

# Effets de l'inhalation d'ozone sur la santé : bilan des expositions humaines contrôlées réalisées entre 1980 et 1993

## *Health effects of ozone inhalation : contribution of human controlled studies published from 1980 to 1993*

Isabelle MOMAS, Sophie CIMPELLI, Bernard FESTY (\*)

### RÉSUMÉ

Cet article dresse le bilan, en termes de méthodologie et de résultats, de 58 expérimentations humaines contrôlées relatives à l'ozone ( $O_3$  seul i.e. non associé à d'autres polluants), dont les résultats ont fait l'objet de publications en langue anglaise ou française entre 1980 et 1993.

Toutes ces études ont été effectuées avec un ou plusieurs groupes de volontaires exposés à  $O_3$  et un groupe témoin soumis à une atmosphère d'air « filtré », les sujets étant, le plus souvent, leur propre témoin. L'exposition est caractérisée par son niveau, i.e. la concentration d' $O_3$ , sa durée, son caractère répétitif et le mode d'exercice des individus.

Une exposition unique à  $O_3$  entraîne une augmentation significative de l'incidence des symptômes (toux, inconfort thoracique et douleur à l'inspiration profonde) et de leur score de sévérité. Tous les auteurs mettent en évidence des altérations significatives de la fonction pulmonaire : diminution de la capacité vitale forcée (CVF), du volume d'expiration maximal à la seconde (VEM<sub>s</sub>) et du débit expiratoire médian entre 25 et 75 % de la capacité vitale (DEM 25-75), augmentation de la résistance des voies aériennes et de la réactivité bronchique à la méthacholine et à l'histamine. Ces perturbations se produisent aussi bien pendant une exposition de courte durée (2 heures) à des concentrations d' $O_3$  élevées (plus de 0,20 ppm, soit plus de 400  $\mu g/m^3$ ) ou intermédiaires, si l'exercice est suffisant (volume de ventilation  $V_e > 75$  l/mn) que pendant une exposition de longue durée (plus de 6 heures) mais moins intense (0,10 ppm). Ces modifications sont transitoires et disparaissent en moins de 24 heures. Les effets cellulaires et biochimiques sont dominés par la réaction inflammatoire qui se développe au niveau des voies respiratoires inférieures et supérieures. Certains groupes d'individus semblent constituer une population à risque vis-à-vis de la pollution photo-oxydante : les asthmatiques et les sportifs.

Les investigations comportant des expositions répétées à  $O_3$ , indiquent un phénomène d'hypersensibilité lors du deuxième jour d'exposition, puis un état d'adaptation apparaissant en 3 à 5 jours.

### ABSTRACT

*This paper analyses in terms of methodology and results 58 human controlled studies relative to ozone ( $O_3$  alone) published in English or French from 1980 to 1993.*

*These investigations were carried out with one or several groups of volunteers who inhaled  $O_3$ , and a control group breathing filtered air, most of the time, the subjects being their own controls. The exposure was characterized by its level i.e.  $O_3$  concentration, its duration, its repetition and the exercise of subjects.*

*A single acute exposure to  $O_3$  results in a significant increase in incidence of symptoms (cough, substernal discomfort and chest tightness on taking a deep breath) and in their severity. Moreover all the authors show significant alterations in pulmonary function : a decrease in forced vital capacity (FVC), in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) and in forced expiratory flow rate between 25 % and 75 % of FVC (FEF 25-75), an increase in airway resistance and in bronchial reactivity to histamine and metacholine. These alterations occur as well in subjects exposed for 1 or 2 hours to high  $O_3$  concentrations (more than 0.20 ppm i.e. 400  $\mu g/m^3$ ) or to moderate concentrations if the exercise is sufficient (volume of ventilation  $V_e > 75$  l/mn), as in individuals exposed to relatively low  $O_3$  concentrations but for a long time (6 hours). These changes are transitory and last for less than 24 hours. The cellular and biochemical effects are characterized by an inflammatory reaction in the upper and lower respiratory tract. Some individuals seem to be more sensitive to  $O_3$  inhalation : the asthmatics and the athletes.*

*Investigations with repeated exposures to  $O_3$  exhibit hyperresponsiveness on 24-h reexposure and on adaptation after 2 to 5 days consecutive  $O_3$  exposures.*

(\*) Laboratoire d'Hygiène et de Santé publique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris, Cedex 06, France.

## Introduction

Pour déterminer les effets de l'ozone ( $O_3$ ) sur la santé, trois types d'études ont été réalisés : les expérimentations animales, les expositions humaines contrôlées et les enquêtes épidémiologiques.

Les expositions contrôlées consistent à soumettre à une atmosphère plus ou moins riche en  $O_3$  ( $O_3$  seul polluant), des individus choisis en fonction de critères précis et à évaluer les effets sanitaires d'une telle exposition, notamment le degré d'atteinte de la fonction pulmonaire.

Par rapport aux autres investigations, elles présentent plusieurs avantages. Utilisant des êtres humains et non des animaux, elles évitent les problèmes posés par les extrapolations spécifiques. Elles sont toujours prospectives, et non rétrospectives comme de nombreuses enquêtes épidémiologiques qui, de ce fait, ont des difficultés à évaluer l'exposition. Par ailleurs, elles permettent de contrôler la composition de l'atmosphère à laquelle les sujets sont exposés alors qu'en air ambiant, il est difficile de maîtriser la concentration des différents polluants atmosphériques et donc impossible d'attribuer les effets observés à la seule action de  $O_3$ .

Cet article se propose de dresser le bilan, en termes de méthodologie et de résultats, d'expérimentations humaines contrôlées relatives à  $O_3$ .

## 1. Matériel et méthodes

La synthèse porte sur 58 études [1-58] publiées en langue anglaise ou française, pour 54 d'entre elles entre 1980 et 1993, sélectionnées à partir d'une recherche bibliographique dans plusieurs bases de données (Biosis, Medline, Excerpta Medica et Pascaline) avec les mots-clés «  $O_3$ , homme, exposition ». Quatre travaux publiés avant 1960 [14, 24, 30, 35] ont été pris en compte car souvent cités dans les études postérieures.

### 1.1. Les populations étudiées

Cinq critères ont permis aux auteurs de choisir leurs populations d'étude : l'état de santé, l'âge, le sexe, le tabagisme et l'activité sportive.

La plupart des expositions contrôlées ont été réalisées chez des sujets sains, jeunes ou d'âge moyen et non-fumeurs. Il s'agissait d'individus exempts de maladie cardiaque, de pathologie respiratoire aiguë ou chronique, dénués d'antécédents d'asthme et/ou d'allergie, non soumis à un traitement médicamenteux en cours, ne présentant ni anomalie clinique, hématologique et biologique classiques. Toutefois, neuf équipes se sont intéressées à des bronchitiques chroniques [39, 43, 44, 58] ou à des volontaires asthmatiques et/ou

allergiques [4, 37, 45, 49, 52]. Les individus âgés [6, 7, 12, 53] et les enfants [48] ont été peu étudiés. Enfin, 11 investigations se sont déroulées dans une population particulière, celle des sportifs de haut niveau [1, 2, 8, 10, 16, 18, 20, 22, 25, 26, 51].

### 1.2. Les protocoles d'exposition

Avant d'étudier les diverses modalités d'exposition, il convient d'examiner les éléments de planification des essais qui conditionnent la qualité des résultats obtenus.

Les 58 études ont été effectuées avec un ou plusieurs groupes exposés à  $O_3$  et un groupe témoin soumis à une atmosphère d'air « filtré », ce qui est indispensable pour établir des comparaisons et tirer des conclusions. Deux situations sont possibles. Soit les groupes « exposé » et « contrôle » sont constitués de sujets distincts [9, 13, 17, 21, 24, 27, 29, 46, 47] répartis par randomisation [13, 17, 27, 29, 46], seule méthode qui garantisse la comparabilité des groupes entre eux : l'éventuelle différence de résultats constatée peut alors être attribuée à la différence d'exposition. Soit les groupes se composent des mêmes individus : il s'agit d'une série appariée où chaque sujet est son propre témoin. Cette méthode est intéressante puisqu'elle permet d'augmenter la puissance statistique, autorisant ainsi le recours à des effectifs moins importants ; 48 études sur 58 (83 %) l'ont employée. Parmi elles, une randomisation de l'ordre des expositions a été réalisée 32 fois (67 % des cas), de façon à éliminer l'influence que pourrait avoir la première exposition sur la deuxième, si l'ordre avait toujours été le même.

Les auteurs se sont montrés moins vigilants vis-à-vis du critère de réalisation à l'aveugle, puisque 49 % seulement l'ont pris en compte, 15 en simple aveugle, 13 en double aveugle. Pourtant cette technique garantit l'objectivité des observations car elle évite que l'individu qui connaît l'exposition (le sujet exposé voire l'examineur) n'influe inconsciemment sur les résultats par sa conviction – non exprimée – qu'il existe un effet ou qu'il n'en existe pas.

### 1.3. L'exposition

Elle est caractérisée par quatre données essentielles : son niveau i.e. la concentration en  $O_3$ , sa durée, son caractère répétitif, l'intensité et le mode d'exercice des sujets.

Les concentrations les plus fréquemment testées sont relativement élevées par rapport au seuil d'alerte de 0,18 ppm fixé par la CEE (1 ppm équivaut à 2 000  $\mu g/m^3$ ) ; il s'agit de 0,50 ppm (9 études), 0,40 ppm (17 études), 0,30 ppm (10 études), 0,20 ppm (14 études). Toutefois, certaines équipes ont aussi considéré des valeurs plus faibles : 0,12 ppm (8 études), 0,10 ppm (4 études), 0,08 ppm (3 études).

En général, les expositions s'effectuent pendant 1 ou 2 heures. Cependant, six auteurs les ont prolongées pendant 6 et même 8 heures, de telles durées concernant plutôt de basses concentrations.

Dix-sept protocoles comportaient des expositions répétées dans le but d'étudier l'effet d'une préexposition à  $O_3$  [3], la reproductibilité des réponses [2, 6, 47], leurs variations saisonnières [45] ainsi que les circonstances d'apparition de l'adaptation et sa persistance [7, 11, 14, 15, 20, 32, 38, 39, 42].

L'intensité (modérée ou intense) et le mode d'exercice (intermittent ou continu) des sujets sont importants car ils conditionnent le volume de ventilation par minute  $V_e$ . La majorité des études ont eu recours à un exercice modéré ( $V_e < 50$  l/min) et intermittent, qui reproduit le niveau habituel d'activité quotidienne d'un individu. Mais certains auteurs ont préféré utiliser un exercice intense et continu en opérant sur une population de sportifs de haut niveau. Enfin, neuf études se sont déroulées au repos.

#### 1.4. Les effets mesurés

Ils ont trait à la morbidité ressentie ou à la morbidité objective. La morbidité première correspond aux symptômes ressentis et déclarés par les sujets au cours de l'exposition. Elle a été évaluée dans 44 études, soit 76 % des travaux réalisés, la plupart du temps (38 études) grâce à des enquêtes reposant sur un questionnaire standardisé administré avant et après, ou avant, pendant et après l'exposition, de façon à pouvoir établir des comparaisons.

Les symptômes étudiés concernent les sphères respiratoire supérieure (irritation du nez, de la gorge, congestion nasale, toux, expectoration, inférieure (essoufflements, dyspnée) où d'autres appareils (irritation oculaire, lombalgie). Il peut aussi s'agir de signes généraux (fatigue, transpiration, vertiges, céphalées, nausées). L'exploitation de ces résultats aboutit à un calcul d'incidence ou de score de gravité.

La morbidité objective reflète le degré d'atteinte des fonctions respiratoires ; elle est appréciée par la mesure de diverses variables pulmonaires, à l'aide de techniques standardisées, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) dans 90 % des cas. Il est plus rarement fait appel à des approches biochimiques.

De façon prépondérante, les auteurs ont eu recours à la spirométrie qui permet de mesurer les volumes et les débits ventilatoires. Ainsi, les variables le plus fréquemment étudiées sont le volume courant ( $V_t$ ), la capacité vitale forcée (CVF, plus grand volume pulmonaire mobilisable), le volume résiduel (VR, volume d'air mobilisable), la capacité pulmonaire totale (CPT, somme des volumes mobilisable et non mobilisable), le volume d'expiration maximal par seconde (VEM<sub>s</sub>, volume rejeté au

cours de la première seconde d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration maximale). Sont également déterminés le débit expiratoire médian calculé entre 25 et 75 % de la capacité vitale (DEM 25-75) et le débit expiratoire de pointe (DP).

La pléthysmographie, souvent employée, complète la spirométrie en permettant la mesure de la résistance des voies aériennes (Rva) ; différence de pression entre les alvéoles et la bouche.

La réactivité bronchique (RB) à différentes substances administrées, soit localement par aérosol, soit par voie générale, est appréciée par comparaison du VEMS ou de la Rva avant et après stimulation.

Enfin, il est à noter que la fréquence respiratoire (f), le rythme cardiaque et la minute de ventilation ( $V_e$ ) sont constamment mesurés.

Des lavages, broncho-alvéolaire (LBA) [10, 36, 55, 56] ou nasal [4, 27, 29] sont parfois pratiqués pour analyser la composition des populations cellulaires, les concentrations et les activités enzymatiques correspondantes.

## 2. Résultats

### 2.1. Les effets d'une exposition unique à $O_3$ chez le sujet sain adulte

#### 2.1.1. Les effets sur la morbidité ressentie

Il ressort globalement que l'exposition à  $O_3$  entraîne une augmentation significative de l'incidence de l'ensemble des symptômes et des scores de sévérité. Quand la concentration d' $O_3$  augmente, les symptômes surviennent plus tôt, leur nombre ainsi que l'effectif des sujets les déclarant augmentent. Plusieurs auteurs [2, 25] soulignent qu'une symptomatologie importante peut amener les sujets à suspecter la présence d' $O_3$ .

Les individus exposés font le plus souvent état de trois symptômes : la toux, non productive, persistant quelques temps après l'exposition, exacerbée lors d'une inspiration profonde [28] ou lors des manœuvres d'expiration forcée [16, 33], l'inconfort thoracique, lui aussi persistant après l'exposition et renforcé lors d'une inspiration maximale et la douleur à l'inspiration profonde qui peut être à l'origine d'une dyspnée. Aucun de ces signes ne persisterait plusieurs jours [45].

Trois autres manifestations apparaissent, mais moins fréquemment : l'essoufflement, l'irritation nasale et l'irritation de la gorge. Aucun autre symptôme n'est significativement associé à l'exposition.

#### 2.1.2. Les effets sur la mécanique respiratoire

Ils sont les plus étudiés. Pour des concentrations supérieures à 0,20 ppm d' $O_3$ , i.e. supérieures au seuil d'alerte de 0,18 ppm défini par la C.E.E.,

tous les auteurs relèvent des diminutions significatives de la CVF, du VEMS et du DEM 25-75 tandis que la résistance des voies aériennes est augmentée. Ces modifications sont plus ou moins importantes selon la durée de l'exposition et le niveau de ventilation. Aux concentrations situées autour de 0,18 ppm d'O<sub>3</sub>, les perturbations observées dépendent fortement de l'existence d'une ventilation suffisante (V<sub>e</sub> > 60 l/minute). Pour des concentrations inférieures à 0,12 ppm d'O<sub>3</sub>, il est possible d'obtenir des variations significatives et même assez importantes, à condition que l'exposition soit prolongée plus de 6 heures [18, 31, 50]. Il convient de noter la très faible corrélation entre les changements des variables spirométriques et ceux observés pour la résistance des voies aérienne. Le tableau I récapitule les principales observations.

Mais les résultats de tous ces essais contrôlés illustrent la variabilité des réponses interindividuelles à une exposition à O<sub>3</sub>. Ainsi, Mc DONNELL *et al.* [50] rapportent des variations du VEMS de + 4 % à - 38 % chez 38 sujets exposés à 0,08 ppm d'O<sub>3</sub> pendant 6 heures. Horstman *et al.* [31] observent un phénomène analogue chez des individus exposés à 0,12 ppm : de + 3 % à - 39 % de variation du VEMS. Ceci est noté par la majorité des auteurs, quels que soient la concentration, la durée de l'exposition et le type d'exercice.

Certains auteurs se sont intéressés à d'autres capacités et débits ; leurs analyses montrent que la CPT est réduite lors de l'exposition à O<sub>3</sub> [14, 17, 18, 38] de même que le DP. En ce qui concerne V<sub>t</sub>, il semble que des modifications significatives ne puissent être obtenues qu'après exposition à des concentrations supérieures à 0,20 ppm [3, 8, 20, 25, 28, 46]. Le VR demeure inchangé.

La réactivité bronchique à la métacholine et à l'histamine [3, 11, 18, 24, 25, 31, 38, 56] augmente

aussi bien pendant des expositions de courte durée à des concentrations d'O<sub>3</sub> élevées [24, 38, 56] ou intermédiaires, si l'exercice est suffisant [25], que pendant des expositions de longue durée moins intenses [18, 31].

Le rythme cardiaque, la minute de ventilation, la consommation d'oxygène ne sont pas modifiés par l'exposition à O<sub>3</sub>, sauf en cas d'exercice intense. La fréquence respiratoire semble suivre les mêmes variations que V<sub>t</sub> et n'être réduite que par des expositions à plus de 0,20 ppm d'O<sub>3</sub>.

Tous les résultats concordent dans le sens de perturbations transitoires dues à l'exposition aiguë à O<sub>3</sub>. [15, 17, 24, 26, 31, 33, 38]. Les mesures réalisées 24 heures après la fin des expositions ne mettent en évidence aucune modification résiduelle, les valeurs étant redevenues normales [15, 31]. Pour FOLINSBEE *et al.* [17], le retour à la normale s'effectue 12 heures après l'exposition. Gong *et al.* [26] remarquent que le VEMS revient à 80 % de sa valeur normale en 30 à 60 minutes. Kulle *et al.* [38] montrent que la réactivité bronchique est à nouveau normale une heure après chez la plupart des sujets.

Pour une durée d'exposition fixée, plus la concentration d'O<sub>3</sub> augmente, plus les effets sont importants [16, 31, 40, 46] et plus tôt apparaissent les changements significatifs [31]. Plusieurs auteurs ont essayé de modéliser la relation entre la concentration d'O<sub>3</sub> et la réponse enregistrée. Selon Mc DONNELL *et al.* [46], pour des expositions courtes, la courbe concentration-CVF ou VEMS suit une sigmoïde, avec une forte augmentation des effets entre 0,15 et 0,25 ppm, puis une atténuation des variations au-delà de 0,30 ppm, alors que pour la R<sub>va</sub>, la courbe est d'allure exponentielle, aucun plateau n'étant observé, du moins jusqu'à 0,40 ppm.

Tableau I.  
Effets d'une exposition unique à O<sub>3</sub> chez le sujet sain : résumé des effets sur la mécanique respiratoire.

| Exposition         |      |           |                            | Variations        |                      |                 |    |
|--------------------|------|-----------|----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|----|
| Concentration      |      | Durée (h) | Exercice<br>CVF            | Quantitatives (%) |                      | Qualitatives    |    |
| µg m <sup>-3</sup> | ppm  |           |                            | VEMs              | DEM <sub>25-75</sub> | R <sub>va</sub> | RB |
| 1 000              | 0,50 | 2         | modéré ↓ 15-18             | ↓ 11-21           | ↓ 27                 | ↑               | ↑  |
| 800                | 0,40 | 2-3       | modéré ↓ 11-14             | ↓ 5-15            | ↓ 16-26              | ↑               | ↑  |
| 600                | 0,30 | 2         | modéré ↓ 7-18              | ↓ 7-23            | ↓ 11-30              | ↑               | ↑  |
| 360                | 0,18 | 2         | modéré NS                  | NS                | NS                   | NS              |    |
| 400                | 0,20 | > 2       | intense ↓ 3-19             | ↓ 3-22            | ↓ 7-22               | ↑               | ↑  |
| 360                | 0,18 |           |                            |                   |                      |                 |    |
| 400                | 0,20 |           |                            |                   |                      |                 |    |
| 160                | 0,08 | 2         | modéré NS                  | NS                | NS                   | NS              |    |
| 240                | 0,12 | 6,6       | modéré ↓ 5-9<br>ou intense | ↓ 7-13            | ↓ 9-20               | ↑               | ↑  |
| 160                | 0,08 |           |                            |                   |                      |                 |    |
| 240                | 0,12 |           |                            |                   |                      |                 |    |

Pour une concentration donnée, les effets croissent avec la durée d'exposition. Deux équipes [18, 40] établissent que pour la CVF, le VEMS et le DEM 25-75, la réponse est linéaire en fonction du temps.

### 2.1.3. Les effets cellulaires et biochimiques

Ils sont dominés par la réaction inflammatoire qui se développe au niveau des voies respiratoires inférieures et supérieures. L'inflammation observée au niveau des poumons est constatée aussi bien lors d'expositions aiguës à 0,30, 0,40 ou 0,60 ppm [36, 55, 56] qu'après inhalation d'O<sub>3</sub> à des concentrations de l'ordre de 0,08 à 0,10 ppm pendant 6 heures [10]. Cette réaction est promptement induite (1 heure après l'exposition) et a des effets prolongés durant 24 heures [36, 55].

Elle est mise en évidence par examen du liquide de lavage broncho-alvéolaire permettant de noter une augmentation significative des cellules et des molécules liées au phénomène inflammatoire : polynucléaires neutrophiles [10, 36, 55], produits dérivés de l'action de la cyclooxygénase sur l'acide arachidonique tels que les prostaglandines [10, 36, 56] et le thromboxane [36, 56], protéines comme l'albumine [36].

Des perturbations identiques sont observées au niveau des voies aériennes supérieures et objectives par examen du liquide provenant d'un lavage nasal [4, 27].

### 2.1.4. Quelques hypothèses sur le mécanisme d'action de O<sub>3</sub>

Plusieurs hypothèses ont été émises. Tous les auteurs [5, 18, 26, 28, 31, 46] s'accordent à dire que la diminution de la CV et de la CPT résulte d'une chute de la capacité inspiratoire par inhibition de l'effort inspiratoire. Cette inhibition est médiée neurologiquement par des voies indépendantes du système bêta-adrénergique et du système cholinergique [5, 26].

L'augmentation de la résistance pulmonaire et de la réactivité bronchique est due à la contraction des muscles des voies bronchiques respiratoires, via le système postganglionnaire cholinergique [5]. Quant à la diminution des débits, on peut l'expliquer par la réduction de l'inspiration maximale et par le rétrécissement des voies respiratoires, conséquence du bronchospasme à l'origine de l'augmentation de la résistance pulmonaire.

Toutes ces réactions sont initiées par la stimulation de récepteurs à l'irritation, soit par O<sub>3</sub> directement, soit par des médiateurs issus de l'action de O<sub>3</sub> sur certaines molécules telles que l'acide arachidonique, prostaglandines par exemple.

La réaction inflammatoire se produisant après exposition à O<sub>3</sub> intervient à de nombreux stades,

grâce à la synthèse de médiateurs chimiques tels que les prostaglandines et grâce à l'augmentation de la perméabilité épithéliale favorisant l'accès à leurs sites d'action, de cellules capables d'entraîner des dommages cellulaires.

### 2.2. Les effets d'une exposition unique à O<sub>3</sub> de populations particulières

Chez les enfants, une seule étude a été réalisée [48], à faible concentration d'O<sub>3</sub> (0,12 ppm). Les dégradations de la fonction pulmonaire sont analogues à celles des adultes. Par contre, aucune manifestation clinique n'apparaît, pas même la toux.

Les personnes âgées semblent moins sensibles à l'exposition à O<sub>3</sub> dans la mesure où les changements des variables pulmonaires observés [7, 12] sont, chez elles, soit absents, soit inférieurs à ceux obtenus dans des conditions similaires chez des adultes jeunes. Ces observations s'expliquent certainement par la diminution de la réponse réflexe des personnes âgées et l'augmentation de l'épaisseur de la couche de mucus qui tapisse leurs voies respiratoires.

Il semblerait que la population féminine soit plus sensible à la toxicité de O<sub>3</sub> [41, 51]. Néanmoins, certains résultats sont contradictoires [23]. Les raisons de cette éventuelle différence de sensibilité ne sont pas clairement établies, bien que plusieurs possibilités aient été évoquées, notamment le rôle des hormones sexuelles, la progestérone étant un stimulant respiratoire.

L'exposition des fumeurs à O<sub>3</sub> ne s'accompagne pas de modifications des variables spirométriques [35] ou provoque des changements significatifs mais inférieurs à ceux qu'on aurait obtenus avec des non-fumeurs [33, 57]. EMMONS *et al.* [13], qui comparent l'effet de O<sub>3</sub> sur des fumeurs et sur des anciens fumeurs confirment ces résultats. Cette apparente désensibilisation des fumeurs à O<sub>3</sub> suggère un effet chronique induit par la fumée de cigarette : une augmentation de la sécrétion de mucus entraînant une amélioration de la protection des voies respiratoires contre l'action des irritants ou une diminution de la sensibilité des récepteurs des voies respiratoires.

Les sportifs constituent une population particulière, du fait qu'ils sont appelés à pratiquer, dans le cadre d'entraînements quotidiens ou de compétitions, des exercices continus où la minute de ventilation est élevée, FOLINSBEE *et al.* [16] montrent que chez des athlètes qui réalisent un exercice intense et continu, une heure d'exposition à 0,21 ppm d'O<sub>3</sub> a les mêmes conséquences sur les fonctions pulmonaires (réduction de 7 % de la CVF, de 15 % du VEMS, de 18 % du DEM 25-75) qu'une exposition de 2 heures à 0,24 ppm d'O<sub>3</sub>, chez des sujets normaux. Deux autres études [2, 25] indiquent que l'exposition à O<sub>3</sub> est à l'origine de

l'incapacité de certains sportifs à aller au bout de leur endurance physique, ce qui diminue leurs performances sportives. Ceci résulterait donc de la combinaison entre des facteurs physiologiques, tels que la réduction des volumes et des débits ventilatoires et des facteurs psychologiques liés à l'augmentation des symptômes engendrant un inconfort général plus ou moins bien supporté par les sujets.

Les résultats de trois essais chez les bronchitiques chroniques [43, 44, 58] suggèrent que ces malades ne constituent pas une population sensible à l'exposition à  $O_3$ , du moins jusqu'à une concentration de 0,25 ppm, puisqu'aucune réduction significative des volumes et des débits ventilatoires, et qu'aucune augmentation des symptômes ne sont observées. Cependant, il convient de noter que, compte tenu de leur déficit ventilatoire, ces patients avaient un niveau d'exercice très bas ; de plus, ils étaient tous fumeurs ou anciens fumeurs. Par ailleurs, une exposition à 0,41 ppm d' $O_3$  pendant 3 heures [39] engendre de légères perturbations de la fonction pulmonaire, toutefois inférieures à celles observées chez le sujet sain.

Le cas des asthmatiques est plus préoccupant : l'exposition à  $O_3$  entraîne, chez eux, l'apparition d'une bronchoconstriction mise en évidence par la réduction importante du VEMS, du DEM 25-75 et l'augmentation de Rva [37]. Or la constriction bronchique est la manifestation principale de la crise d'asthme. Il semble, de plus, que la réaction à une stimulation antigénique, facteur qui est, dans de nombreux cas, la cause d'une crise d'asthme, soit aggravée par la préexposition à  $O_3$  [52]. Par contre, l'induction d'une augmentation de la réactivité bronchique n'est pas liée à l'asthme.

### 2.3. Les effets des expositions répétées à $O_3$

#### 2.3.1. L'hypersensibilité

Toutes les études comportant deux expositions réalisées à 24 heures d'intervalle mettent en évidence le même phénomène : les variations des fonctions pulmonaires observées lors du deuxième jour d'exposition sont toujours plus importantes que celles rapportées après le premier jour [15, 20, 32, 42].

Cette hypersensibilité est observable 12 heures après la première exposition, mais pas 72 heures après [17]. Par ailleurs, il semble exister une dose seuil au-dessous de laquelle ce phénomène ne se produirait pas. Cette dose seuil paraît être supérieure à celle nécessaire à l'obtention de diminutions significatives des variables spirométriques [8].

Cette réaction serait due principalement à l'augmentation de la réponse des récepteurs à l'irritation, soit par amplification de leur sensibilité, soit par majoration de leur stimulation. On peut, en effet, envisager une inflammation de l'épithélium

ou des dommages cellulaires entraînant une augmentation de la perméabilité épithéliale responsable d'une majoration du passage de  $O_3$  vers les récepteurs.

#### 2.3.2. L'adaptation

Plusieurs études [11, 14, 15, 20, 32, 38, 42] montrent l'existence d'un phénomène d'adaptation qui se produirait après que l'organisme ait été préexposé à  $O_3$  et qui se traduirait par une diminution, voire une absence des effets aigus normalement observés après une exposition unique à certaines concentrations d' $O_3$ . Ainsi, des expositions de 2 ou 3 heures à des concentrations comprises entre 0,20 et 0,50 ppm, répétées de façon quotidienne, entraînent l'apparition d'un état d'adaptation en 3 à 5 jours [32].

Cette adaptation se manifeste de la même façon qu'il s'agisse des symptômes [15, 20, 42], des variables spirométriques [15, 20, 32, 38, 42] ou de la réactivité bronchique [11, 38] ; on constate l'atténuation de la réponse, le 3<sup>e</sup> jour, puis la disparition des changements significatifs, les 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours. FOXCROFT *et al.* [20] notent aussi que la performance physique des sportifs, diminuée par l'exposition à  $O_3$ , peut être presque totalement retrouvée après 4 jours d'exposition à 0,35 ppm. Pour s'adapter à une concentration donnée, il faut donc, tout d'abord, que l'exposition initiale provoque des changements significatifs des fonctions pulmonaires, et ensuite, que les expositions successives aient lieu à une concentration supérieure ou égale à celle à laquelle on veut s'adapter.

L'adaptation persiste plus ou moins partiellement pendant 4 à 7 jours [32, 38, 42] et elle est totalement perdue lorsqu'une période de deux semaines s'est écoulée entre la fin des expositions quotidiennes et la réexposition.

L'adaptation serait due, soit à une augmentation de la protection vis-à-vis de la toxicité de l'ozone, soit à une incapacité de l'organisme à mettre en place des réactions de défense contre l'agression.

### 3. Discussion

Grâce à la caractérisation minutieuse des populations étudiées et de leurs conditions d'exposition, grâce à l'utilisation de méthodes de mesures standardisées et à une exploitation statistique rigoureuse des résultats, les 58 expositions contrôlées analysées aboutissent à un ensemble de résultats fiables et très cohérent.

L'exposition à  $O_3$  entraîne des altérations significatives de la fonction pulmonaire. Toutefois, la concentration d' $O_3$  utilisée lors d'une exposition contrôlée ne permet pas, à elle seule, de prévoir la

réaction de la population. Ses effets résultent, en fait, de la combinaison de trois paramètres : la concentration et la durée d'exposition ainsi que la ventilation pulmonaire. C'est pourquoi, en 1976, fut développé le concept de « dose effective » qui serait le meilleur indicateur de l'action toxique de  $O_3$  ; il s'agit du produit de la concentration par la durée d'exposition et la ventilation, exprimé en  $ppm \cdot l$ . Les trois termes définissant la dose effective n'ont pas la même importance ; des analyses de régression ont montré que la concentration joue le rôle principal, suivie par la ventilation et, enfin, par la durée d'exposition. Ce concept trouve ses limites du fait de la variabilité interindividuelle des réponses à  $O_3$ .

En effet, tous ces essais contrôlés mettent en évidence le fait que des sujets apparemment semblables répondent de façon très différente à des conditions identiques d'exposition. Cette variabilité des réponses individuelles est observée, quels que soient la concentration, la durée d'exposition et le type d'exercice ; elle augmenterait avec la concentration d' $O_3$  [6, 40]. Compte tenu de la reproductibilité de la réponse individuelle à  $O_3$ , reproductibilité excellente pour les variables spirométriques mais un peu moins bonne pour la résistance pulmonaire et la morbidité ressentie, la variabilité de la sensibilité à  $O_3$  peut être expliquée par de larges différences de la réactivité intrinsèque de chaque individu [47] et par la variation de la dose d' $O_3$  délivrée au poumon. Celle-ci n'est pas nécessairement une simple fonction de la concentration ambiante, puisque GERRITY *et al.* [21] établissent que le pourcentage d' $O_3$  restant dans les voies extrathoraciques et intrathoraciques varie d'un sujet à l'autre.

D'ailleurs, certains groupes d'individus semblent constituer une population à risque vis-à-vis de la pollution photooxydante : les asthmatiques, contrairement aux bronchitiques chroniques, les sportifs, pour lesquels l'exposition à  $O_3$  est responsable d'une diminution de l'endurance et de la performance physique. Cependant, des investigations complémentaires sont nécessaires dans d'autres catégories particulières, enfants, femmes, pour lesquelles, soit les études sont peu nombreuses, soit les résultats contradictoires.

Cependant, ces expositions contrôlées concluent, pour la plupart, à l'apparition d'altérations significatives de la fonction pulmonaire. Mais il convient de s'interroger sur la signification clinique des perturbations observées. Les atteintes fonctionnelles de la mécanique respiratoire, qui sont transitoires et rapidement réversibles, du moins lors d'une exposition aiguë, semblent avoir des conséquences cliniques de faible importance. Il en va sans doute différemment pour les effets cellulaires et biochimiques, surtout lorsque les expositions sont répétées. Rappelons que tous ces es-

sais contrôlés ont mis en évidence l'existence d'une réponse adaptative concernant les altérations de la mécanique ventilatoire et n'ont rien démontré de tel à propos des perturbations biochimiques. Or, c'est sans doute cet effet seul qui rend le mieux compte du risque pour la santé. En pathologie humaine, sont bien connus les effets délétères sur les tissus, d'un phénomène inflammatoire sans cesse entretenu. Des molécules à fort pouvoir « pathogène » telles que des radicaux libres sont libérés en grandes quantités lors de la réponse inflammatoire et l'on peut penser qu'elles sont à l'origine de dégradations des épithéliums pulmonaires, de dommages tissulaires irréversibles, non mis en évidence par défaut d'exploration.

Des considérations éthiques empêchent, en effet, de recourir à des méthodes invasives, d'où l'impossibilité d'étudier les éventuelles modifications structurales induites par l'exposition à  $O_3$ . Toujours pour des raisons éthiques, ces études se limitent à des expositions aiguës de courte durée et ne fournissent donc aucune donnée sur le problème, pourtant capital, des effets à long terme des expositions chroniques. Se produit-il un phénomène cumulatif ou se met-il en place un phénomène d'adaptation, comme l'apparent désensibilisation des habitants de Los Angeles le suggère ?

Enfin, aux concentrations testées, les effets observés peuvent être importants. Mais qu'en est-il du risque réel, lors des expositions ambiantes ? Ce risque paraît encore limité dans la plupart des pays d'Europe du Nord où les concentrations ambiantes d' $O_3$  sont peu élevées, en comparaison de celles pour lesquelles les effets pulmonaires ont été obtenus, dans les expositions contrôlées. Par contre, ce risque est plus préoccupant aux États-Unis et dans certaines grandes métropoles (Athènes, Madrid) où les épisodes photochimiques sont très fréquents et où il n'est pas rare d'observer des pics de pollution de 0,20 ou 0,30  $ppm$  d' $O_3$ . De toute façon, ce phénomène ne doit pas être négligé puisqu'il est appelé à s'aggraver dans les années à venir en raison de l'augmentation inéluctable des concentrations des précurseurs de  $O_3$  et donc, de  $O_3$  lui-même.

De plus, toutes ces expérimentations ont été réalisées avec un air « filtré » enrichi en  $O_3$  ; il n'est donc pas tenu compte des possibles interactions avec les autres polluants atmosphériques. Il existe pourtant de fortes présomptions en faveur d'une potentialisation de l'action toxique de  $O_3$  par des cofacteurs ambiants ( $H^+$ ,  $NO_2$ ). Les résultats fournis par les expositions en laboratoires pourraient donc sous-estimer la réponse associée à l'inhalation d' $O_3$  sur le terrain. Par ailleurs, la contribution des peroxy-acyl nitrates mériterait d'être mieux évaluée.

## Références bibliographiques

- [1] ADAMS W.C., SAVIN W.M., CHRISTO A.E. Detection of ozone toxicity during continuous exercise via the effective dose concept. *J. Appl. Physiol.*, 1981, 51(2) : 415-422.
- [2] ADAMS W.C., SCHELEGLE E.S. Ozone and high ventilation effects on pulmonary function and endurance performance. *J. Appl. Physiol.*, 1983, 55(3) : 805-812.
- [3] ARIS R., CHRISTIAN D., SHEPPARD D., BALMES J.R. The effects of sequential exposure to acidic fog and ozone on pulmonary function in exercising subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 85-91.
- [4] BASCON R., NACLERIO R.M., FITZGERALD T.K. Effects of ozone inhalation on the response to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 594-601.
- [5] BECKETT W.S., MC DONNELL W.F., HORSTMAN D.H., HOUSE D.E. Role of the parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. *J. Appl. Physiol.*, 1985, 59(6), 1885-1879.
- [6] BEDI J.F., HORVATH S.M., DRESCHLER-PARKS D.M. Reproducibility of the pulmonary function response of older men and women to a 2-hour ozone exposure. *J.A.P.C.A.*, 1988, 38, 1016-1019.
- [7] BEDI J.F., HORVATH S.M., DRESCHLER-PARKS D.M. Adaptation by older individuals repeatedly exposed to 0,45 parts per million ozone for two hours. *J.A.P.C.A.*, 1989, 39, 194-199.
- [8] BROOKES K.A., ADAMS W.C., SCHELEGLE E.S. 0,35 ppm ozone exposure induces hyperresponsiveness on 24 hours reexposure to 0,20 ppm ozone. *J. Appl. Physiol.*, 1989, 66(6), 2756-2762.
- [9] CARSON J.L., COLLIER A.M. *et al.* Response of human ciliated respiratory epithelium to brief in vivo ozone exposure : an ultrastructural study. *Environ. Res.* 1985, 37, 212-227.
- [10] DEVLIN R.B., MC DONNELL W.F. *et al.* Exposure of human to ambient levels of ozone for 6.6 hours cause cellular and biochemical changes in the lung. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1991, 4, 72-81.
- [11] DIMEO M.J., GLENN M.G. *et al.* Threshold concentration of ozone causing an increase in bronchial reactivity in humans and adaptation with repeated exposures. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981, 124, 245-248.
- [12] DRESCHLER-PARKS D.M., HORVATH S.M., BEDI J.F. The « effective dose » concept in older adults exposed to ozone. *Exp. Gerontology*, 1990, 25, 107-115.
- [13] EMMONS K., FOSTER W.M. Smoking cessation and acute airway response to ozone. *Arch. Environ. Health*, 1991, 46(5), 288-294.
- [14] FARRELL B.P., KERR H.D. *et al.* Adaptation in human subjects to the effects of inhaled ozone after repeated exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, 119, 725-730.
- [15] FOLINSBEE L.J., BEDI J.F., HORVATH S.M. Respiratory responses in humans repeatedly exposed to low concentrations of ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, 121, 431-439.
- [16] FOLINSBEE L.J., BEDI J.F., HORVATH S.M. Pulmonary function changes after 1 hour continuous heavy exercise in 0.21 ppm ozone. *J. Appl. Physiol.*, 1984, 57(4), 984-988.
- [17] FOLINSBEE L.J., HORVATH S.M. Persistence of the acute effects of ozone exposure. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 1986, 57(1), 1136-1143.
- [18] FOLINSBEE L.J., MC DONNELL W.F., HORSTMAN D.H. Pulmonary function and symptom responses after 6.6 hours exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise. *J.A.P.C.A.*, 1988, 38, 28-35.
- [19] FOSTER W.M., COSTA D.L., LANGENBACK E.G. Ozone exposure alters tracheobronchial mucociliary function in humans. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63(3), 996-1002.
- [20] FOXCROFT W.J., ADAMS W.C. Effects of ozone exposure on four consecutive days on work performance and VO<sub>2</sub>max. *J. Appl. Physiol.*, 1986, 61(3), 960-966.
- [21] GERRITY T.R., WEAVER R.A. *et al.* Extrathoracic and intrathoracic removal of ozone in tidal-breathing humans. *J. Appl. Physiol.*, 1988, 65(1), 393-400.
- [22] GIBBONS S.I., ADAMS W.C. Combined effects of ozone exposure and ambient heat on exercising females. *J. Appl. Physiol.*, 1984, 57(2), 450-456.
- [23] GLINER J.A., HORVATH S.M., FOLINSBEE L.J. 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.
- [24] GOLDEN J.A., NADEL J.A., BOUSHEY H.A. Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, 118, 287-293.
- [25] GONG H., BRADLEY P.M., SIMMONS M.S., TASHKIN D.P. Impaired exercise performance and pulmonary function in elite cyclists during low-level exposure in a hot environment. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 134, 726-733.
- [26] GONG H., BEDI J.F., HORVATH S.M. Inhaled albuterol does not protect against ozone toxicity in nonasthmatics athletes. *Arch. Environ. Health*, 1988, 43(1), 46-52.
- [27] GRAHAM D., HENDERSON F., HOUSE D. Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone. *Arch. Environ. Health*, 1988, 43(3), 228-232.
- [28] HEZUCHA M.J., BATES D.V., BROMBERG P.A. Mechanism of action of ozone on the human lung. *J. Appl. Physiol.*, 1989, 67(4), 1535-1541.
- [29] HENDERSON F.W., DUBOVI E.J. *et al.* Experimental rhinovirus infection in human volunteers exposed to ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137, 1124-1128.
- [30] HOLTZMAN M.J., CUNNIGHAN J.H. *et al.* Effect of ozone in bronchial reactivity in atopic and nonatopic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, 120, 1059-1067.

- [31] HORSTMAN D.H., FOLINSBEE L.J. *et al.* Ozone concentration and pulmonary response relationship for 6.6 hours exposures with five hours of moderate exercise to 0,08, 0,10, 0,12 ppm. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 1158-1163.
- [32] HORVATH S.M., GLINER J.A., FOLLINSBEE L.J. Adaptation to ozone : duration to effects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1981, 123, 496-499.
- [33] KAGAWA J. Exposure-effect relationship of pulmonary function measurements in subjects exposed to ozone. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1984, 53, 345-358.
- [34] KEHRL H.R., VINCENT L.M. *et al.* Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 135, 1124-1128.
- [35] KERR H.D., KULLE T.J. *et al.* Effects of ozone on pulmonary function in normal subjects. An environmental chamber study. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1975, 111, 763-774.
- [36] KOREN S., DEVLIN R.B. *et al.* Ozone-induced inflammation in the lower airways in human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 139, 407-415.
- [37] KREIT J.W., GROSS K.B. *et al.* Ozone-induced changes in pulmonary function and bronchial responsiveness in asthmatics. *J. Appl. Physiol.*, 1989, 66(1), 217-222.
- [38] KULLE T.J., SAUDER L.R. *et al.* Duration of pulmonary function adaptation to ozone in humans. *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 1982, 43(11), 832-837.
- [39] KULLE T.J., MILMAN J.H. *et al.* Pulmonary function adaptation to ozone in subjects with chronic bronchitis. *Environ. Res.*, 1984, 34, 55-63.
- [40] KULLE J.T., SAUDER L.R. *et al.* Ozone response relationships in healthy nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 132, 36-41.
- [41] LAURITZEN S.K., ADAMS W.C. Ozone inhalation effects consequent to continuous exercise in females : comparison to males. *J. Appl. Physiol.*, 1985, 59(5), 1601-1606.
- [42] LINN W.S., MEDWAY D.A. *et al.* Persistence of adaptation to ozone in volunteers exposed repeatedly for six weeks. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 125, 491-495.
- [43] LINN W.S., FISCHER D.A. *et al.* Short term respiratory effects of 0.12 ppm ozone exposure in volunteers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 125, 658-663.
- [44] LINN W.S., SHAMOO D.A. *et al.* Response to ozone in volunteers with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Environ. Health*, 1983, 38(5), 278-284.
- [45] LINN W.S., AVOL E.L. *et al.* Repeated laboratory ozone exposures of volunteers Los Angeles residents : an apparent seasonal variation in response. *Toxicol. Ind. Health*, 1988, 4(4), 505-520.
- [46] MC DONNELL W.F., HORSTMAN D.H. *et al.* Pulmonary effects of ozone exposure during exercise : dose-response characteristics. *J. Appl. Physiol.*, 1983, 54(5), 1345-1352.
- [47] MC DONNELL W.F., HORSTMAN D.H. *et al.* Reproducibility of individual responses to ozone exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 131, 36-40.
- [48] MC DONNELL W.F., CHAPMAN R.S. *et al.* Respiratory responses of vigorously exercising children to 0.12 ppm ozone exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 132, 875-879.
- [49] MC DONNELL W.F., HORSTMAN D.H. *et al.* The respiratory responses of subjects with allergic rhinitis to ozone exposure and their relationship to nonspecific airway reactivity. *Toxicol. Ind. Health*, 1987, 3(4), 507-517.
- [50] MC. DONNELL W.F., KEHRL H.R. *et al.* Respiratory response of humans exposed to low levels of ozone for 6.6 hours. *Arch. Environ. Health*, 1991, 46(3), 145-150.
- [51] MESSINEO T.D., ADAMS W.C. Ozone inhalation effects in females varying widely in lung size : comparison with males. *J. Appl. Physiol.*, 1990, 69(1), 96-103.
- [52] MOLFINO N.A., WRIGHT S.C. *et al.* Effect to low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet*, 1991, 338, 199-203.
- [53] REISENAUER C.S., KOENIG J.Q. *et al.* Pulmonary response to ozone exposures in healthy individuals aged 55 years or greater. *J.A.P.C.A.*, 1988, 38(1), 51-55.
- [54] SCHELEGLE E.S., ADAMS W.C., SIEFKIN A.D. Indomethacin pretreatment reduces ozone-induced pulmonary function decrements in human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 136, 1350-1354.
- [55] SCHELEGLE E.S., SIEFKIN A.D., MC DONALD R.T. Time course of ozone-induced neutrophilia in normal humans. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, 143, 1353-1358.
- [56] SELTZER J., BIGBY B.G. *et al.* Ozone-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J. Appl. Physiol.* 1986, 60(4), 1321-1326.
- [57] SHEPHARD R.J., URCH B., SILVERMAN F., COREY P.N. Interaction of ozone and cigarette smoke exposure. *Environ. Res.* 1983, 31, 125-137.
- [58] SOLIC J.J., HAZUCHA M.J., BROMBERG P.A. The acute effects of 0.12 ppm ozone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 125, 664-669.