



# Effets respiratoires de l'ozone chez l'homme

## *Respiratory effects of ozone on man*

Jean BIGNON (\*), Denis ZMIROU (\*\*) et Patrick BROCHARD (\*)

### RÉSUMÉ

Il est souvent difficile de cerner les priorités dans le champ des relations entre « pollution et santé ». Dans les sociétés industrielles modernes, les problèmes de santé respiratoire liés à la pollution atmosphérique sont devenus plus complexes, dans la mesure où ils concernent souvent des expositions moins apparentes et souvent à doses modérées. En effet, la pollution par les fumées noires et le dioxyde de soufre provenant de la combustion de charbons et fuels est actuellement relativement bien contrôlée dans la majorité des Etats Membres de la CEE. Par contre, la croissance de la circulation automobile a permis le développement très insidieux d'un nouveau type de nuisance respiratoire : la pollution photo-oxidante. Mis à part certains pics de pollution ressentis comme une gêne pour les citoyens, la moyenne des concentrations est relativement modérée, de telle sorte que le risque est banalisé, le danger immédiat ne paraissant pas suffisamment menaçant pour que l'on envisage de se passer de son automobile. Néanmoins, afin de diminuer le rejet des polluants, une limitation de la circulation automobile et de la vitesse a été mise en place dans certaines villes de la CEE (Athènes, Milan, Rome...).

L'ozone d'origine anthropique provient essentiellement dans nos régions de la transformation des gaz d'échappement automobile. La toxicité biologique de ce gaz est connue depuis sa découverte en 1851 (Bates, 1989). Malgré cela, les incertitudes concernant ses effets chez l'homme illustrent bien les difficultés et limites rencontrées dans le champ des sciences de l'environnement, quand il s'agit d'étudier les retombées sanitaires pour la population générale de l'exposition à doses modérées d'un polluant spécifique. Et pourtant, pour l'ozone, il est devenu prioritaire de cerner la réalité du ou des risques !

### ABSTRACT

*It is often difficult to set priorities in the field of relations between « pollution and health ». In modern industrial societies respiratory health problems related to air pollution have become more complex. The exposure is often less noticeable and the doses small. In fact, pollution due to black smoke and sulphur dioxide resulting from the combustion of coal and fuel is now relatively well controlled in most member states of the EEC. However, the increase in automobile traffic has resulted in the very insidious development of a new type of breathing hazard: photo-oxidizing pollution. Excluding certain pollution peaks that city dwellers find disturbing, the average concentration is relatively low. The risk is taken for granted and the immediate danger does not seem great enough to consider giving up one's car. Nevertheless, automobile traffic and speed have been limited in certain E.E.C. cities (Athens, Milan, Rome, etc.) in order to reduce the discharge of pollutants.*

*Anthropic ozone mainly originates in regions where there is a transformation of car exhaust fumes. The biological toxicity of this gas has been known since it was discovered in 1851 (Bates, 1981). However, the uncertainties concerning its effect on man fully illustrate the difficulties and limits in the field of environmental sciences when studying the repercussions of exposure to small doses of a specific pollutant on the health of the general population. However, as regards the ozone, it is of overriding importance to determine the reality of the risk or risks !*

### L'ozone, un paradoxe : pas assez en haut, trop en bas !

L'ozone est un problème de grande actualité en raison de sa diminution dans la stratosphère. La presse scientifique, amplifiée par les médias, fait des commentaires, parfois contradictoires, mais

souvent peu rassurants sur l'existence de déficits saisonniers d'ozone (trou d'ozone). La couche d'ozone stratosphérique serait en effet menacée de destruction sous l'influence des chlorofluorocarbures (CFC) ainsi que d'autres dérivés chlorés et bromés, libérés en quantités croissantes dans les pays industrialisés (industries du froid, aéronautiques et électroniques, bombes à aérosols...). L'ozone étant un filtre efficace au rayonnement ultra-violet, le risque majeur de la diminution de la couche d'ozone pour la santé de l'homme est une irradiation par les rayons UV-B, dont la consé-

(\*) Clinique de Pathologie Respiratoire et Environnement, Unité INSERM 139, 94010 Créteil Cedex.

(\*\*) Département de Santé Publique, Faculté de Médecine de Grenoble, 38706 La Tronche.

quence serait l'augmentation accrue des cancers cutanés. Ce sujet, encore très controversé, n'entre pas dans notre propos, mais il faut mentionner que la prise de conscience de ce risque a justifié des décisions internationales visant à interdire à court terme la libération de dérivés chlorés dans la troposphère.

### L'ozone troposphérique

Dans la troposphère (domaine compris entre le sol et 7 à 10 km d'altitude environ), l'ozone provient majoritairement de réactions chimiques d'une grande complexité entre divers polluants primaires émis par l'homme ou les sources naturelles (oxydes d'azote - NO<sub>x</sub> -, composés organiques volatils - COV -, monoxyde de carbone - CO -). Cette production se produit sous l'effet du rayonnement solaire ultraviolet, s'accompagne d'autres polluants (aldéhydes, acides, eau oxygénée, peroxyacétylnitrate - PAN -, etc.), et constitue ce que l'on appelle la pollution photochimique (connue également sous les noms de smog de Los Angeles, ou smog photochimique (fig. 1).

Normalement présent à des teneurs de l'ordre de 20 à 40 ppb en air propre, l'apparition de plus fortes concentrations d'ozone dépend des conditions météorologiques et de l'intensité des émissions de NO<sub>x</sub>, COV et CO. Les situations ensoleillées, les périodes anticycloniques, les situations d'inversion du gradient de température dans les basses couches de l'air, sont propices à l'appari-

tion des pointes de pollution photochimique. Ces pointes peuvent concerner de vastes régions et se produisent plus fréquemment en été.

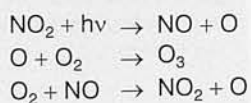
Malgré les efforts de l'industrie automobile pour réduire les émissions unitaires, c'est le trafic des grandes agglomérations qui est la grande pourvoyeuse des polluants primaires (NO, NO<sub>2</sub> et COV) à l'origine de l'ozone, ce qui représente un sérieux problème de santé, notamment dans les pays à forte circulation et à fort ensoleillement.

L'importance de la pollution urbaine ou périurbaine par l'ozone est actuellement perçue comme une réalité en Europe. Néanmoins, l'opinion générale considère que, mises à part quelques exceptions, les concentrations sont relativement modérées. Pendant les mois d'été, l'ozone excède rarement 150 parties par billion (ppb)<sup>(1)</sup>. A titre d'exemple, à Paris, sur 151 observations effectuées pendant le 1<sup>er</sup> semestre 1989, ont été enregistrées les concentrations d'ozone suivantes : moyenne : 15 ppb ; médiane : 12 ppb ; étendue : 2 à 56 ppb, maximum horaire : 82 ppb. Néanmoins, dans certaines zones urbaines ou périurbaines et au niveau de certains sites industriels (en France : la façade méditerranéenne, notamment la région de Fos-Berre), peut se former un « smog photochimique » à l'occasion d'anticyclones prolongés très ensoleillés, où sont enregistrées des concentrations horaires d'ozone supérieures à 200 ppb. Il y a bien entendu des variations géographiques, avec un gradient en augmentation du Nord au Sud. Mais c'est à la périphérie des villes (40-80 km) et en zones émettrices de COV, NO<sub>x</sub> et CO que les valeurs d'ozone sont habituellement plus élevées. Ceci tient aux cinétiques et aux équilibres chimiques de formation de l'ozone et des polluants photochimiques. En effet, l'abondance du NO, composé instable principalement émis par le trafic automobile, entraîne dans les grands centres urbains une destruction de la molécule d'ozone. Au contraire, le dioxyde d'azote, principalement produit de manière croissante par un trafic intense au centre des villes, est un composé stable transporté par les vents qui est à l'origine de la formation d'ozone en périphérie.

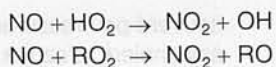
Aux USA, la situation est considérée plus préoccupante et des crédits considérables sont consacrés à la recherche dans ce domaine. Certains auteurs vont jusqu'à prétendre qu'environ 40 % de la population américaine serait soumise par intermittence à des concentrations d'ozone dangereuses pour la santé (Lipmann, 1993). Ceci reste très imprécis car il y a peu de mesures avec échantillonneur personnel. Il n'est pas certain qu'en situation réelle, les concentrations d'ozone à l'entrée des voies aériennes (nez et bouche des sujets) soient identiques à celles enregistrées au niveau des stations de mesure. En revanche, l'exercice

Figure 1.  
Formation de l'ozone et des polluants photochimiques.  
*Formation of ozone and photochemical pollutants.*

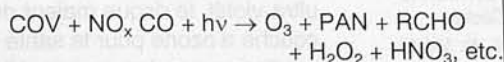
La formation de l'ozone troposphérique découle du cycle photolytique des NO<sub>x</sub> :



Cette production est favorisée par l'existence de processus additionnels qui génèrent du NO<sub>2</sub> sans consommation d'ozone :



Les radicaux HO<sub>2</sub> et RO<sub>2</sub> se forment par dégradation des COV et du CO sous l'effet d'un autre radical (OH), lui-même formé à partir de l'ozone et de la vapeur d'eau en présence d'ultraviolets. Le bilan simplifié des réactions est de la forme :



(1) Facteur de conversion : 1 ppb = 2 µg/m<sup>3</sup>.



(course à pied en ville) ou l'effort physique en plein air (travailleurs manuels en extérieur) contribuent, par l'augmentation de la ventilation alvéolaire, à accroître les doses d'ozone atteignant le poumon profond. Ceci explique que les enfants puissent inhaler des doses intrapulmonaires plus importantes que les adultes (OVERTON and GRAHAM, 1989).

A l'intérieur des locaux, les concentrations d'ozone sont significativement inférieures à ce qu'elles sont à l'extérieur. Ceci pondère la dose totale d'ozone à laquelle la population générale est exposée, puisque beaucoup de citadins en climat tempéré passent 80 % de leur temps à l'intérieur (LIPPMANN, 1991). Par contre, en région méditerranéenne, les citadins passent beaucoup plus de temps à l'extérieur.

### **Notions générales sur la toxicité pulmonaire de l'ozone**

L'ozone, peu soluble dans l'eau, a la propriété de pénétrer jusqu'à la périphérie du poumon. Des travaux expérimentaux chez l'homme normal (GERRITY et coll., 1988 ; HU et coll., 1992) ont montré que 40 à 50 % de l'ozone inhalé était absorbé dans les voies respiratoires supérieures, le restant étant absorbé presque en totalité (90 à 95 %) à la partie distale des voies aériennes de conduction. Ceci explique que ce gaz oxydant, même pour des concentrations relativement faibles, soit capable d'endommager les cellules bronchiolaires et alvéolaires et d'interagir avec certains récepteurs et certaines molécules protéiques, lipidiques ou certains enzymes. Néanmoins, l'ozone réagit lentement avec le surfactant alvéolaire, ce qui doit expliquer sa faible absorption au niveau alvéolaire (HU et coll., 1992).

Ces effets toxiques sont actuellement bien connus grâce aux nombreux travaux réalisés sur des animaux de laboratoire. Il y a eu en effet de nombreuses expérimentations ayant consisté à exposer différentes espèces de mammifères (rongeurs, chien, chat et primates) à différentes concentrations d'ozone, seul ou associé à d'autres polluants. Dans l'ensemble, aux concentrations proches des pics de pollution atmosphérique urbaine, ont été observées des modifications structurales de l'épithélium des voies aériennes et des espaces alvéolaires, ainsi que des altérations cellulaires et biochimiques majeures au niveau alvéolaire. Après l'exposition aiguë ou chronique à des concentrations toxiques d'O<sub>3</sub>, c'est au niveau des petites voies aériennes que prédominent les lésions aboutissant à la production de bronchiolite sténosante, les lésions fibrosantes du tissu alvéolaire ne s'observant qu'après des doses fortes et/ou prolongées. Dans l'ensemble, les expositions répétées de courtes durées à fortes concentrations (pics de pollution) se sont montrées plus nocives que les expositions répétées prolongées à plus faibles concentrations. Nous verrons que des études, notamment au moyen du lavage broncho-alvéolaire chez des volontaires sains mais également au moyen de modèles expérimentaux, ont montré une diminution des mécanismes de défense immunitaire avec moindre résistance aux infections respiratoires (Office Fédéral Suisse de l'Environnement, 1989, Lippman 1993). Ces mécanismes d'action doivent vraisemblablement jouer un rôle important chez les personnes âgées ou présentant une fragilité de l'appareil respiratoire comme au cours des broncho-pneumopathies chroniques obstructives de l'adulte et de l'enfant. Mais chez les humains, les effets spécifiques de l'ozone sont difficiles à cerner, étant donné, comme nous le verrons, l'intervention simultanée et synergique d'autres polluants, oxydants (NO<sub>2</sub>, VOC) et pollutions acido-particulaires.

## **EFFETS DE L'OZONE SUR LA SANTÉ DE L'HOMME**

### **1. Symptômes respiratoires et modifications des paramètres fonctionnels respiratoires**

Deux approches méthodologiques ont été utilisées pour étudier chez l'homme les effets de la pollution par l'ozone :

1) Observation de la nocivité propre de l'ozone chez des volontaires sains ou asthmatiques au cours d'expositions contrôlées.

2) Études épidémiologiques des relations entre mortalité et morbidité respiratoires et niveaux mesurés d'ozone et autres polluants oxydants atmosphériques.

#### **1.1. Expositions humaines contrôlées**

A l'occasion de pics de pollution, les citadins peuvent être exposés à des concentrations d'ozone pouvant atteindre 100 à 300 ppb. Dans ces conditions, il est important de savoir s'il existe une dose-seuil au-delà de laquelle apparaissent une ou des réponse(s) pathologique(s) chez le sujet sain ou sensibilisé par un état morbide préexistant ou s'il existe des relations dose-réponse régulières (sans seuil), au repos et à l'exercice. Il importe aussi de préciser la nature et le degré de ces réponses.

En 1972, BATES et coll. avaient constaté qu'il fallait de fortes concentrations d'ozone (de l'ordre

de 300 ppb) pour observer chez des hommes normaux des symptômes respiratoires désagréables (brûlures thoraciques, toux sèche, coryza...) et même qu'il fallait que les sujets inhalassent des concentrations d'ozone de 750 ppb pendant 2 heures pour qu'on puisse noter une augmentation de la résistance des voies aériennes et une diminution du débit expiratoire maximum à 50 % de la capacité vitale CV. Depuis ce travail princeps, de nombreuses études sur volontaires avec expositions contrôlées à l'ozone ont été réalisées.

Les résultats, parfois discordants, des études avant 1987 ont été analysés dans WHO, Air Quality Guidelines (1987) et dans l'article d'HAZUCHA (1987). Cet auteur a repris les données de 24 études publiées entre 1964 et 1981, totalisant les réponses obtenues chez 299 *volontaires sains adultes* de 21 à 29 ans, exposés pendant au moins 2 heures, et soumis pendant la durée de l'exposition à un exercice physique intermittent. (Ont été exclues les études réalisées au repos ou au cours d'activité permanente). Les paramètres fonctionnels suivants ont été mesurés : capacité vitale forcée (CVF), VEMS, débit expiratoire moyen (DEM 25-75) pour différentes doses d'ozone inhalé. Les paramètres fonctionnels décroissent régulièrement avec le carré des concentrations d'ozone, ce qui aboutit à une restriction fonctionnelle tout à fait significative à partir de 200 ppb pour une activité physique légère et à partir de 100 ppb pour une activité physique très importante. Aucune valeur seuil n'est donc identifiable. La fonction pulmonaire a paru davantage influencée par les concentrations d'ozone que par la ventilation/minute (intensité de l'exercice). D'autres travaux indiquent par ailleurs que la durée d'exposition est aussi importante que la teneur de l'ozone dans les gammes de concentration courantes (LARSEN, 1991).

Depuis, d'autres études réalisées chez des volontaires sains à différents volumes d'air inspirés, ont confirmé cette *relation dose-réponse* entre concentrations d'ozone et augmentation de la fréquence respiratoire, chute du volume courant (VC), baisse du VEMS et de la CVF, augmentation de la résistance spécifique des voies aériennes (HORSTMAN *et al.*, 1990). Les performances athlétiques peuvent être diminuées sous l'effet de l'ozone chez des sportifs de compétition (SCHELEGLE *et al.*, 1986).

Plusieurs études ont été réalisées chez *des enfants et des adolescents* ou de très jeunes adultes de moins de 21 ans. KCENIG *et al.* (1987) ont comparé l'effet sur la fonction pulmonaire de l'inhalation de 120 et 180 ppb d'O<sub>3</sub> ou de NO<sub>2</sub> pendant 30 minutes chez des enfants sains et asthmatiques : c'est seulement pour une exposition de 180 ppb, suivie d'un exercice modéré, qu'a été observée une augmentation des résistances des voies aériennes, aussi bien chez les sujets sains

que chez des asthmatiques, mais sans différence entre les deux groupes.

L'inhalation de courte durée de 200 à 300 ppb d'ozone peut être responsable, surtout après exercice, d'une *hyper réactivité bronchique* (HRB) provoquée par méthacholine ou histamine, chez certains adultes sains, mais surtout chez les asthmatiques (HOLTZMANN *et al.*, 1979). Récemment, MOLFINO *et al.* (1991) ont montré que des concentrations faibles d'ozone, identiques à celles observées dans certains environnements, étaient capables d'abaisser le seuil de réactivité bronchique aux allergènes chez 7 asthmatiques présentant des crises saisonnières et des tests cutanés positifs vis-à-vis de pneumallergènes (ragweed ou grass). La dose de méthacholine nécessaire pour provoquer une chute du VEMS de 15 % (PC<sup>15</sup>) était moindre quand la provocation allergénique par inhalation était précédée d'une exposition à 120 ppb d'ozone pendant 1 heure (PC<sup>15</sup> : après air = 0,013, écart-type (ET) = 0,017mg/ml ; après ozone = 0,0062 mg/ml). Ainsi les modifications de la réactivité bronchique associée à l'ozone pourraient prédisposer les individus à un bronchospasme en réaction à d'autres agresseurs environnementaux tels que les allergènes naturels ou les polluants acides.

Par contre, BASCOM *et al.* (1990) n'ont pas trouvé un tel effet synergique après inhalation pendant 4 heures de concentrations beaucoup plus élevées d'ozone (500 ppb) chez 12 sujets présentant une rhinite allergique. Il n'y avait pas de différence significative après inhalation d'air pur ou d'air chargé en ozone dans la réponse aiguë inflammatoire nasale à un test de provocation locale avec différentes doses de l'allergène. Et pourtant, l'ozone seul (sans stimulation allergénique) donnait une réponse clinique et biologique locale très significative par comparaison avec l'air : déclenchement de symptômes nasaux et bronchiques associés à une augmentation de l'albumine, de la TAME-estérase et à un recrutement de cellules inflammatoires (neutrophiles, éosinophiles, cellules mononucléées) dans les sécrétions nasales, modifications traduisant bien la réaction inflammatoire et l'augmentation de la perméabilité vasculaire locale sous l'action de l'ozone. Ces différences de réponse entre muqueuse nasale et bronchique restent inexpliquées !

Un phénomène singulier a été beaucoup étudié. Lors d'expositions quotidiennes répétées à l'ozone, la réponse fonctionnelle des sujets présente une atténuation au bout du troisième jour et disparaît à partir du cinquième jour, ce qui a fait parler d'un phénomène d'adaptation (Lippmann 1989). Il est à craindre au contraire que cette baisse de la réponse soit un témoignage de l'inflammation déclenchée par l'ozone, ce que semble indiquer les travaux conduits chez le rat qui, pour un phénomène « d'adaptation » comparable, montrent une aggravation des dégâts tissulaires (TEPPER, 1989).



## 1.2. Études épidémiologiques

Les effets spécifiques de l'ozone sur la santé de l'homme sont difficiles à évaluer, car la pollution urbaine n'est jamais constituée par un seul polluant. Les effets sont de ce fait complexes, combinant, parfois en synergie, les actions des différents polluants présents dans l'air : non seulement oxydes d'azote, ozone et radicaux photo-oxydants en général associés, mais également les autres familles de polluants : acides ( $\text{SO}_4\text{H}^-$ ,  $\text{NO}_3\text{H}^-$ ), particulaires (sulfates, fumées noires...). Ceci était particulièrement net au cours de l'étude transversale rapportée par SCHWARTZ (1989) dans le cadre du programme NHANES II aux USA analysant les effets de la pollution de l'air sur la fonction respiratoire chez 4 300 jeunes de 6 à 24 ans dans plusieurs grandes villes américaines. En effet, la capacité vitale forcée (CVF), le VEMS et le débit de pointe étaient corrélés négativement avec les concentrations annuelles de trois polluants : particules totales en suspension, dioxyde d'azote et ozone, de façon hautement significative pour ces deux derniers, mais sans qu'il soit possible de séparer les effets de chacun des polluants.

### a) Effets aigus

Plusieurs études ont essayé de corréler les admissions à l'hôpital avec les concentrations de l'air en ozone (BATES et SIZTO, 1989, KINNEY et OZKAYNAK, 1991). Ces derniers auteurs, en se reportant à une période de 10 ans dans le comté de Los Angeles, ont trouvé une forte association de la morbidité respiratoire avec les concentrations d' $\text{O}_3$  et la température.

Dans les pays industrialisés, la prévalence de l'asthme a augmenté pendant les dix dernières années. Parmi les causes de cette augmentation non encore élucidée, on peut se demander si la pollution atmosphérique, acide ou oxydante, ne pourrait pas intervenir (COOREMAN *et al.*, 1992).

Une étude parisienne récente est à cet égard intéressante. (MARZIN *et al.*, 1991). Conduite dans Paris intro-muros du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 1989, elle a consisté à analyser les corrélations entre d'une part la fréquence des crises d'asthme, par référence au nombre d'appels totaux reçus par SOS Médecins, et d'autre part les teneurs atmosphériques de plusieurs polluants ( $\text{SO}_2$ , fumées noires, CO,  $\text{NO}_x$ ,  $\text{O}_3$ , sulfates particulaires, pollens totaux et graminées). La fréquence des appels était significativement plus élevée les jours correspondant à des teneurs élevées en ozone et/ou en sulfates particulaires. Pour les autres polluants,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_x$  et fumées noires, aucune relation n'a été montrée, malgré la survenue au cours de l'étude d'un épisode subaigu de pollution soufrée et oxyazotée. Les résultats de cette étude conduisent à discuter la part jouée par la pollution acide (sulfates) et/ou par l'ozone dans le déclenchement de certaines crises d'asthme en zone urbaine, même

si les concentrations d'ozone à Paris n'étaient en moyenne que de 14,8 ppb (29,6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), (avec un maximum horaire de 82,5 ppb (165  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) pendant la durée de cette étude réalisée pendant le semestre hiver-printemps. Une étude similaire pendant les mois d'été et le début de l'automne pourrait aider à répondre à ces questions.

Des études antérieures, analysées par BATES (1989) et/ou par LIPPMANN (1991) ont montré qu'il existait un risque accru d'attaques d'asthme au cours de pics de pollution par l'ozone dans différentes régions d'Amérique du Nord : Los Angeles (WHITEMORE et KORN, 1980), Houston (HOLGUIN *et al.*, 1985).

L'influence de pics de pollution a été étudiée chez des enfants et adolescents en situation réaliste. KINNEY *et al.* (1988) ont publié une revue critique de 5 études réalisées en Amérique du Nord dans les années 80 analysant les corrélations existant entre les paramètres fonctionnels respiratoires et les maximum horaires des concentrations d' $\text{O}_3$ , ayant retenu quatre études régionales pour lesquelles la méthodologie statistique leur avait paru satisfaisante : Tennessee (KINNEY *et al.*, 1986) ; Pennsylvania (LIPPMANN *et al.*, 1983, LIPPMANN et LIOY, 1985) ; New Jersey (BOCK *et al.*, 1985 ; LIOY *et al.*, 1985) ; Ontario (SPENGLER *et al.*, 1984, OZKAYNAK *et al.*, 1985), selon le principe de la méta-analyse, ils ont pu calculer pour la population étudiée une pente moyenne de décroissance de la CVF à  $-0,55 \text{ ml/ppb}$  variance égale à  $0,116 \text{ ml}_2/\text{ppb}_2$ ). Depuis, d'autres études ont été réalisées aux USA sur des enfants et adolescents en bonne santé au cours d'un séjour en camp de vacances d'été, notamment dans des régions où la pollution classique acido-particulaire était faible. Chez ces sujets, il existait une corrélation négative entre les concentrations ambiantes d' $\text{O}_3$  et les paramètres fonctionnels respiratoires (diminution de 0,4 à 0,8 ml de VEMS par ppb d' $\text{O}_3$ ) (HIGGINS *et al.*, 1990, SPEKTOR *et al.*, 1988, 1991). Une étude mexicaine portant sur 143 écoliers de 7-9 ans de 3 écoles de Mexico-City a constaté que les enfants ayant une hypersécrétion bronchique ou soumis à un tabagisme passif étaient plus susceptibles aux effets respiratoires de l'ozone (CASTILLEJOS *et al.*, 1992). Cette dernière étude est intéressante car elle montre que, même dans un contexte d'exposition chronique à des niveaux élevés de photooxydants des pointes de pollution s'accompagnent d'effets aigus.

Quand on compare ces résultats à ceux obtenus sur volontaires sains exposés en chambre à l'ozone, on constate une décroissance plus importante des paramètres fonctionnels en situations réelles qu'expérimentales, comme si dans l'environnement intervenaient d'autres paramètres : effet cumulatif des concentrations d'ozone avec le temps, autres polluants (notamment aérosols acides). Ainsi, les données issues des études en chambre d'exposition dans un air chargé en ozone

mais par ailleurs pur pourraient sous-estimer sensiblement l'effet du gaz irritant dans le contexte de la vie courante.

### b) Effets chroniques

Une étude épidémiologique longitudinale portant depuis dix ans sur une large cohorte issue de la population californienne est actuellement en cours (HODGKIN *et al.*, 1984 ; EULER *et al.*, 1987, 1988). Un suivi à la fois des concentrations des polluants atmosphériques (particules totales et ozone) et des symptômes respiratoires sur une sous-cohorte de 3 914 individus non fumeurs a été réalisé pendant 10 années (1977-1987). Il a été observé un lien significatif entre l'incidence des symptômes de BPCO et les teneurs de l'air en particules, mais pas avec l'ozone. Par contre, il y avait une association significative entre l'incidence et la sévérité de l'asthme et les valeurs horaires maximales d'ozone atteignant 100 ppb, suggérant que l'asthmatique était sensible aux pics de pollution d'ozone. Environ 40 % de la population avaient subi un excès de cette valeur seuil pendant 500 heures (ABBEY *et al.*, 1991).

Une autre étude a porté sur les élèves de l'Académie militaire de West Point, aux États-Unis, qui ont été répartis dans différentes bases militaires du pays pour effectuer les exercices durant l'été (KINNEY, 1991). Le VEMS mesuré avant et à la fin de l'été témoigne d'une chute de deux fois plus élevée (78 ml contre 31 ml) parmi les élèves affectés dans des régions fortement exposées à l'ozone (au moins 23 heures avec des pointes supérieures à 100 ppb) que parmi ceux envoyés dans des États moins exposés (au plus 1 heure au-delà de 100 ppb).

Les études épidémiologiques sont le plus souvent marquées par la coexistence de plusieurs polluants simultanément. Malheureusement, un nombre infime d'auteurs ont, jusqu'à présent, étudié spécifiquement la question des interactions entre polluants en utilisant les techniques d'analyse statistiques appropriées (ZMIROU, 1991). Il est dès lors très difficile d'établir une corrélation précise entre les manifestations cliniques et/ou fonctionnelles observées et les concentrations d'un polluant particulier. Plusieurs travaux suggèrent que l'ozone aurait un impact plus important en cas d'exposition préalable ou conjointe à un aérosol acide (LIPPMANN, 1993).

Dans le cadre d'études épidémiologiques classiques (transversales ou à mesure unique de l'effet), il n'existe aucun moyen de distinguer les effets de l'ozone de ceux d'une pollution acide concomitante (aérosols d'acide sulfurique et d'acide nitrique) (BATES, 1989). Il est donc nécessaire de procéder à des mesures répétées de l'exposition et de la réponse dans le temps, et de s'attacher à trouver des périodes d'étude dans des régions diverses où ces polluants atmosphériques sont moins corrélés.

## 2. Effets biologiques de l'inhalation d'ozone

### 2.1. Toxicité biologique broncho-alvéolaire de l'ozone chez l'homme

La fonction mucociliaire est paradoxalement stimulée chez les humains après exposition à 200 ppb et 400 ppb d'ozone pendant 2 heures. Ceci pourrait être la conséquence d'un apport supplémentaire de liquide dans la couche de mucus, en provenance des cellules et vaisseaux sous-jacents (FORSTER et coll., 1987).

L'analyse des modifications cellulaires et biochimiques du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) s'est révélée être un outil très sensible pour explorer les effets toxiques de l'ozone chez le sujet sain. L'inhalation de 400 ppb d'ozone pendant 2 heures par des hommes jeunes au cours d'une activité physique importante entraînait dans les 3 heures suivant l'exposition une réaction inflammatoire marquée par le recrutement de polynucléaires neutrophiles (SETZER *et al.*, 1986). Pour des concentrations moindres, mais néanmoins supérieures à 100 ppb, l'inhalation d'ozone entraînait une augmentation de la perméabilité de l'épithélium respiratoire, pouvant être responsable de la diffusion des médiateurs et cellules de l'inflammation dans la sous-muqueuse, avec hyper-réactivité bronchique (KEHRL *et al.*, 1987).

DELVIN *et al.* (1991) ont analysé dans le LBA le degré de la réponse inflammatoire 18 heures après l'inhalation par des adultes sains de faibles concentrations d'ozone (100 ppb ou 80 ppb) pendant 6,6 heures, associée à un exercice modéré (40 l/min), qu'ils ont comparé à la réponse obtenue par KOREN *et al.* (1989) après exposition de volontaires sains à fortes concentrations (400 ppb) d'ozone pendant 2 heures. La réponse inflammatoire alvéolaire était caractérisée par l'afflux de polynucléaires neutrophiles (PN), associé à une augmentation significative du taux de protéines, fibronectine, LDH, PGE<sub>2</sub>, IL-6 et  $\alpha$ 1 antitrypsine. Ces paramètres ont paru plus liés à la concentration d'ozone ( $\times 8,2$  fois pour 400 ppb/ $\times 3,8$  fois pour 80 à 100 ppb) qu'à la durée de l'exposition, avec une relation dose-réponse entre l'intensité de la plupart des paramètres biologiques alvéolaires et les concentrations d'ozone, le taux faible de 80 ppb pendant 6,6 heures ayant paru suffisant pour déclencher une réaction inflammatoire.

Ces résultats indiquent que l'exposition de l'homme sain à des concentrations d'ozone telles qu'elles se rencontrent dans l'environnement peut entraîner des modifications cellulaires et biochimiques significatives, vraisemblablement responsable de l'altération des paramètres fonctionnels respiratoires. De telles modifications lésionnelles au niveau du poumon laissent prévoir à long terme des effets pathologiques respiratoires en cas d'exposition répétée à des pics horaires de pollution oxydante.



## 2.2. Mécanismes biologiques de la toxicité de l'ozone

Certaines modifications biologiques observées chez des volontaires sains ou chez des animaux après inhalation d'ozone peuvent apporter une ébauche d'explication aux mécanismes responsables de l'atteinte de la fonction pulmonaire chez l'homme sous l'effet de l'ozone.

La molécule d'ozone contenant 3 électrons non paires possède un puissant pouvoir oxydant vis-à-vis de macromolécules cibles : peroxydation des acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires ; réduction des groupements sulphydriques du glutathion et de certaines protéines soufrées ( $\alpha 1$  antitrypsine, inhibiteur bronchique...). Des lésions de l'épithélium des bronchioles terminales et des cellules des canaux alvéolaires proximaux ont été démontrées chez les rongeurs (BARRY *et al.*, 1988), de même que des altérations des cellules de Clara avec production accrue de cytochrome P-450b (IIBI) (SUZUKI *et al.*, 1992). Ces lésions épithéliales doivent faciliter la perméabilité de la barrière air-sang aux fluides et macromolécules. La résultante est le recrutement au niveau de l'épithélium bronchiolo-alvéolaire de cellules inflammatoires capables de libérer des médiateurs pro-inflammatoires ; l'ensemble de ces mécanismes intriqués pouvant contribuer à l'hyperréactivité bronchique (HOLTZMAN *et al.*, 1983).

## 3. Variabilité interindividuelle de la réponse à l'ozone et adaptation.

Des travaux déjà anciens (Mc DONNELL *et al.*, 1983 ; GLINER *et al.*, 1983 ; HORVATH *et al.*, 1981) ayant constaté la grande variabilité de réponse à l'ozone de sujets apparemment identiques, Mc DONNELL *et al.* (1985) ont montré qu'il s'agissait en fait, d'une variabilité inter-sujets, alors que la réponse était stable chez le même sujet exploré jusqu'à 10 mois d'intervalle pour des concentrations d'ozone égales ou supérieures à 180 ppb. Cette différence inter-sujet était nette dans l'étude de DEVLIN *et al.* (1991) citée plus haut. Parmi les sujets exposés à 100 ou 80 ppb, certains avaient une réponse biologique dans le LBA (nombre de PN, taux de fibronectine et d'IL-6) aussi forte qu'après une exposition à 400 ppb. Ceci suggère de vérifier qu'il pourrait exister une sous-population très sensible à de faibles concentrations d'ozone.

Si, comme nous l'avons vu, l'exposition à l'ozone peut sensibiliser la réponse bronchomotrice au cours de l'asthme ou de l'allergie, par contre, aucune différence dans les paramètres fonctionnels respiratoires n'a été observée au cours de bronchopneumopathies chroniques modérées (VEMS/CV autour de 58 %) après inhalation d'air ou d'ozone (SOLIC *et coll.*, 1982).

Les mécanismes responsables de cette prédisposition ou résistance individuelle ne sont pas totalement compris. Néanmoins, on sait que l'organisme dispose d'un équipement biologique antioxydant complexe, associant des systèmes enzymatiques et diverses molécules (glutathion, métallothionéine, vitamine C, sélénium...) capables de neutraliser les radicaux libres de l'oxygène. Cet équipement varie avec les individus en fonction de facteurs personnels assez mal connus (âge, génétique) et de facteurs exogènes (alimentation) ou environnementaux. Ainsi, est-il capable de se renforcer à la suite d'expositions répétées aux oxydants, permettant chez certains sujets un semblant d'adaptation ou de résistance aux oxydants. Néanmoins, les recherches dans ce domaine sont encore à conduire pour apprécier les capacités des citoyens à acquérir une telle adaptation.

## 4. Etablissement de Valeurs Guides. Réglementations pour l'Europe et les USA

### 4.1. Europe

En 1987, l'OMS (Air Quality Guidelines pour l'Europe, WHO N° 23, 1987) a recommandé les valeurs guides suivantes pour l'ozone :

- pour une heure : 150-200  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (76-100 ppb)
- pour 8 heures : 100-120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (50-60 ppb).

La directive 92/72 de la CEE du Conseil du 21 septembre 1992 a donné les seuils suivants pour les concentrations d'ozone dans l'air :

1) *Seuil pour la protection de la santé*, c'est-à-dire la concentration en ozone à ne pas dépasser afin de sauvegarder la santé humaine en cas d'épisodes prolongés de pollution : 110  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (55 ppb) pour la valeur moyenne sur 8 heures.

2) *Seuil pour l'information de la population*, c'est-à-dire ne pas dépasser la concentration où apparaissent des effets limités et transitoires sur la santé en cas d'exposition de courte durée de populations sensibles : 180  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (90 ppb) pour la valeur moyenne sur 1 heure.

3) *Seuil d'alerte à la population*, c'est-à-dire la concentration d'ozone au-delà de laquelle il existe un risque pour la santé humaine en cas d'exposition de courte durée : 360  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (180 ppb) pour la valeur moyenne sur 1 heure.

### 4.2. USA

Avec la prise de conscience de la toxicité pulmonaire de l'ozone, la conférence des hygiénistes industriels américains (ACGIH) proposa en 1954 de ramener la valeur limite (TLV) pour une exposition à l'ozone de 8 heures dans les ambiances de travail de 1 000 ppb à 100 ppb ; cette valeur est toujours considérée actuellement comme le seuil à ne pas dépasser.

Pour la population générale, en 1979 le National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) a spécifié que l'ozone ne devait pas dépasser la concentration horaire de 120 ppb plus d'une fois pour une année. A la suite d'observations fréquentes de concentrations plus élevées pendant plusieurs heures dans la banlieue de certaines villes des USA et même en zones rurales et compte tenu des résultats expérimentaux obtenus chez les volontaires sains, les scientifiques américains ont acquis la conviction que la valeur limite actuelle devrait être ramenée à 100 ou même 80 ppb pour des périodes de 5 à 6 heures (LIPPMANN, 1991 et 1993, DEVLIN *et al.*, 1991).

## Conclusions

L'ensemble de ces études, malgré la persistance des zones d'ombre, confort e l'impression générale que des concentrations d'ozone supérieures à 100 ppb constituent une menace sérieuse pour la santé. Les effets néfastes sur la santé ne concernent pas uniquement les expositions de courte durée, typiquement entre 1 à 2 heures, à des concentrations élevées ; une attention particulière doit porter, à la fois sur les effets possibles des fluctuations journalières très caractéristiques de la pollution par l'ozone, et sur les concentrations moyennement élevées pendant une longue durée à la faveur de conditions climatiques prolongées. De plus, les synergies avec d'autres polluants gazeux ou particulaires, bien qu'encore mal appréciées, viennent encore augmenter les risques pour l'appareil respiratoire. Les recherches doivent être poursuivies car il s'agit d'un enjeu de santé publique d'importance croissante.

## Bibliographie

- ABBEY D.E., MILLS P.K., PETERSEN F.F., BEESON W.L. Longterm ambient concentrations of total suspended particulates and oxidants as related to incidence of chronic disease in California seventh-day adventists. *Environ. Health.*, 1991, 1994, 43-50.
- ARIS R., CHRISTIAN D., SHEPPARD D., BALMES J.R. The effects of sequential to acidic fog and ozone on pulmonary function in exercising subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 85-91.
- BARRY B.E., MIRCER R. R., MILLER F.J., CRAPO J.D. Effects of inhalation of 0,25 ppm ozone on the terminal bronchioles of juvenile and the adult rats. *Exp. Lung. Res.*, 1988, 1914.
- BASCOM R., NACLERIO R. M., FITZGERALD T. K., KAGEYSOBOTKA A., PROUD D. Effect of ozone inhalation on the reponse to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *American review of respiratory disease*, 1990, Sep., 142(3), 594-601.
- BATES D. V., BELL G. M., BURNHAM C. D., HAZUCHA M., MANTHA J., PENGEILY L. D., SILVERMAN F. Short-term effects of ozone on the lung. *J. Appl. Physiol.*, 1972, 32, 176-181.
- BATES D. V., SIZTO R. Air pollution and hospital admissions : the search for the causative agent. *Environ. Health Perspect.*, 1989, 79, 69-72.
- BATES D. V. Review Ozone - Myth and Reality. *Environ. Res.*, 1989, 50, 230-237.
- BIGNON J. La pollution oxydante, effets sur la santé. *Pollution Atmos.*, 1988, 120, 378-388.
- BIGNON J. Effets sur la santé respiratoire de l'homme du dioxyde d'azote, de l'ozone et d'autres polluants oxydants de l'atmosphère. *Pollution Atmos.*, 1990, oct-déc., 431-440.
- CASTILLEJOS M., GOLD D. R., DOCKERY D., TOSTE-SON T., BAUM T., SPEIZER F. E. Effects of ambient ozone on respiratory function and symptoms in Mexico city schoolchildren. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 276-282.
- COOREMAN J., SEGALA C., HENRY C., NEUKIRCH F. Mortalité rapportée à l'asthme. Tendances pour la France de 1970 à 1987. *Rev. Mal. Resp.*, 1992, 9, 495-501.
- DETELS R., TASHKIN D. P., SAYRE J. W., ROKAW S. N., COULSON A. H., MASSEY F. J., WEGMEN D. H. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. 9. Lung function changes associated with chronic exposure to photochemical oxidants ; a cohort study among never- smokers. *Chest.*, 1987, 92, 594-603.
- DEVLIN R. B., MCDONNELL W. F., MANN R., D BECKER S., HOUSE D. E., SCHREINEMACHERS D., KOREN H. S. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am. J. Respir Cell. Mol. Biol.*, 1991, 4, 72-81.
- EULER G. L., ABBEY D. E., HODGKIN J. E., MAGIE A. R. Chronic obstructive pulmonary disease symptom effects of long term cumulative exposure to ambient levels of total suspended particulates and sulfur dioxide in California seventh-day adventist residents. *Arch. Environ. Health*, 1987, 42, 213-222.
- EULER G. L., ABBEY D. E., HODGKIN J. E., MAGIE A. R. Chronic obstructive pulmonary disease symptom effects of long-term cumulative exposure to ambient levels of total oxidants and nitrogen dioxide in California seventh-day adventist residents. *Arch. Environ. Health*, 1988, 43, 279-285.
- FABBRI L. M., AIZAWA H., ALPERT S. E., WALTERS E. H., O'BYRNE P. M., GOLD B. D., NADEL J. A., HOLTZMAN M. J. Airway hyperresponsiveness and changes in cell counts in bronchoalveolar lavage after ozone exposure in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 129, 288-291.
- FOSTER W. M., COSTA D. L., LANGENBACK E. G. Ozone exposure alters trancheobronchial mucociliary function in humans. *Am. Physiological Soc.*, 1987, 996-1002.
- GERRITY T. R., WEAVER R. A., BERNSTSEN J., HOUSE D. E., O'NEIL J. J. Extrathoracic and intrathoracic removal of O<sub>3</sub> in tidal breathing humans. *J. Appl. Physiol.*, 1988, 65, 393-400.
- GLINER J. A., HORVATH S. M., FOLINSBEE L. J. Pre-exposure to low ozone concentrations does not diminish the pulmonary function response on exposure to higher ozone concentrations. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 127, 51-55.



- HAZUCHA M. J. Relationship between ozone exposure and pulmonary function changes. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 62, 1671-1680.
- HIGGINS I. T. T., D'ARCY J. B., GIBBONS D. I., AVOL E. L., GROSS K. B. Effect of exposures to ambient ozone on ventilatory lung function in children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, 1136-1146.
- HODGKIN J. E., ABBEY D. E., EULER G. L., MAGIE A. R. Comparison of chronic obstructive pulmonary disease prevalence in nonsmokers in high and low air pollution areas. *Chest.*, 1984, 86, 830-838.
- HOLGUIN A. H., BUFFLER P. A., CONSTANT C. F. The effects of ozone on asthmatics in the Houston area. Manuscript for APCA Conference on Oxidants, 1985.
- HOLTZMAN M. J., CUINNINGHAM J. H., SHELLER J. R., IRSIGLER G. B., NADEL J. A., BOUSHEY H. A. Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic and non atopic subject. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 120, 1059-1067.
- HOLTZMAN M. G., FABBRI L. M., O'BYRNE P. M. Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 127, 686-690.
- HORSTMAN D.H., FOLINSBEE L.J., IVES Ph. J., ABDUL-SALAAM S., McDONNELL W.F. Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6 hours exposures with five hours of moderate exercise for 0.08, 0.10 and 0.12 ppm. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 1158-1163.
- HORVATH S. M., GLINER J. A., FOLINSBEE L. J. Adaptation to ozone : duration of effect. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981, 123, 496-499.
- HU S. C., BEN-JEBRIA A., ULTMAN J. S. Longitudinal distribution of ozone absorption in the lung : quiet respiration in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.*, 1992, 73, 1655-1661.
- JOURNAL OFFICIEL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES. Directive 92/72CEE du Conseil du 21 septembre 1992 concernant la pollution de l'air par l'ozone. 13.10.92 n° L 297 ; 1-7.
- KANOFSKY J. R., SIMA P. Singlet oxygen production from the reactions of ozone with biological molecules. *J. Biol. Chemistry*, 1991, 266, 9039-9042.
- KATZ R. M., FREZIERES R. G. Asthma and air pollution in Los Angeles. *Environmental Epidemiology*, 117-127.
- KEHRL H. R., VINCENT L. M., KOWALSKY R. J., HORSTMAN D. H., O'NEIL J. J., McCARTNEY W. H., BROMBERG P. A. Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 134, 1124-1128.
- KINNEY P. L., WARE J. H., SPENGLER J. D. A critical evaluation of acute ozone epidemiology results. *Arch. Environ. Health*, 1988, 43, 168-173.
- KINNEY P. L., OZKAYNAK H. Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles country. *Environ. Res.*, 1991, 54, 99-120.
- KOENIG J. Q., COVERT D. S., MARSHALL S. G., VAN BELLE G., PIERSON W. E. The effects of ozone and nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy and in asthmatic adolescents. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 136, 1152-1157.
- KOREN H. S., DEVLIN R. B., GRAHAM D. E., MANN R., McGEE M. P., HORSTMAN D. H., KOZUMBO W. J., BECKER S., HOUSE D. E., McDONNELL W. F., BROMBERG Ph. A. Ozone induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989 ; 139, 407-415.
- KULLE T., SANSEER L. R., HEBEL J. R., CHATHAM D. Ozone response relationships in healthy nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 132, 36-41.
- LARSEN E. I., McDONNELL W. F., HORSTMAN D. H., FOLINSBEE L. J. An air quality data analysis system for interrelating effects, standards and needed source reductions : Part II. A log normal model relating human lung function decrease to O<sub>3</sub> exposure. *J. Air Waste Management Assoc.*, 1991, 41, 455-459.
- LIPPMANN M. Health effects of ozone. A critical review. *J. Air Waste Management Assoc.*, 1989, 39, 672-695.
- LIPPMANN M. Health effects of tropospheric ozone. *Environ. Sci. Technol.*, 1991, 25, 1954-1962.
- LIPPMANN M. Health effects of tropospheric ozone : review of recent findings and their implication to ambient air quality standards. *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.*, 1993, 3, 103-129.
- MARZIN C., LE MOULLEC Y., ANCELL T., JUHUEL J., FESTY B., PRETET S. Asthme urbain, habitat et pollution de l'air. *Pollution Atmosphérique*, 1991, 177-192.
- McDONNELL W. F., HORSTMAN D. H., HAZUCHA M. J. et al. Pulmonary effects of ozone exposure during exercise : dose-response characteristics. *J. Appl. Physiol.*, 1983, 54, 1345-1352.
- McDONNELL W. F., HORSTMAN D. H., ABDULSAZAAM S., HOUSE D. E. Reproducibility of individual responses to ozone exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 131, 36-40.
- MOLFINO N. A., WRIGHT S. C., KATZ I., TARLO S., SILVERMAN F., McCLEAN P. A., SZALAI J. P., RAI-ZENNE M., SLUTSKY A. S., ZAMEL N. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet*, 1991, 338, 199-203.
- OFFICE FÉDÉRAL DE L'ENVIRONNEMENT, DES FORÊTS ET DU PAYSAGE (OFFEP). L'ozone en Suisse. *Cahier de l'environnement*, n° 101, Berne, février 1989, 272 pages.
- OVERTON J. H., GRAHAM R. C. *Health Phys.*, 1989, 57 (S1), 29-36.
- SCHEGLE E. S., AFAM W. C. Reduced exercise time in competitive simulations consequent to low level ozone exposure. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1986, 18, 408-414.
- SCHWARZ J. Lung function and chronic exposure to air pollution : a cross sectional analysis of NHANES II. *Environ. Res.*, 1989, 50, 309-321.
- SCHWARZ J., ZGER S. Passive smoking, air pollution and acute respiratory symptoms in a diary study of student nurses. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, 62-67.
- SCHWARTZ J., WYPIJ D., DOCKERY D., WARE J., ZGER S., SPENGLER J., FERRIS B. Daily diaries of respiratory symptoms and air pollution : methodological issues and results. *Environ. Health Perspect.*, 1991, 90, 181-187.
- SCHWARTZ J., DOCKERY D. W. Increased mortality in Philadelphia associated with daily air pollution concentrations. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 145, 600-604.
- SELTZER J. B. G., *Big. J. Appl. Physiol.*, 1986, 60, 1321-1326.

SHEPHARD R. J., URCH B., SILVERMAN F., COREY P. N. Interaction of ozone and cigarette smoke exposure. *Environ. Res.*, 1983, 31, 125-137.

SOLIC J. J., HAZUCHA M. J., BROMBERG P. A. The acute effects of 0.2 ppm. Ozone in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 125, 664-669.

SPEKTOR D. M., LIPPMAN M., LIOY P. J., THURSTON G. D., CITAK K., JAMES D. J., BOCK N., SPEIZER F. E., HAYES C. Effects of ambient ozone on respiratory function in active, normal children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137, 313-320.

SPEKTOR D. M., LIPPMAN M., THURSTON G. D., LIOY P. J., STECKO J., O'CONNOR G., GARSHICK E., SPEIZER F. E., HAYES C. Effects of ambient ozone on respiratory function in healthy adults exercising outdoors. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 138, 821-828.

SPEKTOR D. M., THURSTON G. D., MAO J., HE D., HAYES C., LIPPMAN M. Effects of Singleday and Multi-

day Ozone Exposures on Respiratory Function in Active Normal Children. *Environ. Res.*, 1991, 55, 107-122.

SUZUKI E., TAKAHASHI Y., AIDA S., KIMULA Y., ITO Y., MIURA T. Alteration in surface structure of Clara cells and pulmonary cytochrome P 450b level in rats exposed to ozone. *Toxicology*, 1992, 71, 223-232.

TEPPER J. S., COSTA D. L., LEHMANN J. R., WEKER M. F., HATCH G. E. Unattenuated structural and biochemical alterations in the rat lung during functional adaptation to ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 14, 493-501.

TOUPANCE G. L'ozone dans la basse troposphère. Théorie et pratique. *Pollution Atmos.*, 1988, 117, 32-42.

WHITTEMORE A. S., KORN E. L. Asthme and air pollution in the Los Angeles area. *A.J.P.H.*, 1980, 70, 687-696.

WHO. Air quality guidelines for Europe. WHO Regional Publications European Series, 1987.

ZMIROU D., DECHENAUX J. L'effet conjoint de plusieurs polluants atmosphériques : une méta-analyse. *Rev. Épidém. et Santé Publique*, 1991, 39, 101-110.