

Pollution atmosphérique et infections virales

Par Jorge BOCZKOWSKI

Professeur de pneumologie, Université Paris Est Créteil (UPEC) et Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Directeur, Institut Mondor de recherche biomédicale (U955 Inserm – UPEC)

La pollution de l'air – ou pollution atmosphérique – est une modification de la composition de l'air par des polluants nuisibles à la santé et à l'environnement ; elle constitue la plus grande cause environnementale de maladies et de décès prématurés dans le monde actuel. Négligée initialement car considérée comme un effet adverse de la pollution atmosphérique, la relation entre la pollution et la survenue et/ou la sévérité d'infections respiratoires est devenue ces dernières années une préoccupation croissante en santé publique. En ce qui concerne les infections virales, qui constituent une majorité des infections respiratoires, différentes études montrent que leur incidence et/ou leur sévérité peuvent être corrélées aux concentrations des polluants atmosphériques, tels que le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et les particules. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement élucidés à l'heure actuelle, ils font probablement intervenir une facilitation de la transmission des virus et/ou une susceptibilité accrue aux effets des virus. Bien que d'autres études soient nécessaires pour mieux comprendre ces phénomènes, les données disponibles doivent inciter la prise de mesures pour diminuer la concentration des polluants dans l'air afin de contrer la surmortalité liée à la pollution, y compris les infections virales.

Introduction

La pollution de l'air – ou pollution atmosphérique – est une modification de la composition de l'air par des polluants nuisibles à la santé et à l'environnement. Elle peut concerner l'air à l'extérieur ou l'air à l'intérieur des habitations. Dans cet article, nous nous concentrerons sur l'air extérieur, dont les polluants sont de nature gazeuse (dioxyde d'azote (NO₂), dioxyde de soufre (SO₂), ozone (O₃) et monoxyde de carbone (CO)) et particulaire. Les particules de la pollution (abréviation PM pour *particulate matter* sont classées selon leur diamètre aérodynamique en trois classes : PM 10 (diamètre entre 10 et 2,5 microns), PM 2,5 (diamètre entre 2,5 et 0,1 microns), et PM 0,1 (diamètre inférieur à 0,1 micron). Le diamètre conditionne, entre autres, le site de dépôt dans l'arbre respiratoire, avec un dépôt préférentiel dans le poumon des particules dont le diamètre se situe autour de 0,1 micron et un dépôt dans les voies aériennes supérieures et le nez des particules plus grosses ou plus petites.

La pollution atmosphérique est actuellement la plus grande cause environnementale de maladies et de décès prématurés dans le monde. Les maladies causées par la pollution ont été responsables d'environ 9 millions de décès prématurés en 2015 (16 % de tous les décès

dans le monde) – trois fois plus de décès que ceux causés par le SIDA, la tuberculose et le paludisme combinés (Landrigan *et al.*, 2018). La pollution atmosphérique augmente l'incidence d'un large éventail de maladies, notamment les maladies respiratoires et cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et le cancer du poumon (Brunekreef *et al.*, 2002 ; Beelen *et al.*, 2014 ; Raaschou-Nielsen *et al.*, 2013 ; Cohen *et al.*, 2017).

Si l'on se concentre sur le système respiratoire, principale voie d'entrée des aérocontaminants dans l'organisme, il a été clairement démontré que l'exposition aux polluants atmosphériques est un facteur de risque bien établi pour plusieurs maladies respiratoires (Cohen *et al.*, 2017). L'exposition à long terme aux polluants particulaires et gazeux a été associée à une diminution de la fonction pulmonaire chez les adultes et les enfants (Rice *et al.*, 2015 ; Gehring *et al.*, 2013), à un risque accru de développement de l'asthme, à une augmentation de la gravité de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (Peacock *et al.*, 2011), à une progression plus rapide de l'emphysème (Wang *et al.*, 2019) et à une augmentation de l'incidence du cancer du poumon (Raaschou-Nielsen *et al.*, 2013).

Négligée initialement car considérée comme un effet adverse de la pollution atmosphérique, la relation entre la



Pollution aux particules fines à Lyon.

« Négligée initialement car considérée comme un effet adverse de la pollution atmosphérique, la relation entre la pollution et la survenue et/ou la sévérité d'infections respiratoires est devenue ces dernières années une préoccupation croissante en santé publique. »

pollution et la survenue et/ou la sévérité d'infections respiratoires est devenue ces dernières années une préoccupation croissante en santé publique (Grigg, 2018). Différentes études montrent que les concentrations des polluants atmosphériques, tels que le NO_2 , O_3 et les PM, sont corrélées à une morbidité accrue des infections respiratoires. Ces études ont été effectuées essentiellement chez les nourrissons (Nhung *et al.*, 2017 ; Berhane *et al.*, 2016), mais plus récemment des résultats allant dans le même sens ont été publiés concernant les adultes. Par exemple, dans une étude croisée portant sur 57 000 patients, réalisée à Pékin, les concentrations de PM 2,5, PM 10, NO_2 , SO_2 et CO ont été associées au nombre de consultations externes pour des infections respiratoires des voies aériennes supérieures et inférieures (pulmonaires ; Li *et al.*, 2017). Dans le même sens, une analyse rétrospective de séries chronologiques, à Hong Kong, a révélé des associations significatives entre des expositions élevées aux PM 10, à l' O_3 et surtout, au NO_2 , et des consultations externes générales pour une infection des voies aériennes supérieures (Tam *et al.*, 2014). Ces études examinent les effets de la pollution sur l'ensemble des infections respiratoires, qu'elles soient d'origine bactérienne ou virale. Dans cet article, nous nous focaliserons sur les infections virales à prédominance respiratoire, car les infections virales sont la cause la plus fréquente des infections respiratoires ayant des impacts importants en termes de santé

publique, tout au long de la vie (voir l'excellent article de synthèse de Ciencewicki et Jones, 2007). Bien que plus de 200 virus différents puissent être à l'origine des infections respiratoires, les virus couramment associés à ces infections sont le rhinovirus, le virus respiratoire syncytial (VRS), l'influenza, le parainfluenza, le coronavirus et les adénovirus (Dasaraju *et al.*, 1996).

Pollution atmosphérique et incidence et sévérité des infections virales respiratoires

Le syndrome grippal est un syndrome respiratoire aigu défini par l'OMS comme un état caractérisé par une fièvre ($> 38^\circ\text{C}$) accompagnée d'une toux ou d'un mal à la gorge, et qui a débuté au cours des dix derniers jours. Chaque année, le syndrome grippal constitue un problème important en matière de santé publique et entraîne une morbidité importante et des coûts économiques substantiels (Feng *et al.*, 2020). Un syndrome grippal peut résulter d'un large éventail de virus respiratoires, tels que les virus de l'influenza, le para-influenza, et le VRS (Peng *et al.*, 2012). L'exposition aux PM augmente l'incidence des syndromes grippaux (Huang *et al.*, 2016 ; Silva *et al.*, 2014 ; Su *et al.*, 2019). Toutefois, en raison de leur différence de taille et de leur capacité à pénétrer profondément dans les poumons, l'effet apparaît comme plus marqué pour les PM 2,5 que pour les PM 10.

Huang et associés (Huang *et al.*, 2016) ont examiné l'incidence de syndrome grippal chez des adultes à Nanjing, en Chine. Ces auteurs ont montré des relations entre les concentrations quotidiennes de PM 2,5 et les cas de syndrome grippal, suggérant qu'il pourrait y avoir une relation cause-effet entre les deux phénomènes. Cet effet est plutôt aigu, avec une période de latence allant de zéro à quatre jours, ce qui correspond en gros à la période d'incubation du virus de la grippe. Toczyłowski et collaborateurs (Toczyłowski *et al.*, 2021) ont montré que l'effet cumulatif d'une augmentation de la concentration de PM 2,5 est exponentiellement associé à l'augmentation du risque de syndrome grippal à Białystok, en Pologne, après ajustement de la température de l'air. Dans cette étude, les concentrations moyennes de PM 2,5 étaient plusieurs fois inférieures à celles rapportées dans des études antérieures liant la pollution atmosphérique au syndrome grippal (Feng *et al.*, 2016), y compris l'étude de Huang et collaborateurs, citée précédemment (Huang, Zhou, Chen, Chen, Liu, Chen et Tang, 2016). Cela indique que la relation entre pollution de l'air et syndrome grippal n'est pas limitée aux régions fortement polluées. De plus, les résultats de Toczyłowski *et al.* (2021) montrent que des concentrations élevées de PM 2,5 augmentent le risque de syndrome grippal non seulement au cours de la semaine d'exposition, mais aussi jusque dans les quatre semaines suivantes. Par conséquent, les mécanismes sous-jacents reliant la pollution atmosphérique à l'incidence des infections respiratoires ne se limitent pas aux seuls effets aigus.

Horne et collègues (Horne *et al.*, 2018) ont constaté chez les enfants de moins de deux ans que la probabilité de demander une consultation médicale pour une infection respiratoire aiguë était significativement accrue après leur exposition à une atmosphère avec des concentrations élevées de PM 2,5. Cette probabilité élevée persistait pendant trois semaines après survenue du pic de PM 2,5, avec une situation probablement similaire chez les enfants plus âgés. La même association a été constatée chez le sous-groupe des jeunes enfants présentant une infection avérée par VRS. Cela constitue une donnée importante, car, en 2015, à l'échelle mondiale, 33 millions d'épisodes d'infection respiratoire aiguë résultaient d'une infection par le VRS.

En plus des infections par virus entraînant un syndrome grippal, le rôle de la pollution atmosphérique a été également examiné dans les infections par coronavirus. Au cours de l'épidémie de Sars (syndrome respiratoire aigu sévère, dont la cause est l'infection par le coronavirus Sars-CoV) qui a frappé la Chine en 2003, les patients atteints de cette maladie provenant de régions où la pollution atmosphérique était élevée avaient deux fois plus de risques de mourir que ceux issus de régions où la pollution atmosphérique était faible. Cet effet était constaté pour l'exposition aiguë et chronique aux polluants (Cui *et al.*, 2003).

Des données allant dans le même sens ont été rapportées en ce qui concerne la Covid-19, dont la cause est l'infection par le coronavirus Sars-CoV-2 (voir l'excellente synthèse de la littérature récemment publiée par Katoto et collaborateurs : Katoto *et al.*, 2021). Cela étant dit, et comme

indiqué par Villeneuve et Goldberg (Villeneuve *et al.*, 2020) et également par Katoto et collaborateurs (Katoto *et al.*, 2021), ces données doivent être interprétées à la lumière des limites méthodologiques associées à la publication de résultats dans des conditions d'urgence sanitaire. Cette limitation s'applique davantage aux études portant sur les effets à court terme de la pollution.

Considérant l'exposition à court terme, les données de la littérature montrent que les augmentations de courte durée des concentrations de PM 2,5 et PM 10, qui dépendent largement des changements temporels des émissions et de la météorologie, peuvent aggraver l'incidence et la mortalité de la Covid-19 (Yao *et al.*, 2020). En ce qui concerne l'effet aigu du NO₂, il a été rapporté une faible corrélation entre les niveaux de ce composé chimique et la prévalence de la Covid-19. Finalement, l'exposition aiguë à l'O₃ semble jouer un rôle potentialisateur de la transmission et de l'infection par le Sars-CoV-2, sans effet notable sur la mortalité de la Covid-19 (Adhikari *et al.*, 2020).

En ce qui concerne l'exposition à long terme, des données de la littérature montrent une corrélation positive entre la concentration atmosphérique de PM 2,5 et la mortalité par la Covid-19 dans le Nord de l'Italie (Coker *et al.*, 2020). De même, l'incidence et la gravité de la Covid-19 dans la métropole de Lima ont été associées, entre autres facteurs, au degré d'exposition aux PM 2,5 au cours des années précédentes (Vasquez-Apestequi *et al.*, 2020). Aux États-Unis, une étude transversale réalisée à l'échelle nationale a montré qu'une légère augmentation de l'exposition chronique aux PM 2,5 contribuait à une augmentation significative du taux de mortalité de la Covid-19 (Wu *et al.*, 2020), tandis qu'une autre étude n'a rapporté qu'un effet marginal des PM 2,5 en relation avec la susceptibilité aux différents variants du Covid-19, mais pas avec la mortalité. Cette dernière étude a cependant attribué beaucoup d'importance aux effets possibles d'une exposition à long terme au NO₂ (principalement due à des sources de combustion urbaines, telles que le trafic automobile) sur la susceptibilité et la mortalité de la Covid-19, indépendamment de l'exposition à long terme aux PM 2,5 et à l'O₃ (Liang *et al.*, 2020). De même, une étude nationale menée en Angleterre a mis en évidence une relation entre l'exposition à long terme au NO₂ et la mortalité due à la Covid-19 (Konstantinoudis *et al.*, 2021).

Pour résumer, l'exposition à court et à long termes aux PM 2,5 et l'exposition à long terme au NO₂ semblent être associées de manière reproductible aux données épidémiologiques et cliniques en rapport avec l'incidence de la Covid-19 dans le monde entier, mais les études évaluant les effets des expositions aiguës présentent des risques de biais non négligeables (Villeneuve et Goldberg, 2020).

Mécanismes impliqués

Les mécanismes à l'origine de l'effet aggravant de la pollution atmosphérique sur les infections virales respiratoires ne sont pas complètement connus à l'heure actuelle. Schématiquement, deux types de mécanismes peuvent être envisagés : une facilitation de la transmission des

virus et une susceptibilité accrue aux effets des virus des personnes exposées à la pollution atmosphérique.

Concernant le premier mécanisme, il a été démontré que les particules de la pollution peuvent servir de vecteurs pour le transport de micro-organismes pathogènes (Chen *et al.*, 2010 ; Garrison *et al.*, 2014). Le virus de la grippe aviaire a été rapporté comme pouvant être disséminé à distance d'un foyer d'infection en étant transporté par des particules de la pollution (Jonges *et al.*, 2015). Des résultats similaires ont été décrits concernant le virus Sars-CoV-2 (Setti *et al.*, 2020), mais la question qui reste sans réponse claire si l'on suit cette hypothèse est le pouvoir infectant du virus transporté par les particules (Tung *et al.*, 2021). En effet, la transmission aérienne des agents pathogènes dépend de leur survie dans les gouttelettes aérosolisées, qui est elle-même soumise aux variations de température, d'humidité et de rayonnement solaire (Sooryanarain *et al.*, 2015).

Quant au second mécanisme, différentes études montrent que les polluants atmosphériques altèrent la fonction immunitaire, rendant les personnes plus sensibles aux infections respiratoires. La muqueuse respiratoire constitue la première ligne de défense contre tous les polluants et les toxines inhalés, grâce aux cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires, aux macrophages alvéolaires, aux cellules dendritiques et aux lymphocytes T et B adaptatifs. La pollution atmosphérique peut affecter la fonction des cellules formant cette barrière muqueuse. Par exemple, des études ont montré que les macrophages alvéolaires de personnes vivant dans des villes fortement polluées ont une capacité immunitaire réduite, qui est proportionnelle à la quantité de particules phagocytées (voir l'excellent article de synthèse publié par Wang *et al.*, 2020). Ces changements causés par la pollution de l'air pourraient déréguler la réponse immunitaire antivirale, rendant les personnes exposées plus sensibles à ces infections (Cienciewicki et Jaspers, 2007 ; Glencross *et al.*, 2020). En outre, dans le cas de la Covid-19, il a été démontré que l'exposition aux PM augmente l'expression dans les cellules épithéliales respiratoires du récepteur auquel le virus se lie pour pénétrer dans les cellules, la protéine ACE-2 (Lin *et al.*, 2018). De plus, il a également été démontré que l'exposition aiguë ou chronique à des composants de la pollution atmosphérique, tels que les particules, augmente la production dans le poumon de certains des médiateurs inflammatoires présents dans l'infection par le Sars-CoV-2 (Wang *et al.*, 2020). Cela suggère qu'une exposition préalable à la pollution atmosphérique peut également renforcer l'effet inflammatoire de l'infection par le Sars-CoV-2.

Conclusion

Les données de la littérature montrent que la pollution atmosphérique peut augmenter l'incidence et/ou aggraver les infections virales respiratoires. Des études additionnelles sont nécessaires pour mieux caractériser ce phénomène et pour identifier spécialement le rôle individuel des différents polluants. Quoiqu'il en soit, les données existantes doivent inciter à la prise de mesures pour diminuer la concentration des polluants dans l'air afin de

lutter contre la surmortalité liée à la pollution, y compris les infections virales.

Références

- ADHIKARI A. & YIN J. (2020), "Short-Term Effects of Ambient Ozone, PM2.5, and Meteorological Factors on Covid-19 Confirmed Cases and Deaths in Queens, New York", *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17(11), p. 4047.
- BEELEN R., STAFOGGIA M., RAASCHOU-NIELSEN O., ANDERSEN Z. J., XUN W. W., KATSOUYANNI K., DIMAKOPOULOU K., BRUNEKREEF B., WEINMAYR G., HOFFMANN B., WOLF K., SAMOLI E., HOUTHUIJS D., NIEUWENHUIJSEN M., OUDIN A., FORSBERG B., OLSSON D., SALOMAA V., LANKI T., YLI-TUOMI T., OFTEDAL B., AAMODT G., NAFSTAD P., DE FAIRE U., PEDERSEN N. L., OSTENSON C. G., FRATIGLIONI L., PENELL J., KOREK M., PYKO A., ERIKSEN K. T., TJONNELAND A., BECKER T., EEFTEENS M., BOTS M., MELIEFSTE K., WANG M., BUENO-DE-MESQUITA B., SUGIRI D., KRAMER U., HEINRICH J., DE HOOGH K., KEY T., PETERS A., CYRYS J., CONCIN H., NAGEL G., INEICHEN A., SCHAFFNER E., PROBST-HENSCH N., DRATVA J., DUCRET-STICH R., VILIER A., CLAVEL-CHAPELON F., STEMPFELET M., GRIONI S., KROGH V., TSAI M. Y., MARCON A., RICCIERI F., SACERDOTE C., GALASSI C., MIGLIORE E., RANZI A., CESARONI G., BADALONI C., FORASTIERE F., TAMAYO I., AMIANO P., DORRONSORO M., KATSOUKIS M., TRICHOPOULOU A., VINEIS P. & HOEK G. (2014), "Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts", *Epidemiology* 25(3), pp. 368-378.
- BERHANE K., CHANG C. C., MCCONNELL R., GAUDERMAN W. J., AVOL E., RAPAPPORT E., URMAN R., LURMANN F. & GILLILAND F. (2016), "Association of Changes in Air Quality With Bronchitic Symptoms in Children in California, 1993-2012", *JAMA* 315(14), pp. 1491-1501.
- BRUNEKREEF B. & HOLTGATE S. T. (2002), "Air pollution and health", *Lancet* 360(9341), pp. 1233-1242.
- CHEN P. S., TSAI F. T., LIN C. K., YANG C. Y., CHAN C. C., YOUNG C. Y. & LEE C. H. (2010), "Ambient influenza and avian influenza virus during dust storm days and background days", *Environ. Health Perspect.* 118(9), pp. 1211-1216.
- CIENCEWICKI J. & JASPERS I. (2007), "Air pollution and respiratory viral infection", *Inhal. Toxicol.* 19(14), pp. 1135-1146.
- COHEN A. J., BRAUER M., BURNETT R., ANDERSON H. R., FROSTAD J., ESTEP K., BALAKRISHNAN K., BRUNEKREEF B., DANDONA L., DANDONA R., FEIGIN V., FREEDMAN G., HUBBELL B., JOBLING A., KAN H., KNIBBS L., LIU Y., MARTIN R., MORAWSKA L., POPE C. A., 3RD, SHIN H., STRAIF K., SHADDICK G., THOMAS M., VAN DINGENEN R., VAN DONKELAAR A., VOS T., MURRAY C. J. L. & FOROUZANFAR M. H. (2017), "Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015", *Lancet* 389(10082), pp. 1907-1918.
- COKER E. S., CAVALLI L., FABRIZI E., GUASTELLA G., LIPPO E., PARISI M. L., PONTAROLLO N., RIZZATI M., VARACCA A. & VERGALLI S. (2020), "The Effects of Air Pollution on Covid-19 Related Mortality in Northern Italy", *Environ. Resour. Econ. (Dordr)*, pp. 1-24.
- CUI Y., ZHANG Z. F., FROINES J., ZHAO J., WANG H., YU S. Z. & DETELS R. (2003), "Air pollution and case fatality of Sars in the People's Republic of China: an ecologic study", *Environ. Health* 2(1), p. 15.

- FENG C., LI J., SUN W., ZHANG Y. & WANG Q. (2016), "Impact of ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure on the risk of influenza-like-illness: a time-series analysis in Beijing, China", *Environ. Health* 15, p. 17.
- FENG L., FENG S., CHEN T., YANG J., LAU Y. C., PENG Z., LI L., WANG X., WONG J. Y. T., QIN Y., BOND H. S., ZHANG J., FANG V. J., ZHENG J., YANG J., WU P., JIANG H., HE Y., COWLING B. J., YU H., SHU Y. & LAU E. H. Y. (2020), "Burden of influenza-associated outpatient influenza-like illness consultations in China, 2006-2015: A population-based study", *Influenza Other Respir. Viruses* 14(2), pp. 162-172.
- GARRISON V. H., MAJEWSKI M. S., KONDE L., WOLF R. E., OTTO R. D. & TSUNEOKA Y. (2014), "Inhalable desert dust, urban emissions, and potentially biotoxic metals in urban Saharan-Saharan air", *Sci. Total. Environ.* 500-501, pp. 383-394.
- GEHRING U., GRUZIEVA O., AGIUS R. M., BEELEN R., CUSTOVIC A., CYRYS J., EEFTENS M., FLEXEDER C., FUERTES E., HEINRICH J., HOFFMANN B., DE JONGSTE J. C., KERKHOF M., KLUMPER C., KOREK M., MOLTERA., SCHULTZ E. S., SIMPSON A., SUGIRI D., SVARTENGREN M., VON BERG A., WIJGA A. H., PERSHAGEN G. & BRUNEKREEF B. (2013), "Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project", *Environ. Health Perspect.* 121(11-12), pp. 1357-1364.
- GLENCROSS D. A., HO T. R., CAMINA N., HAWRYLOWICZ C. M. & PFEFFER P. E. (2020), "Air pollution and its effects on the immune system", *Free Radic. Biol. Med.* 151, pp. 56-68.
- GRIGG J. (2018), "Air Pollution and Respiratory Infection: An Emerging and Troubling Association", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 198(6), pp. 700-701.
- HORNE B. D., JOY E. A., HOFMANN M. G., GESTELAND P. H., CANNON J. B., LEFLER J. S., BLAGEV D. P., KORGENSKI E. K., TOROSYAN N., HANSEN G. I., KARTCHNER D. & POPE C. A., 3rd (2018), "Short-Term Elevation of Fine Particulate Matter Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infection", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 198(6), pp. 759-766.
- HUANG L., ZHOU L., CHEN J., CHEN K., LIU Y., CHEN X. & TANG F. (2016), "Acute effects of air pollution on influenza-like illness in Nanjing, China: A population-based study", *Chemosphere* 147, pp. 180-187.
- JONGES M., VAN LEUKEN J., WOUTERS I., KOCH G., MEIJER A. & KOOPMANS M. (2015), "Wind-Mediated Spread of Low-Pathogenic Avian Influenza Virus into the Environment during Outbreaks at Commercial Poultry Farms", *PLoS One* 10(5), pp. e0125401.
- KATOTO P., BRAND A. S., BAKAN B., OBADIA P. M., KUHANGANA C., KAYEMBE-KITENGE T., KITENGE J. P., NKULU C. B. L., VANOIRBEEK J., NAWROT T. S., HOET P. & NEMERY B. (2021), "Acute and chronic exposure to air pollution in relation with incidence, prevalence, severity and mortality of Covid-19: a rapid systematic review", *Environ. Health* 20(1), p. 41.
- KONSTANTINOUDIS G., PADELLINI T., BENNETT J., DAVIES B., EZZATI M. & BLANGIARDO M. (2021), "Long-term exposure to air-pollution and Covid-19 mortality in England: A hierarchical spatial analysis", *Environ. Int.* 146, p. 106316.
- LANDRIGAN P. J., FULLER R., ACOSTA N. J. R., ADEYI O., ARNOLD R., BASU N. N., BALDE A. B., BERTOLLINI R., BOSE-O'REILLY S., BOUFFORD J. I., BREYSSE P. N., CHILES T., MAHIDOL C., COLL-SECK A. M., CROPPER M. L., FOBIL J., FUSTER V., GREENSTONE M., HAINES A., HANRAHAN D., HUNTER D., KHARE M., KRUPNICK A., LANPHEAR B., LOHANI B., MARTIN K., MATHIASSEN K. V., MCTEER M. A., MURRAY C. J. L., NDAHIMANANJARA J. D., PERERA F., POTOCNIK J., PREKER A. S., RAMESH J., ROCKSTROM J., SALINAS C., SAMSON L. D., SANDILYA K., SLY P. D., SMITH K. R., STEINER A., STEWART R. B., SUK W. A., VAN SCHAYCK O. C. P., YADAMA G. N., YUMKELLA K. & ZHONG M. (2018), "The Lancet Commission on pollution and health", *Lancet* 391(10119), pp. 462-512.
- LI R., JIANG N., LIU Q., HUANG J., GUO X., LIU F. & GAO Z. (2017), "Impact of Air Pollutants on Outpatient Visits for Acute Respiratory Outcomes", *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14(1), p. 47.
- LIANG D., SHI L., ZHAO J., LIU P., SCHWARTZ J., GAO S., SARNAT J., LIU Y., EBELT S., SCOVRONICK N. & CHANG H. H. (2020), "Urban Air Pollution May Enhance Covid-19 Case-Fatality and Mortality Rates in the United States", *Innovation (N Y)* 1(3), p. 100047.
- LIN C. I., TSAI C. H., SUN Y. L., HSIEH W. Y., LIN Y. C., CHEN C. Y. & LIN C. S. (2018), "Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice", *Int. J. Biol. Sci.* 14(3), pp. 253-265.
- NHUNG N. T. T., AMINI H., SCHINDLER C., KUTLAR JOSS M., DIEN T. M., PROBST-HENSCH N., PEREZ L. & KUNZLI N. (2017), "Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies", *Environ. Pollut.* 230, pp. 1000-1008.
- PEACOCK J. L., ANDERSON H. R., BREMNER S. A., MARSTON L., SEEMUNGAL T. A., STRACHAN D. P. & WEDZICHA J. A. (2011), "Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD", *Thorax* 66(7), pp. 591-596.
- PENG J., KONG W., GUO D., LIU M., WANG Y., ZHU H., PANG B., MIAO X., YU B., LUO T., HU Q. & ZHOU D. (2012), "The epidemiology and etiology of influenza-like illness in Chinese children from 2008 to 2010", *J. Med. Virol.* 84(4), pp. 672-678.
- RAASCHOU-NIELSEN O., ANDERSEN Z. J., BEELEN R., SAMOLI E., STAFOGGIA M., WEINMAYR G., HOFFMANN B., FISCHER P., NIEUWENHUIJSEN M. J., BRUNEKREEF B., XUN W. W., KATSOUYANNI K., DIMAKOPOULOU K., SOMMAR J., FORSBERG B., MODIG L., OUDINA., OFTEDAL B., SCHWARZE P. E., NAFSTAD P., DE FAIRE U., PEDERSEN N. L., OSTENSON C. G., FRATIGLIONI L., PENELL J., KOREK M., PERSHAGEN G., ERIKSEN K. T., SORENSEN M., TJONNELAND A., ELLERMANN T., EEFTENS M., PEETERS P. H., MELIEFSTE K., WANG M., BUENO-DE-MESQUITA B., KEY T. J., DE HOOGH K., CONCIN H., NAGEL G., VILIER A., GRIONI S., KROGH V., TSAI M. Y., RICCIERI F., SACERDOTE C., GALASSI C., MIGLIORE E., RANZI A., CESARONI G., BADALONI C., FORASTIERE F., TAMAYO I., AMIANO P., DORRONSORO M., TRICHOPOULOU A., BAMIA C., VINEIS P. & HOEK G. (2013), "Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)", *Lancet Oncol* 14(9), pp. 813-822.
- RICE M. B., LJUNGMAN P. L., WILKER E. H., DORANS K. S., GOLD D. R., SCHWARTZ J., KOUTRAKIS P., WASHKO G. R., O'CONNOR G. T. & MITTLEMAN M. A. (2015), "Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191(6), pp. 656-664.
- SETTI L., PASSARINI F., DE GENNARO G., BARBIERI P., PERRONE M. G., BORELLI M., PALMISANI J., DI GILIO A., TORBOLI V., FONTANA F., CLEMENTE L., PALLAVICINI A., RUSCIO M., PISCITELLI P. & MIANI A. (2020), "Sars-Cov-2RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence", *Environ. Res.* 188, p. 109754.

- SILVA D. R., VIANA V. P., MULLER A. M., LIVI F. P. & DALCIN PDE T. (2014), "Respiratory viral infections and effects of meteorological parameters and air pollution in adults with respiratory symptoms admitted to the emergency room", *Influenza Other Respir. Viruses* 8(1), pp. 42-52.
- SOORYANARAIN H. & ELANKUMARAN S. (2015), "Environmental role in influenza virus outbreaks", *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 3, pp. 347-373.
- SU W., WU X., GENG X., ZHAO X., LIU Q. & LIU T. (2019), "The short-term effects of air pollutants on influenza-like illness in Jinan, China", *BMC Public Health* 19(1), p. 1319.
- TAM W. W., WONG T. W., NG L., WONG S. Y., KUNG K. K. & WONG A. H. (2014), "Association between air pollution and general outpatient clinic consultations for upper respiratory tract infections in Hong Kong", *PLoS One* 9(1), pp. e86913.
- TOCZYŁOWSKI K., WIETLICKA-PISZCZ M., GRABOWSKA M. & SULIK A. (2021), "Cumulative Effects of Particulate Matter Pollution and Meteorological Variables on the Risk of Influenza-Like Illness", *Viruses* 13(4), p. 556.
- TUNG N. T., CHENG P. C., CHI K. H., HSIAO T. C., JONES T., BERUBE K., HO K. F. & CHUANG H. C. (2021), "Particulate matter and Sars-CoV-2: A possible model of Covid-19 transmission", *Sci. Total. Environ.* 750, p. 141532.
- VASQUEZ-APESTEGUI V., PARRAS-GARRIDO E., TAPIA V., PAZ-APARICIO V. M., ROJAS J. P., SANCHEZ-CCOYLLO O. R. & GONZALES G. F. (2020), "Association Between Air Pollution in Lima and the High Incidence of Covid-19: Findings from a Post Hoc Analysis", *Res. Sq.* 1 (preprint).
- VILLENEUVE P. J. & GOLDBERG M. S. (2020), "Methodological Considerations for Epidemiological Studies of Air Pollution and the Sars and Covid-19 Coronavirus Outbreaks", *Environ. Health Perspect.* 128(9), p. 95001.
- WANG B., CHEN H., CHAN Y. L. & OLIVER B. G. (2020), "Is there an association between the level of ambient air pollution and Covid-19?", *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 319(3), pp. L416-L421.
- WANG M., AARON C. P., MADRIGANO J., HOFFMAN E. A., ANGELINI E., YANG J., LAINE A., VETTERLI T. M., KINNEY P. L., SAMPSON P. D., SHEPPARD L. E., SZPIRO A. A., ADAR S. D., KIRWA K., SMITH B., LEDERER D. J., DIEZ-ROUX A. V., VEDAL S., KAUFMAN J. D. & BARR R. G. (2019), "Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function", *JAMA* 322(6), pp. 546-556.
- WU X., NETHERY R. C., SABATH M. B., BRAUN D. & DOMINICI F. (2020), "Air pollution and Covid-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis", *Sci. Adv.* 6(45), pp. eabd4049.
- YAO Y., PAN J., WANG W., LIU Z., KAN H., QIU Y., MENG X. & WANG W. (2020), "Association of particulate matter pollution and case fatality rate of Covid-19 in 49 Chinese cities", *Sci. Total. Environ.* 741, p. 140396.