

L'expérimentation humaine contrôlée et l'approche épidémiologique dans l'étude des effets de la pollution atmosphérique : exemple de l'ozone

Human controlled exposure and epidemiologic approach for studying air pollution effects : example of ozone

Dr Isabelle MOMAS (*), Pr Bernard FESTY

RÉSUMÉ

Les expérimentations humaines contrôlées relatives à l'ozone (O_3) fournissent les meilleures conditions pour déterminer les effets à court terme de l'inhalation de O_3 sur la santé. Une exposition unique à O_3 entraîne une augmentation significative de l'incidence des symptômes respiratoires. Tous les auteurs mettent en évidence des altérations significatives de la fonction pulmonaire : diminution de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS) et du débit expiratoire médian (DEM 25-75), augmentation de la résistance des voies aériennes et de la réactivité bronchique à la métacholine et à l'histamine. Les effets cellulaires et biochimiques sont dominés par une réaction inflammatoire au niveau des voies respiratoires. Toutes ces perturbations se produisent aussi bien pendant une exposition de 2 heures à des concentrations d' O_3 élevées (plus de $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ou intermédiaires, si l'exercice est suffisant, que pendant une exposition prolongée durant plus de 6 heures, mais moins intense ($200 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

L'approche épidémiologique, sans avoir la précision des essais de laboratoire, a l'avantage de se dérouler dans les conditions réelles d'exposition à la pollution atmosphérique et de porter sur des populations plus variées et plus importantes. Les études reposant sur des données individuelles recueillies auprès d'enfants en camps d'été, ou auprès d'adultes avant et après exercice physique, décrivent la réponse de la fonction pulmonaire à O_3 et aux autres polluants ambiants. Les études « écologiques », effectuées à partir de données quotidiennes agrégées, indiquent une association statistiquement significative entre les concentrations ambiantes d' O_3 , même si elles sont inférieures à $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$, et les admissions hospitalières pour pathologies respiratoires, association qui persiste après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (température, polluants photo-oxydants ou autres).

Une grande cohérence apparaît entre les résultats des expérimentations humaines contrôlées et ceux des études épidémiologiques. Si les effets d'une exposition aiguë à O_3 sont indéniables, les conséquences à long terme d'une exposition chronique sont mal connues, même si les résultats actuels suggèrent des effets au niveau de la sphère respiratoire.

ABSTRACT

Human controlled exposures relative to ozone (O_3) bring the best conditions for determining short term health effects of O_3 inhalation. A single acute exposure to O_3 results in a significant increase in incidence of respiratory symptoms. All the authors show significant alterations in pulmonary function : a decrease in FVC, FEV₁, FEF 25-75, an increase in airway resistance and in bronchial reactivity to histamine and metacholine. The cellular and biochemical effects are characterized by an inflammatory reaction in the respiratory tract. These alterations occur as well in subjects exposed for 2 hours to high O_3 concentrations (more than $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$) or to moderate concentrations if the exercise is sufficient, as in individuals exposed for more than 6 hours to lower concentrations ($200 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

The epidemiologic approach, which has not the accuracy of laboratory trials, has the advantage to be carried out in the actual conditions of air pollution exposure and to concern more varying and larger populations. Studies with individual data collected in children during summer camps or in adults before and after well-defined exercise events describe pulmonary function responses to ambient O_3 and other pollutants. Ecological studies with daily aggregate data show a statistically significant association between ambient O_3 concentrations, even below $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$, and hospital admissions for respiratory causes, association that remains after controlling for the possible confounding effects (temperature, photo-oxidant and other pollutants).

Results from human controlled exposures are consistent with those of epidemiologic studies. Short-term health effects of an acute exposure to O_3 are undeniable ; nevertheless, long-term consequences of chronic exposure to O_3 remain badly known, even if current results suggest pulmonary effects.

(*) Laboratoire d'Hygiène et de Santé Publique
Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Université René Descartes, 4, avenue de l'Observatoire.
75270 Paris Cedex 06.

1. Introduction

Pour déterminer les effets de l'ozone (O_3) sur la santé, trois types d'études ont été réalisés : les expérimentations animales et in vitro, les expositions humaines contrôlées et les enquêtes épidémiologiques. Seules, les deux dernières démarches retiendront notre attention dans le présent article. Nous examinerons, pour chaque approche, la méthodologie adoptée et les résultats obtenus que nous discuterons ensuite en essayant de dégager leurs points forts et leurs limites. Les études analysées ont été sélectionnées par interrogatoire de la base de données MEDLINE, sur la période 1980-1993, à partir des mots-clés « ozone », « human », « exposure ».

2. Les expérimentations humaines contrôlées

Elles consistent à soumettre à une atmosphère plus ou moins riche en O_3 , 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 études toxicologiques ou épidémiologiques, elles présentent plusieurs avantages. Réalisées chez des êtres humains et non chez des animaux, elles évitent les problèmes posés par les extrapolations spécifiques. Elles sont 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 connaître la concentration des différents polluants du mélange atmosphérique et donc impossible d'attribuer spécifiquement les effets observés, à la seule action de O_3 .

2.1. Méthodologie (1)

2.1.1. Protocoles d'exposition

Tout ces essais doivent, avant leur mise en place, recevoir l'approbation d'un comité d'éthique. Ils portent sur des sujets volontaires qui donnent leur consentement libre, éclairé et exprès.

Les études sont 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. De ce fait, deux situations sont possibles : soit les groupes « exposé » et « contrôle » sont constitués de sujets distincts, répartis par randomisation (2-5), soit les groupes se composent des mêmes individus. Dans ce cas, 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.

Mieux vaut alors procéder à une randomisation de l'ordre des expositions, de façon à éliminer l'influence que pourrait avoir la première exposition sur la deuxième, si l'ordre avait toujours été le même.

En dépit des difficultés qu'elle peut poser (odeur en particulier), la réalisation de l'essai à l'aveugle est souhaitable. 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.

Dans ces expérimentations, l'exposition à O_3 se caractérise par quatre paramètres : son niveau, i.e. la concentration en O_3 , sa durée, son caractère répétitif ou non et, enfin, l'intensité et le mode d'exercice des sujets.

Les concentrations le plus fréquemment testées sont relativement élevées, de 400 à 1 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et très supérieures au seuil d'alerte de 360 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ prévu par la directive de la CEE. Toutefois, certaines équipes (5-12) ont aussi considéré des valeurs plus faibles, comprises entre les seuils d'information (180 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) et d'alerte (360 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) de la directive européenne.

En général, les expositions impliquant de fortes concentrations s'effectuent pendant une ou deux heures tandis que celles portant sur des niveaux plus faibles se prolongent pendant six, voire huit heures.

Les expositions peuvent être répétées dans le but d'étudier l'effet d'une préexposition à O_3 ainsi que les circonstances d'apparition du phénomène d'adaptation et sa persistance (13-17).

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). Les auteurs ont, le plus souvent, 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 préfèrent utiliser un exercice intense et continu en opérant sur une population de sportifs de haut niveau (6-8, 18-20).

2.1.2. Effets mesurés

Ils ont trait à la morbidité ressentie ou à la morbidité objective. La morbidité ressentie correspond aux symptômes déclarés par les sujets au moyen de questionnaires standardisés administrés 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) ou d'autres appareils (irritation oculaire). 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 rarement fait appel à des approches biochimiques.

Le plus souvent, 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 (Vt), la capacité vitale forcée (CVF, plus grand volume pulmonaire mobilisable), le volume résiduel (VR, volume d'air non mobilisable), la capacité pulmonaire totale (CPT, sommes des volumes mobilisable et non mobilisable), le volume d'expiration maximal par seconde (VEMS, volume rejeté au cours de la première seconde d'une expiration forcée faisant suite à une inspiration maximale). Ont été également envisagés 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.

Des lavages, broncho-alvéolaire (LBA) (6, 21-23) ou nasal (3, 4, 24) sont parfois pratiqués pour analyser la composition des populations cellulaires, les concentrations et les activités enzymatiques correspondantes.

2.2. Résultats

La plupart des expositions humaines contrôlées sont réalisées chez des sujets jeunes ou d'âge moyen, non-fumeurs et sains, c'est-à-dire exempts de maladie cardiaque, de pathologie respiratoire aiguë ou chronique, dénués d'antécédents d'asthme et/ou d'allergie et ne présentant pas d'anomalies cliniques, hématologiques ou biologiques.

2.2.1. Effets d'une exposition unique à O₃ chez le sujet sain adulte

2.2.1.1. Effets sur la morbidité ressentie

Globalement, l'exposition à O₃ entraîne une augmentation significative de l'incidence de l'ensemble des symptômes et des scores de sévérité, même pour six heures d'exposition à des teneurs de 180 µg/m³. Quand la concentration d'O₃ augmente, les symptômes surviennent plus tôt, leur

nombre ainsi que l'effectif des sujets les déclarant augmentent.

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 ou lors des manœuvres d'expiration forcée (20), l'inconfort thoracique, persistant également 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 persiste plusieurs jours (25).

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 à O₃.

2.2.1.2. Effets sur la fonction respiratoire

Pour des concentrations supérieures à 400 µg/m³, 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 360 µg/m³, les perturbations observées dépendent fortement de l'existence d'une ventilation suffisante (Ve > 60 l/min). Pour des concentrations inférieures à 240 µg/m³ d'O₃, il est possible d'obtenir des variations significatives et même assez importantes, à condition que l'exposition soit prolongée plus de six heures (7, 9, 12). Il convient de noter la très faible corrélation entre les changements des variables spirométriques et ceux observés pour la résistance des voies aériennes.

Il existe cependant une variabilité des réponses inter-individuelles à une exposition à O₃. Ainsi, Mc Donnell et al. (12) rapportent des variations du VEMS de + 4 % à - 38 % chez 38 sujets exposés à 160 µg/m³ pendant six heures. Hortsman et al. (9) observent un phénomène analogue chez des individus exposés à 240 µg/m³ : + 3 % à - 39 % de variation du VEMS. Cette variabilité est rapportée 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 ventilatoires. Les résultats de ces études montrent que la CPT est réduite lors de l'exposition à O₃ (2, 7, 16), de même que le DP. En ce qui concerne Vt, il semble que des modifications significatives ne puissent être obtenues qu'après exposition à des concentrations supérieures à 400 µg/m³ (5, 8). Le VR demeure inchangé.

La réactivité bronchique à la métaboline et à l'histamine (7-9, 16, 22) augmente lors d'expositions de courte durée (deux heures) à des concentrations d'O₃ élevées (supérieures à 400 µg/m³) (16, 22) ou intermédiaires, si l'exercice est suffisant (8), mais également lors d'expositions de longue

durée (six heures), moins intenses (à $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (7, 9).

Le rythme cardiaque, le volume de ventilation par minute, la consommation d'oxygène ne sont pas modifiés par l'exposition à O_3 , sauf en cas d'exercice intense. La fréquence respiratoire semble suivre les mêmes variations que V_t et n'être réduite que par des expositions à plus de $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d' O_3 .

Tous les résultats concordent dans le sens de perturbations transitoires dues à l'exposition aiguë à O_3 (2, 9, 14, 16). Les mesures réalisées 24 heures après la fin des expositions ne mettent en évidence aucune modification résiduelle, les paramètres mesurés redevenant normaux (9, 14). Pour Folinsbee et al. (2), le retour à la normale s'effectue 12 heures après l'exposition. Gong et al. (26) remarquent que la VEMS revient à 80 % de sa valeur normale entre 30 et 60 minutes. Kulle et al. (16) montrent que, chez la plupart des sujets, la réactivité bronchique est à nouveau normale une heure après.

2.2.1.3. Effets cellulaires et biochimiques

Ils sont dominés par la réaction inflammatoire qui se développe dans les voies respiratoires inférieures et supérieures. L'inflammation observée au niveau des poumons est constatée aussi bien lors d'expositions aiguës à 600, 800 ou $1\ 200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (21-22), qu'après inhalation d' O_3 à des concentrations de l'ordre de 160 à $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant six heures (6). Cette réaction est d'apparition rapide (une heure après l'exposition) et ses effets se prolongent 24 heures (21).

Cette réaction inflammatoire est mise en évidence par l'examen du liquide de lavage bronchoalvéolaire qui permet d'étudier l'augmentation éventuelle des cellules et des molécules impliquées dans le processus inflammatoire : polynucléaires neutrophiles (6, 21), produits dérivés de l'action de la cyclooxygénase sur l'acide arachidonique tels que les prostaglandines (6, 21, 22) et le thromboxane (21, 22), protéines comme l'albumine (21). Des perturbations identiques sont observées au niveau des voies aériennes supérieures et objectivées par l'examen du liquide provenant d'un lavage nasal (3, 24).

2.2.2. Effets d'expositions répétées à O_3

2.2.2.1. 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 (14, 15, 17). Cette hypersensibilité est observable 12 heures après la première exposition, mais pas 72 heures après (2). 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.

2.2.2.2. Adaptation

Plusieurs études (14-17, 27) montrent l'existence d'un phénomène d'adaptation qui se produit après que l'organisme ait été préexposé à O_3 et qui se traduit 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 deux ou trois heures à des concentrations comprises entre 400 et $1\ 000 \mu\text{g}/\text{m}^3$, répétées de façon quotidienne, entraînent l'apparition d'un état d'adaptation en trois à cinq jours (15).

Cette adaptation se manifeste de la même façon qu'il s'agisse des symptômes (14, 17, 27), des variables spirométriques (14-17, 27) ou de la réactivité bronchique (16) ; on constate l'atténuation de la réponse le 3^e jour, puis la disparition des changements significatifs les 4^e et 5^e jours. Foxcroft et al. (27) notent aussi que la performance physique des sportifs, diminuée par l'exposition à O_3 , peut être presque totalement retrouvée après quatre jours d'exposition à $700 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Cette adaptation persiste plus ou moins partiellement pendant quatre à sept jours (15-17), puis elle disparaît totalement 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 O_3 , soit à une incapacité de l'organisme à mettre en place des réactions de défense contre l'agression.

2.3. Discussion

Toutes ces expérimentations humaines contrôlées mettent en évidence que l'exposition à O_3 entraîne des altérations significatives de la fonction pulmonaires.

Toutefois, la concentration d' O_3 ne permet pas, à elle seule, de prévoir la réaction d'un individu à l'exposition à ce polluant. Cette réaction dépend, en fait, de la combinaison de trois paramètres : la concentration, la durée d'exposition et la ventilation pulmonaire. C'est pourquoi a été introduit 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. 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 cependant ses limites du fait de la variabilité inter-individuelle des réponses à O_3 . Par ailleurs, certains groupes d'individus semblent constituer une population à risque vis-à-vis de O_3 : les asthmatiques, par exemple (28). Chez les sportifs, l'exposition à O_3 est responsable d'une

diminution de l'endurance et de la performance physique.

Il convient de s'interroger sur la signification clinique de toutes les perturbations observées. En effet, si les atteintes fonctionnelles de la mécanique respiratoire, qui sont transitoires et rapidement réversibles, 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.

Mais pour des raisons éthiques, ces essais contrôlés se limitent à des expositions aiguës de courte durée et ne fournissent donc aucune donnée sur la question des effets à long terme des expositions chroniques.

Enfin, dans la majorité de ces expérimentations, sauf dans quelques études mettant en jeu O_3 et un autre polluant, il n'est en général pas tenu compte des possibles interactions avec les cofacteurs ambiants. Il appartient donc à l'épidémiologie d'essayer de déterminer l'impact des conditions réelles d'exposition à la pollution atmosphérique.

3. Les études épidémiologiques

Elles ont pour avantage d'être réalisées en milieu ambiant. Les périodes d'observation sont généralement plus longues, les populations étudiées plus importantes. Il s'agit donc de relier un indicateur de pollution atmosphérique, en l'occurrence ici d'exposition à O_3 , à un indicateur sanitaire.

3.1. Méthodologie

3.1.1. Indicateurs d'exposition à O_3

Certains auteurs définissent l'exposition de façon relativement grossière, en utilisant une variable dichotomique : « vie en zone « polluée » : oui/non » ; ils se contentent de comparer deux ou plusieurs zones contrastées quant à leurs concentrations d' O_3 . Ainsi, Zwick et al. (29) réalisent une étude épidémiologique dans quatre écoles autrichiennes, dont deux sont situées dans une zone caractérisée par de fortes concentrations d' O_3 , deux dans une zone à faibles concentrations d' O_3 .

Mais la plupart du temps, les auteurs raisonnent sur des teneurs ambiantes déterminées par les réseaux de surveillance, à partir de postes fixes de mesure ; les concentrations d' O_3 sont exprimées, soit sous forme de valeurs moyennes, sur une heure ou sur huit heures, soit sous forme de valeurs maximales horaires.

Aucune équipe ne décrit de monitoring direct de l'exposition personnelle à O_3 .

3.1.2. Indicateurs sanitaires

Dans les études épidémiologiques relatives à O_3 , l'état de santé de la population a parfois, mais

rarement, été exprimé en terme de mortalité, déduite des certificats de décès : mortalité brute ou spécifique par cause.

Les auteurs se sont plutôt intéressés à la morbidité ressentie qui correspond aux plaintes et aux symptômes déclarés par les sujets, au cours d'enquêtes réalisées auprès de la population, indépendamment du recours au système de soins. Ils calculent alors une incidence ou une prévalence de symptômes et établissent des scores de sévérité de ces signes.

La morbidité objective est aussi, souvent, examinée dans les investigations utilisant des procédures standardisées de diagnostic médical, le plus fréquemment des explorations fonctionnelles respiratoires effectuées dans la population, toujours indépendamment du recours au système de soins.

Enfin, plus récemment, se sont développées les études portant sur des indicateurs d'activité sanitaire qui mesurent des volumes d'activité (nombre d'actes, de consultations, de visites, d'hospitalisations) ou des volumes de consommations (prescriptions) déterminés, soit auprès des consommateurs, soit auprès des prestataires de soins (médecins libéraux, hospitaliers, ...), soit auprès des organismes payeurs.

Finalement, les statistiques de mortalité et d'activité sanitaire sont des données agrégées à l'échelle du groupe, tandis que les données de morbidité ressentie et objective sont individuelles, recueillies auprès de chaque sujet inclus dans l'enquête.

3.2. Résultats

3.2.1. Effets à court terme d'une exposition à O_3

3.2.1.1. Etudes avec données individuelles

Les enquêtes reposant sur des données individuelles sont surtout des études dites de « panels » et consistent à suivre, pendant une période relativement courte, une cohorte d'individus qui sont leur propre témoin et à examiner la relation entre performances ventilatoires et exposition à O_3 .

Les études réalisées chez des enfants dans les camps de vacances, en été, sont particulièrement intéressantes. Ainsi, six enquêtes récentes (30-35), publiées entre 1987 et 1991 par trois équipes distinctes constituent une base de données sur 616 enfants âgés de 7 à 17 ans ; pour chacun d'entre eux, l'on dispose d'au moins six mesures du VEMS et des niveaux d' O_3 pour l'heure précédant ces explorations fonctionnelles respiratoires.

Les valeurs les plus élevées d' O_3 se situent entre 200 et 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans cinq des six études et, dans l'autre, peuvent atteindre 490 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; les valeurs minimale oscillent entre 20 et 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Kinney et al. (36) ont effectué, grâce à des méthodes appropriées, une synthèse de l'ensemble de ces résultats. Ils concluent à une diminution

du VEMS avec l'augmentation des concentrations d'O₃ ; la chute moyenne serait de $-0,32 \pm 0,08$ ml/ $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Le modèle de régression utilisé est basé sur des concentrations horaires d'O₃. Or, l'exposition des enfants dure plus longtemps. Mais, compte tenu de la bonne corrélation entre moyennes horaires et moyennes sur plusieurs heures, il est légitime de considérer que ces résultats illustrent l'influence de plusieurs heures d'exposition.

Deux enquêtes (37-38) ont concerné des adultes soumis à un exercice physique bien défini. Elles indiquent une réduction moyenne du VEMS de $-0,19 \pm 0,143$ ml/ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez des sportifs fournissant un effort important et de $-0,64 \pm 0,116$ ml/ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez des adultes non fumeurs effectuant un exercice intense pendant 15 à 55 minutes. Les concentrations d'O₃ durant l'exercice vont de 8 à 270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Vu la variabilité inter-individuelle des réponses à O₃, les moyennes présentées ci-dessus peuvent masquer des effets plus importants pour certains sujets. De plus, comme dans les essais contrôlés, les auteurs ne mettent pas en évidence de seuil pour les effets de O₃ sur la fonction pulmonaire.

Les études de type « vie quotidienne » qui se déroulent auprès des populations, dans le cadre de leurs activités habituelles, confirment l'existence d'une relation entre l'exposition à O₃ ambiant et la morbidité respiratoire aiguë.

Les performances ventilatoires, évaluées au cours d'une spirométrie, effectuée à intervalles réguliers, dans les écoles par exemple (39, 40), ou en mesurant régulièrement le débit de pointe (41) sont statistiquement associées à la concentration d'O₃ du jour précédent. Les effets de O₃ sur les VEMS des enfants s'avèrent du même ordre de grandeur que ceux observés dans les études en camps d'été.

S'agissant des symptômes, d'après une étude menée auprès d'élèves infirmières (42), la toux, l'inconfort thoracique et l'irritation oculaire sont significativement reliés à O₃ ambiant, mais pas les céphalées. Krupnick et al. (43), Ostro et al. (44) observent également des effets de O₃ sur l'incidence de la symptomatologie affectant les voies respiratoires inférieures.

Plusieurs auteurs (45) décrivent des réponses plus importantes chez les individus asthmatiques, suggérant que ces patients seraient particulièrement sensibles à la pollution photo-oxydante.

3.2.1.2. Études avec données agrégées

Il s'agit essentiellement d'études écologiques, temporelles, qui essaient de relier les variations au jour le jour, des concentrations ambiantes d'O₃, aux variations au jour le jour, des indicateurs sanitaires : nombre de décès, de visites aux services d'urgences ou d'admissions hospitalières (46).

Pour ce qui concerne la mortalité, les travaux sont rares ; en effet, l'impact de la pollution photo-

oxydante sur les décès a été peu examiné, les auteurs s'étant surtout intéressés à la pollution acido-particulaire. Néanmoins, sur trois études récentes (47-49), deux (47, 48) indiquent une association positive entre les maxima horaires quotidiens d'O₃ et la mortalité totale journalière à Los Angeles et à New York, après contrôle des facteurs potentiels de confusion, température et particules. L'effet serait de l'ordre de 0,2 à 0,4 décès/jour/100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'O₃ par million de personnes. Dans les deux villes, les maxima horaires avoisinent 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Les études sur les visites aux urgences et sur les admissions hospitalières conduisent à un ensemble de résultats très consistants (50-52) obtenus avec des méthodes statistiques appropriées mais diverses, appliquées dans de nombreux endroits.

Bien que la quantification de l'effet de O₃ sur les admissions hospitalières varie selon les localisations et les approches statistiques, toutes ces analyses suggèrent que la pollution par O₃, en été, est associée à une part substantielle de toutes les admissions hospitalières et visites pour pathologies respiratoires (10 à 20 %). Ainsi, une augmentation de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'O₃ engendrerait quotidiennement un excès de 0,5 à 1,5 admissions pour pathologies respiratoires par million de personnes. Ces relations significatives sont même mises en évidence pour des maxima horaires inférieurs à 240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Il a aussi été noté une exacerbation des maladies respiratoires pré-existantes.

3.2.2. Effets à long terme d'une exposition à O₃

Les études sur les conséquences à long terme d'une exposition chronique à O₃ posent d'importants problèmes méthodologiques et n'aboutissent pas à des conclusions claires.

Les données les plus intéressantes dans ce domaine sont celles fournies par les enquêtes menées chez les Adventistes (Adventist Health Smog Study) (53). Leurs auteurs ont eu recours aux mesures d'exposition les plus adéquates, avec prise en compte de la topographie, de la distance séparant le lieu de domicile de la station de mesure, du temps passé à l'intérieur des locaux, au travail. Les effets qui pourraient être attribuables, au moins en partie, à O₃ correspondent à une augmentation de l'incidence de l'asthme (incidence cumulée sur dix années) et de la sévérité de cette maladie. Des résultats canadiens iraient dans le même sens. Mais il est impossible de dissocier le rôle d'O₃, du rôle des particules ou du smog acide. L'étude ne permet pas non plus d'analyser les interactions entre O₃ et particules.

3.3. Discussion

Toutes les études épidémiologiques relatives aux effets aigus d'une exposition à O₃ ambiant mettent en évidence des associations significati-

ves, quels que soient les indicateurs sanitaires considérés, réduction des performances ventilatoires, aggravation de pathologies respiratoires pré-existantes, augmentation des admissions hospitalières, voire de la mortalité, mais très légèrement (54, 55, 56).

Cette démarche épidémiologique présente néanmoins un certain nombre de limites.

Faute de pouvoir disposer de mesures d'exposition individuelle, les auteurs se contentent d'utiliser les données fournies par les réseaux de surveillance de la pollution atmosphérique. Or, on peut s'interroger sur l'adéquation de ces mesures environnementales pour représenter l'exposition réelle des individus. Étant donné que le citadin passe de 80 à 90 % de son temps à l'intérieur de locaux, les concentrations extérieures de O₃ reflètent-elles le niveau de l'exposition individuelle ? Les concentrations n'ont-elles pas tendance à diminuer dans l'habitat, du fait de phénomènes de fixation et d'interactions physico-chimiques (SO₂, PS, O₃, ...)?

A l'issue de toutes ces enquêtes d'observation, aucun auteur ne peut conclure en terme de causalité. En effet, seule la méthode expérimentale permet l'imputation causale. Toutefois, il est possible d'évoquer l'hypothèse d'une relation causale sur un certain nombre d'arguments, dont l'accumulation aboutit à une quasi-certitude. Ainsi, la relation entre l'exposition à O₃ et les effets sanitaires satisfait à la plupart de ces critères. Ces constats épidémiologiques sont cohérents avec les données issues d'autres disciplines, notamment des expérimentations animales et in vitro. Les résultats sont relativement constants et reproductibles, puisque l'association est décrite dans des études très diverses, réalisées dans le monde entier. La chronologie de la relation se trouve respectée, l'exposition précédant la survenue des problèmes sanitaires. Les études temporelles indiquent un décalage de un jour, en moyenne.

Cependant, d'autres facteurs non pris en compte et qui, pourtant, seraient reliés à O₃ et à la santé des populations, pourraient expliquer les associations observées. Parmi tous ces facteurs de confusion, les caractéristiques personnelles (âge, sexe, tabagisme, ...), socio-économiques et professionnelles ne sont enregistrées que dans les études reposant sur des données individuelles ; elles sont difficiles à apprécier à partir de données agrégées. Mais ceci n'est pas pénalisant car elles semblent secondaires, surtout lorsqu'on cherche à établir une relation entre des variations de la pollution atmosphérique et des variations d'un indicateur sanitaire survenues dans une même population, sur un temps relativement court ; il est peu probable que ces facteurs aient subi de profonds changements.

En revanche, beaucoup plus fondamentales sont les considérations météorologiques et tempo-

relles. Il importe de souligner que les méthodes d'analyse utilisées, surtout ces dernières années, tiennent compte de ces éléments. Mais peut-être conviendrait-il d'examiner plus soigneusement le rôle de variables comme la pression barométrique, la vitesse et la direction des vents, ainsi que des facteurs infectieux ou allergéniques.

Une autre difficulté apparaît au niveau de l'interprétation de ces résultats. Il s'avère impossible de faire la part de ce qui revient en propre à O₃ car il existe une forte colinéarité entre O₃ et les autres oxydants, en particulier les NO_x ; ces polluants évoluent dans le même temps et dans le même sens. De plus, les interactions potentielles entre O₃ et d'autres polluants ambiants ne sont pas étudiées dans ces investigations.

4. Conclusion

Une grande cohérence apparaît entre les résultats des expérimentations humaines contrôlées et ceux des études épidémiologiques. Si les effets à court terme d'une exposition aiguë à O₃ sont indéniables, les conséquences à long terme d'une exposition chronique sont mal connues, même si les résultats actuels suggèrent des effets au niveau de la sphère respiratoire. Ce thème devrait donc être prioritaire dans les études futures qui auront à s'attacher, en premier lieu, à l'évaluation individuelle de l'exposition à O₃.

Il semble également indispensable d'envisager la question des interactions entre polluants photo-oxydants, en relation éventuelle avec les polluants particuliers, problème qui est loin d'être résolu.

5. Références bibliographiques

- [1] MOMAS I., CIMPELLI S., FESTY B. Effets de l'inhalation d'ozone sur la santé : bilan des expositions humaines contrôlées réalisées entre 1980 et 1993. *Pollution Atmosphérique*, 2, 66-74 (1994).
- [2] FOLINSBEE L.J., HORVATH S.M. Persistence of the acute effects of ozone exposure. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 57(1), 1136-1143 (1986).
- [3] GRAHAM D., HENDERSON F., HOUSE D. Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone. *Arch. Environ. Health*, 43(3), 228-232 (1988).
- [4] HANDERSON F.W., DUBOVI E.J. et al., Experimental rhinovirus infection in human volunteers exposed to ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137, 1124-1128 (1988).
- [5] Mc DONNELL W.F., HORSTMAN D.H. et al. Pulmonary effects of ozone exposure during exercise : dose-response characteristics. *J. Appl. Physiol.*, 54(5), 1345-1352 (1983).
- [6] DELVIN 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.*, 4, 72-81 (1991).

- [7] 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.*, 38, 28-35 (1988).
- [8] GONG H., BRADLEY P.M., SIMMONS M.S., TASHKIN D.P. Impaired exercise performance and pulmonary function in elite cyclist during low-level exposure in a hot environment. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134, 726-733 (1986).
- [9] 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.*, 142, 1158-1163 (1990).
- [10] KULLE J.T., SAUDER L.R. et al. Ozone response relationships in healthy nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132, 36-41 (1985).
- [11] 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.*, 132, 875-879 (1985).
- [12] 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.*, 46(3), 145-150 (1991).
- [13] 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.*, 39, 194-199 (1989).
- [14] FOLINSBEE L.J., BEDI J.F., HORVATH S.M. Respiratory responses in humans repeatedly exposed to low concentrations of ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 121, 431-439 (1980).
- [15] HORVATH S.M., GLINER J.A., FOLINSBEE L.J. Adaptation to ozone : duration of effects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 123, 496-499 (1981).
- [16] KULLE T.J., SAUDER L.R. et al. Duration of pulmonary function adaptation to ozone in humans. *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 43(11), 832-837 (1982).
- [17] LINN W.S., MEDWAY D.A. et al. Persistence of adaptation to ozone in volunteers exposed repeatedly for six weeks. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125, 491-495 (1982).
- [18] ADAMS W.C., SAVIN W.M., CHRISTO A.E. Detection of ozone toxicity during continuous exercise via the effective dose concept. *J. Appl. Physiol.*, 51(2), 415-422 (1981).
- [19] ADAMS W.C., SCHEGLE E.S., Ozone and high ventilation effects on pulmonary function and endurance performance. *J. Appl. Physiol.*, 55(3), 805-812 (1983).
- [20] 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.*, 57(4), 984-988 (1984).
- [21] KOREN S., DEVLIN R.B. et al. Ozone-induced inflammation in the lower airways in human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139, 407-415 (1989).
- [22] SELTZER J., BIGBY B.G. et al. Ozone-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J. Appl. Physiol.*, 60(4), 1321-1326 (1986).
- [23] SCHEPHARD R.J., URCH B., SILVERMAN F., COREY P.N. Interaction of ozone and cigarette smoke exposure. *Environ. Res.*, 31, 125-137 (1983).
- [24] 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.*, 142, 594-601 (1990).
- [25] 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.*, 4(4), 505-520 (1988).
- [26] GONG H., BEDI J.F., HORVATH S.M. Inhaled albuterol does not protect against ozone toxicity in non-asthmatics athletes. *Arch. Environ. Health.*, 43(1), 46-52 (1988).
- [27] FOXCROFT W.J., ADAMS W.C. Effects of ozone exposure on four consecutive days on work performance and VO_2 max. *J. Appl. Physiol.*, 61(3), 960-966 (1986).
- [28] MOLFINO N.A., WRIGHT S.C. et al. Effect to low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet.*, 338, 199-203 (1991).
- [29] ZWICK H., POPP W., WAGNER C. et al. Effects of ozone on the respiratory health, allergic sensitization, and cellular immune system in children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144, 1075-1079 (1991).
- [30] SPEKTOR D.M., LIPPMANN M., LIOY P.J. et al. Effects of ambient ozone on respiratory function in active, normal children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137, 313-320 (1988).
- [31] SPEKTOR D.M., THURSTON G.D., MAO J., HE D., HAYES C., LIPPMANN M. Effects of single- and multiday ozone exposures on respiratory function in active normal children. *Environ. Res.*, 55, 107-122 (1991).
- [32] RAIZENNE M., STERN B., BURNETT R., SPENGLER J., Acute respiratory function and transported air pollutants : observational studies. Presented at : 80th annual meeting of the Air Pollution Control Association ; June ; New York, NY., Pittsburgh, PA : Air Pollution Control Association ; paper no. 87-32.6 (1987).
- [33] RAIZENNE M.E., BURNETT R.T., STERN B., FRANKLIN C.A., SPENGLER J.D. Acute lung function responses to ambient acid aerosol exposures in children. *Environ. Health. Perspect.*, 79, 179-185 (1989).
- [34] AVOL E.L., TRIM S.C., LITTLE D.E. et al. Ozone exposure and lung function in children attending a southern California summer camp. Presented at : 83rd annual meeting and exhibition of the Air & Waste Management Association ; June, Pittsburgh, PA. : Air & Waste Management Association : Paper no., 90-150.3 (1990).
- [35] 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.*, 141, 1136-1146 (1990).
- [36] KINNEY P.L., THURSTON G.D., RAIZENNE M. A meta-analysis of repeated FEV₁ data from six summer camp studies : mean effect of ozone and response heterogeneity. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147, A636 (1993).

- [37] SELWYN B.J., STOCK T.H., HARDY R.J. et al. Health effects of ambient ozone exposure in vigorously exercising adults. In : Lee S.D. ed. Evaluation of the scientific basis for ozone-oxidants standards : proceedings of an APCA international specialty conference ; Novembre 1984 ; Houston, TX, Pittsburgh, PA. Air Pollution Control Association ; pp. 281-296 (1985).
- [38] SPEKTOR D.M., LIPPMANN M., THURSTON G.D. et al. Effects of ambient ozone on respiratory function in healthy adults exercising outdoors. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138, 821-828 (1988).
- [39] KINNEY P.L., WARE J.H., SPENGLER J.D., DOCKERY D.W., SPEIZER F.E., FERRIS B.G. Short-term pulmonary function change in association with ozone levels. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139, 56-61 (1989).
- [40] CASTILLEJOS M., GOLD D.R., DOCKERY D., TOSTESON T., BAUM T., SPEIZER F.E. Effects of ambient ozone on respiratory function and symptoms in Mexico City schoolchildren. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145, 276-282 (1992).
- [41] VEDAL S., SCHENKER M.B., MUNOZ A. et al. Daily air pollution effects on children's respiratory symptoms and peak expiratory flow. *Am. J. Public Health*, 77, 694-698 (1987).
- [42] SCHWARTZ J., ZEGER S. Passive smoking, air pollution, and acute respiratory symptoms in a diary study of students nurses. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141, 62-67 (1990).
- [43] KRUPNIK A.J., HARRINGTON V., OSTRO B. Ambient ozone and acute health effects : evidence from daily data. *J. Environ. Ecco. Manage.*, 18, 1-18 (1990).
- [44] OSTRO B.D., LIPSETT M.J., MANN J.K., KRUPNIK A., HARRINGTON W. Air pollution and respiratory morbidity among adults in Southern California. *Am. J. Epidemiol.*, 137, 691-700 (1993).
- [45] KRZYZANOWSKI M., QUACKENBORN J.J., LEBOWITZ M.D. Relation of peak expiratory flow rates and symptoms to ambient ozone. *Arch. Environ. Health*, 47, 107-115 (1992).
- [46] DAB W., QUENEL P. Connaissances épidémiologiques des effets de l'ozone sur la santé. Implications pour les normes d'exposition. *Pollution Atmosphérique*, 2, 75-80 (1994).
- [47] KINNEY P.L., OZKAYNAK H. Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles County. *Environ. Res.*, 54, 99-120 (1991).
- [48] KINNEY P.L., OZKAYNAK H. Associations between ozone and daily mortality in Los Angeles and New York City. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145, A95 (1992).
- [49] DOCKERY D.W., SCHWARTZ J., SPENGLER J.D. Air pollution and daily mortality : associations with particulates and acid aerosols. *Environ. Res.*, 59, 362-373 (1992).
- [50] THURSTON G.D., ITO K., KINNEY P.L., LIPPMANN M. A multi-year study of air pollution and respiratory hospital admissions in three New York State metropolitan areas : results for 1988 and 1989 summers. *J. Exp. Anal. Environ. Epidemiol.*, 2, 429-450 (1992).
- [51] THURSTON G.D., ITO K., LIPPMANN M., BATES D.V. Summertime haze air pollution and asthma hospital admissions in Toronto, Ontario. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147, A634 (1993).
- [52] LIPFERT F.W., HAMMERSTRON T. Temporal patterns in air pollution and hospital admissions. *Environ. Res.* 59, 374-399 (1992).
- [53] ABBEY D.E., PETERSEN F., MILLS P.K., BEESON W.L. Long-term ambient concentrations of total suspended particulates, ozone and sulfur dioxide and respiratory symptoms in a nonsmoking population. *Arch. Environ. Health* 48, 33-46 (1993).