

## Effet de l'ozone et des polluants photo-oxydants sur la santé

# Effets à long terme de l'ozone sur la santé respiratoire

Période : décembre 2008 à mars 2009

**Christophe DECLERCQ**

Institut de veille sanitaire – Département Santé environnement, Unité Air, eau et climat – Saint-Maurice

Mots clés : **Ozone, Pollution de l'air, Santé**

L'ozone est un constituant majeur de la pollution photochimique. Son caractère fortement oxydant explique ses effets sur la santé et en particulier sur l'appareil respiratoire. Des effets aigus de l'ozone sur la fonction respiratoire et sur l'inflammation du poumon profond ont été documentés de manière convergente par des études épidémiologiques et par des études toxicologiques humaines en chambre d'inhalation. Plus récemment, des études épidémiologiques de séries temporelles ont montré l'association, à court terme, entre l'exposition à l'ozone et le nombre journalier de décès et d'hospitalisations, en particulier pour motifs respiratoires. L'effet à long-terme de l'exposition chronique à l'ozone sur l'appareil respiratoire reste cependant moins bien documenté, ce qui fait l'intérêt des articles analysés ici : i) deux études de cohortes ont analysé l'effet de l'exposition chronique à l'ozone sur la mortalité d'adultes (**Jerrett et al., 2009**) et sur le risque d'hospitalisation pour asthme chez des enfants (**Lin et al., 2008**), ii) deux analyses transversales d'un échantillon d'adultes asthmatiques portant sur les relations entre exposition à l'ozone et sévérité de l'asthme (**Rage, Siroux et al., 2009**) d'une part, production d'IgE1 totales d'autre part (**Rage, Jacquemin et al., 2009**) et iii) une étude transversale sur les relations entre concentrations d'ozone et prévalence des allergies respiratoires (**Parker et al., 2009**).

### Exposition chronique à l'ozone et mortalité à long-terme

**Jerrett et al. (2009)** ont étudié les effets de l'exposition chronique à l'ozone sur la mortalité cardio-pulmonaire et plus particulièrement respiratoire, à partir des données de la cohorte Cancer protection study (CPS) II, menée par l'American Cancer Society (ACS) depuis 1982. Ils ont limité leur analyse aux 448 850 participants de la cohorte qui résidaient dans 96 zones métropolitaines des États-Unis dotées de stations de mesures de polluants atmosphériques. Pendant les 18 années de suivi de la cohorte (1982-2000), 118 777 décès sont survenus, dont 58 775 par causes cardio-pulmonaires (48 884 par causes cardiovasculaires et 9 891 par causes respiratoires).

Pour chaque zone métropolitaine et chaque saison chaude (1<sup>er</sup> avril au 30 septembre) de 1977 à 2000, les maxima

journaliers des concentrations d'ozone ont été fournis par l'Environmental Protection Agency (EPA). Pour chaque individu, un indicateur d'exposition chronique à l'ozone a été calculé comme la moyenne des concentrations mesurées sur la période d'étude pour sa zone métropolitaine de résidence. Un indicateur d'exposition chronique aux particules fines ( $PM_{2,5}$ )<sup>2</sup> a également été construit, mais cela n'a été possible que pour les années 1999 et 2000. De nombreux facteurs de confusion individuels ont également été pris en compte dans l'analyse : 20 variables représentées par 44 items relevés au moment de l'inclusion dans la cohorte et 7 variables contextuelles au niveau du quartier ou de la zone urbaine, issues du recensement de 1980.

Des modèles de Cox<sup>3</sup> stratifiés sur l'âge, le sexe et l'origine ethnique ont été utilisés pour étudier l'association entre les indicateurs d'exposition et la survenue d'un décès au cours de la période de suivi. Ces modèles ont été évalués pour chacun des polluants, ozone et  $PM_{2,5}$ , pris individuellement puis conjointement, afin d'ajuster l'effet de l'ozone sur celui des  $PM_{2,5}$ . Les risques relatifs sont exprimés pour une hausse de 10 ppb (20  $\mu g/m^3$ ) de l'indicateur d'exposition à l'ozone. Les résultats montrent que, si l'exposition à l'ozone n'était pas associée à une augmentation de la mortalité toute causes ( $RR^4=1,001$  ; IC<sup>5</sup> à 95 % = [0,996 ; 1,007]), elle était liée à une augmentation du risque de décès de causes cardiovasculaires ( $RR=1,011$  ; IC à 95 % = [1,003 ; 1,023]) et respiratoires ( $RR=1,029$  [1,010 ; 1,048]). Dans les modèles incluant les  $PM_{2,5}$  en tant que co-polluant, l'ozone n'était plus associée à la mortalité cardiovasculaire ( $RR=0,983$  ; IC à 95 % = [0,971 ; 0,994]) mais restait significativement reliée à la mortalité pour causes respiratoires ( $RR=1,040$  ; IC à 95 % = [1,010 ; 1,067]). De nombreuses analyses de sensibilité ont par ailleurs été conduites par les auteurs pour tester la robustesse des résultats obtenus : prise en compte de la ressemblance des sujets habitants la même zone métropolitaine dans des modèles à effets aléatoires, modification des périodes d'exposition considérées (restriction aux 10 années précédant le décès), ajustement sur d'autres facteurs écologiques disponibles uniquement sur un sous ensemble de zones urbaines, recherche d'un seuil aux effets de l'ozone. Aucune de ces analyses ne modifiait sensiblement les résultats.

## Effets à long terme de l'ozone sur la santé respiratoire

Christophe DECLERCQ

### Commentaire

Ce travail est très intéressant, puisqu'il est l'un des premiers à montrer de manière convaincante un effet de l'exposition chronique à l'ozone sur la mortalité à long-terme par maladie respiratoire mais pas sur la mortalité pour cause cardiovasculaire. Les résultats antérieurs sont en effet peu nombreux et assez inconsistants (manque de puissance, de qualité de mesure de l'exposition, etc.). Ce travail s'appuie par ailleurs sur des données de qualité, tant en ce qui concerne la longue période de suivi (18 ans), que le nombre important de cas inclus dans l'étude et de décès. L'analyse des données est également de très grande qualité, les auteurs ayant en particulier pris soin de prendre en compte l'effet des particules fines et de tester la robustesse de leurs résultats dans une analyse de sensibilité. Ces résultats sont donc très convaincants même s'il ne faut pas nier la difficulté pour estimer l'exposition individuelle chronique à l'ozone. L'indicateur d'exposition retenu est une moyenne dans le temps (moyenne des maxima horaires journaliers pendant la saison chaude) et dans l'espace (concentrations extérieures mesurées dans la zone de résidence), alors que l'exposition à l'ozone est très variable dans le temps et dans l'espace, le nombre d'heures passées à l'extérieur étant l'un des principaux déterminants de l'exposition individuelle.

### Exposition chronique à l'ozone dans l'air ambiant et admissions hospitalières pour asthme chez les enfants

L'objectif de l'étude de **Lin et al. (2008)** était d'estimer l'impact de l'exposition chronique à l'ozone sur le risque d'admission hospitalière pour cause d'asthme chez l'enfant. Pour cela, les auteurs ont utilisé des données issues d'une large cohorte d'1,5 millions d'enfants nés entre 1995 et 1999 dans l'État de New York et suivis depuis leur naissance jusqu'à leur première admission pour asthme ou jusqu'au 31 décembre 2000. Pour estimer l'exposition individuelle des enfants, la zone d'étude a été divisée en 11 régions, à l'intérieur desquelles les niveaux d'ozone étaient considérés comme homogènes. A partir des mesures obtenues par les 32 stations de mesure réparties sur l'ensemble de ces régions, trois indicateurs de l'exposition chronique à l'ozone ont été construits pour chaque enfant: un indicateur moyen sur l'ensemble de la période de suivi, un indicateur moyen pour l'été seulement, et le pourcentage de jours durant lesquels le niveau d'exposition dépassait la valeur limite fixée par la législation (70 ppb; 140 µg/m<sup>3</sup>).

L'association entre ces trois indicateurs et le risque d'admission pour asthme a été estimée par des modèles de régression logistique ajustés sur les caractéristiques individuelles des enfants et de leurs mères et sur les caractéristiques des zones de résidence. Une éventuelle interaction entre l'ex-

position à l'ozone et ces variables d'ajustement a également été recherchée. Au total, 1 204 396 enfants âgés de 1 à 6 ans ont été inclus et suivis pendant 3,5 ans en moyenne. Pendant la période de l'étude, 10 429 d'entre eux (0,87 %) ont été admis en milieu hospitalier pour une maladie asthmatique. Une association significative a été retrouvée entre l'exposition chronique à l'ozone et le risque d'admission pour asthme, quel que soit l'indicateur d'exposition considéré: i) OR<sup>6</sup>=1,16 (IC à 95 % = [1,15 ; 1,17]) pour une augmentation de 2 µg/m<sup>3</sup> de l'exposition moyenne sur l'ensemble de la période de suivi, ii) OR=1,22 (IC à 95 % = [1,21 ; 1,23]) pour une augmentation de 2 µg/m<sup>3</sup> de l'exposition pendant l'été seulement et iii) OR=1,68 (IC à 95 % = [1,64 ; 1,73]) pour une augmentation de 2,51 % de la proportion de jours avec concentrations d'ozone dépassant 140 µg/m<sup>3</sup>. L'association était plus forte dans la ville de New York que dans le reste de l'état; ainsi que chez les enfants les plus jeunes (de 1 à 2 ans), habitant dans des quartiers pauvres et dont la mère avait un faible niveau d'études et ne fumait pas. Les enfants d'origine hispanique, ou couverts par les systèmes d'assurance « Medicaid/self-paid birth » présentaient également une susceptibilité accrue.

### Commentaire

Avec plus d'un million d'enfants inclus, cette cohorte de naissance est la première étude d'une telle ampleur à analyser les effets d'une exposition chronique à l'ozone sur le risque d'asthme chez l'enfant. Le dispositif multi-sources de recueil de données mis en place pour le suivi de cette cohorte constitue une grande force de ce travail: il a permis aux auteurs d'ajuster les analyses non seulement sur des données écologiques, mais aussi sur les caractéristiques individuelles de l'enfant et de sa mère. Ces points forts, ainsi que les différentes analyses de sensibilité menées, donnent du poids aux résultats obtenus et apportent des éléments supplémentaires en faveur d'un rôle significatif d'une exposition chronique à l'ozone pendant la petite enfance dans le développement de l'asthme chez l'enfant.

### Sévérité de l'asthme et production d'IgE et exposition à l'ozone chez des adultes asthmatiques: les résultats de l'étude EGEA

Deux études de **Rage et al. (2009)** ont évalué les relations entre les taux d'IgE totales sériques et la sévérité de la maladie et l'exposition annuelle aux concentrations d'ozone. Elles s'intègrent dans l'étude multicentrique française EGEA (Étude épidémiologique des facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, de l'hypermétabolisme bronchique et de l'atopie<sup>7</sup>) menée par l'Inserm dans cinq villes françaises (Paris, Lyon, Grenoble, Marseille et Montpellier). Les adultes asthmatiques inclus entre 1991 et 1995 dans l'étude étaient

des cas recrutés par les services hospitaliers de pneumologie ou d'allergologie et les cas familiaux apparentés. Des informations sur les symptômes respiratoires, l'environnement, le statut tabagique et les traitements des participants ont été recueillies chaque année par questionnaire.

L'exposition moyenne annuelle à l'ozone au niveau individuel a été estimée soit à partir de mesures issues de la station la plus proche du lieu de résidence, soit à partir de modèles géostatistiques. Les associations entre les indicateurs de santé et les niveaux d'ozone ont été étudiées par des modèles de régression logistique ordinaire<sup>9</sup>, pour l'étude sur la sévérité de l'asthme et de régressions linéaires multiples, pour l'étude sur les dosages d'IgE. Ces modèles étaient ajustés sur des caractéristiques individuelles. La dépendance statistique entre les cas de la même famille a été prise en compte à l'aide de méthodes adaptées (modèles à équations d'estimation généralisées).

Dans la première étude (**Rage, Siroux et al., 2009**), la sévérité de l'asthme au cours des douze derniers mois a été définie par deux scores différents: d'une part, un score clinique en 5 classes construit à partir de la fréquence des crises, des symptômes entre les crises selon les critères utilisés dans l'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), d'autre part un score combiné en 4 classes prenant aussi en compte le traitement et l'hospitalisation pour asthme selon les recommandations de la GINA (Global Initiative for Asthma). Plusieurs indicateurs d'exposition ont été testés, correspondant soit aux niveaux d'ozone moyennés sur 8h en période estivale (avril à septembre), soit au nombre de jours par an dépassant 110 µg/m<sup>3</sup>, calculé à partir des mesures des réseaux de surveillance, soit enfin à la moyenne estivale estimée à l'aide de modèles géostatistiques. Les résultats montrent une association significative entre l'exposition à l'ozone et les deux scores de sévérité de l'asthme. Cette association persistait après ajustement sur différents facteurs individuels comme l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les habitudes tabagiques et l'exposition professionnelle (OR pour l'augmentation d'une classe de score: 2,56 (IC à 95 % = [1,58 ; 4,14]) pour une augmentation de 31 µg/m<sup>3</sup> de la moyenne des niveaux d'ozone moyennés sur 8h en période estivale).

Dans la deuxième étude (**Rage, Jacquemin et al., 2009**), des dosages d'IgE totales sériques ont été réalisés par une méthode immunologique. L'exposition à l'ozone a été estimée d'une part par la moyenne annuelle, d'autre part par la moyenne sur la période estivale estimée par des modèles géostatistiques. L'analyse a pris en compte l'âge, le sexe, la présence d'une atopie et d'une hyperréactivité bronchique, le lieu de résidence (urbain ou rural) et les comptes polliniques. L'exposition aux concentrations élevées d'ozone (O<sub>3</sub>) était significativement associée à une augmentation du taux d'IgE totales (% de variation=19,1% ; IC à 95 % = [2,4 ; 38,6] pour une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> des niveaux d'O<sub>3</sub>). Cette

association était un peu atténuée dans les modèles prenant également en compte les concentrations en dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>).

Dans ces deux études, la période de l'année où le recueil de données par questionnaire a été réalisé pouvait avoir influencé les réponses au questionnaire. Les auteurs ont donc réalisé également une analyse par saison de collecte des données. Les associations de l'O<sub>3</sub> avec les IgE totales et la sévérité de l'asthme ne dépendaient pas de la période de participation des sujets, ce qui selon les auteurs suggère que les effets observés sont en relation avec une exposition chronique à l'O<sub>3</sub>.

### Commentaire

Ces 2 études, menées en France, sont très intéressantes car elles sont parmi les premières à étudier les relations entre, d'une part l'ozone, d'autre part la production d'IgE et la sévérité de l'asthme chez l'adulte. La définition de la sévérité de l'asthme est fondée sur de nombreux critères cliniques et des recommandations internationales. Les résultats sont en faveur d'un rôle de l'exposition chronique de l'ozone dans l'évolution de l'asthme et l'aggravation de ses manifestations cliniques; l'un des mécanismes possibles étant la stimulation par l'ozone de la production d'IgE. Ces résultats sont très intéressants même si leur interprétation doit rester prudente en raison du caractère transversal de l'analyse et des difficultés liées à la construction d'un indicateur d'exposition chronique à l'ozone.

### Pollution de l'air et allergies respiratoires chez l'enfant aux Etats-Unis

**Parker et al. (2009)** ont utilisé les données d'une grande enquête nationale américaine sur échantillon représentatif, la National Health Interview Survey, pour étudier les relations entre exposition à l'ozone et prévalence des allergies respiratoires. Cette enquête a été réalisée entre 1999 et 2005 et a concerné un total de 73 198 enfants âgés de 3 à 17 ans. Pour la grande majorité d'entre eux (72 279 enfants), la survenue d'épisode de rhinites allergiques ou d'autres manifestations respiratoires allergiques, dans les 12 mois précédant l'interview ainsi que de nombreuses autres caractéristiques ont pu être recueillies par interview des parents. Parallèlement, les auteurs ont extrait des données de l'EPA les moyennes des concentrations estivales d'ozone ainsi que des moyennes annuelles d'autres indicateurs (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> et SO<sub>2</sub>). Pour chaque zone résidentielle, un indicateur annuel d'exposition à chaque polluant a été construit à partir des concentrations mesurées par la ou les station(s) implantées dans un rayon de 32 km autour de la zone. Ainsi, l'exposition de chaque enfant au moment de son interview a été estimée par l'indicateur annuel dans la zone considérée, cette année là.

## Effets à long terme de l'ozone sur la santé respiratoire

Christophe DECLERCQ

L'association entre ces indicateurs d'exposition et la survenue d'une manifestation allergique respiratoire dans les 12 mois précédant l'interview a été estimée par des modèles de régression logistique, prenant en compte le plan de sondage de l'enquête et ajustés sur les caractéristiques individuelles des enfants et celles des quartiers dans lesquels ils vivaient. L'exposition à l'ozone a pu être estimée pour 58 147 enfants. Après ajustement sur un ensemble de facteurs de confusion potentiels (données d'enquête, données socio-économiques et caractéristiques de la zone de résidence), la prévalence des manifestations allergiques respiratoires dans les 12 mois précédant l'interview était significativement associée à l'exposition moyenne à l'ozone pendant l'été (OR associé à une augmentation de 20 µg/m<sup>3</sup> (10 ppb) de la moyenne estivale d'ozone = 1,20 ; IC à 95 % = [1,15 ; 1,26]). Cette association était seulement légèrement atténuée après ajustement sur les indicateurs d'exposition aux autres polluants. Par ailleurs, cette association était plus importante dans les zones très urbanisées que dans les petites villes et les zones rurales, et chez les enfants dont la famille avait un revenu élevé.

### Commentaire

Cette étude suggère également un effet de l'exposition chronique à l'ozone sur la prévalence des maladies allergiques respiratoires, qui sont des affections très répandues (un enfant sur cinq dans l'échantillon analysé). Cependant, malgré la taille importante de l'échantillon étudié, le caractère transversal de l'analyse et le caractère déclaratif des données recueillies par interview limitent l'interprétation des résultats, qui sont moins convaincants que ceux de l'étude de **Lin et al. (2008)**.

### Conclusion générale

Les articles analysés apportent des éléments tout à fait intéressants en faveur d'un impact significatif de l'exposition chronique à l'ozone sur l'appareil respiratoire. L'étude de **Lin et al. (2008)** montre ainsi que l'ozone est impliqué chez les jeunes enfants dans la genèse de formes graves d'asthme conduisant à des hospitalisations. Les deux études de **Rage et al. (2009a et 2009b)** suggèrent que l'exposition chronique à l'ozone contribue à l'aggravation de l'asthme et de ses manifestations cliniques, chez des adultes cette fois. L'étude de **Parker et al. (2009)** suggère quant à elle que l'exposition chronique à l'ozone pourrait favoriser le développement des allergies respiratoires chez l'enfant. Enfin, l'étude de **Jerrett et al. (2009)** apporte des arguments en faveur d'un impact substantiel de l'exposition chronique à l'ozone sur la mortalité par maladies respiratoires. Il est à noter cependant, que si les études présen-

tées dans ce bulletin s'intéressent aux effets d'une exposition à long terme à l'ozone, elles peinent, comme le discute d'ailleurs **Jerrett et al. (2009)** à dissocier les conséquences des expositions chroniques de celles des expositions à plus court terme. Ainsi, à l'exception de l'étude de **Lin et al. (2008)**, les risques sanitaires mis en évidence dans ces études relèvent le plus souvent d'une combinaison d'effets à court terme (exacerbations aiguës d'asthme, décès de personnes fragiles) et à plus long terme (affaiblissement des fonctions pulmonaires, apparition d'asthme). Une autre difficulté concerne la caractérisation de l'exposition. En particulier, l'ozone étant très réactif, il pénètre peu dans les habitations et l'exposition individuelle à l'ozone dépend donc fortement du temps passé à l'extérieur. Des études complémentaires visant à la construction de meilleurs indicateurs d'exposition sont donc nécessaires, comme le suggèrent d'ailleurs les conclusions d'un symposium récent (**McKone et al., 2009**).

Malgré ces limites, ces résultats sur l'impact de l'exposition chronique à l'ozone, en particulier ceux de **Jerrett et al. (2009)** sur la mortalité et de **Lin et al. (2008)** sur les admissions hospitalières pour asthme, doivent inciter à mettre en oeuvre des politiques publiques qui ne doivent pas se limiter à une gestion des pics de pollution par l'ozone mais doivent viser à réduire les émissions de précurseurs de l'ozone afin de diminuer l'exposition moyenne de la population et ainsi lutter contre la tendance actuelle à l'augmentation des niveaux de fond d'ozone (**Amann et al., 2008**).

### Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Air pollution, Ozone.

### Publications analysées

**Jerrett M, Burnett RT, Pope CA 3rd et al.** Long-term ozone exposure and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (11): 1085-95.

**Lin S, Liu X, Le LH.** Chronic exposure to ambient ozone and asthma hospital admissions among children. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116 (12): 1725-30.

**Parker JD, Akinbami LJ, Woodruff TJ.** Air pollution and childhood respiratory allergies in the United States. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117 (1): 140-7.

Rage E, Siroux V, Künzli N *et al.* Air pollution and asthma severity in adults. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66 (3): 182-8.

Rage E, Jacquemin B, Nadif R *et al.* Total serum IgE levels are associated with ambient ozone concentration in asthmatic adults. *Allergy.* 2009; 64 (1): 40-6.

### Publication de référence

McKone TE, Ryan PB, Ozkaynak H. Exposure information in environmental health research: current opportunities and future directions for particulate matter, ozone, and toxic air pollutants. *J. Expo. Sci Environ. Epidemiol.* 2009; 19 (1): 30-44.

### Revue de la littérature

Amann M, Derwent D, Forsberg B *et al.* Health risks of ozone from long-range transboundary air pollution. WHO Region. Office for Europe. 2008.

### Lexique

<sup>1</sup> IgE: Immunoglobulines E, classe d'anticorps impliqués dans les mécanismes de la réponse allergique.

<sup>2</sup> Modèle de Cox: Modèle permettant d'estimer l'influence de plusieurs facteurs sur la durée de survie

<sup>3</sup> PM2.5: Particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 microns.

<sup>4</sup> RR: Risque relatif.

<sup>5</sup> IC 95 %: Intervalle de confiance à 95 %.

<sup>6</sup> OR: Odds-Ratio, en français rapport des cotes, mesure statistique de l'association entre exposition et risque, proche du risque relatif en cas de risque faible.

<sup>7</sup> Atopie: Prédisposition génétique aux allergies.

<sup>8</sup> Régression logistique ordinale: Modèle de régression logistique appliqué à une variable qualitative ordonnée.