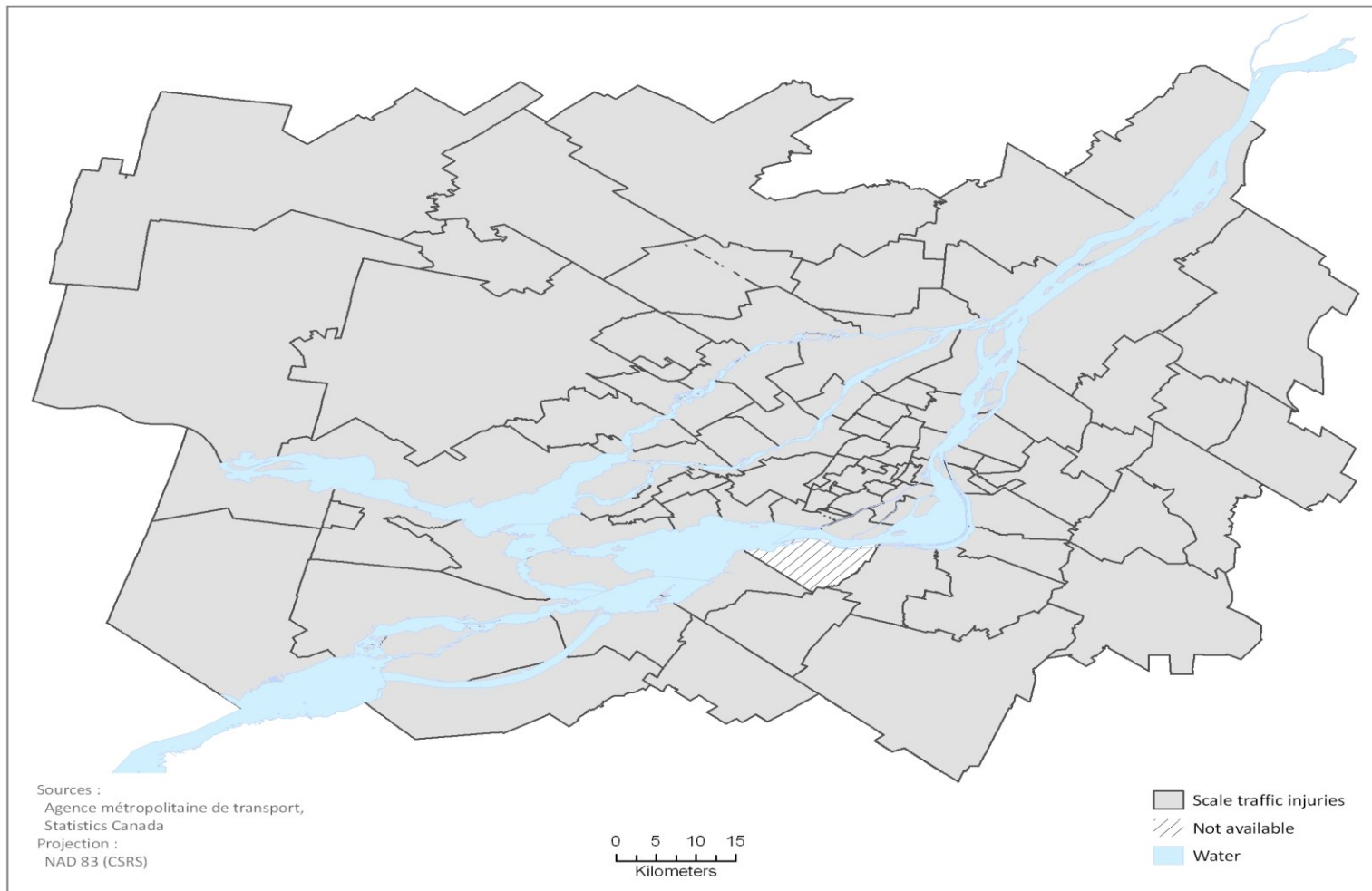
<b>OD Regions</b>	Public transit		Walking		Cycling	
	<b>Mode share (%)</b>	<b>Average minutes per day (Q1 Q3)</b>	<b>Mode share (%)</b>	<b>Average minutes per day (Q1 Q3)</b>	<b>Mode share (%)</b>	<b>Average minutes per day (Q1 Q3)</b>
Central Montreal	34.4	17 (10-22)	17.3	17 (12-21)	3.0	17 (14-19)
Inner ring suburbs	18.5	15 (10-19)	10.0	16 (11-16)	1.8	19 (14-20)
Outer ring suburbs	7.3	18 (14-17)	6.4	17 (12-19)	1.5	17 (9-21)

**Table S-V.** Mode share and weekly time spent in active transportation for individuals practicing active transportation in the 2031 BAU scenario

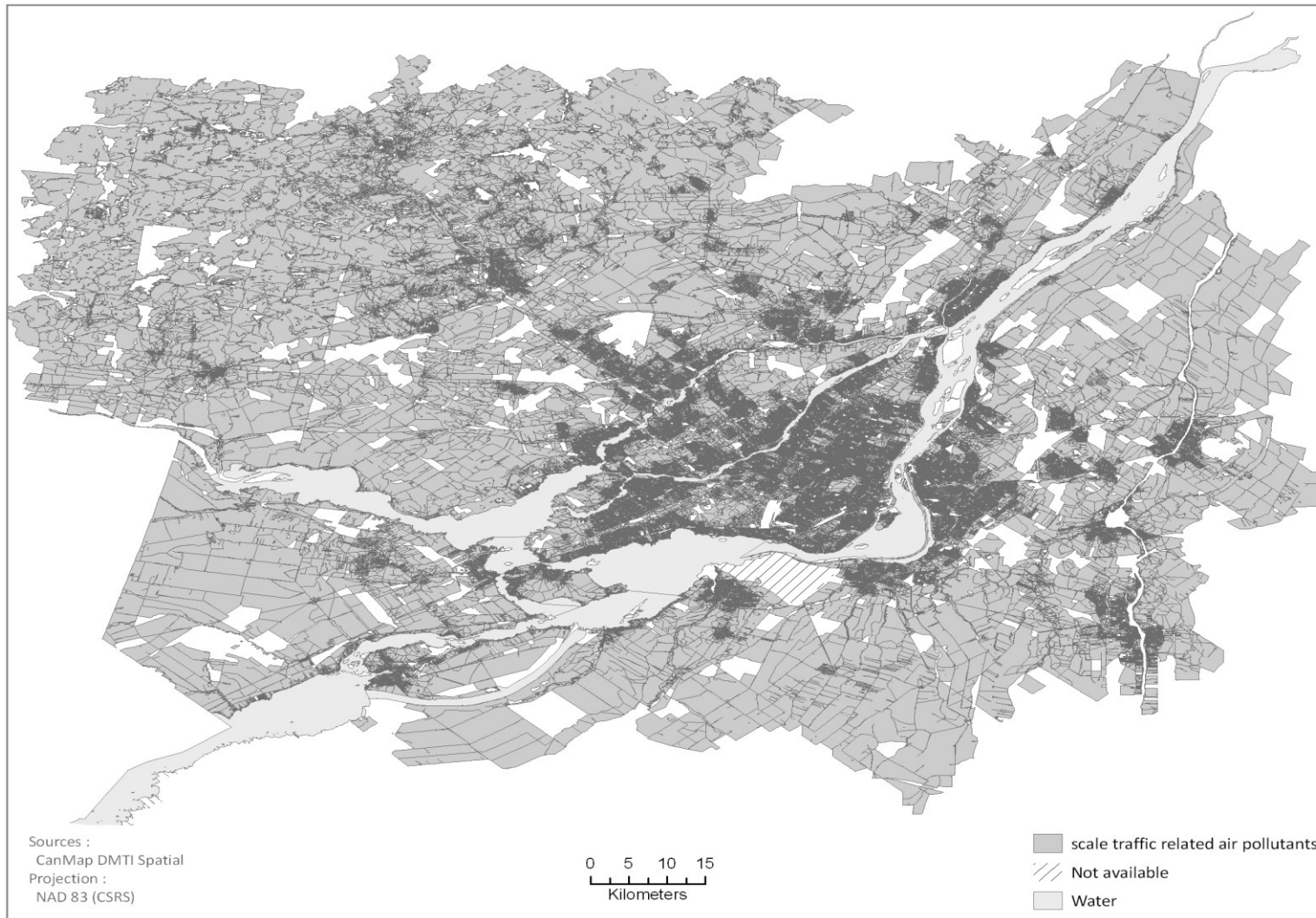
<b>OD Regions</b>	Public transit		Walking		Cycling	
	<b>Mode share (%)</b>	<b>Average minutes per day (Q1 Q3)</b>	<b>Mode share (%)</b>	<b>Average minutes per day (Q1 Q3)</b>	<b>Mode share (%)</b>	<b>Average minutes per day (Q1 Q3)</b>
Central Montreal	33.9	17 (10-22)	16.6	17 (12-21)	2.9	17 (14-19)
Inner ring suburbs	18.4	15 (11-20)	9.2	16 (11-16)	1.8	19 (14-20)
Outer ring suburbs	7.2	18 (14-17)	1.8	17 (12-19)	1.5	17 (9-21)



**Figure S2. Geographical scale at which the burden of traffic injuries was calculated for the Health impact assessment**



**Figure S3. Geographical scale at which the burden of traffic related air pollutants was calculated for the Health impact assessment**



**Figure S4. Annual rates of the observed 2008 health burden with 95% Monte-Carlo uncertainties for health burdens and gains**

**Table S-VI: Territories use in our analyses**

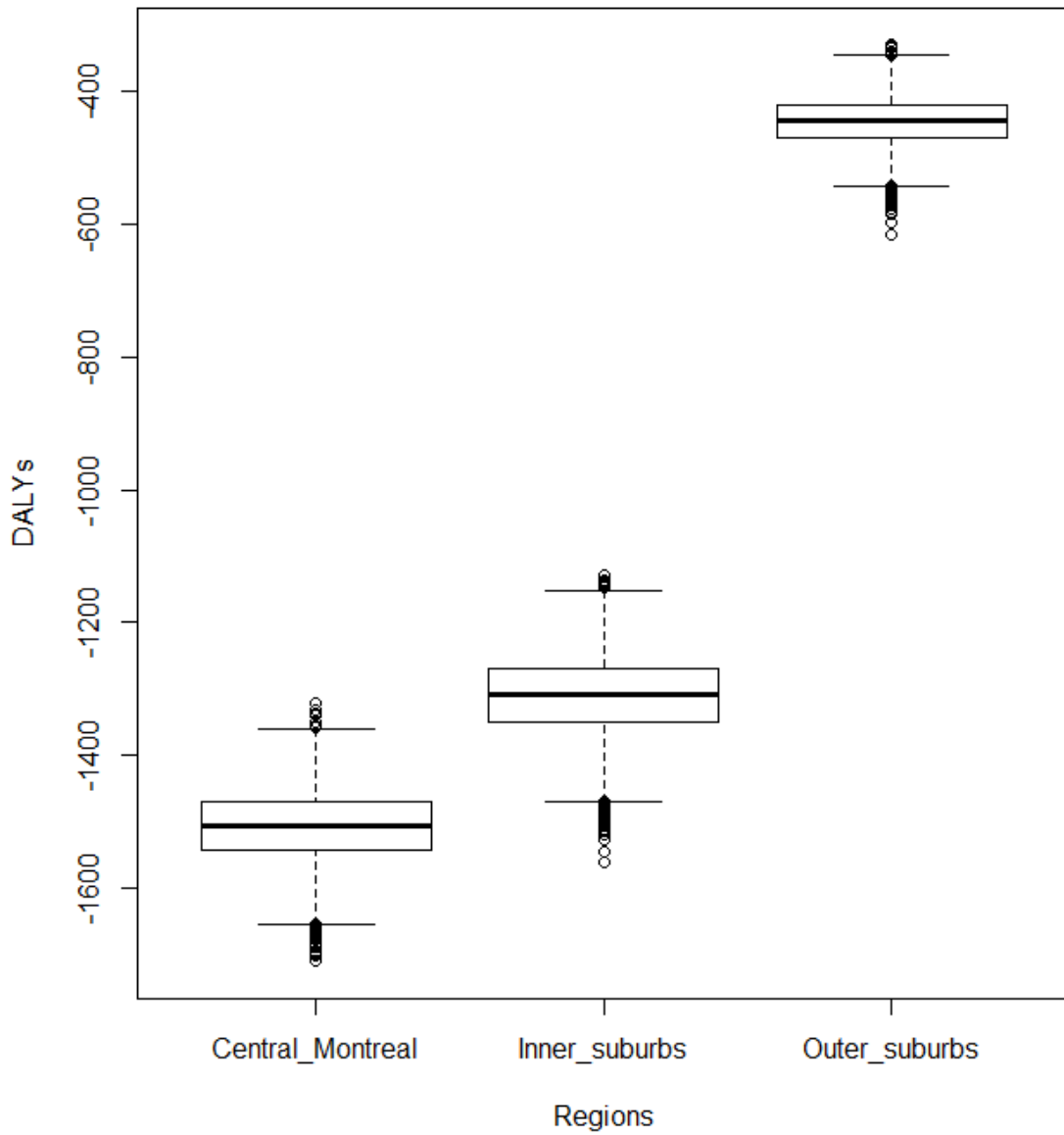
<b>Name of the territory</b>	<b>Uses for every territories</b>	<b>Number of territories use in our analyses</b>
Greater Montreal	Region in which the study was conducted.	1
Regions of greater Montreal <sup>1</sup>	Regions use for the presentation of the exposure and burdens	3
Centre locaux de service communautaire (CLSC)	Regions for which the age-sex 2031 populations were retrieved	67
Municipalities from the OD survey	Regions from the OD survey at the base of the calculation used to calculate the burden of road traumas and the gains of active transportation (see figures SX and SY for details)	108
Traffic analysis zones (TAZ)	Regions used for allocating trips in motor vehicles and for the mode choice predictions	1552
Dissemination area	Regions for which the age-sex 2031 populations were retrieved	6674
Postal code	Region at which the burden of air pollution was calculated	127 775

<sup>1</sup>central Montreal, Inner and outer suburbs

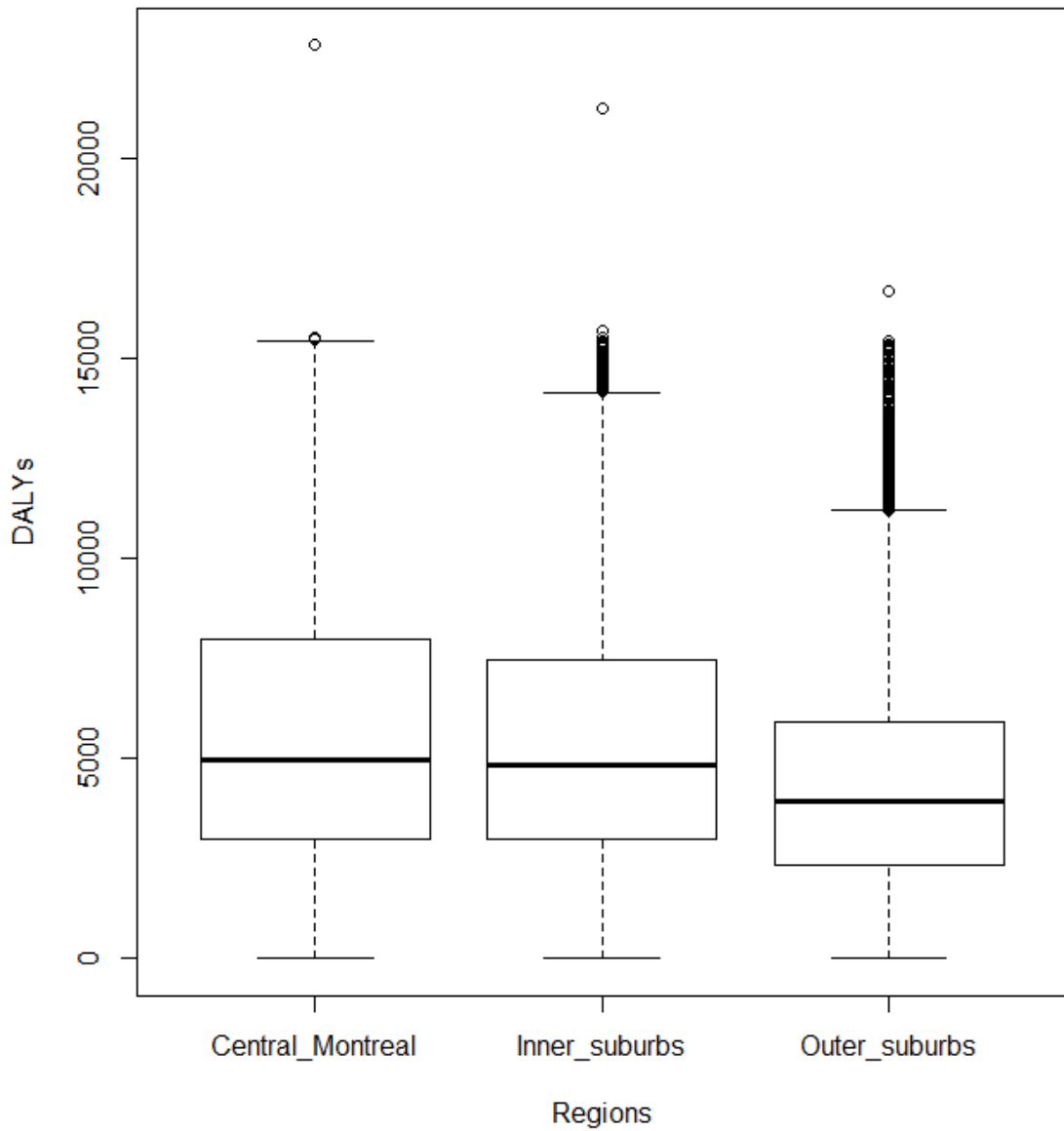
**Table S-VII:** Descriptive statistics of the six digit postal codes in the Greater Montreal

<b>Regions</b>	<b>N</b>	<b>Average area in m<sup>2</sup> (5<sup>th</sup>-95<sup>th</sup> percentile)</b>
Central Montreal	23,398	6,049 (514-15,051)
Inner ring suburbs	46,672	14,437 (747-36,020)
Outer ring suburbs	49,328	83,109 (765-160,612)
Greater Montreal	119,398	41,165 (685-56,988)

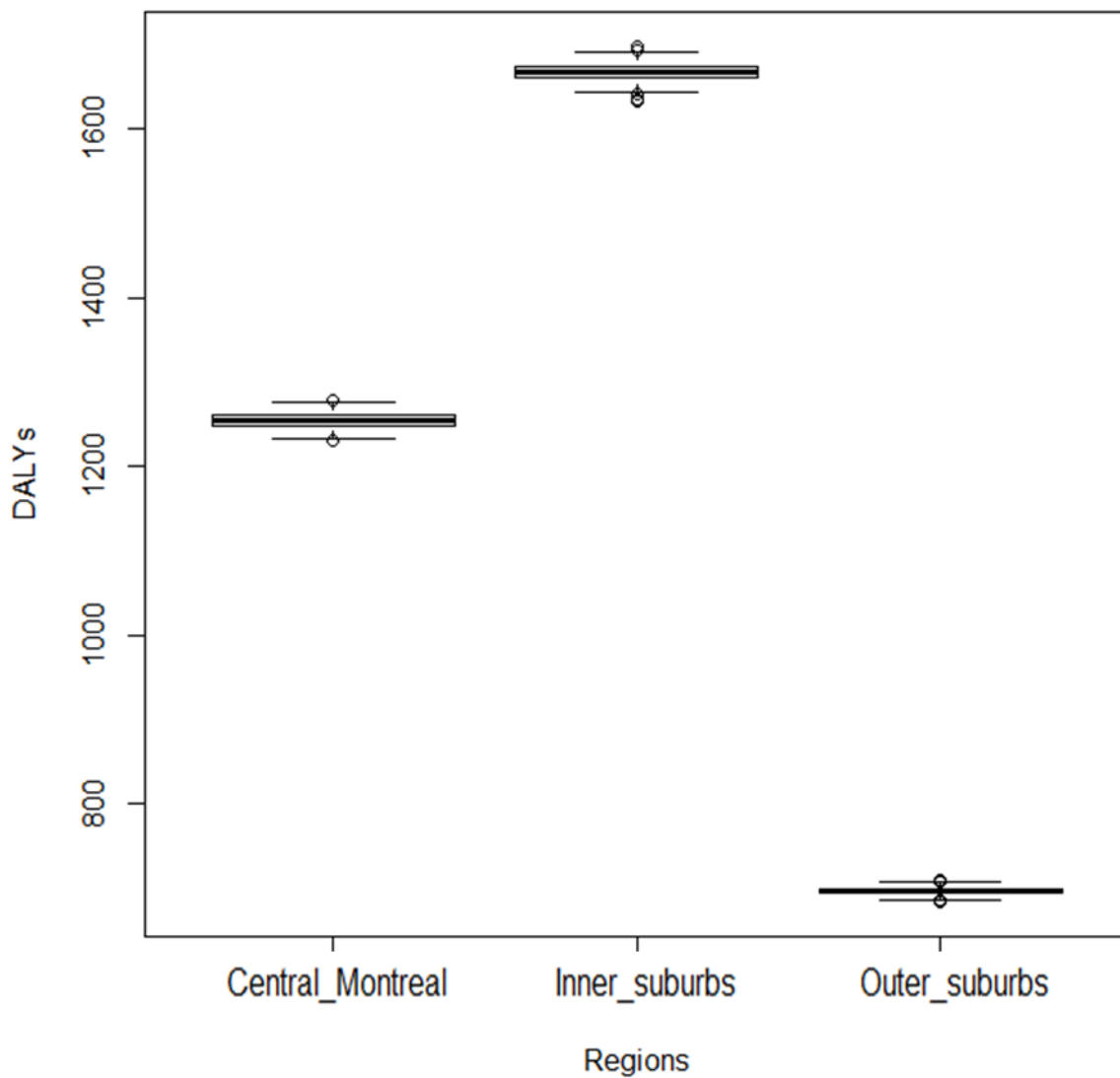




**Figure S5.** Distribution of the 2008 public health benefits of active transportation per region according to Monte Carlo simulations



**Figure S6.** Distribution of the 2008 public health burden of road traumas per region according to Monte Carlo simulations



**Figure S7.** Distribution of the 2008 public health burden of air pollution per region according to Monte Carlo simulations

## References

Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 43(8): 1575-1581.

AMT (Agence métropolitaine de transport). 2010. Enquête origine-destination 2008: La mobilité des personnes dans la région de Montréal. Montreal.

Bixi Montreal. 2015. Ride with bixi. Available: <https://montreal.bixi.com/ride-with-bixi/functioning> [accessed 07-03 2015].

Carrier M, Apparicio P, Seguin A-M, Crouse D. 2014. The application of three methods to measure the statistical association between different social groups and the concentration of air pollutants in montreal: A case of environmental equity.

Celis-Morales CA, Perez-Bravo F, Ibanez L, Salas C, Bailey ME, Gill JM. 2012. Objective vs. self-reported physical activity and sedentary time: effects of measurement method on relationships with risk biomarkers. *PLoS One* 7(5): e36345.

Chen H, Goldberg MS, Burnett RT, Jerrett M, Wheeler AJ, Villeneuve PJ. 2013 Long-term exposure to traffic-related air pollution and cardiovascular mortality. *Epidemiology* 24(1): 35-43.

Cirano. 2014. Produit intérieur brut aux prix de base, 2012. Available: [http://qe.cirano.qc.ca/tab/theme/regions/montreal\\_et\\_ses\\_regions\\_adjacentes/region\\_metropolitaine\\_de\\_montreal/produit\\_inter](http://qe.cirano.qc.ca/tab/theme/regions/montreal_et_ses_regions_adjacentes/region_metropolitaine_de_montreal/produit_inter) [accessed 06-25 2014].

Direction de santé publique de Montréal. 2012. TOPO: Faire point sur l'état de santé des Montréalais [accessed 02-18 2015].

Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. 2007. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 30(3): 744-752.

Pelletier G, Kammoun N. 2010. La population du québec par territoire des centres locaux de services communautaires, par territoire des réseaux locaux de services et par région sociosanitaire

Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. 2011 Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 124(7): 789-795.

Scire, J. S., F. R. Robe, M. E. Fernau, and R. J. Yamartino. A user's guide for the CALMET Meteorological Model. Earth Tech, USA, Vol. 37, 2000.

Scire, J. S., D. G. Strimaitis, and R. J. Yamartino. A user's guide for the CALPUFF dispersion model. Earth Tech, Inc, Vol. 521, 2000, pp. 1-521.

Sider T., A. Alam, M. Zukari, H. Dugum, N. Goldstein, N. Eluru and M. Hatzopoulou. 2013. "Land-use and socio-economics as determinants of traffic emissions and individual exposure to air pollution," *Journal of Transport Geography*, 33, Pages 230-239

Sider, T., A. Alam, W. Farrell, M. Hatzopoulou, N. Eluru. 2014. Evaluating vehicular emissions with an integrated mesoscopic and microscopic traffic simulation. *Canadian Journal of Civil Engineering*, 41 (10): 856-868

Sider T., G. Goulet-Langlois, N. Eluru and M. Hatzopoulou .2015., "Quantifying the Effects of Input Aggregation and Model Randomness on Regional Transportation Emission Inventories", forthcoming *Transportation*

Transport Canada Canadian Motor Vehicle Traffic Collision Statistics: 2010; T45-3/2010E-PDF; Transport Canada,: 2012; p 6.

Transport Quebec. 2000. Greater Montréal Area Transportation Management Plan. Quebec.

Tetreault LF, Doucet M, Gamache P, Fournier M, Brand A, Kosatsky T, et al. in press.

Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: An administrative cohort study in québec. *Environ Health Perspect*

Wu Y, Zhang D, Kang S. 2013 Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 137(3): 869-882.

Woodcock J, Givoni M, Morgan AS. 2013. Health impact modelling of active travel visions for england and wales using an integrated transport and health impact modelling tool (ithim). *PLoS One* 8:e51462.

Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. 2009. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 100(4): 611-616.

## **CHAPITRE 8 Discussion**

L'objectif principal de cette thèse était de quantifier l'impact de l'exposition à long terme aux polluants de l'air issus du transport routier, dans un contexte québécois, sur la santé respiratoire des enfants. Dans un premier temps, nous discuterons des associations entre l'exposition aux polluants issus du transport routier et les nouveaux cas d'asthme (chapitre 5). Dans un deuxième temps, nous traiterons de l'association entre l'exposition à ces mêmes polluants et l'exacerbation de l'asthme (chapitre 6). Par la suite, nous exposerons les principales limites associées aux études réalisées dans les chapitres 5 et 6. Nous aborderons ensuite l'évaluation de l'impact des émissions du transport routier sur l'asthme pour le territoire de la grande région de Montréal ainsi que les limites qui lui sont associées (chapitre 7). Finalement, les points d'originalité issus des travaux de cette thèse seront présentés.

### **8.1 Exposition résidentielle prolongée aux polluants issus du transport routier et nouveaux cas d'asthme**

Tel qu'illustré au chapitre 3, peu d'études ont porté sur la relation entre l'exposition à long terme aux polluants issus du transport routier et l'incidence de l'asthme infantile (Brauer et al. 2002; Brauer et al. 2007; Clark et al. 2010; Gehring et al. 2010; Gruzieva et al. 2013; Jerrett et al. 2008; Kramer et al. 2009; McConnell et al. 2010; Oftedal et al. 2009; Shankardass et al. 2009). Bien que la majorité de ces études présentent une association positive, certaines présentent une absence d'association ou encore un effet protecteur de l'exposition aux polluants du trafic routier (Oftedal et al. 2009; Gruzieva et al. 2013). Souvent, les études

présentant un effet positif n'avaient pas la taille d'échantillon requise pour présenter une association statistiquement significative. De surcroît, étant donné que les voies respiratoires des enfants sont particulièrement sensibles durant leur première année de vie, il est primordial de distinguer si l'exposition durant la première année de vie, ou l'exposition à long terme (sur plusieurs années), est respectivement associée à l'incidence de l'asthme chez les enfants. Jusqu'à ce jour, uniquement deux études ont porté sur l'exposition aux polluants atmosphériques du transport routier avant la naissance et avant l'incidence de l'asthme (Ofstedal et al. 2009; Gruzieva et al. 2013).

Dans le cadre du chapitre 5, nous avons documenté les associations entre l'exposition à un polluant primaire issu du trafic routier ( $\text{NO}_2$ ) ainsi qu'à deux polluants secondaires ( $\text{O}_3$  et  $\text{PM}_{2.5}$ ), c'est à dire dont la formation dépend notamment de l'émission de polluants du trafic routier, et les nouveaux cas d'asthme. Les associations présentées suggèrent que l'asthme infantile est associé à la fois à l'exposition à la naissance et à l'exposition prolongée sur plusieurs années. Spécifiquement, une augmentation de l'étendue interquartile de l'exposition au  $\text{NO}_2$  (5.45 ppb), à l' $\text{O}_3$  (3.22 ppb) et aux  $\text{PM}_{2.5}$  ( $6.50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) à la naissance était associée à une hausse respective de 4%, 11% et 31% du risque d'asthme infantile. Des effets de magnitude similaire, respectivement de 7%, 11% et 30% pour une augmentation de l'étendue interquartile du  $\text{NO}_2$ , de l' $\text{O}_3$  et des  $\text{PM}_{2.5}$ , ont également été observés en association avec l'exposition prolongée et variant dans le temps (i.e. exposition annuelle). Pour ces deux types d'exposition, les associations (par augmentation de la gamme interquartile ou par une unité) étaient supérieures pour les polluants secondaires du trafic routier ( $\text{O}_3$  et  $\text{PM}_{2.5}$ ) comparativement à ceux directement issus de ce dernier ( $\text{NO}_2$ ).



Bien qu'il ne soit pas aisé de distinguer l'effet respectif de chacun des polluants dans ces études tout comme dans la nôtre, puisque leurs niveaux sont corrélés, on remarque tout de même une taille d'effet des polluants secondaires du trafic routier supérieure comparativement à celle des polluants primaires. À notre connaissance, cette distinction n'a pas été rapportée dans la littérature scientifique. Tel que mentionné dans le chapitre 3, plusieurs mécanismes peuvent relier les polluants de l'air et l'asthme. Ces derniers permettent l'induction du stress oxydatif et l'inflammation des voies respiratoires. Malgré que l'O<sub>3</sub> et le NO<sub>2</sub> soient tous deux reconnus comme étant des agents oxydants des voies respiratoires supérieures et inférieures, l'exposition aux niveaux de NO<sub>2</sub> retrouvés dans l'air ambiant ne provoque pas d'inflammation neutrophilique, contrairement à l'O<sub>3</sub> (Klaassen 2007). Or, l'inflammation de type neutrophilique jouerait un rôle important dans la pathogenèse de l'asthme (Fahy 2009) (Murdoch & Lloyd 2009).

Malgré les différences méthodologiques, les résultats présentés au chapitre 5 de cette thèse ont une taille d'effet similaire à celles d'études nord-américaines et européennes (Brauer et al. 2002; Brauer et al. 2007; Clark et al. 2010; Gehring et al. 2010; Gruzieva et al. 2012; Jerrett et al. 2008; Kramer et al. 2009; McConnell et al. 2010; Shankardass et al. 2009). Néanmoins, la précision de nos estimés est considérablement plus grande que celles des études antérieures et présentées au chapitre 3, étant donné que l'étude a été effectuée sur une population bien plus grande.

L'utilisation d'une cohorte de naissance nous a permis d'établir un suivi de l'âge de 0 à 12 ans. Néanmoins, la majorité du suivi a été réalisé pour des enfants âgés de moins de 5 ans. Or, il est notoirement difficile d'établir un diagnostic d'asthme fiable avant cet âge. Quoique notre définition d'un nouveau cas d'asthme ait été utilisée dans une population similaire avec une bonne sensibilité et spécificité (respectivement (89% et 72%), le risque d'un biais de classification du statut d'asthmatique reste plus élevé avant l'âge de 5 ans. Malgré que cette limite soit généralement ignorée dans les autres études, nous avons décidé d'exécuter une analyse de sensibilité où les enfants identifiés comme asthmatiques avant l'âge de 5 ans devaient avoir reçu un acte médical pour asthme après l'âge de 5 ans. Cette définition supplémentaire nous a permis de réduire le nombre de faux positifs au détriment du nombre de faux négatif. Les résultats de cette sous-analyse ne présentent pas de changement important de la relation avec le NO<sub>2</sub>, mais une diminution de l'effet associé aux PM<sub>2,5</sub> et une augmentation de l'effet dû à l'O<sub>3</sub> ont été observées. Nonobstant la modification de l'ampleur des effets observés, les associations sont demeurées positives et significatives.

De surcroit, la puissance générée par notre taille d'échantillon nous a également permis d'examiner la présence d'hétérogénéité de l'effet entre différents sous-groupes, une information généralement absente de la littérature antérieure (Clark et al. 2010; Gruzieva et al. 2013; McConnell et al. 2006; Gehring et al. 2010; Jerrett et al. 2008). Parmi les études de sous-groupes réalisées, nous avons examiné l'hétérogénéité entre les sexes ainsi qu'entre les régions rurales et urbaines. Il est connu depuis longtemps qu'une disparité importante existe entre les taux d'incidence d'asthme infantile chez les garçons et chez les filles dans les pays industrialisés. Tel que mentionné dans le chapitre 5, cette disparité est également observée

dans notre cohorte. Toutefois, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les risques chez les garçons et chez les filles et ceci indépendamment du type de polluant et du type d'exposition (i.e. à la naissance ou prolongée sur plusieurs années). Nous avons également analysé l'hétérogénéité de l'effet entre l'exposition à l'O<sub>3</sub> et au PM<sub>2,5</sub> dans les milieux urbains et ruraux. Cette analyse n'a pu être faite pour le NO<sub>2</sub> puisque les concentrations de NO<sub>2</sub> n'étaient disponibles que sur l'île de Montréal, une région considérée comme urbaine. De nouveau, aucune hétérogénéité d'effet significative n'a été observée entre ces deux groupes. Néanmoins, pour des raisons décrites en détail dans la section 6.3, la qualité d'assignation de l'exposition aux polluants secondaires varie géographiquement. Il est donc possible que cette absence d'hétérogénéité soit masquée par cette limitation méthodologique.

## **8.2 Exposition résidentielle prolongée aux polluants atmosphériques issus du transport routier et exacerbations sévères chez des enfants atteints d'asthme infantile**

L'exacerbation de l'asthme infantile en lien avec l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques a été grandement examinée dans la littérature scientifique et la majorité s'accorde pour caractériser cette relation de causale (Environmental Protection Agency 2006; Anderson 2005; Health Effect Institute 2010). Cependant, la littérature portant sur l'effet prolongé ou l'exposition durant les premières années de vie aux polluants atmosphériques et l'exacerbation de l'asthme infantile reste marginale (English, 1999; McConnell, 2003; Meng, 2006; Millstein, 2004; Wilhelm, 2008). L'exposition pendant les premières années de vie pourrait occasionner un remodelage des voies respiratoires et rendre

l'enfant exposé à des niveaux de polluants élevés plus vulnérable à l'exacerbation de l'asthme pendant l'enfance. Des études conduites dans le sud de la Californie ont d'ailleurs présenté une association entre le développement de la fonction pulmonaire chez les enfants et l'exposition prolongée aux polluants atmosphérique (Gauderman 2000; Gauderman 2015). De plus, les études ayant évalué l'effet prolongé ou l'exposition durant les premières années de vie se limitent rarement aux enfants déjà identifiés comme asthmatiques, s'appuyant sur l'idée que l'utilisation de services pour asthme est faite en grande majorité par des asthmatiques (Health Effect Institute 2010).

Dans le cadre du chapitre 6, nous avons documenté l'association entre l'exposition prolongée au NO<sub>2</sub>, issu du transport routier, ainsi qu'aux polluants secondaires O<sub>3</sub> et PM<sub>2.5</sub>, et l'exacerbation de l'asthme, dans une cohorte québécoise d'enfants asthmatiques dans le cadre des analyses du chapitre 5. Bien que l'exposition à la naissance au NO<sub>2</sub> et à l'O<sub>3</sub> ne semblait pas être associée à un risque accru d'exacerbation durant l'enfance, une augmentation de l'étendue interquartile de l'exposition aux PM<sub>2.5</sub> à la naissance a été associée à une augmentation de 5.1% du risque d'exacerbation. L'exposition aux concentrations de polluants de l'air variant dans le temps présentait quant à elle une augmentation du risque de 9.5%, 5.2% et 2.5% par accroissement de l'étendue interquartile respective du NO<sub>2</sub>, de l'O<sub>3</sub> et des PM<sub>2.5</sub>. Il semblerait donc que malgré qu'une exposition prolongée sur plusieurs années aux NO<sub>2</sub> ainsi qu'à l'O<sub>3</sub> soit associée au risque d'exacerbation, l'exposition à la naissance ne serait pas à elle seule, associée à une augmentation de ce risque. Néanmoins, l'effet associé à une augmentation de 1 µg/m<sup>3</sup> serait de taille similaire pour les trois polluants. Des associations positives ont été identifiées avec l'exposition au PM<sub>2.5</sub> à la naissance ainsi que l'exposition

prolongée sur plusieurs années. Toutefois, étant donné que, tout au long du suivi, l'exposition aux PM<sub>2,5</sub> correspondait à la moyenne annuelle d'exposition entre 2002 et 2006, il nous est impossible de distinguer l'effet des deux périodes d'exposition.

### **8.3 Principales limites associées aux chapitres 5 et 6**

Les limites associées aux travaux de cette thèse sont déjà abordées dans les deux articles composant les chapitres 5 et 6 de la thèse.

Certaines de ces limites sont issues des sources de données utilisées. En premier lieu, l'utilisation de la base de données administrative populationnelle SISMACQ pour construire notre cohorte minimise substantiellement le risque de biais de sélection, cependant elle réduit de façon importante le nombre de covariables individuelles pouvant être utilisées dans nos analyses. Afin de pallier l'absence d'information individuelle sur le statut socioéconomique des sujets, nous avons utilisé une mesure écologique en quintile de la défaveur sociale et matérielle (indice de Pampalon). L'utilisation d'une variable écologique peut induire un certain niveau de *misclassification* du niveau socioéconomique des sujets et occasionner de la confusion résiduelle dans les estimés. Néanmoins, certaines études tendent à montrer que l'utilisation d'une valeur écologique du statut socioéconomique pourrait, en plus d'estimer de façon acceptable le statut individuel, également contrôler pour certains facteurs associés au quartier (Diez Roux et al. 2001; Domínguez-Berjon et al. 2006) qui n'est normalement pas considéré avec des variables individuelles. Bien que l'utilisation d'un indice de défaveur soit controversée, puisque ces derniers sont rarement validés, l'indice de Pampalon répond

favorablement aux critères de validité du *Public Health Observatory handbook of health inequalities measurement* (Carr-Hill and Chalmers-Dixon 2005, Pampalon et al. 2014). Dans le cadre du Chapitre 5, nous avons également considéré l'utilisation du revenu individuel moyen ainsi que le taux d'emploi pour la population de 15 ans et plus dans chacune des aires de diffusion. L'utilisation de ces covariables au lieu de l'indice de Pampalon, provoque une variation de moins de 2% comparativement au modèle utilisant l'indice de Pampalon. Devant cette situation, nous avons choisi d'utiliser l'indice de défaveur validé plutôt que d'autres variables écologiques. Une autre covariable potentiellement importante, mais absente dans notre base de données, était l'exposition à la fumée secondaire. Dans le cadre d'une analyse de sensibilité, nous avons ajusté indirectement les Hazard Ratios (HRs) de la sous-cohorte montréalaise pour l'exposition à la fumée secondaire. Cette analyse de sensibilité tend à montrer un faible impact associé à l'absence de ce facteur de confusion potentiel dans notre étude.

En second lieu, pour des raisons de faisabilité, l'exposition assignée aux sujets a été modélisée, plutôt que mesurée, rendant la qualité de l'exposition directement relié à la qualité des modèles. La précision des modèles nous a permis d'estimer au centroïde du code postal à six caractères de la résidence des sujets, l'exposition au NO<sub>2</sub> et à l'O<sub>3</sub>. Bien que la superficie des codes postaux soit restreinte dans les régions urbaines, les niveaux d'O<sub>3</sub> estimés au centroïde du code postal dans les régions rurales peuvent couvrir un large territoire et l'exposition peut donc être relativement imprécise. De plus, les niveaux de particules (PM<sub>2.5</sub>) utilisés sont quant à eux estimés pour une résolution de 10 x 10 km. Malgré qu'une estimation plus précise des niveaux de polluants ait été préférable, ce polluant secondaire est reconnu

pour avoir une distribution plus homogène à l'échelle locale que d'autres polluants (Monn 2001).

Une autre limite potentiellement associée aux études réalisées dans cette thèse est qu'il est difficile d'attribuer l'association observée à un polluant en particulier. En effet, ces divers polluants sont bien souvent générés par des sources communes. D'ailleurs, les données d'exposition utilisées dans cette thèse sont corrélées. L'exposition des enfants résidant sur l'île de Montréal entre 1999-2006, des corrélations annuelles négatives allant de faibles à modérées ont été observées entre les  $PM_{2.5}$  et  $O_3$  ainsi que l' $O_3$  et le  $NO_2$  (0.25- 0.61). Cette corrélation négative était attendue pour les  $NO_x$  puisqu'il est reconnu que dans les régions urbaines les hautes concentrations de  $NO_x$  inhibent la production d' $O_3$ . La faible corrélation saisonnière entre les  $PM_{2.5}$  et  $O_3$  s'explique probablement par la variation saisonnière entre ces deux polluants (Jin et al. 2012). Nous avons également trouvé une corrélation positive modérée entre l'exposition aux  $PM_{2.5}$  et  $NO_2$  (approximativement 0.55). Cette corrélation ne reflète pas nécessairement la vraie corrélation entre ces polluants puisque l'échelle à laquelle les  $PM_{2.5}$  sont estimés est beaucoup plus grossière que celle du  $NO_2$ . De plus, d'autres polluants n'ayant pas été utilisés dans les études précédentes, telles que les particules ultrafines, pourraient être responsables d'une partie ou de l'ensemble de l'effet attribué à un de ces polluants. Néanmoins, étant donné que cette thèse vise à évaluer l'impact des polluants issus du trafic routier, nous ne visons pas à discerner le rôle spécifique de chacun des polluants, mais déterminer l'impact de cette source de polluants. À cette fin, nous nous sommes rabattus sur le  $NO_2$ , un indicateur reconnu comme un bon proxy des polluants du trafic routier, que nous avons modélisé à l'aide de modèles axés sur le transport routier (section 4.2). De surcroît, bien

que nous avons évalué la possibilité d'interactions statistiques multiplicatives entre les divers polluants, nous n'avons pas abordé les interactions additives. Nous n'avons également pas évalué la possibilité de potentialisation ou de synergie entre les polluants au niveau physiologique. À ce jour, peu d'éléments sont connus sur les interactions entre les polluants et la santé (US EPA 2010). Toutefois, des études récentes semblent identifier une synergie entre les polluants gazeux et les particules concernant les maladies cardiovasculaires [Huang et al. 2012; Yu et al. 2013]. Cette relation est cependant probablement dépendante de la composition des particules fines. À notre connaissance cet effet n'a pas été identifié pour les maladies respiratoires à ce jour.

En dernier lieu, l'utilisation d'une définition des nouveaux cas d'asthme ainsi que de leur exacerbation uniquement en se basant sur l'utilisation de services médicaux peut engendrer certaines problématiques. Tout d'abord, dans les deux cas, les évènements asthmatiques sont pondérés par l'accessibilité aux services médicaux. Dans la littérature scientifique, l'accès au soin est reconnu pour être associé au statut socioéconomique (Casey, 2001; Goodman, 1997; Zielinski, 2013), cette problématique est atténuée dans les régions comme le Québec où tous les citoyens ont un accès universel aux soins médicaux (Régie de l'assurance du Québec, 2012). De plus, l'utilisation des soins pour définir nos cas, induit des limites conceptuelles à l'interprétation et à l'extrapolation de nos résultats. Tout d'abord, tel que mentionné dans le chapitre 6, l'utilisation des visites à l'urgence et hospitalisations pour définir nos exacerbations nous contraint à extrapoler nos résultats uniquement aux exacerbations modérées et sévères. Afin de pouvoir référer à l'ensemble des exacerbations, nous aurions eu besoin des symptômes journaliers des enfants ou encore, de l'utilisation de médicaments.



## **8.4 Impact sanitaire du transport en 2008 et 2031 pour la grande région de Montréal**

Notamment, le chapitre 7 visait à évaluer l'impact de l'exposition aux émissions de NO<sub>2</sub> issues du transport routier sur l'asthme, dans la grande région de Montréal. En effet, l'évaluation du fardeau sanitaire et environnemental est réalisée lors de la mise en place de la plupart des infrastructures de transport au Québec (Bureau d'audiences publiques sur l'environnement, 2016). Néanmoins, ces études d'impact se concentrent sur une fraction du réseau de transport, ignorant ainsi l'impact global des politiques de transport et d'urbanisme. De plus, ces études peuvent difficilement juger et intégrer les différents gains et fardeaux sur la santé liée aux infrastructures de transport. Contrairement à ce qui est normalement fait au Québec, au chapitre 5, nous avons estimé les impacts sanitaires de l'ensemble du système de transport.

Par ailleurs, dans ce chapitre, nous avons estimé le fardeau conjoint du transport dans la grande région de Montréal en le subdivisant selon trois types d'impact sur la santé : les traumatismes routiers, les gains liés à l'activité physique de transport ainsi que le fardeau lié à l'exposition aux polluants de l'air. Dans le cadre de ce dernier aspect, nous avons utilisé les résultats du chapitre 5 sur le développement de l'asthme. Spécifiquement, tel que présenté à l'annexe 1 de la thèse, le fardeau de l'asthme associé à la pollution de l'air issu du trafic routier était de 1 036 DALYs pour le grand Montréal en 2008. Globalement, nous avons déterminé que le fardeau de l'asthme était de 126 DALYs par 100 000 personnes pour le grand Montréal, pour l'année 2008. Nous avons également observé que le fardeau par personne de

l'asthme n'était pas équitablement distribué sur le territoire. Nous avons donc divisé le grand Montréal en trois régions, soit le centre de Montréal, les banlieues proximales et les banlieues distales. Ces régions possèdent une taille de population similaire en 2008; elles diffèrent grandement quant à leur densité et leur offre de transport. Le fardeau de l'asthme infantile attribuable au transport routier contribue à près du quart (entre 24-30% selon la région) du fardeau associé à la pollution de l'air. Le fardeau de l'asthme n'est cependant pas distribué de façon uniforme sur le territoire du Grand Montréal. Étant donné que les volumes de circulation sont le facteur prépondérant dans l'estimation des concentrations de polluants, il n'est pas étonnant de constater que les quartiers centraux montréalais présentent une plus grande portion du fardeau par personne de l'asthme (Figure A1 de l'annexe de la thèse). Il n'est donc pas surprenant de constater que cette tendance se dessine également pour les traumatismes routiers ainsi que pour le fardeau cardiovasculaire associé à la pollution atmosphérique en 2008. Inversement, les gains associés à l'activité physique de transport étaient plus importants, en 2008, dans la région du centre de Montréal, où l'offre de transport en commun et la densité de population sont plus élevées que dans les banlieues proximales et distales.

Bien que la quantification du fardeau sanitaire global associé au transport ainsi que sa répartition sur le territoire soient utiles pour influencer les politiques publiques, il est aussi pertinent d'examiner les altérations qui pourraient être apportées à ce fardeau sanitaire global dans certaines situations planifiées ou hypothétiques. Quelques études ont porté sur l'évaluation de l'impact d'un transfert abstrait des émissions des véhicules motorisés ou encore d'un transfert de la part modale de l'automobile vers le transport actif (de Hartog et al. 2009; Grabow et al. 2012; Maizlish et al. 2013; Rabl and de Nazelle 2012; Rojas-Rueda et al.

2011; Woodcock et al. 2009; Woodcock et al. 2013). Par contre, bien que ces études permettent de poser les balises associées aux gains de santé en lien avec le transport, elles ont souvent pour défaut de faire fi des particularités locales des habitudes et des infrastructures de transport. Or, ces caractéristiques locales sont précisément ce qui définit l'offre et la demande de transport.

Nous avons ainsi, dans le cadre du chapitre 7, évalué l'impact qu'aurait l'augmentation de la population d'ici 2031, tel que prédit par Institut de la statistique du Québec, dans chacune des trois régions mentionnées précédemment, tout en conservant les infrastructures de transport présentes en 2008. Contrairement aux études antérieures, le choix modal a été conditionné par un modèle prédisant le mode de transport associé à chaque déplacement en fonction de certaines caractéristiques démographiques (âge, sexe et possession d'un véhicule motorisé) ainsi que certaines caractéristiques du déplacement (origine, destination, temps, etc.) au lieu d'être assigné comme dans les études subséquentes.

Cette augmentation soudaine de population, principalement dans les couronnes, sans l'accroissement habituel des infrastructures autoroutières ou de changement des pôles de déplacement (comme les études précédentes), a généré une augmentation du nombre de kilomètres parcourus et du fardeau sanitaire global. Pourtant, nous pouvons observer une réduction du fardeau associé à la pollution de l'air issue du trafic routier. Cette réduction est principalement attribuable aux tendances à la baisse des émissions polluantes par les véhicules motorisés.

Toutefois, dans l'optique où la population s'établit principalement dans les couronnes la congestion et le temps de transit augmente sur plusieurs tronçons. Le transport en commun ainsi que le transport actif deviennent alors une alternative plus favorable à l'usage de l'automobile. Cette faible migration dans le choix modal aura également pour conséquence de diminuer les concentrations de NO<sub>2</sub> associés au transport et d'accroître l'activité physique de transport dans chacune des régions. Ceci réduira le fardeau sanitaire global par personne associé au transport dans le grand Montréal ainsi que dans chacune des sous-régions. Ceci est particulièrement vrai pour le fardeau de l'asthme infantile où une diminution globale du fardeau de l'asthme par personne peut être observée pour l'ensemble du grand Montréal, mais que cette diminution est plus grande dans le centre de Montréal et la première banlieue que pour la banlieue éloignée (figure A2 de l'annexe 1 de la thèse). D'ailleurs, alors que le fardeau absolu de l'asthme infantile décroît pour le centre de Montréal et la première banlieue (respectivement -154 et -125), le fardeau absolu de l'asthme de la banlieue éloignée augmente avec l'augmentation de la population et des déplacements dans cette région.

Contrairement aux études antérieures, qui ont examiné l'impact sanitaire de scénarios imposant une modification des comportements de transport, en particulier l'augmentation intensive du transport actif (de Hartog et al. 2009; Grabow et al. 2012; Maizlish et al. 2013; Rabl and de Nazelle 2012; Rojas-Rueda et al. 2011; Woodcock et al. 2009; Woodcock et al. 2013), l'étude réalisée dans cette thèse a examiné l'impact de la projection de la croissance démographique (en terme du nombre et du lieu) ainsi que les tendances d'émissions des véhicules motorisés, sans forcer une modification des comportements. Les études précédentes ont décelé qu'une grande partie du fardeau sanitaire global associé au transport pouvait être

amélioré par l'augmentation de l'activité physique de transport et que les polluants ne jouaient qu'un rôle marginal dans cette réduction (la majorité étant attribué à la réduction de l'inactivité physique). Il est toutefois à noter qu'aucune de ces études n'a pris en compte l'impact des polluants du trafic routier sur l'asthme (exacerbation ou incidence) ainsi que sur plusieurs autres maladies respiratoires. Tout comme les études antérieures, nous avons trouvé que l'activité physique présentait un potentiel d'amélioration du fardeau sanitaire global du transport importante (le potentiel de bénéfice à la santé comptabilisé de façon absolu). Néanmoins, il semblerait que, si la tendance se maintient, seul le fardeau par personne de la pollution de l'air sera réduit au cours des prochaines années. Le fardeau de la pollution de l'air nous semble donc être proportionnellement plus important. Finalement, à l'exception d'une étude (Garbow et al. 2012), les études antérieures n'évaluent que le fardeau sanitaire global pour l'ensemble du territoire sans considérer les variations spatiales à l'intérieur de ce dernier. D'ailleurs, à l'instar de l'étude réalisée par Garbow et al. 2012, nous avons trouvé que la modification du fardeau sanitaire global sera en fait plus grande dans les banlieues que dans le centre urbain.

## **8.5 Principales limites associées aux chapitres 7**

Plusieurs limites importantes dans cette étude sont associées au fait que l'exposition (VKP, concentration de NO<sub>2</sub>, METS, etc.) est calculée de façon prépondérante sur la base des données de l'enquête OD 2008. Tout d'abord, une limite inhérente est l'utilisation de données auto-rapportées de cette enquête pour évaluer les habitudes de transport. Ceci peut mener à une augmentation de l'erreur entourant nos prédictions de l'exposition ainsi qu'à celle du

fardeau sanitaire global. De plus, l'enquête OD représente les habitudes de transport d'un ménage pour une journée de semaine à l'automne 2008. L'utilisation des données de cette journée pour représenter les habitudes de transport annuelles peut donc être critiquée. Également, les émissions ainsi que la dispersion des polluants émis par le trafic routier sont fortement dépendantes des conditions climatiques. Étant donné qu'il aurait été trop laborieux d'estimer les émissions à chacune des heures, de chacun des jours de l'année, pour l'ensemble du grand Montréal, nous avons estimé les concentrations horaires pour une semaine de janvier, avril, juillet et octobre. Nous avons ainsi eu l'occasion de prendre en considération la variation attribuable à l'heure, au jour ainsi qu'à la saison, mais avons possiblement sous-estimé la variabilité des niveaux d'exposition. Les données ont cependant été corrigées en fonction des données répertoriées aux stations de mesures fixes présentes sur le territoire d'étude.

Une autre limitation est que, tel que présenté par Kunzli et al. 2008, il est difficile d'évaluer adéquatement le fardeau sanitaire attribuable à un facteur donné lorsque l'exacerbation et le développement de cette maladie sont associés à ce facteur. Il s'agit précisément de la situation dans laquelle nous nous trouvons lorsque nous examinons le fardeau de l'asthme infantile attribuable à la pollution de l'air issue du transport routier. Nous avons décidé de nous attarder, au chapitre 7, au fardeau associé à l'incidence de l'asthme plutôt qu'à l'exacerbation. Le fardeau de l'asthme infantile attribuable à la pollution de l'air estimé est donc une sous-estimation du fardeau sanitaire global. De plus, le fardeau attribuable à la pollution de l'air est également sous-estimé puisque nous avons négligé d'estimer le fardeau associé à l'exacerbation des symptômes chez les individus atteints de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou à l'accroissement de la vulnérabilité associée aux infections respiratoires (Kelly

& Fussell 2011). Nous n'avons également pas pris en considération qu'une partie du fardeau des maladies cardiovasculaires attribuable à la proximité du trafic routier pourrait en fait provenir du bruit du transport. Néanmoins, il semblerait que dans plusieurs études prenant en considération le risque du bruit et de la pollution de l'air, ces deux types d'expositions présentent un effet indépendant l'un de l'autre (Tétreault et al. 2013). Bref, le fardeau sanitaire global présenté dans le chapitre 7 n'est donc pas un portrait complet du fardeau sanitaire global associé au transport, toutefois ce fardeau sanitaire global représente une estimation conservatrice du fardeau potentiel.

Nous avons également fait le choix d'utiliser un scénario considérant les tendances d'améliorations des technologies des véhicules à essences sans toutefois prédire une migration accélérée vers les véhicules électriques. Nous n'avons également pas considéré une intégration accélérée des nouvelles technologies anticollisions. Il est évident qu'une intégration massive au parc automobile montréalais de ces deux types de technologie réduirait drastiquement le fardeau de la pollution et des traumatismes associés au transport routier. Il est toutefois à noter que malgré la campagne gouvernementale pour accélérer l'électrification des véhicules privés au Québec, on ne comptait que 9 763 véhicules électriques ou hybrides rechargeables au Québec en avril 2016 (SAAQ 2016). La tendance actuelle n'est donc pas à une électrification importante du parc automobile privé. Néanmoins, un scénario visant l'intégration de ces technologies devrait être envisagé dans des recherches futures.

## **8.6 Contributions originales de la thèse**

Les travaux de cette thèse auront contribué au développement de méthodologies ainsi que des connaissances générales en santé publique. Les travaux présentés dans le chapitre 5 ont contribué à la littérature scientifique existante sur l'association entre les nouveaux cas d'asthme et l'exposition prolongée ainsi qu'à la naissance aux polluants primaires et secondaires issus du trafic routier. Malgré l'absence d'information sur certaines covariables au niveau individuel, nos travaux contribuent à combler plusieurs lacunes précédemment identifiées dans la littérature scientifique. Parmi celles-ci, nous avons pu évaluer et comparer l'association de l'exposition à la naissance à celle de l'exposition annuelle variant dans le temps. Nous avons également, grâce à notre puissance statistique, ainsi que l'étendue du territoire couvert, eu l'occasion d'examiner l'hétérogénéité d'effet entre divers sous-groupes.

Les associations entre l'exposition à la naissance et l'exacerbation de l'asthme présentées dans le chapitre 6 constituent une contribution originale puisque nous sommes, à notre connaissance, les premiers à présenter ces associations. De plus, peu d'études se sont attardées à examiner les associations entre une exposition prolongée aux polluants de l'air et l'exacerbation de l'asthme. Parmi ces dernières, nous sommes les seuls à avoir étudié l'exacerbation dans une cohorte d'enfants déjà diagnostiqués comme asthmatiques.

Tel que mentionné au chapitre 3, la prévalence de l'asthme a considérablement augmenté durant les dernières décennies, la plaçant à présent comme la maladie respiratoire chronique la plus importante chez les enfants québécois. Par ailleurs, l'augmentation des hospitalisations et de l'usage de médicament dans cette population font du développement et de l'exacerbation de



l'asthme, une préoccupation importante de santé publique au Québec. Les fonctions de risque développées pourront donc être utilisées afin de quantifier la part attribuable aux polluants atmosphériques du fardeau de l'asthme infantile. Par la suite, les réductions de polluants associés à divers scénarios pourront être évaluées, tel que nous l'avons fait pour le NO<sub>2</sub> issu du transport au chapitre 7.

Enfin, le chapitre 7 permet de présenter un portrait du fardeau sanitaire global associé au transport pour la grande région de Montréal, ce qui est inédit. De plus, ce fardeau sanitaire global est présenté en fonction de trois grandes régions du grand Montréal, présentant chacune des caractéristiques démographiques et de transports spécifiques. Subséquemment, nous avons également estimé la variation du fardeau sanitaire global par habitant entre 2008 et 2031. L'utilisation d'un modèle de choix modal, ainsi que l'assignation des flux de trafic sur le réseau, permet de distinguer favorablement cette étude des études antérieures. En effet, le modèle de choix modal permet de considérer, en se basant sur les caractéristiques sociales et environnementales, une évolution plausible des choix modaux au lieu d'imposer ce changement tel que dans les études antérieures (de Hartog et al. 2009; Grabow et al. 2012; Maizlish et al. 2013; Rabl and de Nazelle 2012; Rojas-Rueda et al. 2011; Woodcock et al. 2009; Woodcock et al. 2013). De surcroît, les modèles d'assignation des flux de trafic nous donnent l'occasion d'évaluer sur chaque tronçon du réseau routier l'évolution du volume de véhicules motorisés permettant une évaluation à relativement petite échelle du fardeau sanitaire global et ainsi de pouvoir examiner une certaine variabilité régionale.

Les travaux du chapitre 7 auront donc une importance primordiale dans le but de sensibiliser les décideurs aux impacts du transport et de tenter d'influencer les politiques publiques de transport et d'aménagement urbain dans le grand Montréal. Également, la méthodologie mise en place pourra permettre de calculer l'impact sanitaire de l'implantation de diverses infrastructures de transport. Cette méthode pourrait donc éventuellement être transformée en un outil pour la planification urbaine.

## 8.7 Conclusion

L'asthme est la maladie respiratoire la plus fréquente chez les enfants québécois, en plus d'être responsable d'une proportion grandissante des hospitalisations et des médicaments consommés dans cette population. Au terme de cette étude, nous avons pu mettre en relation l'exposition à certains polluants primaires et secondaires du trafic routier avec l'exacerbation ainsi que le développement de nouveaux cas d'asthme. Nous avons également quantifié le fardeau sanitaire global et de l'asthme infantile plus spécifiquement associé au transport.

Bien que nos travaux aient contribué de façon appréciable à la quantification du fardeau de l'asthme attribuable au transport routier, de nouveaux travaux devraient être entrepris afin d'étayer les travaux déjà réalisés. Tout d'abord, des études devraient être réalisées afin de mieux cibler les sous-groupes d'enfants à risque de développer ou d'être exacerbés suite à une exposition prolongée aux polluants atmosphériques. De plus, des études de cohortes devraient être entreprises afin de pouvoir distinguer l'effet d'une exposition prolongée aux polluants du trafic routier, des effets aigus de ces polluants. Ce type d'étude nécessiterait simultanément l'exposition journalière et l'exposition cumulée à vie. Finalement, il serait pertinent d'évaluer l'impact sur la santé que pourraient avoir divers scénarios d'investissements de transport planifiés ou d'amélioration technologique afin de mieux pouvoir orienter les politiques publiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- Adam-Poupart, A., A. Brand, M. Fournier, M. Jerrett, and A. Smargiassi. 2014. "Spatiotemporal modeling of ozone levels in Quebec (Canada): a comparison of kriging, land-use regression (LUR), and combined Bayesian maximum entropy-LUR approaches." *Environ Health Perspect* 122 (9):970-6. doi: 10.1289/ehp.1306566.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., Tudor-Locke C, et al. 2011 "Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values". *Med Sci Sports Exerc* 43(8): 1575-1581.
- AMT (Agence métropolitaine de transport). 2010. "Enquête origine-destination 2008: La mobilité des personnes dans la région de Montréal". Montreal.
- Anderson, H. R., R. W. Atkinson, J. L. Peacock, M. J. Sweeting, and L. Marston. 2005. "Ambient particulate matter and health effects: publication bias in studies of short-term associations." *Epidemiology* 16 (2):155-63.
- Asher, M. Innes, Stephen Montefort, Bengt Björkstén, Christopher K. W. Lai, David P. Strachan, Stephan K. Weiland, and Hywel Williams. 2006. "Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys." *The Lancet* 368 (9537):733-743. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0).
- Atkinson, R. W., H. R. Anderson, D. P. Strachan, J. M. Bland, S. A. Bremner, and A. Ponce de Leon. 1999. "Short-term associations between outdoor air pollution and visits to

- accident and emergency departments in London for respiratory complaints." *Eur Respir J* 13 (2):257-65.
- Bixi Montreal. 2015. "Ride with bixi". Available: <https://montreal.bixi.com/ride-with-bixi/functioning> [accessed 07-03 2015].
- Blais, C., S. Jean, C. Sirois, L. Rochette, C. Plante, I. Larocque, M. Doucet, G. Ruel, M. Simard, P. Gamache, D. Hamel, D. St-Laurent, and V. Emond. 2014. "Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS), an innovative approach." *Chronic Dis Inj Can* 34 (4):226-35.
- Boys, B. L., R. V. Martin, A. van Donkelaar, R. J. MacDonell, N. C. Hsu, M. J. Cooper, R. M. Yantosca, Z. Lu, D. G. Streets, Q. Zhang, and S. W. Wang. 2014. "Fifteen-Year Global Time Series of Satellite-Derived Fine Particulate Matter." *Environmental Science & Technology* 48 (19):11109-11118. doi: 10.1021/es502113p.
- Brauer, M., G. Hoek, H. A. Smit, J. C. de Jongste, J. Gerritsen, D. S. Postma, M. Kerkhof, and B. Brunekreef. 2007. "Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort." *Eur Respir J* 29 (5):879-88. doi: 09031936.00083406 [pii] 10.1183/09031936.00083406.
- Carrier M, Apparicio P, Seguin A-M, Crouse D. 2014. The application of three methods to measure the statistical association between different social groups and the concentration of air pollutants in montreal: A case of environmental equity.
- Carr-Hill, R., Chalmers-Dixon, P. (2005). "Public Health Observatory Handbook of Health Inequalities Measurement". Oxford, UK: South East England Public Health Observatory.

- Casey, M. M., K. Thiede Call, and J. M. Klingner. 2001. "Are rural residents less likely to obtain recommended preventive healthcare services?" *Am J Prev Med* 21 (3):182-8. doi: S0749-3797(01)00349-X [pii].
- Celis-Morales CA, Perez-Bravo F, Ibanez L, Salas C, Bailey ME, Gill JM. 2012. "Objective vs. self-reported physical activity and sedentary time: effects of measurement method on relationships with risk biomarkers". *PLoS One* 7(5): e36345.
- Chen, Hong, Mark S. Goldberg, Dan L. Crouse, Richard T. Burnett, Michael Jerrett, Paul J. Villeneuve, Amanda J. Wheeler, France Labreche, and Nancy A. Ross. 2010. "Back-extrapolation of estimates of exposure from current land-use regression models." *Atmospheric Environment* 44 (35):4346-4354. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.07.061>.
- Chen H, Goldberg MS, Burnett RT, Jerrett M, Wheeler AJ, Villeneuve PJ. 2013 "Long-term exposure to traffic-related air pollution and cardiovascular mortality". *Epidemiology* 24(1): 35-43.
- Chilmonczyk, Barbara A., Luis M. Salmun, Keith N. Megathlin, Louis M. Neveux, Glenn E. Palomaki, George J. Knight, Andrea J. Pulkkinen, and James E. Haddow. 1993. "Association between Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Exacerbations of Asthma in Children." *New England Journal of Medicine* 328 (23):1665-1669. doi: doi:10.1056/NEJM199306103282303.
- Cirano. 2014. "Produit intérieur brut aux prix de base", 2012. Available: [http://qe.cirano.qc.ca/tab/theme/regions/montreal\\_et\\_ses\\_regions\\_adjacentes/region\\_metroropolitaine\\_de\\_montreal/produit\\_inter](http://qe.cirano.qc.ca/tab/theme/regions/montreal_et_ses_regions_adjacentes/region_metroropolitaine_de_montreal/produit_inter) [accessed 06-25 2014].

- Crouse, Dan L., Mark S. Goldberg, and Nancy A. Ross. 2009. "A prediction-based approach to modelling temporal and spatial variability of traffic-related air pollution in Montreal, Canada." *Atmospheric Environment* 43 (32):5075-5084. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2009.06.040>.
- Direction de santé publique de Montréal. 2012. "TOPO: Faire point sur l'état de santé des Montréalais" [accessed 02-18 2015].
- Deger, L., C. Plante, S. Goudreau, A. Smargiassi, S. Perron, R. L. Thivierge, and L. Jacques. 2010. "Home environmental factors associated with poor asthma control in Montreal children: a population-based study." *J Asthma* 47 (5):513-20. doi: 10.3109/02770901003615778.
- English, P., R. Neutra, R. Scalf, M. Sullivan, L. Waller, and L. Zhu. 1999. "Examining associations between childhood asthma and traffic flow using a geographic information system." *Environmental Health Perspectives* 107 (9):761-767.
- Escamilla-Nunez, M. C., A. Barraza-Villarreal, L. Hernandez-Cadena, H. Moreno-Macias, M. Ramirez-Aguilar, J. J. Sienra-Monge, M. Cortez-Lugo, J. L. Texcalac, B. del Rio-Navarro, and I. Romieu. 2008. *Traffic-related air pollution and respiratory symptoms among asthmatic children, resident in Mexico City: the EVA cohort study*: Respiratory research. 9 (pp 74), 2008. Date of Publication: 2008.
- Esposito, S., R. Tenconi, M. Lelii, V. Preti, E. Nazzari, S. Consolo, and M. F. Patria. 2014. "Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children." *BMC Pulm Med* 14:31. doi: 10.1186/1471-2466-14-31.

- Evans, D., M. J. Levison, C. H. Feldman, N. M. Clark, Y. Wasilewski, B. Levin, and R. B. Mellins. 1987. "The Impact of Passive Smoking on Emergency Room Visits of Urban Children with Asthma." *American Review of Respiratory Disease* 135 (3):567-572.
- Fuhlbrigge, A., D. Peden, A. J. Apter, H. A. Boushey, C. A. Camargo, Jr., J. Gern, P. W. Heymann, F. D. Martinez, D. Mauger, W. G. Teague, and C. Blaisdell. 2012. "Asthma outcomes: exacerbations." *J Allergy Clin Immunol* 129 (3 Suppl):S34-48. doi: S0091-6749(11)02952-6 [pii] 10.1016/j.jaci.2011.12.983.
- Gdalevich, Michael, Daniel Mimouni, and Marc Mimouni. 2001. "Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies." *The Journal of Pediatrics* 139 (2):261-266. doi: 10.1067/mpd.2001.117006.
- Garner, R., and D. Kohen. 2008a. Changes in the prevalence of asthma among Canadian children. In *Health Reports*, edited by Statistics Canada. Ottawa.
- Garner, R., and D. Kohen. 2008b. "Changes in the prevalence of asthma among Canadian children." *Health Rep* 19 (2):45-50.
- Garner, Rochelle, and Dafna Kohen. 2008c. Changements dans la prévalence de l'asthme chez les enfants au Canada. Ottawa: Statistique Canada.
- Gauderman, W. J., E. Avol, F. Lurmann, N. Kuenzli, F. Gilliland, J. Peters, and R. McConnell. 2005. "Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide." *Epidemiology* 16 (6):737-43. doi: 00001648-200511000-00005 [pii].
- Gauderman, W. J., R. Urman, E. Avol, K. Berhane, R. McConnell, E. Rappaport, R. Chang, F. Lurmann, and F. Gilliland. 2015. "Association of improved air quality with lung



development in children." *N Engl J Med* 372 (10):905-13. doi: 10.1056/NEJMoa1414123.

Gent, J. F., P. Koutrakis, K. Belanger, E. Triche, T. R. Holford, M. B. Bracken, and B. P. Leaderer. 2009. *Symptoms and medication use in children with asthma and traffic-related sources of fine particle pollution*: Environmental Health Perspectives. 117 (7) (pp 1168-1174), 2009. Date of Publication: 2009.

Halonen, J. I., T. Lanki, T. Yli-Tuomi, M. Kulmala, P. Tiittanen, and J. Pekkanen. 2008. "Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits." *Thorax* 63 (7):635-41. doi: thx.2007.091371 [pii] 10.1136/thx.2007.091371.

Harrell, Frank E. . 2001. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. Edited by Springer Science & Business Media.

Health Canada. 2013. "Air Pollution and Health." Government of Canada Accessed 02-13. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/air/out-ext/health-sante/index-eng.php>.

Health Effects Institute. 2010. Traffic-Related Air Pollution: A Critical Review of the Literature on Emissions, Exposure, and Health Effects. In *A Special Report of the HEI Panel on the Health Effects of Traffic-Related Air Pollution*. Boston.

Huang, Yuh-Chin T., Ana G. Rappold, Donald W. Graff, Andrew J. Ghio, and Robert B. Devlin. 2012. "Synergistic effects of exposure to concentrated ambient fine pollution particles and nitrogen dioxide in humans." *Inhalation Toxicology* 24 (12):790-797. doi: 10.3109/08958378.2012.718809.

Institut National de la santé et de la recherche médicale. 2012. "Asthme." Accessed 02-07. <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/asthme>.

- Jacques, Louis, Céline Plante, Sophie Goudreau, Leylâ Deger, Michel Fournier, Audrey Smargiassi, Stéphane Perron, and Robert Thivierge. 2011. Étude sur la santé respiratoire des enfants montréalais de 6 mois à 12 ans. Montreal: Agence de santé et des services sociaux de Montreal.
- Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. 2007. "Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review". *Diabetes Care* 30(3): 744-752.
- Jin, L.; Brown, N. J.; Bastien, L. 2012. "Temporal Correlations between Summer time Ozone and Fine Particulate Matter in California's Central Valley: a Modeling Study" American Geophysical Union
- Klassen, Curtis. 2007. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Edited by Kindle. Seventh ed. Kansas.
- Lane, Stephen, Jesus Molina, and Tadeusz Plusa. 2006. "An international observational prospective study to determine the Cost Of Asthma eXacerbations (COAX)." *Respiratory Medicine* 100 (3):434-450. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.06.012>.
- Litonjua, Augusto A., Sheryl L. Rifas-Shiman, Ngoc P. Ly, Kelan G. Tantisira, Janet W. Rich-Edwards, Carlos A. Camargo, Scott T. Weiss, Matthew W. Gillman, and Diane R. Gold. 2006. "Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age." *The American journal of clinical nutrition* 84 (4):903-911.
- Lipstein, E. A., J. M. Perrin, and K. A. Kuhlthau. 2009. "School absenteeism, health status, and health care utilization among children with asthma: associations with parental chronic disease." *Pediatrics* 123 (1):e60-6. doi: 123/1/e60 [pii]10.1542/peds.2008-1890.

- Martindale, Sheelagh, Geraldine McNeill, Graham Devereux, Doris Campbell, George Russell, and Anthony Seaton. 2005. "Antioxidant Intake in Pregnancy in Relation to Wheeze and Eczema in the First Two Years of Life." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 171 (2):121-128. doi: 10.1164/rccm.200402-220OC.
- Masoli, M., D. Fabian, S. Holt, and R. Beasley. 2004. Global Burden of Asthma. United Kingdom: Global Initiative for Asthma,.
- McCarville, Megan, Min-Woong Sohn, Elissa Oh, Kevin Weiss, and Ruchi Gupta. 2013. "Environmental tobacco smoke and asthma exacerbations and severity: the difference between measured and reported exposure." *Archives of Disease in Childhood* 98 (7):510-514. doi: 10.1136/archdischild-2012-303109.
- McConnell, R., T. Islam, K. Shankardass, M. Jerrett, F. Lurmann, F. Gilliland, J. Gauderman, E. Avol, N. Kunzli, L. Yao, J. Peters, and K. Berhane. 2010. "Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school." *Environ Health Perspect* 118 (7):1021-6. doi: 10.1289/ehp.0901232.
- Meng, Y. Y., R. P. Rull, M. Wilhelm, B. Ritz, P. English, H. Yu, S. Nathan, M. Kuruvilla, and E. R. Brown. 2006. "Living near heavy traffic increases asthma severity." *Policy Brief UCLA Cent Health Policy Res*:1-5.
- Millstein, J., F. Gilliland, K. Berhane, W. J. Gauderman, R. McConnell, E. Avol, E. B. Rappaport, and J. M. Peters. 2004. "Effects of ambient air pollutants on asthma medication use and wheezing among fourth-grade school children from 12 Southern California communities enrolled in The Children's Health Study." *Arch Environ Health* 59 (10):505-14. doi: 10.1080/00039890409605166.

- Morgenstern, V., A. Zutavern, J. Cyrus, I. Brockow, U. Gehring, S. Koletzko, C. P. Bauer, D. Reinhardt, H. E. Wichmann, and J. Heinrich. 2007. "Respiratory health and individual estimated exposure to traffic-related air pollutants in a cohort of young children." *Occup Environ Med* 64 (1):8-16. doi: oem.2006.028241 [pii] 10.1136/oem.2006.028241.
- Nicolai, T., L. Pereszlenyiova-Bliznakova, S. Illi, D. Reinhardt, and E. von Mutius. 2003. "Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls." *Pediatr Allergy Immunol* 14 (4):280-3. doi: 047 [pii].
- O'Connor, G. T., L. Neas, B. Vaughn, M. Kattan, H. Mitchell, E. F. Crain, R. Evans, 3rd, R. Gruchalla, W. Morgan, J. Stout, G. K. Adams, and M. Lippmann. 2008. "Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities." *J Allergy Clin Immunol* 121 (5):1133-1139 e1. doi: S0091-6749(08)00407-7 [pii] 10.1016/j.jaci.2008.02.020.
- OECD. 2014. *The Cost of Air Pollution: Health Impacts of Road Transport*. edited by OECD Publishing. Paris.
- Ofstedal, B., W. Nystad, B. Brunekreef, and P. Nafstad. 2009. "Long-term traffic-related exposures and asthma onset in schoolchildren in oslo, norway." *Environ Health Perspect* 117 (5):839-44. doi: 10.1289/ehp.11491.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). 2011. "Asthme." Organisation mondiale de la santé (OMS), Accessed 04-04. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/index.html>.

- Ortiz-Alvarez, O., and A. Mikrogianakis. 2012. "Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation." *Paediatr Child Health* 17 (5):251-62.
- Pampalon, R., Hamel, P. Gamache, and G. Raymond. 2009. "A deprivation index for health planning in Canada." *Chronic Dis Can* 29 (4):178-91.
- Pampalon, R., D. Hamel, P. Gamache, A. Simpson, and M. D. Philibert. 2014. "Validation of a deprivation index for public health: a complex exercise illustrated by the Quebec index." *Chronic Dis Inj Can* 34 (1):12-22.
- Paradis, Julie. 2011. Inventaire des émissions des principaux contaminants atmosphériques au Québec en 2008 et évolution depuis 1990. edited by de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques Ministère du Développement durable: Gouvernement du Québec.
- Peel, J. L., P. E. Tolbert, M. Klein, K. B. Metzger, W. D. Flanders, K. Todd, J. A. Mulholland, P. B. Ryan, and H. Frumkin. 2005. "Ambient air pollution and respiratory emergency department visits." *Epidemiology* 16 (2):164-74. doi: 00001648-200503000-00004 [pii].
- Pelletier, Gilles, and Nadia Kammoun. 2010. La population du Québec par territoire des centres locaux de services communautaires, par territoire des réseaux locaux de services et par région sociosanitaire edited by La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Quebec.
- Public Health Agency of Canada. 2007. Life and Breath: Respiratory Disease in Canada. Ottawa: Public Health Agency of Canada,.

- R Core Team. 2013. "R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing." Accessed 14 December. <http://www.R-project.org>.
- Rothman, K. J.; Greenland, S.; Lash, T. L., *Modern Epidemiology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: 2008.
- Salvi, S., A. Blomberg, B. Rudell, F. Kelly, T. Sandstrom, S. T. Holgate, and A. Frew. 1999. "Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers." *Am J Respir Crit Care Med* 159 (3):702-9.
- Samoli, E., P. T. Nastos, A. G. Paliatsos, K. Katsouyanni, and K. N. Priftis. 2011. "Acute effects of air pollution on pediatric asthma exacerbation: evidence of association and effect modification." *Environ Res* 111 (3):418-24. doi: 10.1016/j.envres.2011.01.014.
- Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. 2011 "Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis". *Circulation* 124(7): 789-795.
- Scire, J. S., F. R. Robe, M. E. Fernau, and R. J. Yamartino. "A user's guide for the CALMET Meteorological Model. *Earth Tech*, USA, Vol. 37, 2000.
- Scire, J. S., D. G. Strimaitis, and R. J. Yamartino. "A user's guide for the CALPUFF dispersion model". *Earth Tech, Inc*, Vol. 521, 2000, pp. 1-521.
- Sider T., A. Alam, M. Zukari, H. Dugum, N. Goldstein, N. Eluru and M. Hatzopoulou. 2013. "Land-use and socio-economics as determinants of traffic emissions and individual exposure to air pollution," *Journal of Transport Geography*, 33, Pages 230-239

- Sider, T., A. Alam, W. Farrell, M. Hatzopoulou, N. Eluru. 2014. "Evaluating vehicular emissions with an integrated mesoscopic and microscopic traffic simulation". *Canadian Journal of Civil Engineering*, 41 (10): 856-868
- Sider T., G. Goulet-Langlois, N. Eluru and M. Hatzopoulou .2015., "Quantifying the Effects of Input Aggregation and Model Randomness on Regional Transportation Emission Inventories", *forthcoming Transportation*
- Spira-Cohen, A., L. C. Chen, M. Kendall, R. Lall, and G. D. Thurston. 2011. *Personal exposures to traffic-related air pollution and acute respiratory health among bronx schoolchildren with asthma: Environmental Health Perspectives*. 119 (4) (pp 559-565).  
Date of Publication: April 2011.
- Statistics Canada. 2006. "Statistics Canada postal code conversion file September 2006 postal codes." Accessed 14 December. <http://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2011/geo/ref/2006/92-153-072305/2009002/qual-eng.htm>.
- Steenland, K., and S. Greenland. 2004. "Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer." *Am J Epidemiol* 160 (4):384-92. doi: 10.1093/aje/kwh211160/4/384 [pii].
- Subbarao, P., P. J. Mandhane, and M. R. Sears. 2009. "Asthma: epidemiology, etiology and risk factors." *CMAJ* 181 (9):E181-90. doi: 10.1503/cmaj.080612.
- Sunyer, J., C. Spix, P. Quenel, A. Ponce-de-Leon, A. Ponka, T. Barumandzadeh, G. Touloumi, L. Bacharova, B. Wojtyniak, J. Vonk, L. Bisanti, J. Schwartz, and K. Katsouyanni. 1997. "Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project." *Thorax* 52 (9):760-5.

- Tetreault, L. F., M. Doucet, P. Gamache, M. Fournier, A. Brand, T. Kosatsky, and A. Smargiassi. 2016. "Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Quebec." *Environ Health Perspect*. doi: 10.1289/ehp.1509838.
- Tinuoye, O., J. P. Pell, and D. F. Mackay. 2013. "Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and physician-diagnosed childhood asthma." *Nicotine Tob Res* 15 (9):1475-83. doi: 10.1093/ntr/ntt033.
- Transport Canada "Canadian Motor Vehicle Traffic Collision Statistics: 2010"; T45-3/2010E-PDF; Transport Canada, : 2012; p 6.
- Transport Quebec. 2000. "Greater Montréal Area Transportation Management Plan." Quebec
- van Donkelaar, A., R. V. Martin, M. Brauer, R. Kahn, R. Levy, C. Verduzco, and P. J. Villeneuve. 2010. "Global estimates of ambient fine particulate matter concentrations from satellite-based aerosol optical depth: development and application." *Environ Health Perspect* 118 (6):847-55. doi: 10.1289/ehp.0901623.
- Van Roosbroeck, S., R. Li, G. Hoek, E. Lebret, B. Brunekreef, and D. Spiegelman. 2008. "Traffic-related outdoor air pollution and respiratory symptoms in children: the impact of adjustment for exposure measurement error." *Epidemiology* 19 (3):409-16. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181673bab.
- Ville de Montréal. 2014. "Chauffage au bois." Ville de Montreal, Accessed 02-13.
- Villeneuve, P. J., M. S. Goldberg, R. T. Burnett, A. van Donkelaar, H. Chen, and R. V. Martin. 2011. "Associations between cigarette smoking, obesity, sociodemographic characteristics and remote-sensing-derived estimates of ambient PM<sub>2.5</sub>: results from a



- Canadian population-based survey." *Occup Environ Med* 68 (12):920-7. doi: oem.2010.062521 [pii]10.1136/oem.2010.062521.
- Wark, P. A., and P. G. Gibson. 2006. "Asthma exacerbations . 3: Pathogenesis." *Thorax* 61 (10):909-15. doi: 61/10/909 [pii] 10.1136/thx.2005.045187.
- Wilhelm, M., Y. Y. Meng, R. P. Rull, P. English, J. Balmes, and B. Ritz. 2008. "Environmental public health tracking of childhood asthma using California health interview survey, traffic, and outdoor air pollution data." *Environ Health Perspect* 116 (9):1254-60. doi: 10.1289/ehp.10945.
- Woodcock J, Givoni M, Morgan AS. 2013. Health impact modelling of active travel visions for england and wales using an integrated transport and health impact modelling tool (ithim). *PLoS One* 8:e51462.
- Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. 2009. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 100(4): 611-616.
- World Health Organisation. 2014. Genetics and Asthma. In *Human genomics in global health*: World Health Organisation,.
- Wu Y, Zhang D, Kang S. 2013 hysical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 137(3): 869-882.
- Yu, Ignatius Tak-sun, Hong Qiu, Xiaorong Wang, Linwei Tian, and Lap Ah Tse. 2013. "Synergy between particles and nitrogen dioxide on emergency hospital admissions for cardiac diseases in Hong Kong." *International Journal of Cardiology* 168 (3):2831-2836. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.082.

# ANNEXE

**Tableau A1 : Études sur l'incidence de l'asthme chez les enfants et la pollution de l'air**

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Brauer et al. (2002)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 4 146</li> <li>• 0-2 ans</li> <li>• Cohorte de naissance</li> <li>• Pays-Bas</li> </ul>	<p>Concentration annuelle de polluants au domicile des sujets (LUR)</p> <p>Concentration moyenne (min-max) et IQ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PM<sub>2,5</sub> : 16.9 (13.5-25.2) µg/m<sup>3</sup></li> <li>○ NO<sub>2</sub> : 25.6 (12.6-58.4) µg/m<sup>3</sup></li> <li>○ Suie : 1.72 (0.77-3.68) 10<sup>-5</sup>/m</li> </ul> <p>IQ : 3.2 µg/m<sup>3</sup></p> <p>IQ : 10.3 µg/m<sup>3</sup></p> <p>IQ : 0.54 X 10<sup>-5</sup>/m</p>	Questionnaire durant la grossesse, 3 mois, 12 mois et 24 mois demandant de rapporter les diagnostics d'asthme	<p>OR : Rapport de cote brut de diagnostic de l'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants de 0-24 mois</p> <p>OR<sub>A</sub> : Rapport de cote diagnostic de l'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants et ajusté pour l'âge des mères et principaux facteurs de confusions de 0-24 mois</p> <p>NO<sub>2</sub></p> <p>OR : 1.11 IC 95% (0.91–1.36)</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.18 IC 95% (0.93–1.51)</p> <p>PM<sub>2,5</sub></p> <p>OR : 1.08 IC 95% (0.84–1.37)</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.12 IC 95% (0.84–1.50)</p> <p>Suie</p> <p>OR : 1.07 IC 95% (0.87–1.31)</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.12 IC 95% (0.88–1.43)</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
				<p>OR<sub>A</sub> : le rapport de cote diagnostic de l'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants et ajusté pour l'âge de la mère et principaux facteurs de confusion pour la période de 0-12 mois:</p> <p>NO<sub>2</sub> OR<sub>A</sub> : 1.23 CI 95% (0.99–1.47)<sup>†</sup></p> <p>PM<sub>2.5</sub> OR<sub>A</sub> : 1.38 CI 95% (1.02–1.52)<sup>†</sup></p> <p>Suie OR<sub>A</sub> : 1.24 CI 95% (1.01–1.49)</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Brauer et al. (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 4 146</li> <li>• 0-4 ans</li> <li>• Cohorte de naissance</li> <li>• Pays-Bas</li> </ul>	<p>Concentration annuelle de polluants au domicile des sujets (LUR)</p> <p>Concentration moyenne (min-max) et IQ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PM<sub>2,5</sub> : 16.9 (13.5-25.2) µg/m<sup>3</sup>, IQ : 3.2 µg/m<sup>3</sup></li> <li>○ NO<sub>2</sub> : 25.2 (12.6-58.4) µg/m<sup>3</sup> IQ : 10.3 µg/m<sup>3</sup></li> <li>○ Suie : 1.71 (0.77-3.68) 10<sup>-5</sup>/m IQ : 0.58 X 10<sup>-5</sup>/m</li> </ul>	Questionnaire durant la grossesse, 3 mois, 12 mois, 24 mois, 36 mois et 48 mois demandant de rapporter les diagnostics d'asthme	<p>OR : Rapport de cote brut de diagnostic de l'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants</p> <p>OR<sub>A</sub> : Rapport de cote diagnostic de l'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants ajustés pour l'âge de la mère et principaux facteurs de confusion à 4 ans</p> <p>OR<sub>AE</sub> : Rapport de cote diagnostic de l'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants ajustés pour l'âge de la mère et principaux facteurs de confusion à leur entrée dans la cohorte.</p> <p>NO<sub>2</sub></p> <p>OR : 1.20 CI95% ((0.96–1.51)</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.12 CI95% (0.84–1.49)</p> <p>OR<sub>AE</sub> : 1.29 CI 95% (0.99–1.69)</p> <p>PM<sub>2,5</sub></p> <p>OR : 1.21 CI95% (0.92–1.60)</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.15 CI95% (0.82–1.62)</p> <p>OR<sub>AE</sub> : 1.32 CI95% (0.96–1.83)</p> <p>Suie</p> <p>OR : 1.23 CI95% (0.97–1.56)</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.15 CI95% (0.85–1.55)</p> <p>OR<sub>AE</sub> : 1.30 CI95%(0.98–1.71)</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Shankardass et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 2487</li> <li>• 5-9 ans</li> <li>• Cohorte prospective</li> <li>• États-Unis</li> </ul>	<p>Concentration annuelle de NO<sub>x</sub> au domicile des sujets (modèle de dispersion (Caline4))</p> <p>Concentration moyenne (min-max) et IQ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NO<sub>x</sub> :NA</li> <li>IQ :21 ppb</li> </ul>	Questionnaire annuel demandant de rapporter les diagnostics d'asthme d'un médecin et autres covariables	<p>HR<sub>A</sub> : <i>Hazard ratio</i> de l'incidence de l'asthme en fonction d'une variation interquartile de NO<sub>x</sub> et ajusté pour les facteurs de confusion principaux</p> <p>Tous les sujets :</p> <p>HR<sub>A</sub>: 1.31 IC 95% (1.07–1.61)</p> <p>Haut niveau de stress parental:</p> <p>HR<sub>A</sub>: 1.51 IC 95% (1.16–1.96)</p> <p>Faible niveau de stress parental:</p> <p>HR<sub>A</sub> : 1.05 IC 95% (0.74–1.49)</p> <p>Interaction entre le niveau de stress parental et le niveau de polluant atmosphérique*</p>
Oftedal et al. (2009) (	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 2871</li> <li>• 9-10 ans</li> <li>• Cohorte prospective</li> <li>• Norvège</li> </ul>	<p>Concentration annuelle de polluants au domicile des sujets (modèle EPISODE)</p> <p>Concentration moyenne (min-max) et IQ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NO<sub>2</sub> : 13.9 (1.4-65.1) µg/m<sup>3</sup></li> <li>IQ : 19.6-27.3 µg/m<sup>3</sup></li> </ul>	Questionnaire demandant de rapporter les diagnostics d'asthme d'un médecin	<p>RR<sub>A</sub> : le risque relatif de nouveaux cas d'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants pour l'ensemble des 10 années et ajusté pour les facteurs de confusion principaux :</p> <p>NO<sub>2</sub> :</p> <p>RR<sub>A</sub> à 1 an : 0.82 IC 95% (0.67–1.02)</p> <p>RR<sub>A</sub> l'année avant l'incidence : 0.82 IC 95% (0.67–1.02)</p> <p>Distance à la route :</p> <p>RR<sub>A</sub> à un an : 0.99 IC 95% (0.90–1.08)</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Distance d'une route majeure : 629.0 (4.9-9592.2)m</li> <li>IQ : 523-557m</li> </ul>		<p>RR<sub>A</sub> : Risque relatif de nouveaux cas d'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants pour les <u>4 premières années</u> de vie et ajusté pour les facteurs de confusion principaux :</p> <p>NO<sub>2</sub> :</p> <p>RR<sub>A</sub> l'année avant l'incidence : 0.78 IC 95% (0.62-0.98)</p> <p>Distance à la route :</p> <p>RR<sub>A</sub> à 1 an : 0.98 IC 05% (0.89-1.08)</p>
Gehring et al (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 3863</li> <li>• 0-8 ans</li> <li>• Cohorte de naissance</li> <li>• Pays-Bas</li> </ul>	<p>Concentration annuelle de polluants au domicile des sujets (LUR)</p> <p>Concentration moyenne (min-max) et IQ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PM<sub>2.5</sub> : 16.9 (13.5-25.2) µg/m<sup>3</sup></li> <li>IQ : 3.2 µg/m<sup>3</sup></li> <li>○ NO<sub>2</sub> : 25.4 (12.6-58.4) µg/m<sup>3</sup></li> <li>IQ : 10.3 µg/m<sup>3</sup></li> <li>○ Suie : 1.72 (0.77-3.68) 10<sup>-5</sup>/m</li> <li>IQ : 3.2 10<sup>-5</sup>/m</li> </ul>	Questionnaire demandant de rapporter les diagnostics d'asthme d'un médecin durant les 8 premières années de vie	<p>OR<sub>A</sub> : le rapport de cote de l'incidence de l'asthme pour les 8 premières années de vie en fonction d'une variation interquartile des polluants à la naissance et ajusté pour les facteurs de confusion principaux.</p> <p>PM<sub>2.5</sub></p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.28 CI95% (1.05-1.49)</p> <p>NO<sub>2</sub></p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.28 CI95% (1.1-1.3)<sup>!</sup></p> <p>Suie</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.28 CI95% (1.1-1.3)<sup>!</sup></p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
McConnell et al. (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 5349</li> <li>• moyenne 6 ans</li> <li>• Cohorte prospective</li> <li>• États-unis</li> </ul>	<p>Concentration annuelle de polluants au domicile des sujets (modèle de dispersion)</p> <p>Concentration moyenne (min-max) et écart :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NO<sub>2</sub> : 20.4 (8.7-32.3) ppb</li> </ul> <p>Écart : 23.6 ppb</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PM<sub>2.5</sub> : 13.9 (6.3-23.7) µg/m<sup>3</sup></li> </ul> <p>Écart : 17.4 µg/m<sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PM<sub>10</sub> : 34.0 (17.6-61.5) µg/m<sup>3</sup></li> </ul> <p>Écart : 43.9 µg/m<sup>3</sup></p>	Questionnaire annuel demandant de rapporter les diagnostics d'asthme d'un médecin	<p>HR<sub>A</sub> : <i>Hazard ratio</i> de l'incidence de l'asthme en fonction de la variation de l'exposition annuelle aux polluants dans les communautés et ajusté pour les facteurs de confusion principaux</p> <p>TRP à la résidence</p> <p>HR<sub>A</sub> : 1.32 CI95% (1.08–1.61)</p> <p>HR<sub>A + PM10 ambiants</sub> : 1.46 CI95% (1.16–1.85)</p> <p>HR<sub>A + NO2 ambiants</sub> : 1.46 CI95% (1.16–1.84)</p> <p>HR<sub>A + PM2.5 ambiants</sub> : 1.48 CI95% (1.19–1.85)</p> <p>HR<sub>A + ozone ambiants</sub> : 1.50 CI95% (1.20–1.86)</p> <p>TRP à l'école</p> <p>HR<sub>A</sub> : 1.20 CI95% (0.91–1.58)</p> <p>TRP résidence et école</p> <p>HR<sub>A</sub> : 1.34 CI95% (1.07–1.68)</p>



Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Clark et al. (2010)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 20 892 (3482 cas et 17410 témoins)</li> <li>• 48 (37-59) mois</li> <li>• « <i>nested case</i> » cohorte</li> <li>• Canada</li> </ul>	<p>Concentration annuelle de polluants au domicile des sujets (LUR)</p> <p>Concentration moyenne (min-max) et IQ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carbone élémentaire : <math>0.68 \pm 0.33 \cdot 10^{-5}/m</math></li> <li>○ NO : <math>30.83 \pm 12.67 \mu g/m^3</math></li> <li>○ PM<sub>2.5</sub> : <math>4.59 \pm 2.40 \mu g/m^3</math></li> <li>○ NO<sub>2</sub> : <math>29.82 \pm 5.46 \mu g/m^3</math></li> </ul>	<p>Diagnostic d'asthme à partir des dossiers du médecin ou des documents de décharge de l'hôpital chez les enfants d'âge préscolaire</p>	<p>OR<sub>AF</sub> : Rapport de cote ajusté de diagnostic de l'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants pour l'exposition in-utero</p> <p>OR<sub>A1</sub> : Rapport de cote diagnostic de l'asthme en fonction d'une variation interquartile des polluants pour l'exposition à 1 an</p> <p>NO</p> <p>OR<sub>AF</sub> : 1.05 CI95% (1.02–1.09)</p> <p>OR<sub>A1</sub> : 1.03 CI95% (1.00–1.07)</p> <p>NO<sub>2</sub></p> <p>OR<sub>AF</sub> : 1.02 CI95% (0.97–1.07)</p> <p>OR<sub>A1</sub> : 1.13 CI95% (1.04–1.23)</p> <p>PM<sub>2.5</sub></p> <p>OR<sub>AF</sub> : 1.02 CI95% (1.00–1.03)</p> <p>OR<sub>A1</sub> : 1.01 CI95% (0.99–1.03)</p> <p>Black carbon</p> <p>OR<sub>AF</sub> : 1.08 CI95% (1.02–1.15)</p> <p>OR<sub>A1</sub> : 1.14 CI95% (1.01–1.29)</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Gruzieva et al. (2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 4089</li> <li>• 0-12 ans</li> <li>• Cohorte de naissance</li> <li>• Suède</li> </ul>	<p>Concentration moyenne de polluants au domicile des sujets durant la dernière période de suivi</p> <p>Concentration moyenne annuelle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NO<sub>2</sub> : 7.8 à 21.4 µg/m<sup>3</sup></li> <li>○ PM<sub>10</sub> : 3.5 à 4.6 µg/m<sup>3</sup></li> </ul>	Questionnaire envoyé à 1, 2, 4, 8 et 12 ans rapportant l'incidence de l'asthme <sup>s</sup>	<p>OR<sub>A</sub> : le rapport de cote de l'incidence de l'asthme pour les 12 premières années de vie en fonction d'une variation 5<sup>ème</sup> percentile et le 95<sup>ème</sup> percentile des polluants lors de la première année de vie et ajusté pour la génétique, le SSE, l'année de construction de la résidence et la municipalité.</p> <p>PM<sub>10</sub></p> <p>1 an : 0.79 CI95% (0.39 – 1.62)  2 ans : 1.14 CI95% (0.57 – 2.25)  4 ans : 1.59 CI95% (0.83 – 3.05)  8 ans : 1.30 CI95% (0.61 – 2.74)  12 ans : 2.39 CI95% (1.18 – 4.86)*  Globalement: 1.34 CI95% (0.80 – 2.23)</p> <p>NO<sub>x</sub></p> <p>1 an : 0.85 CI95% (0.44 – 1.62)  2 ans : 0.96 CI95% (0.51 – 1.80)  4 ans : 1.48 CI95% (0.85 – 2.57)  8 ans : 1.07 CI95% (0.53 – 2.14)  12 ans : 1.87 CI95% (1.01 – 3.44)*  Globalement: 1.21 CI95% (0.79 – 1.84)</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
				<p>OR<sub>A</sub> : le rapport de cote de l'incidence de l'asthme pour les 12 premières années de vie en fonction d'une variation 5<sup>ème</sup> percentile et le 95<sup>ème</sup> percentile des polluants lors de la période de suivi et ajusté pour la génétique, le SSE, l'année de construction de la résidence et la municipalité.</p> <p>PM<sub>10</sub></p> <p>1 an : 0.87 CI95% (0.26 – 2.85)  2 ans: 0.90 CI95% (0.47 – 1.72)  4 ans : 1.15 CI95% (0.60 – 2.18)  8 ans: 0.82 CI95% (0.36 – 1.89)  12 ans : 1.08 CI95% (0.58 – 2.02)  Globalement: 0.93 CI95% (0.63 – 1.39)</p> <p>NO<sub>x</sub></p> <p>1 an : 0.79 CI95% (0.43 – 1.47)  2 ans: 0.80 CI95% (0.40 – 1.59)  4 ans : 1.12 CI95% (0.49 – 2.54)  8 ans: 0.49 CI95% (0.11 – 2.14)  12 ans : 1.10 CI95% (0.17 – 6.97)  Globalement: 0.83 CI95% (0.51 – 1.34)</p>

Tableau A2 : Études sur l'exacerbation de l'asthme chez les enfants asthmatique et la pollution de l'air

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
English et al. (1999)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 5 996</li> <li>• 0-14 ans</li> <li>• Enfant avec l'asthme</li> <li>• États-Unis</li> </ul>	<p>Densité du trafic routier (DT) modélisé à proximité du domicile des sujets (CALTRANS)</p> <p>Densité moyenne (min-max) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DT : 16 645 (500-239 800) voiture par jour</li> <li>• 90<sup>ème</sup> percentile (&gt; 27 500) voiture par jour</li> <li>• 95<sup>ème</sup> percentile (&gt; 41 000) voiture par jour</li> <li>• 99<sup>ème</sup> percentile (&gt;161 000) voiture par jour</li> </ul>	Individus effectuant des demandes à Medicaid	<p>OR<sub>A</sub> : Rapport de cote de plus de deux visites médicales pour des problèmes respiratoire chez les asthmatiques par rapport à une en fonction de l'augmentation du DT et ajusté pour l'origine ethnique des sujets :</p> <p>90<sup>ème</sup> percentile OR<sub>A</sub> : 1.86 IC 95% (0.82–4.18)</p> <p>95<sup>ème</sup> percentile OR<sub>A</sub> : 2.91 IC 95% (1.23–6.91)</p> <p>99<sup>ème</sup> percentile OR<sub>A</sub> : 3.58 IC 95% (0.78–16.44)</p> <p>petit N</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Nicolai et al (2003)	<ul style="list-style-type: none"> <li>n : 7509</li> <li>5-11 ans</li> <li>Enfants</li> <li>Allemagne</li> </ul>	<p>Densité d u trafic routier pour les segment routier à 50m ou moins de la résidence</p> <p>Densité de trafic (terciles):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Faible : 2600 -15000 v/j</li> <li>Moyenne : 15 001-30000 v/j</li> <li>Haute : &gt; 30 000 v/j</li> </ul> <p>NO<sub>2</sub>(terciles)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Faible: 42,87–47,15 µg/m<sup>3</sup></li> <li>Moyenne : 47,16–57,44 µg/m<sup>3</sup></li> <li>Haute : &gt; 57.4 µg/m<sup>3</sup></li> </ul> <p>NO<sub>2</sub>(terciles)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Faible: 8,07–9,24 µg/m<sup>3</sup></li> <li>Moyenne : 9,24–10,73 µg/m<sup>3</sup></li> <li>Haute : &gt; 10,73 µg/m<sup>3</sup></li> </ul>	Questionnaire sur les symptômes de l'asthme actif durant la dernière année	<p>OR<sub>A</sub> : Rapport de cote de symptômes de l'asthme durant la dernière année en fonction de l'augmentation de la densité du trafic en comparaison au reste de la population et ajusté pour les principaux facteurs de confusions :</p> <p>Haute densité de trafic : 1.66 IC 95%(1.07 to 2.58)</p> <p>OR<sub>A</sub> : Rapport de cote de symptômes de l'asthme durant la dernière année en fonction de l'augmentation de la concentration de polluants moyen en comparaison au reste de la population et ajusté pour les principaux facteurs de confusions :</p> <p>NO<sub>2</sub> (&gt; 57.4 µg/m<sup>3</sup>) OR<sub>A</sub> : 1.66 IC 95% (0.94 to 2.90)</p> <p>Suie (&gt;10,73 µg/m<sup>3</sup>) OR<sub>A</sub>: 1.763 IC 95% (1.021–3.044)</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Wilhelm et al. (2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 612</li> <li>• 0-17 ans</li> <li>• Enfant avec l'asthme</li> <li>• États-Unis</li> </ul>	Densité du trafic routier (DT) et concentration de polluants modélisés à proximité du domicile des sujets (CALTRANS)	Entrevue téléphonique sur les symptômes d'asthme et sur les visites à l'hôpital pour problèmes respiratoires	OR <sub>A</sub> : Rapport de cote de <u>symptômes de l'asthme</u> en fonction de l'augmentation de la densité du trafic et ajusté pour les principaux facteurs de confusions :  DT ≥ 20,000 OR : 1.00 20,001 < DT ≤ 200,000 : OR : 0.95 IC 95% (0.44–2.06) DT > 200,000 : OR : 0.61 IC 95% (0.22–1.69)
		Densité et concentration moyenne (min-max) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• DT : 152 311 (0-1 557 027) VMV</li> <li>• PM<sub>10</sub> : 37.7 (26.2–46.9) µg/m<sup>3</sup></li> <li>• PM<sub>2.5</sub> : 19.3 (10.6–24.6) µg/m<sup>3</sup></li> <li>• NO<sub>3</sub> : 2.1 (1.1–4.2) pphm</li> </ul>		OR <sub>A</sub> : Rapport de cote des <u>visites à l'hôpital</u> ; en fonction de l'augmentation de la densité du trafic et ajusté pour les principaux facteurs de confusions :  DT ≥ 20,000 : OR : 1.00 20,001 < DT ≤ 200,000 OR: 2.45 IC 95% (0.87–6.88) DT > 200,000 : OR : 3.27 IC 95% (1.08–9.89)

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Gent et al. (2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 149</li> <li>• 4-12 ans</li> <li>• Enfant avec l'asthme</li> <li>• États Unis</li> </ul>	<p>Mesure de concentrations journalière de particules composantes les PM<sub>2.5</sub></p> <p>Concentration moyenne (min-max) :</p> <p>PM<sub>2.5</sub> : NA</p>	Questionnaires, entrevues et un journal de bord avec les symptômes de l'asthme tenu par la mère durant 12 mois	<p>OR<sub>A</sub> : Rapport de cote ajusté de symptômes de l'asthme en fonction d'une augmentation 5 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2.5</sub> provenant des <u>véhicules motorisés</u> ainsi que du délais (lag) et ajusté pour les conditions météorologiques et temporelles.</p> <p>Sibilance</p> <p>OR<sub>A lag 0</sub>: 1.05 IC 95% (0.99–1.10)</p> <p>OR<sub>A lag 2</sub>: 1.10 IC 95% (1.01–1.19)</p> <p>Souffle court</p> <p>OR<sub>A lag 0</sub>: 1.06 IC 95% (1.01–1.11)</p> <p>OR<sub>A lag 2</sub>: 1.12 IC 95% (1.01–1.24)</p> <p>Utilisation d'inhalateur</p> <p>OR<sub>A lag 0</sub>: 1.02 IC 95% (1.00–1.05)</p> <p>OR<sub>A lag 2</sub>: 1.03 IC 95% (0.98–1.08)</p>

Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
				<p>OR<sub>A</sub> : Rapport de cote ajusté de symptômes de l'asthme en fonction d'une augmentation 5 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2.5</sub> provenant de la <u>poussière routière</u> ainsi que du délais (lag) et ajusté pour les conditions météorologiques et temporelles.</p> <p>Sibilance</p> <p>OR<sub>A lag 0</sub>: 1.10 IC 95% (1.01–1.19)</p> <p>OR<sub>A lag 2</sub> : 1.26 IC 95% (1.05–1.51)</p> <p>Souffle court</p> <p>OR<sub>A lag 0</sub>: 1.12 IC 95% (1.02–1.22)</p> <p>OR<sub>A lag 2</sub> : 1.28 IC 95% (1.05–1.55)</p> <p>Utilisation d'inhalateur</p> <p>OR<sub>A lag 0</sub>: 1.06 IC 95% (1.02–1.11)</p> <p>OR<sub>A lag 2</sub> : 1.09 IC 95% (1.00–1.19)</p>
Pierse et al. (2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 4400</li> <li>• 1-5 ans</li> <li>• Enfant</li> <li>• United Kingdom</li> </ul>	<p>Estimation de la concentration annuelle de polluant à partir du modèle de dispersion (Indic-Airviro)</p> <p>Concentration moyenne (min-max) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PM<sub>10</sub>: NA</li> </ul>	<p>Symptômes d'asthme par questionnaire et interview durant 1 mois et fonction pulmonaire</p>	<p>OR<sub>A</sub> : Rapport de côte des symptômes d'asthme en fonction de l'augmentation (1.0 µg/m<sup>3</sup>) de PM<sub>10</sub></p> <p>Toux</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.62 IC 95% (1.31–2,00)</p> <p>Sibilance :</p> <p>OR<sub>A</sub> : 1.42 IC 95% (1.02–1,97)</p>



Étude	Caractéristiques de l'étude	Exposition	Effet mesuré	Résultats
Li et al. (2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n : 5338</li> <li>• 0-18 ans</li> <li>• Enfant (surtout afro-américains) avec l'asthme</li> <li>• États-Unis</li> </ul>	Distance à la route principale moyenne (min-max): Cas : 1386.4m (20-5847) Control: 1437.0m (20-5951)	Individus effectuant des demandes pour asthme à Medicaid	OR : Rapport de cote pour de multiples demandes à Medicaid concernant l'asthme en fonction de la proximité (par augmentation de 1km de distance a la route)  OR : 0.967 IC 95% (0.935-0.999)

\* p<0.05

! valeurs estimées à partir d'un graphique

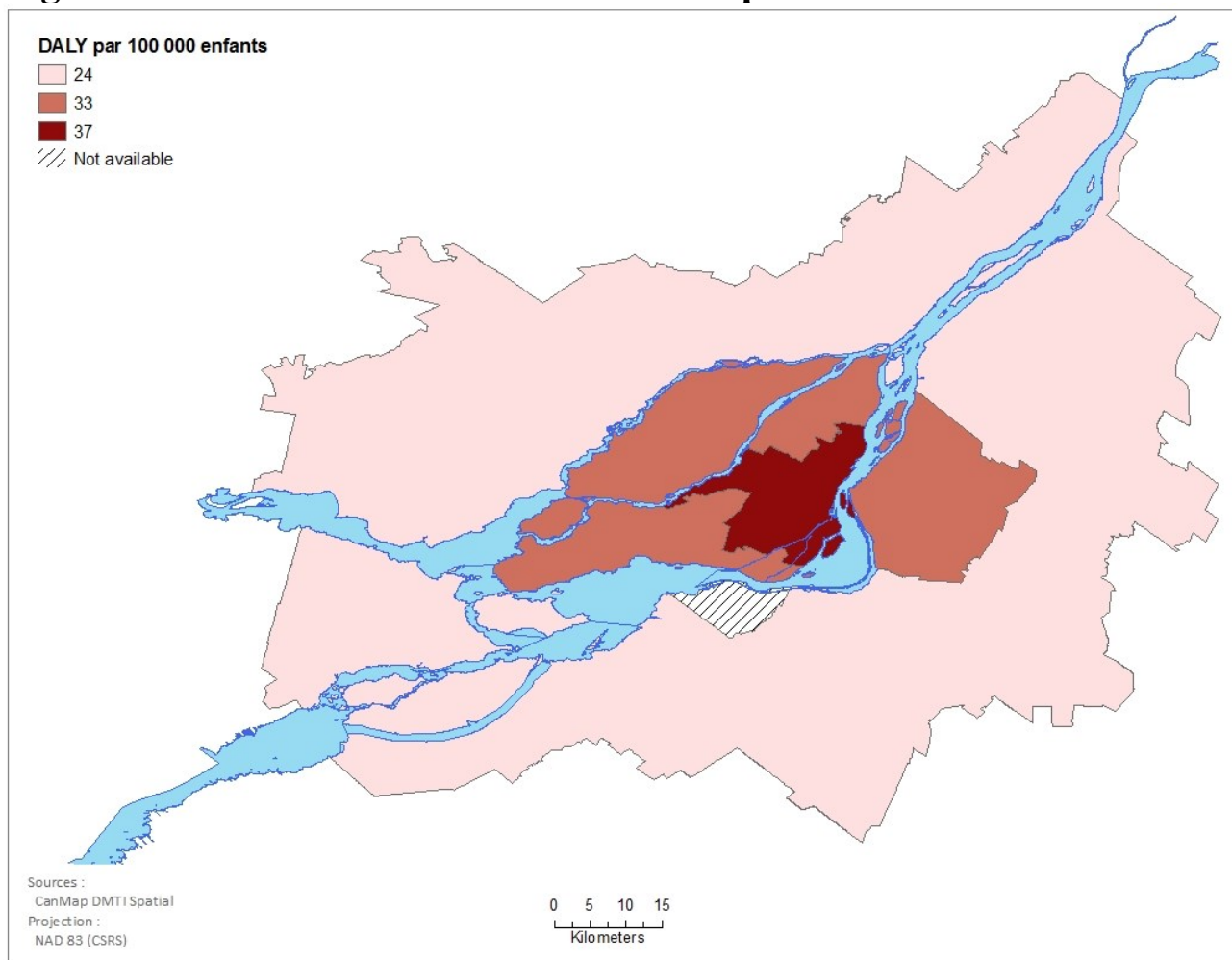
+ Seul les concentrations des cas durant leur première année, calculée avec LUR, sont répertoriés dans le tableau

IQ : variation interquartile

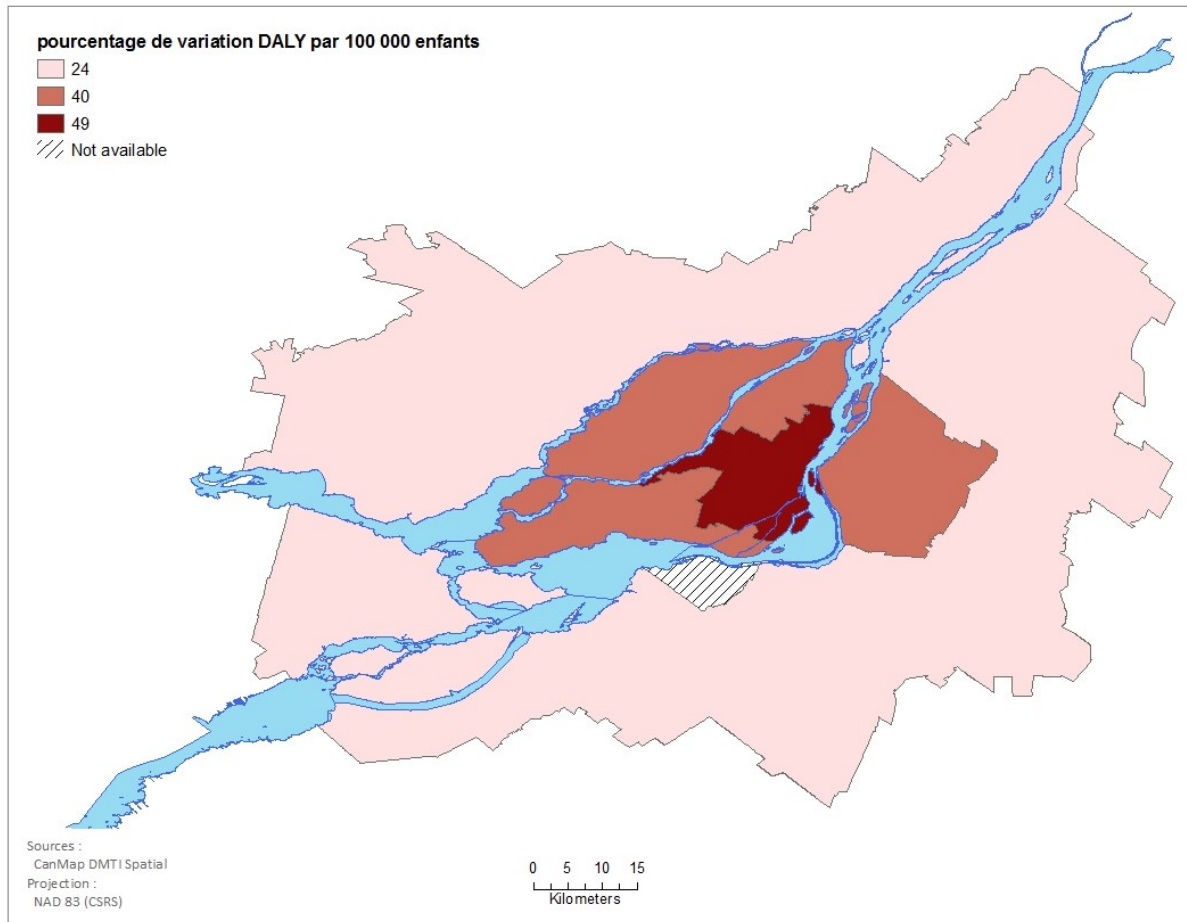
VMV : Véhicules par miles voyagés

v/j : véhicules par jour

**Figure A1 : Fardeau de l'asthme infantile par 100 000 d'enfants en 2008**



**Figure A2 : Réduction du fardeau de l'asthme infantile par 100 000 d'enfants en 2008**



# Certificat d'approbation éthique



N° de certificat  
14-100-CERES-D

Comité d'éthique de la recherche en santé

## CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE

Le Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES), selon les procédures en vigueur, en vertu des documents qui lui ont été fournis, a examiné le projet de recherche suivant et conclu qu'il respecte les règles d'éthique énoncées dans la Politique sur la recherche avec des êtres humains de l'Université de Montréal.

Projet	
Titre du projet	Risque d'incidence d'asthme associés à l'exposition aux polluants de l'air du trafic routier
Étudiant requérant	Louis-François Tétreault (ND), Candidat au Ph. D. en santé publique (évaluation du risque), Faculté de médecine
Sous la direction de	Audrey Smargiassi, professeure agrégée, École de santé publique - Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal


Financement	
Organisme	IRSC // Contrat INSPQ
Programme	Operating grant
Titre de l'octroi si différent	
Numéro d'octroi	Application number: 246200
Chercheur principal	Audrey Smargiassi
No de compte	

### MODALITÉS D'APPLICATION

Tout changement anticipé au protocole de recherche doit être communiqué au CERES qui en évaluera l'impact au chapitre de l'éthique.

Toute interruption prématurée du projet ou tout incident grave doit être immédiatement signalé au CERES

Selon les règles universitaires en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique, et ce, jusqu'à la fin du projet. Le questionnaire de suivi est disponible sur la page web du CERES.

  
Dominique Langelet, présidente  
Comité d'éthique de la recherche en santé  
Université de Montréal

**17 juillet 2014**  
Date de délivrance

**1er août 2015**  
Date de fin de validité

adresse postale  
C.P. 6128, succ. Centre-ville  
Montréal QC H3C 3J7

3744 Jean-Brillant  
4e étage, bur. 430-11  
Montréal QC H3T 1P1

Téléphone : 514-343-6111 poste 2604  
ceres@umontreal.ca  
www.ceres.umontreal.ca