

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

Effets de l'ozone sur la santé : un éventail d'effets potentiels et des mécanismes à élucider

Période : avril 2009 à août 2009

Sabine HOST*, Laurence PASCAL** et Christophe DECLERCQ***

* ORS Île-de-France – Paris

** InVS – Laboratoire CIRE Sud – Marseille

*** InVS – Département Santé environnement – 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, en particulier ceux sur l'appareil respiratoire, qui ont été largement étudiés, aussi bien par les épidémiologistes que par les toxicologues. Par contre, ses effets extra-respiratoires, en particulier cardiovasculaires et neurocognitifs, ont été moins explorés. C'est ce qui fait l'originalité des articles de **Chen et Schwartz (2009)** et **Chuang et al. (2009)** analysés ici. Deux autres travaux récents utilisent des données de recours aux soins pour analyser l'effet modificateur de l'âge (**Yamazaki et al., 2009**) et l'impact de l'exposition à l'ozone sur la morbidité, là aussi en élargissant la perspective au-delà du seul appareil respiratoire (**Larrieu et al., 2009**).

Les effets à court terme de la pollution atmosphérique se limitent-ils aux pathologies cardio-respiratoires ?

Analyse

La plupart des études épidémiologiques de séries temporelles conduites à ce jour sur les effets à court terme de la pollution atmosphérique se sont plus particulièrement intéressées à des manifestations graves : décès, hospitalisations ou admissions aux urgences. Les études portant sur données de médecine générale sont plus rares. **Larrieu et al. (2009)** ont analysé, dans l'agglomération de Bordeaux, pendant la période 2000-2006, les associations à court terme entre niveaux journaliers de différents indicateurs de pollution atmosphérique ($PM_{10}^{(1)}$, $NO_2^{(2)}$, O_3) et nombre journalier de visites médicales à domicile par l'association SOS Médecins pour maladies des voies respiratoires supérieures (MVRS) et inférieures (MVRI), asthme, ainsi que d'autres symptômes : asthénie, maux de tête, conjonctivite et éruption cutanée. Les liens entre les séries journalières des différents indicateurs sanitaires et de pollution ont été analysés au moyen de modèles de régression de Poisson prenant en compte les facteurs de confusion potentiels : tendance à long et moyen terme, jour de la semaine, vacances scolaires et jours fériés, épidémies de grippe et comptes polliniques.

Aucune association significative entre niveaux d'ozone et visites pour MVRS, MVRI ou asthme n'était observée alors que des excès de risque positifs et significatifs de consultation pour ces motifs étaient retrouvés en lien avec une augmentation des niveaux des autres polluants. Par contre, le nombre de visites pour céphalée

ou asthénie augmentait de 1,7 % (I.C. 95 % = [0,2-3,3]) pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux d'ozone. Les variations journalières du nombre de visites pour éruption cutanée ou conjonctivite étaient également associées aux variations des niveaux de PM_{10} et d'ozone avec une augmentation de 3 % (I.C. 95 % = [0,4-5,7]) pour une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux d'ozone. Le nombre de visites pour asthme n'était associé avec aucun des polluants étudiés, mais les auteurs suggèrent que cela pourrait être dû à un manque de puissance statistique, en relation avec le faible nombre de cas journaliers. *A contrario*, le regroupement des symptômes d'asthénie et de maux de tête d'une part, et de conjonctivite et d'éruption cutanée d'autre part, évoquant des mécanismes sous-jacents similaires, a sans doute contribué à améliorer la puissance statistique de ces analyses.

Commentaire

Cette étude est l'une des premières à avoir pu analyser les liens entre pollution atmosphérique et motifs de visites en médecine générale. Les résultats suggèrent qu'outre une atteinte du système cardio-respiratoire, la pollution atmosphérique, en particulier la pollution photo-oxydante, pourrait être associée à la survenue d'autres types de symptômes comme céphalées et asthénie qui reflètent un état général de santé dégradé, ainsi que des symptômes oculaires et cutanés, évocateurs de phénomènes irritatifs et/ou allergiques. Ces observations sont assez surprenantes, mais concordantes avec les résultats des rares études similaires. Elles suggèrent d'une part que l'impact des polluants de l'air, notamment de l'ozone, ne se limite pas à des effets cardiovasculaires et respiratoires, d'autre part que

limiter l'évaluation de l'impact sanitaire des polluants de l'air aux manifestations sévères conduit à en sous-estimer l'impact total. En effet, cette étude suggère que la pollution atmosphérique est responsable d'un nombre non négligeable de consultations de médecine générale, et ce dans une ville où les niveaux de pollution respectent déjà globalement les standards européens.

Effets de la pollution de l'air sur les performances cognitives des adultes aux États-Unis

Analyse

Les effets de la pollution de l'air sur le système cardiovasculaire, notamment sur les vaisseaux, sont maintenant bien documentés. Par ailleurs, ces atteintes vasculaires pourraient être impliquées dans la genèse de pathologies neurologiques. Ainsi, il n'est pas exclu qu'une exposition chronique à la pollution de l'air conduise à une perturbation des fonctions cognitives. **Chen et Schwartz (2009)** ont cherché à étudier l'impact des niveaux d'ozone et de PM_{2,5} sur les performances cognitives des adultes américains de 20 à 59 ans, en utilisant les données de l'enquête NHANES (National Health and Nutrition Survey), programme d'études de la santé et de la nutrition sur des échantillons représentatifs de la population américaine. L'analyse porte sur les 1764 participants de l'enquête NHANES-III (1988-1991), pour lesquels au moins un test neurocognitif avait pu être validé et l'exposition à la pollution de l'air pouvait être estimée. Les performances cognitives ont été évaluées à l'aide de tests assistés par ordinateur: un test simple du temps de réaction (SRTT) pour évaluer la coordination visuo-motrice et rechercher un ralentissement moteur (résultats exprimés en millisecondes) ainsi que deux tests visant à évaluer l'attention, la concentration et la mémoire à court terme: un test de substitution nombre-symbole (SDST) pour évaluer l'attention et les fonctions exécutives (résultat exprimé en secondes) et enfin un test de mémorisation de nombres (SDLT) pour évaluer les capacités d'attention, de mémoire et de concentration.

La concentration annuelle moyenne d'ozone au centre du quartier de résidence de chaque participant a été estimée en calculant la moyenne, pondérée par l'inverse du carré de la distance, des résultats des stations fixes de mesure du comté de résidence.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de modèles de régression linéaire multiple, prenant en compte de nombreux facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, facteurs socio-économiques, habitudes de vie, caractéristiques du foyer et de l'environnement et facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'IMC⁽⁴⁾, l'hypertension, le diabète et le cholestérol).

En moyenne pour la population étudiée, les résultats du SRTT, SDST et du SDLT étaient respectivement de 238,5 ms (écart-type $\pm 55,0$), 3,01 s ($\pm 1,19$) et de 5,98 ($\pm 5,07$). Les auteurs ont observé une baisse significative des performances aux trois tests (SRTT, SDST et SDLT) en relation avec les niveaux annuels de PM₁₀ pour les modèles sans ajustement, mais ces associations ne sont plus significatives après prise en compte des facteurs de confusion. Par contre, des associations significatives sont retrouvées entre

les niveaux annuels d'ozone et la diminution des performances cognitives. Pour une augmentation de 10 ppb⁽⁵⁾ du niveau annuel d'ozone, les scores du SDST et du SDLT non ajustés augmentent respectivement de 0,15 point (I.C. 95 % = [0,04-0,26]) et de 0,59 points (I.C. 95 % = [0,04-0,26]). Ces résultats restent significatifs après ajustement et avec une augmentation respective des scores de 0,11 point (I.C. 95 % = [0,0-0,22]) et de 0,52 point (I.C. 95 % = [0,03-1,01]). Ces résultats sont peu influencés par les analyses de sensibilité et notamment par la prise en compte de la pollution intérieure.

En conclusion, cette étude est la première à mettre en évidence un effet potentiel de l'exposition à l'ozone ambiant sur le système nerveux central et plus particulièrement les performances cognitives de l'adulte.

Commentaire

Cette étude est la première à analyser les effets de la pollution atmosphérique sur les performances cognitives des adultes. Les auteurs ont mis en évidence une association significative des performances cognitives avec les niveaux d'ozone, mais pas avec les niveaux de particules en suspension. Le caractère transversal de l'analyse et les limites dans l'évaluation de l'exposition, en particulier l'évaluation de l'exposition à l'ozone agrégée à l'échelle du comté et pour une seule année, sans prendre en compte l'exposition cumulée, imposent de rester prudent dans l'interprétation des résultats. Cependant, ces résultats invitent à explorer de manière plus détaillée les effets des polluants atmosphériques et en particulier des polluants photo-oxydants sur les performances cognitives, notamment en cherchant à mieux caractériser l'exposition chronique et à mieux élucider les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Effet modificateur de l'âge sur les liens entre ozone et consultations nocturnes aux urgences pour crise d'asthme

Analyse

Yamazaki et al. (2009) avaient pour objectif d'analyser les liens à court terme entre l'exposition à l'ozone durant la journée et la survenue de crises d'asthme dans la soirée ou la nuit, et en particulier d'étudier un possible effet modificateur de l'âge. Pour cela, ils ont analysé les données d'une clinique de la ville d'Ichikawa, dans l'agglomération de Tokyo au Japon. Cette clinique reçoit des urgences jusqu'à minuit la semaine ainsi que les jours fériés. Ont été inclus dans l'étude 403 sujets âgés de moins de 65 ans, soit 308 enfants âgés de moins de 15 ans et 95 adultes, traités pour asthme et qui s'y étaient présentés pour crise d'asthme entre le 1^{er} septembre 2002 et le 31 août 2003. Les concentrations horaires d'ozone et de NO₂ mesurées sur une station de fond située près d'une zone résidentielle et les concentrations de PM_{2,5} mesurées spécifiquement dans le cadre de cette étude à l'aide d'un appareil implanté à côté de cette station fixe ont été utilisées pour calculer des moyennes sur (i)

Effets de l'ozone sur la santé : un éventail d'effets potentiels et des mécanismes à élucider

Sabine HOST, Laurence PASCAL et Christophe DECLERCQ

quatre périodes de 6 heures (6 heures avant la visite, de 6 h à 12 h, de 12 h à 18 h et de 18 h à 24 h avant la visite) sur les 24 heures précédant la visite et (ii) une période de 8 heures (8 h-16 h) durant la journée précédant la visite. L'analyse statistique a été réalisée séparément pour les enfants (0-14 ans) et les adultes (15-64 ans) à l'aide d'une approche cas-croisé⁽⁶⁾, comparant les niveaux d'exposition aux polluants les jours de survenue des cas, aux niveaux d'exposition intervenus lors des jours témoins, soit les mêmes jours de la semaine que le jour cas pour le même mois et la même année.

Chez les enfants, pendant l'été, une augmentation de 10 ppb des niveaux moyens d'ozone était associée à une augmentation du nombre de consultations pour crises d'asthme avec des odds-ratios⁽⁷⁾ respectivement de 1,07 (Intervalle de confiance 95 % = 0,99-1,15), 1,13 (I.C. 95 % = 0,99-1,29) et 1,12 (I.C. 95 % = 1,01-1,24) pour les niveaux moyens d'ozone entre 6 heures et 12 heures, entre 12 heures et 18 heures et entre 18 heures et 24 heures avant la visite, de 1,16 (I.C. 95 % = 1,00-1,33) pour la moyenne des 24 heures précédant la visite et de 1,09 (I.C. 95 % = 0,99-1,19) pour la moyenne entre 8 heures et 16 heures, la journée précédant la visite. Par contre, aucune association significative n'était observée pendant l'hiver. L'analyse détaillée par âge suggère que les enfants d'âge pré-scolaire (2-5 ans) sont plus sensibles aux effets de l'ozone. En ce qui concerne les adultes, les associations observées étaient souvent positives mais elles étaient toutes non significatives.

Commentaire

Cette étude utilise des données et une approche intéressante, permettant de mettre en évidence un impact des niveaux d'ozone de la journée précédente sur la fréquence des visites vespérales et nocturnes aux urgences pour crises d'asthme chez les enfants et plus particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans, pendant la période estivale. Les résultats obtenus sont cohérents avec les données disponibles sur l'impact de l'ozone chez l'enfant. Leur robustesse est cependant limitée par le type de données utilisées : en particulier, le délai entre exacerbation et passage aux urgences peut varier selon les sujets et la gravité des manifestations ce qui limite l'interprétation des associations avec les niveaux d'ozone aux différentes périodes d'exposition étudiées. Par exemple, les niveaux estimés entre 18 heures et 24 heures avant la visite correspondent à une exposition nocturne. Par ailleurs, le nombre d'événements observés chez des adultes est faible, ce qui limite la puissance statistique de l'analyse.

L'exposition des poumons à l'ozone provoque un dysfonctionnement vasculaire, des altérations mitochondriales et joue un rôle dans le développement de l'athérosclérose⁽⁸⁾

Analyse

S'il a bien été mis en évidence des liens entre exposition à l'ozone et admissions hospitalières ou décès pour motif cardio-vasculaire,

les connaissances sur les mécanismes cellulaires sous-jacents restent limitées. Il est généralement admis que l'action de l'ozone au niveau du poumon provoque des altérations biochimiques, à l'origine d'une inflammation systémique susceptible de provoquer des atteintes du système vasculaire. **Chuang et al. (2009)** ont cherché à examiner le rôle (i) du stress oxydant, (ii) d'altérations des mitochondries et (iii) d'un dysfonctionnement du système vasculaire, en analysant différents marqueurs dans deux modèles animaux exposés à l'ozone (souris et macaques). Deux modèles de souris ont été utilisés, l'un avec un taux de cholestérol normal et l'autre avec une hypercholestérolémie, bien caractérisé pour ce qui est du développement de lésions athéroscléreuses. Pour chaque expérience, un minimum de 5 animaux constituait chaque groupe d'exposition. Par ailleurs, les expériences ont porté sur 7 macaques mâles. Un groupe d'animaux était exposé à des niveaux d'ozone de 0,5 ppm (soit 1 000 µg/m³) pendant une durée allant de 1 à 5 jours, à raison de 8 heures par jour, un autre groupe d'animaux témoins était exposé à de l'air filtré. Différents marqueurs ont été analysés et comparés dans les deux groupes : des mesures non invasives du rythme cardiaque, de la pression sanguine, ainsi que des mesures sur des tissus prélevés (cœur, vaisseaux, artères) au cours des nécropsies : étude de la contractilité d'anneaux aortiques en réponse à des agents vaso-actifs, oxydes d'azote, marqueurs du stress oxydant, activité de la superoxyde dismutase (enzyme impliquée dans les mécanismes de défense anti-oxydants), marqueurs de l'inflammation, analyse de l'ADN mitochondrial et évaluation des lésions athéroscléreuses.

Les auteurs ont observé que l'exposition à l'ozone était associée à une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle diastolique. Elle entraînait également une diminution de la relaxation des tissus vasculaires en réponse aux agents vaso-actifs. La biodisponibilité des oxydes d'azote était diminuée après 1 jour et 5 jours d'exposition, l'ozone agissant directement sur la production d'enzymes impliquées dans la synthèse de monoxyde d'azote. Par ailleurs, la teneur tissulaire en marqueurs du stress oxydant était significativement plus élevée chez les animaux exposés, tant au niveau du poumon que des vaisseaux, où des lésions de l'ADN mitochondrial ont été identifiées. L'activité de la superoxyde dismutase au niveau de l'aorte était significativement diminuée chez les animaux exposés. Enfin, la surface de lésions athéroscléreuses de l'aorte était significativement accrue chez les animaux hypercholestérolémiques exposés.

Commentaire

Cette étude expérimentale animale a permis aux auteurs d'observer que l'exposition à l'ozone provoquait des dysfonctionnements vasculaires, un stress oxydant, des altérations des mitochondries et jouait un rôle dans le développement de l'athérosclérose. Si les mécanismes moléculaires précis restent à explorer plus finement, cette étude s'inscrit dans une série de travaux récents qui suggèrent que l'effet oxydant et proinflammatoire de l'ozone ne se limiterait pas à l'appareil respiratoire, mais pourrait aussi avoir des conséquences systémiques et cardiovasculaires (cf. la revue de Srebot *et al.*, 2009).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Si les effets sur le système respiratoire des polluants atmosphériques, d'une manière générale, et de la pollution photo-oxydante en particulier, sont bien établis et ont fait l'objet d'une littérature abondante. L'étude de **Yamazaki et al. (2009)** confirme ces résultats, en mettant l'accent sur la sensibilité accrue des enfants. En revanche, les effets extra-respiratoires ont été moins souvent étudiés. Les publications récentes commentées ici explorent des pistes relativement nouvelles élargissant la palette d'effets attribuables à ce type de pollution, tels que (i) survenue de symptômes non spécifiques reflétant un état général de santé dégradé (**Larrieu et al., 2009**), (ii) effets sur le système nerveux central avec une diminution des performances cognitives (**Chen et Schwartz, 2009**), (iii) effets oxydants et proinflammatoires provoquant des dysfonctionnements vasculaires (**Chuang et al., 2009**). Leurs résultats suggèrent de poursuivre dans cette voie pour mieux caractériser l'impact sanitaire et les mécanismes d'action de l'ozone.

Lexique

- 1) PM_{10} : particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur à 10 microns.
- 2) NO_2 : dioxyde d'azote.
- 3) $PM_{2,5}$: particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 microns.
- 4) IMC : indice de masse corporelle.
- 5) ppb : nombre de molécules de gaz par milliard (10^9) de molécules d'air.
- 6) Cas-croisé : chaque cas est son propre témoin et l'exposition d'un sujet dans un délai proche de l'événement sanitaire (période cas) est comparée avec celle d'une période pendant laquelle ce même sujet ne présentait pas l'événement sanitaire (période témoin).
- 7) OR : odds-ratio, en français rapport des côtes, mesure statistique de l'association entre exposition et risque, proche du risque relatif en cas de risque faible.
- (8) Athérosclérose : atteintes des grosses et moyennes artères par une accumulation de lipides et de tissus fibreux dans la paroi artérielle notamment *via* la formation de plaques d'athérome qui peuvent évoluer vers la rupture ou la thrombose (occlusion d'une artère irriguant un organe vital comme le cœur ou le cerveau) à l'origine de maladies cardiaques ischémiques aiguës et d'accidents vasculaires cérébraux.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Air pollution, Ozone.

Publications analysées

Chen JC, Schwartz J. Neurobehavioral effects of ambient air pollution on cognitive performance in US adults. *Neurotoxicology*. 2009 ; 30(2):231-9.

Chuang GC, Yang Z, Westbrook DG et al. Pulmonary ozone exposure induces vascular dysfunction, mitochondrial damage, and atherogenesis. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2009 ; 297(2):L209-L216.

Larrieu S, Lefranc A, Gault G et al. Are the short-term effects of air pollution restricted to cardiorespiratory diseases? *Am. J. Epidemiol.* 2009 ; 169(10):1201-8

Yamazaki S, Shima M, Ando M et al. Modifying effect of age on the association between ambient ozone and nighttime primary care visits due to asthma attack. *J. Epidemiol.* 2009 ; 19(3):143-51.

Revue de la littérature

Srebot V, Gianicolo EA, Rainaldi G et al. Ozone and cardiovascular injury. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2009 ; 7:30.