

## Ozone troposphérique et santé humaine : un renouveau de la recherche

Patrick Kinney  
Department of Environmental Health Sciences  
Mailman School of Public Health Columbia University  
New York, USA

### Contexte historique

L'histoire des investigations scientifiques sur les effets de l'ozone sur la santé humaine est intéressante, avec des avancées substantielles jusqu'au début des années 1990, et ensuite très peu de travaux de recherche jusqu'à récemment. À partir des années 1970 et jusqu'au début des années 1990, un programme de recherche vaste et solide sur l'ozone et la santé a été entrepris aux USA, principalement axé sur l'effet aigu de l'ozone sur la fonction respiratoire (CVF, VEMS) au cours d'un effort, dans le cadre d'expérimentations en chambre d'inhalation, avec des adultes volontaires [24,13]. Ces études ont montré une baisse significative de la fonction respiratoire à des niveaux d'exposition à l'ozone aussi bas que  $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , lors d'expositions durantesix heures avec effort intermittent. Ces études ont également clairement démontré que la sensibilité aux effets de l'ozone sur la fonction pulmonaire était très variable selon les individus, pour des raisons largement inexplicées [25]. Des expérimentations ultérieures ont examiné les mécanismes sous-jacents et ont démontré le rôle d'une simulation du nerf vague dans le poumon. Parallèlement, à partir des années 1980, une série d'investigations épidémiologiques a permis de documenter des effets aigus similaires sur la fonction pulmonaire chez des enfants et des adultes suivis dans le temps avec des mesures répétées de la fonction respiratoire [27,17,18,20] ; ces études ont permis de confirmer les résultats des expérimentations en chambre d'inhalation et de les étendre à des situations réelles d'exposition et à des populations

plus diversifiées. Nous avons aussi appris durant cette période active de recherche que l'exposition à l'effort à des niveaux couramment mesurés d'ozone pouvait provoquer des réactions inflammatoires dans le poumon profond et que ces effets n'étaient pas nécessairement corrélés aux effets sur la fonction respiratoire, ce qui suggérait des mécanismes sous-jacents différents [12]. Parallèlement, des travaux épidémiologiques ont suggéré qu'une exposition environnementale répétée à l'ozone pendant l'effort était associée à une inflammation et à des lésions des cellules épithéliales [21].

Au début des années 1990, nous avons donc beaucoup appris sur l'effet aigu d'expositions brèves (une à six heures) à l'ozone sur la fonction respiratoire et, à un moindre degré, sur l'inflammation. À cette époque, des études toxicologiques animales avaient également apporté des indices de l'effet à long terme de l'exposition à l'ozone ambiant sur la morphologie des plus petites voies aériennes du poumon profond, les bronchioles, près de leur jonction avec les alvéoles [28,31]. Ces observations ont motivé la réalisation d'études épidémiologiques qui cherchaient à examiner l'effet à long terme des expositions à l'ozone sur les petites voies aériennes [14,22]. Ces études avaient le même protocole, conçu à l'origine par le docteur Morton Lippmann, de l'université de New-York : il consistait à recruter des étudiants entrant en première année de faculté, qui avaient vécu depuis la naissance dans des régions avec des niveaux contrastés d'exposition à l'ozone et à mesurer leur fonction respiratoire. Ces

études ont toutes observé des indices d'une réduction de la fonction des petites voies aériennes chez les sujets dont l'exposition à long terme à l'ozone avait été plus élevée. Cette diminution permanente de la fonction des petites voies aériennes peut être considérée comme plus néfaste que des effets aigus réversibles sur la fonction des grosses voies aériennes et sur l'inflammation. Elle pourrait résulter des conséquences néfastes d'épisodes inflammatoires répétés dans le poumon profond. Tandis que l'effet d'un épisode inflammatoire aigu isolé à la suite d'une exposition aiguë à l'ozone sera probablement réversible sans impact persistant sur le poumon, des épisodes inflammatoires multiples et répétés au cours de chaque saison d'ozone et pendant plusieurs années pourraient causer des dommages permanents. De tels effets pourraient prédisposer les individus à un risque accru de morbidité et de mortalité à l'âge adulte.

La grande majorité de ces recherches fut conduite et financée aux USA. Cependant, au milieu des années 1990, ces financements furent redirigés quasiment dans leur totalité vers l'étude des effets sur la santé des particules en suspension. Cela provoqua une interruption brutale, au moins aux USA, des progrès dans la compréhension des effets sur la santé de l'ozone. Cette situation a perduré pendant au moins dix ans, durant lesquelles on a beaucoup appris sur les effets des particules, mais peu sur l'ozone.

Pendant ce temps là, sur le front de l'épidémiologie, le relais avait été passé aux Européens qui lancèrent une série d'études multi-villes à l'échelle de l'Europe sur les effets à court-terme des polluants. En ce qui concerne l'ozone, le résultat le plus important de ces initiatives fut peut-être l'observation d'une relation robuste entre mortalité journalière et ozone [30,15]. En fait, Shumway [29], et Kinney et Ozkaynak [19] avaient observé auparavant un effet de l'ozone sur la mortalité à Los Angeles, en Californie. Cependant, les nouveaux résultats européens confirmaient ces premières observations sur des villes multiples et avec des mesures d'ozone plus fiables. Ces nouveaux résultats provoquèrent un renouveau de l'intérêt pour l'ozone et la mortalité aux USA, ce qui motiva plusieurs méta-analyses combinant les résultats de plusieurs études de villes isolées aux USA [23,16,11], ainsi qu'une analyse importante sur les données de 95 villes américaines du projet NMMAPS [1]. Les mécanismes biologiques par lesquels l'ozone pourrait causer un effet aigu sur la mortalité sont encore inconnus et feront probablement l'objet des recherches futures.

Ces résultats sur la mortalité ont modifié la perception de l'importance de l'ozone par les autorités chargées de la qualité de l'air et de la santé. Comme pour les particules, on peut en effet s'attendre à ce que les impacts sur la mortalité dominent les analyses coût-bénéfice des politiques publiques sur l'ozone. Cependant, il persiste

des incertitudes importantes pour utiliser ces résultats pour une évaluation des risques et des bénéfices. Ces incertitudes concernent la forme de la relation concentration-réponse aux faibles concentrations. Est-elle linéaire près de zéro, ou y-a-t-il un seuil en dessous duquel il n'y a plus d'effet sur la mortalité ? De plus, il serait utile de mieux comprendre l'étendue de la réduction de l'espérance de vie causée par les effets aigus de l'ozone sur la mortalité. Les individus touchés seraient-ils morts quelques jours plus tard seulement s'ils n'avaient pas été exposés à l'ozone ? Ou alors auraient-ils guéri de la pathologie qui les avait rendus vulnérables à l'effet de l'ozone et survécu plusieurs semaines, mois ou années ? En outre, dans quelle mesure peut-on séparer les effets de l'ozone de ceux de la température ? Enfin, peut-on identifier des sous-groupes de population avec une sensibilité accentuée aux effets aigus de l'ozone ? Toutes ces questions ont des implications importantes pour l'estimation des bénéfices qui peuvent être attendus de modifications des concentrations d'ozone résultant de politiques publiques et pour mieux connaître la distribution du poids de la mortalité causée par l'ozone dans la population. Ce dernier point est important pour développer et mieux cibler les interventions visant à réduire le risque.

### Introduction aux recherches actuelles sur l'ozone

En partie à cause du renouveau d'intérêt motivé par les résultats récents en matière de mortalité, en particulier en relation avec un retour de balancier assez naturel après une période où les particules en suspension avaient monopolisé l'attention des chercheurs, en partie aussi grâce à la disponibilité maintenant largement répandue de données de surveillance des concentrations d'ozone, une série de nouvelles études sur les effets de l'ozone ont pu être réalisées, dont certaines sont analysées dans ce numéro d'Extrapol [1-9]. Les études analysées poussent la science des effets de l'ozone sur la santé dans plusieurs directions intéressantes. Par exemple, plusieurs études offrent un éclairage sur les caractéristiques des individus ou des populations qui pourraient accroître la vulnérabilité à l'ozone. D'autres examinent la forme de la relation exposition-réponse entre concentrations d'ozone et mortalité journalière, les interactions entre les deux facteurs de risque de mortalité que sont ozone et chaleur. Cependant, un certain nombre de limites méthodologiques doivent être prises en compte dans l'interprétation de ces nouveaux résultats épidémiologiques, en particulier en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition, le rôle des co-polluants ou des facteurs de confusion et la sensibilité des résultats obtenus aux approches retenues pour l'analyse des données.

## Modification d'effet

La modification d'effet est un terme du vocabulaire épidémiologique pour désigner l'effet d'un facteur (par exemple le sexe) qui altère ou modifie la relation exposition-réponse entre une exposition (par exemple à l'ozone) et un effet sur la santé (par exemple la mortalité). Dans le contexte d'un modèle de régression linéaire, si la pente de la relation exposition-réponse est significativement plus forte pour les hommes que pour les femmes, on dira que le sexe est un modificateur d'effet.

Identifier des facteurs modificateurs d'effet peut être utile pour mieux comprendre comment on peut généraliser les résultats d'une étude particulière à d'autres contextes et peut également aider à développer des interventions plus ciblées pour réduire le risque. Habituellement, on teste l'effet modificateur d'une variable, soit en partageant les données en sous-groupes (stratification) qui représentent différentes modalités de la variable dont on veut étudier l'effet modificateur et en examinant la relation exposition-réponse dans chacun des sous-groupes, soit en testant l'interaction entre exposition et variable modificatrice dans un modèle sur l'ensemble des données.

La recherche d'une modification de l'effet de l'ozone était l'objectif de six des neuf études analysées ici. Trois études ont recherché des facteurs modificateurs de l'effet de l'ozone sur la fonction pulmonaire [7-9]. Deux études ont étudié les facteurs modifiant l'effet aigu de l'ozone sur la mortalité [3-4] et une étude a cherché à tester l'hypothèse d'un effet modificateur de l'ozone sur la relation chaleur-mortalité [6]. Une des forces des études sur la fonction pulmonaire est la possibilité d'analyser l'effet modificateur de variables recueillies au niveau des individus. Une modification d'effet est plus facile à interpréter au niveau individuel qu'au niveau des groupes de population, car dans ce dernier cas, on ne sait pas si les caractéristiques du groupe de population sont représentatives de celles des individus affectés par l'ozone.

Ces études sur la fonction pulmonaire ont examiné l'influence de polymorphismes naturels dans les gènes impliqués dans les mécanismes de défense contre le stress oxydant [8-9], et de l'hyperréactivité bronchique et l'obésité [7]. Une étude a employé une approche analytique originale pour examiner l'effet modificateur de caractéristiques individuelles sur l'effet aigu de l'ozone sur la mortalité [4].

En ce qui concerne la fonction pulmonaire, Alexeeff et collaborateurs [7] ont analysé les données d'une cohorte de 904 sujets âgés de Boston, blancs pour la plupart, et qui avaient subi au moins deux mesures répétées de la fonction pulmonaire, séparées de 3 ans ou plus. Ils ont calculé les concentrations d'ozone moyennes les deux jours précédant la mesure de la fonction respiratoire,

à partir de 4 stations de mesures dans le secteur de Boston. La réactivité bronchique et l'obésité ont été évaluées à plusieurs moments dans le temps, mais les mesures utilisées pour chaque individu ne sont pas clairement explicitées. Les relations entre ozone et fonction pulmonaire (CVF et VEMS) ont été analysées à l'aide de modèles de régression linéaire multiple, prenant en compte l'effet de facteurs de confusion connus. L'inclusion d'un effet aléatoire spécifique de chaque sujet permettait de prendre en compte les variations entre individus, et donc d'analyser spécifiquement les relations ozone-fonction pulmonaire intra-sujet. Des termes d'interaction entre ozone et obésité, et entre ozone et hyperréactivité bronchique ont été introduits dans les modèles pour tester l'effet modificateur de l'obésité et de l'hyperréactivité bronchique. Pour ces deux facteurs, les résultats indiquaient une interaction significative pour le VEMS, ce qui suggère une réponse plus forte à l'ozone des sujets atteints d'obésité et/ou d'hyperréactivité bronchique.

Dans une étude ultérieure d'Alexeeff et collaborateurs, la même cohorte a été réanalysée pour rechercher un effet modificateur des polymorphismes de plusieurs gènes impliqués dans la défense contre les oxydants [8]. Quoique les résultats soient moins nets que ceux observés dans l'étude précédente, ils suggèrent cependant un effet modificateur de certains de ces polymorphismes.

La principale difficulté pour interpréter les résultats de ces deux études est l'ambiguïté sur la nature de l'effet sur la santé étudié et sur la possibilité de l'attribuer à l'ozone. La fonction pulmonaire a été mesurée 2 à 4 fois par sujet, à différentes époques de l'année, et sur une période totale de 10 ans. Si un réel effet de l'ozone a été détecté, il n'est pas facile de déterminer si cet effet est un effet aigu de l'exposition des dernières 48 heures ou un effet plus chronique des modifications à long terme des concentrations d'ozone. En outre, il peut y avoir une confusion temporelle substantielle entre les cycles saisonniers de l'ozone et l'évolution à long terme de la fonction pulmonaire, des niveaux d'ozone et de co-polluants non mesurés, ainsi que d'autres facteurs de confusion non mesurés, tous ces facteurs n'étant pas forcément contrôlés par les simples variables saisonnières et annuelles introduites dans les modèles. L'absence de prise en compte des co-polluants peut également être vue comme une limite. Un autre point qui mérite considération est l'incertitude sur les relations entre les concentrations d'ozone mesurées sur une station de mesure fixe et sur l'exposition personnelle réelle des sujets de la cohorte. En dépit de ces limites, ces études suggèrent des hypothèses intéressantes sur des facteurs modificateurs de l'effet de l'ozone, dont l'étude devrait être poursuivie dans des travaux ultérieurs.

L'autre étude de la fonction pulmonaire analysée ici était plus clairement dédiée à l'étude des relations exposition-réponse à long terme entre ozone et fonction pulmonaire [9]. Cette étude a examiné l'effet modificateur de polymorphismes de gènes anti-oxydants chez de jeunes adultes. Dans une étude antérieure, la fonction pulmonaire mesurée avait été mesurée une fois chez 210 étudiants entrant en faculté et mise en relation, en contrôlant l'effet de facteurs individuels, avec l'exposition à l'ozone accumulée durant toute la vie antérieure, estimée à partir de leur historique résidentiel. Si une exposition à long terme à l'ozone cause une diminution permanente de la fonction des petites voies aériennes, alors on peut faire l'hypothèse que les sujets avec des capacités plus fortes de défense contre les oxydants seront moins vulnérables à cet effet. Cette étude a testé cette hypothèse en analysant les variations de l'effet de l'ozone selon certains polymorphismes génétiques et a observé effectivement des associations significatives, spécifiques selon le sexe. Étant donné la petite taille de l'ensemble de l'échantillon et des sous-groupes par sexe, ces résultats doivent être considérés comme seulement suggestifs d'un effet modificateur, et devraient être confirmés par des études ultérieures.

Deux études ont étudié les facteurs modificateurs des effets aigus de l'ozone sur la mortalité, mais avec des approches différentes [3-4]. Medina-Ramon et Schwartz ont utilisé une approche nouvelle basée sur une étude des caractéristiques individuelles relevées sur les certificats de décès dans 48 villes américaines [4]. Plutôt que de stratifier ou de tester les interactions de manière classique, une analyse limitée aux cas (*case only*) recherche s'il existe une association entre les niveaux d'ozone et la fréquence parmi les sujets décédés de la caractéristique dont on veut étudier l'effet modificateur. Les facteurs potentiellement modificateurs disponibles sur les certificats de décès étaient l'âge, le sexe, le groupe ethnique, le lieu de décès (à l'hôpital ou en dehors) et des causes de décès variées. Parmi ces caractéristiques, les auteurs ont observé une modification de l'effet de l'ozone pour les sujets âgés de plus de 65 ans, les noirs, les femmes et en cas de mention d'une fibrillation auriculaire sur le certificat de décès. Un point intéressant est que ces associations étaient nettes surtout pour les villes avec des niveaux moyens d'exposition à l'ozone plutôt faibles. Cependant, l'interprétation de ces résultats est difficile, étant donné les interactions vraisemblables entre ces différents facteurs. Dans l'autre étude sur les facteurs modificateurs de l'effet aigu de l'ozone sur la mortalité, Bell et Dominici ont présenté les résultats d'une analyse plus classique, recherchant un effet modificateur à l'échelle des agglomérations dans 98 zones urbaines américaines de l'étude NMMAPS [3]. Dans chaque zone urbaine, l'effet de l'ozone sur la mortalité journalière a été estimé à l'aide d'un modèle de

régression de Poisson, contrôlant l'effet des principaux facteurs de confusion. Ensuite, à un deuxième niveau d'analyse, les auteurs ont analysé les relations entre effet de l'ozone spécifique de chacune des zones urbaines et plusieurs caractéristiques de ces zones urbaines. Parmi celles-ci, un taux de chômage élevé, un pourcentage élevé de noirs et/ou d'usagers des transports publics étaient associés à un effet plus important de l'ozone. Il en était de même dans les zones urbaines avec une température ambiante peu élevée et un moindre usage de l'air conditionné, ce qui, dans les climats tempérés, peut indiquer une exposition plus importante à l'ozone pendant l'été. Si la plupart de ces résultats apparaissent comme plausibles, la relation avec l'usage des transports publics est quand même difficile à interpréter. Des travaux ultérieurs sont nécessaires pour comprendre s'il s'agit d'un réel effet ou plutôt de l'effet de facteurs de confusion corrélés avec l'usage de transports publics. Comme toutes ces variables sont mesurées à l'échelle des agglomérations, l'interprétation des résultats en termes de risque individuel de mortalité est incertaine en raison d'un potentiel biais écologique.

L'étude de Ren et collaborateurs est une tentative intéressante pour examiner si l'exposition à l'ozone peut modifier l'effet de la chaleur sur la mortalité [6]. Cependant, c'est une tâche très difficile étant donné le caractère fortement non linéaire des relations entre température et mortalité pendant l'été. Les auteurs ont séparé les données des jours d'été (juin-septembre) des 95 zones urbaines de l'étude NMMAPS en 4 quartiles de niveau d'ozone et ont ensuite analysé la relation température-mortalité dans chacun de ces quatre groupes de journées à l'aide de modèles log-linéaires. Ils ont observé une nette tendance à l'augmentation de l'effet de la température avec l'augmentation du niveau d'ozone. Cependant, comme ozone et température étaient fortement corrélés, il est possible et même probable que les niveaux élevés d'ozone soient en fait des indicateurs de températures élevées. Si c'est le cas, alors la modification observée de l'effet de la température en cas de niveaux élevés d'ozone est peut-être simplement le reflet du caractère non linéaire de la relation température-mortalité, la pente augmentant fortement pour les températures les plus élevées, observées les mêmes jours que les niveaux élevés d'ozone. Cela illustre la difficulté d'interpréter les résultats d'analyses complexes des interactions.

### **Effets aigus sur la mortalité : relation exposition-réponse, déplacement de la mortalité et vagues de chaleur**

Les trois dernières études analysées ici examinent des points particulièrement importants dans un contexte d'évaluation des risques, quand l'objectif est d'évaluer le bénéfice en termes de réduction de la mortalité qui

pourrait résulter de politiques publiques visant à réduire les concentrations d'ozone [1,2,5]. Un premier point important à considérer est l'existence ou non d'un seuil de concentration en dessous duquel l'ozone n'aurait pas d'effet sur la mortalité. Par exemple, un exercice récent d'évaluation des risques a fait l'hypothèse d'un seuil à  $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour le niveau maximum horaire journalier d'ozone [26]. S'il n'y a pas de seuil, une réduction de la concentration d'ozone continuera à être bénéfique jusqu'à des niveaux très faibles, proches des concentrations de fond naturelles. Pour examiner cette question, Bell et collaborateurs ont analysé les données de l'étude NMMAPS pour rechercher des indices de non-linéarité et d'existence d'un seuil dans la relation entre ozone (moyenne sur 48 heures) et mortalité journalière. Ils ont utilisé pour cela des approches analytiques variées et n'ont pas pu mettre en évidence un seuil à des niveaux supérieurs à  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Il y a probablement peu de jeux de données plus adapté que celui-ci et peu de meilleures équipes de recherche pour examiner cette question. Pourtant, il faut noter que la puissance statistique pour détecter des non-linéarités à des concentrations faibles est probablement très faible avec des données de ce type. Comme toujours, le non rejet de l'hypothèse nulle (dans ce cas, la linéarité) ne devrait pas être considéré comme équivalent à l'acceptation de cette hypothèse nulle. Des analyses de puissance soigneusement conçues et/ou des études par simulation pourraient certainement apporter des éclairages importants sur ces questions.

Le déplacement de mortalité, ou effet moisson, désigne une anticipation de quelques jours de la mortalité sous l'effet d'un facteur de risque comme l'ozone. L'étendue de la réduction de la durée de vie qui résulte de l'effet de l'ozone est un élément essentiel dans l'évaluation de l'importance en termes de santé d'un facteur de risque, car elle conditionne l'importance de la baisse des taux annuels de mortalité qui pourra résulter d'une réduction future de l'exposition : si l'anticipation du décès n'est que de quelques jours, l'impact sur les taux annuels de mortalité sera marginal ou nul. Zanobetti et Schwartz ont recherché des indices de déplacement de la mortalité en étudiant les données des mois d'été (juin-août) de 48 villes des USA [2]. Le raisonnement des auteurs était le suivant : si les décès observés ne sont anticipés que de moins de 3 semaines, alors l'effet total de l'ozone sur la mortalité devrait diminuer au fur et à mesure qu'on additionne l'effet des jours précédant le décès, jusqu'à un décalage de 20 jours avant le décès. Leurs résultats ne sont pas en faveur de cette hypothèse et les auteurs en concluent donc qu'il n'y a pas d'effet de déplacement de la mortalité sur cette période de 3 semaines. En raison de la nature des données, des séries temporelles, et de la nécessité de contrôler les variations saisonnières, il n'est pas possible d'étendre la fenêtre étudiée au delà de 3 semaines. De plus, la puissance pour détecter un

déplacement de mortalité n'est pas facile à déterminer. Dans ce domaine également, des études par simulation bien conçues pourraient apporter des éclairages intéressants. Il serait également intéressant de chercher à reproduire ces résultats avec les données de l'étude NMMAPS.

Quoique la température et la concentration d'ozone soient fortement corrélés, des travaux ont montré que ces facteurs de risque avaient tous les deux un effet sur la mortalité à court terme, même en ajustant l'un sur l'autre. En cas de vague de chaleur avec impact important sur la mortalité, comme la canicule de l'été 2003 en Europe, une question intéressante est d'évaluer la proportion de décès attribuables à chacune des deux facteurs de risque. Filleul et collaborateurs ont cherché à répondre à cette question en étudiant neuf villes françaises [5]. Les auteurs ont commencé par modéliser de manière classique (séries temporelles) l'effet de l'ozone et de la température pour la période 1996-2003. Ensuite, ils ont utilisé les résultats de ce modèle pour évaluer les impacts relatifs de l'ozone et de la température sur la mortalité pendant les 15 jours de la vague de chaleur en août 2003 dans chacune des neuf villes. Leurs résultats indiquent que, globalement, c'est l'effet de la température qui domine largement pendant la canicule, mais, pour certaines villes, l'effet de l'ozone est plus important que celui de la température. L'approche utilisée est logique mais elle fait l'hypothèse que le modèle ajusté sur l'ensemble de la période peut être appliqué à la vague de chaleur. Cela peut être problématique car il est probable que la relation température-mortalité est fortement non linéaire pour les températures très élevées, observées uniquement durant la vague de chaleur et donc très difficiles à modéliser. Il est donc vraisemblable que l'impact de la température sur la mortalité ait pu être sous-estimé.

## Discussion et synthèse

Alors que, pendant 30 ans, les effets de l'ozone sur la santé humaine avaient été largement étudiés, ils ont fait récemment l'objet d'un renouveau d'intérêt, en relation en particulier avec la description des effets aigus de l'ozone sur la mortalité. Ce numéro d'Extrapol présente l'analyse de plusieurs études récentes qui révèlent les directions nouvelles et intéressantes empruntées par la science des effets sur la santé de l'ozone. Plusieurs de ces études apportent des éclairages sur les caractéristiques, à l'échelle des individus ou des populations, qui pourraient accroître la vulnérabilité aux effets de l'ozone. D'autres examinent la relation exposition-risque entre ozone et mortalité journalière, recherchent des indices de déplacement de la mortalité ou examinent les interactions entre les effets de l'ozone et de la chaleur sur la mortalité.

Les études consacrées à l'identification de facteurs modifiant l'effet de l'ozone apportent de nouveaux résultats intéressants : l'hyperréactivité bronchique, l'obésité et des polymorphismes des gènes anti-oxydants étaient associés à un effet plus marqué de l'ozone sur la fonction pulmonaire [7-9]. En ce qui concerne la mortalité à court-terme et à l'échelle d'agglomérations américaines, l'âge, le groupe ethnique, le revenu et l'usage de l'air conditionné modifient l'effet de l'ozone [3-4]. Dans ces mêmes grands jeux de données sur les villes américaines, il n'a pas été possible d'identifier d'indices, ni en faveur de l'existence d'un seuil dans la relation exposition-réponse entre concentration d'ozone et mortalité journalière [1], ni en faveur de l'hypothèse d'un déplacement de quelques jours de la mortalité [2]. Enfin, deux études se sont attaquées au difficile problème de séparer les effets respectifs de l'ozone et de la température sur la mortalité à court terme et de rechercher leurs interactions [5-6].

Les résultats spécifiques de ces différentes études et leurs limites ont été discutées ci-dessus et sont détaillées dans les analyses présentées dans ce numéro d'Extrapol. Nous résumerons ici les principaux défis auxquels doivent faire face les investigations épidémiologiques sur les effets de l'ozone dans le domaine de l'évaluation de l'exposition, de la prise en compte des co-polluants et de la sensibilité des résultats aux approches analytiques utilisées. L'évaluation de l'exposition est un défi particulier pour l'ozone. En effet, l'ozone est un gaz très réactif, dont on sait qu'il ne pénètre à l'intérieur des locaux que partiellement, selon le taux de ventilation du bâtiment. Donc, la relation entre mesure sur des stations fixes (utilisée

dans l'ensemble des études présentées) et exposition personnelle des personnes affectées par l'ozone est très incertaine ; elle dépend de facteurs comme la densité du trafic, la météorologie, l'activité des personnes, les caractéristiques du logement. Il est donc possible que la mesure sur un site fixe soit en fait un indicateur d'un composant de la pollution qui soit spatialement plus homogène et qui pénètre plus efficacement à l'intérieur. Cela nous amène à un autre sujet important, la prise en compte des autres polluants que l'ozone, complètement absente dans les études analysées, parfois pour des raisons de disponibilité des données. L'absence de prise en compte des autres polluants limite notre capacité à attribuer les effets observés à l'ozone seulement. Enfin, nous mentionnerons brièvement l'importance de disposer d'éléments permettant d'apprécier la sensibilité des résultats observés à la méthodologie statistique de modélisation utilisées. C'est cependant rarement le cas dans les études analysées, à l'exception de celle de Bell et collaborateurs [1]. Pourtant, pour mettre en œuvre les analyses complexes utilisées dans ces travaux, le modélisateur prend un grand nombre de décisions subjectives à plusieurs étapes, depuis le recueil de données jusqu'à la publication finale, ces décisions pouvant éventuellement introduire un biais en faveur des résultats attendus. C'est ce qui rend important d'abord une présentation claire de l'approche retenue pour la modélisation et des hypothèses a priori qui sont testées, ensuite une séparation nette du test de ces hypothèses et d'analyses plus exploratoires, et enfin la présentation des résultats d'une analyse de sensibilité.

*Traduction : Christophe Declercq*

## Références des articles analysés dans ce numéro

- [1] Bell M.L, Peng R.D, Dominici D. The exposure-response curve for ozone and risk of mortality and the adequacy of current ozone regulations. *Environ Health Perspect* 2006;114(4):532-6
- [2] Zanobetti A, Schwartz J. Mortality displacement in the association of ozone with mortality: an analysis of 48 cities in the United States. *Am J Respir Care Med* 2008;177:184-9
- [3] Bell ML, Dominici F. Effect modification by community characteristics on the short-term effects of ozone exposure and mortality in 98 US communities. *Am J Epidemiol* 2008;167:986-97
- [4] Medina-Ramón M, Schwartz J. Who is more vulnerable to die from ozone pollution air pollution? *Epidemiology* 2008;19:672-79
- [5] Filleul L, Cassadou S, Medina S, Fabres P, Lefranc A, Eilstein D, Le Tertre A, Pascal L, Chardon B, Blanchard M, Declercq C, Jusot JF, Prouvost H, et Ledrans L. The relation between temperature, ozone, and mortality in nine french cities during the heat wave of 2003. *Environ Health Perspect* 2006;114(9):1344-7
- [6] Ren C, Williams GM, Morawska L, Mengersen K and Tong S. Ozone modifies associations between temperature and cardiovascular mortality: analysis of the NMMAPS data. *Occup Environ Med* 2008;65:255-60
- [7] Alexeef S.E, Litonjua A, Suh H, Sparrow D, Vokonas P.S, Schwartz J. Effect modified by obesity and airways hyperresponsiveness in the VA Normative Aging Study. *Chest* 2007;132:1890-7

[8] Alexeeff SE, Litonjua AA, Wright RO, Baccarelli A, Suh H, Sparrow D. Ozone exposure, antioxidant genes, and lung function in an elderly cohort: VA normative aging. *Occup Environ Med* 2008; 65:736-42

[9] Chen C, Arjomandi M, Tager IB, Holland N, Balmes JR. Effects of antioxidant enzyme polymorphisms on ozone-induced lung function changes. *Eur Respir J*. 2007; 30(4):677-83.

### Autres références

[10] Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987-2000. *J Am Med Assoc* 2004; 292:2372-78

[11] Bell ML, Dominici F, Samet JM. A meta-analysis of time-series studies of ozone and mortality with comparison to the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. *Epidemiology* 2005; 16:436-45

[12] Devlin RB, McDonnell WF, Mann R, Becker S, House DE, Schreinemachers D, Koren HS. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4:72-81.

[13] Folinsbee LJ, McDonnell WF, Horstman DH. Pulmonary function and symptom responses after 6.6-hour exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise. *J Air Pollut Control Assoc* 1988; 38:28-35.

[14] Galizia A. and Kinney, P.L. Long-term residence in areas of high ozone: associations with respiratory health in a nationwide sample of non-smoking young adults. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107:675-79.

[15] Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Samoli E, Medina S, Anderson HR, Niciu EM, Wichmann HE, Kriz B, Kosnik M, Skorkovsky J, Vonk JM, Dörtbudak Z. Acute effects of ozone on mortality from the "air pollution and health: a European approach" project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1080-7.

[16] Ito K, De Leon SF, Lippmann M. Associations between ozone and daily mortality: analysis and meta-analysis. *Epidemiology*. 2005 Jul;16(4):446-57.

[17] Kinney PL, Ware JH, and Spengler JD. A critical evaluation of acute ozone epidemiology results. *Arch. Environ. Health* 1988; 4:168-173.

[18] Kinney PL, Ware JH, Spengler JD, Dockery DW, Speizer FE and Ferris Jr. BG. Short-term pulmonary function change in association with ozone levels. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139:56-61

[19] Kinney, PL, and Ozkaynak H. Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles County. *Environ. Res.* 1991; 54:99-120.

[20] Kinney PL, Thurston GD, and Raizenne M. The effects of ambient ozone on lung function in children: a re-analysis of six summer camp studies. *Environ. Health Perspect.* 1996a; 104:170-4.

[21] Kinney PL, Nilsen, DM, Lippmann M, Brescia M, Gordon T, McGovern T, El Fawal H, Devlin RB, and Rom WN. Biomarkers of lung inflammation in recreational joggers exposed to ozone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996b; 154:1430-35.

[22] Künzli N, Lurmann F, Segal M, Ngo L, Balmes J, Tager IB. Association between lifetime ambient ozone exposure and pulmonary function in college freshmen--results of a pilot study. *Environ Res.* 1997;72:8-23.

[23] Levy JI, Chemerynski SM, Sarnat JA. Ozone exposure and mortality: an empirical bayes metaregression analysis. *Epidemiology*. 2005 Jul;16(4):458-68.

[24] McDonnell WF, Chapman RS, Leigh MW, Strope GL, Collier AM. Respiratory responses of vigorously exercising children to 0.12 ppm ozone exposure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:875-79.

[25] McDonnell WF, Muller KE, Bromberg PA, Shy CM. Predictors of individual differences in acute response to ozone exposure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:818-25.

[26] Ostro BD, Tran H, Levy JI. The health benefits of reduced tropospheric ozone in California. *J Air Waste Manag Assoc.* 2006 Jul;56(7):1007-21.

[27] Spektor DM, Lippmann M, Liroy PJ, Thurston GD, Citak K, James DJ, Bock N, Speizer FE, Hayes C. Effects of ambient ozone on respiratory function in active, normal children. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:313-20.

[28] Plopper CG, Chow CK, Dungworth DL, Brummer M, Nemeth TJ. Effect of low level of ozone on rat lungs. II: Morphological responses during recovery and re-exposure. *Exp Mol Pathol* 1978; 29:400-11.

[29] Shumway RH, Azari AS, Pawitan Y. Modeling mortality fluctuations in Los Angeles as functions of pollution and weather effects. *Environ Res.* 1988;45:224-41.

[30] Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D, Schwartz J, Spix C, de Leon AP, Tobias A, Quenel P, Rabczenko D, Bacharova L, Bisanti L, Vonk JM, Ponka A. Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European Approach.* *Am J Epidemiol.* 1997;146:177-85.

[31] Tyler WS, Tyler NK, Last JA, Gillespie MJ, Barstow TJ. Comparison of daily and seasonal exposures of young monkeys to ozone. *Toxicology* 1988; 50:131-44.