

OZONE ET ASTHME : UN COUPLE DANS L'AIR DU TEMPS

S. KLEIS (1), R. LOUIS (2), P. BARTSCH (3)

RÉSUMÉ : L'ozone (O₃) est un polluant secondaire dont la production dépend des conditions climatiques et de l'augmentation croissante du trafic routier. De nombreuses études épidémiologiques indiquent une corrélation entre les taux élevés d'ozone et la morbidité de la maladie asthmatique. Les études expérimentales démontrent les effets néfastes de l'ozone tant chez les sujets sains que chez les asthmatiques, en termes de symptômes, d'altérations fonctionnelles respiratoires et de réaction inflammatoire bronchique. Certaines études semblent indiquer une réponse plus importante en terme d'altérations fonctionnelles chez les sujets asthmatiques. Les altérations fonctionnelles respiratoires en réponse à l'exposition d'ozone sont dépendantes de la durée et de l'intensité de l'exposition, du niveau d'exposition préalable, de la synergie possible entre les divers polluants, ou encore du statut nutritionnel. L'épithélium respiratoire joue un rôle central dans la réaction inflammatoire induite par l'inhalation d'ozone. Le contrôle du taux d'ozone troposphérique doit constituer un objectif de santé publique.

INTRODUCTION

A côté des autres polluants atmosphériques bien connus (SO₂, NO₂, particules), le rôle de l'ozone dans la morbidité et la mortalité de l'asthme semble être de plus en plus important, et de mieux en mieux compris. De nombreuses études épidémiologiques plaident en faveur d'une augmentation de la prévalence de l'asthme dans les régions à haute concentration d'ozone. Phénomène d'apparition récente dans nos sociétés modernes, il mérite toutefois une attention particulière au vu de son rôle préoccupant. Après avoir revu les mécanismes de formation de l'ozone, nous rapporterons les résultats de diverses études épidémiologiques et expérimentales, avant de nous attarder sur les mécanismes d'action de l'ozone au niveau des voies respiratoires. Mais quel que soit le rôle joué par l'ozone dans la morbidité de l'asthme, il nous faut toujours garder à l'esprit l'action des autres polluants atmosphériques extérieurs et intérieurs et la possible synergie qu'ils exercent entre eux.

FORMATION DE L'OZONE

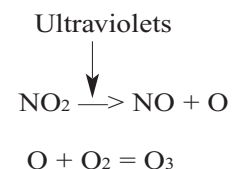
Avant de parler de la formation de l'ozone, il nous faut préciser de quel type d'ozone nous allons traiter. Il s'agit de l'ozone présent dans la troposphère (0 à ± 10 km d'altitude), à ne pas

OZONE EXPOSURE AND ASTHMA

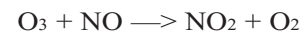
SUMMARY : Ozone is a pollutant the production of which depends on weather conditions and car engine combustion. Numerous epidemiological studies have indicated that high ozone levels correlated with morbidity in asthma. Experimental studies have shown that exposure of healthy subjects and asthmatics to ozone levels comparable to those measured in ambient air during hot summer days can generate respiratory symptoms, neutrophilic airways inflammation and lung function impairment. Lung function changes following ozone exposure are more pronounced in asthmatics and are dependent on the duration and intensity of exposure, a previous exposure and the nutritional status of the subjects. The airway epithelial cell layer is likely to play a pivotal role in initiating the inflammatory process following ozone exposure. Control of ambient ozone levels must be a target for public health authorities.

KEYWORDS : Air pollution - Asthma - Pulmonary function - Airway epithelial cells - Antioxydants - Ozone - NO₂

confondre avec la célèbre couche d'ozone de la stratosphère, située elle entre 15 et 40 km d'altitude. L'ozone (O₃), gaz incolore d'odeur forte (ozein : exhaler une odeur) est un agent oxydant très puissant, formé à partir du dioxyde d'azote (NO₂) qui, lui-même, provient des moteurs à combustion (voitures et autres). Sous l'action des ultraviolets, ce NO₂ est décomposé en NO et O. L'atome oxygène O se combine avec une molécule d'oxygène O₂ pour former l'ozone O₃.



Sous l'action du NO, l'ozone est dégradé naturellement en dioxyde d'azote et en oxygène.



Par ailleurs, les hydrocarbures contenus dans les vapeurs résultant de la combustion des moteurs automobiles sont source de radicaux libres. Ces radicaux libres réagissent fortement avec le NO, empêchant par là, la métabolisation de l'O₃. De plus, ce phénomène augmente la production de NO₂ favorisant la formation d'O₃. La pollution automobile est donc responsable à la fois d'une augmentation de la production et d'une réduction de la dégradation d'O₃, entraînant une élévation marquée de ses concentrations dans la troposphère (1). L'ozone est donc considéré comme un polluant secondaire et participe avec les autres agents oxydants et les fines particules à la composition du "smog photochimique", tristement célèbre dans de nombreuses

(1) Assistant en médecine interne, 3^{ème} année, Université de Liège.

(2) Professeur de Clinique, Chef de Clinique associé,

(3) Professeur, Chef de Service, Université de Liège, Département de Pneumologie-Allergologie.

grandes villes ensoleillées (Los Angeles, Madrid, Athènes, etc.). En effet, la formation d'ozone dépend des conditions météorologiques, les hautes températures, le soleil et les vents faibles représentant les conditions les plus propices. Bien que liée à la pollution automobile, la concentration d'ozone peut être, en cas de vents défavorables, parfois plus importante dans les faubourgs des grandes villes, voire même à la campagne, que dans le centre ville. A la campagne, la transformation de l'O₃ peut être diminuée par la quantité moins importante de NO₂ dans l'atmosphère. Rappelons que c'est le NO₂ qui donne, après transformation, le NO nécessaire à la dégradation de l'O₃. Même si le taux d'ozone a diminué avec l'apparition des catalyseurs, cet effet est contrebalancé par l'augmentation constante du volume du trafic routier.

L'OMS recommande de ne pas dépasser une exposition d'1 heure à un taux de 0.12 ppm (parts per million) sachant que 1 ppm = 2.000 µg/m³ (2). Pour les autorités européennes, une moyenne de 0.05 à 0.06 ppm d'O₃ (100-120 µg/m³) pendant 8 heures est acceptable. Des taux nettement supérieurs sont fréquemment observés au cours de l'été, avec des pics de concentration durant l'après-midi souvent supérieurs à 0.175 ppm soit 350 µg/m³. A l'intérieur des habitations, les concentrations d'ozone sont toujours nettement inférieures à celles mesurées à l'extérieur (10 x moindre).

EPIDÉMIOLOGIE

De nombreuses études ont montré une association entre une élévation du taux d'ozone et la sévérité clinique de l'asthme. Une étude de George et coll. (3) démontre clairement, pour la ville de New-York, une augmentation de la morbidité et de la mortalité de l'asthme lors des épisodes de taux élevés d'ozone (au-delà de 0.10 ppm d'O₃). Une autre étude menée dans le New Jersey (4) met en évidence la relation entre les taux élevés d'ozone durant l'été et les visites aux urgences pour des symptômes d'asthme. Dans cette étude rétrospective sur 5 ans, le nombre de consultations aux urgences s'accroît de 28 % quand le taux moyen d'ozone dépasse 0.06 ppm.

Quant à Holguin et coll. (5), ils ont suivi 51 sujets asthmatiques au Texas pendant plusieurs mois et ont trouvé une augmentation de la probabilité des crises d'asthme lorsque les taux d'ozone variaient de 0.02 à 0.16 ppm.

Enfin, Bates et Sizto (6) ont répertorié les admissions hospitalières dans le sud de l'Ontario, au Canada, région de 7 millions d'habitants. Ils ont observé une association entre le nombre

d'admissions de patients asthmatiques durant l'été et les taux élevés d'O₃ et de SO₂ dans l'air ambiant. Malheureusement, ils ne sont pas parvenus à séparer les effets de l'O₃ des effets simultanés du SO₂ et des autres polluants.

Si asthme et ozone apparaissent bien liés sur le plan épidémiologique, il n'est pas exclu cependant que les exacerbations asthmatiques observées durant les périodes à taux élevé d'ozone résultent de la conjonction et de la possible synergie de plusieurs polluants.

ETUDES EXPÉRIMENTALES

Même si elles ont le désavantage d'être limitées dans le temps et de ne pas reproduire le milieu naturel composé de plusieurs polluants, les études expérimentales ont été nécessaires pour confirmer les suspicions nées de l'observation épidémiologique.

1. LA RÉPONSE À L'EXPOSITION D'OZONE CHEZ LE SUJET SAIN

Nous allons essentiellement parler de réponse à l'exposition d'O₃ en termes de symptômes, d'altération de la fonction respiratoire et de réaction inflammatoire.

a) Symptômes

Lors d'efforts légers et intermittents chez des sujets sains, une toux irritative et une sensation d'oppression thoracique ont été provoquées par une exposition à un taux d'O₃ de 0.3 ppm pendant 1 à 2 heures (7). Lors d'efforts plus importants, ces symptômes apparaissaient déjà pour un taux d'O₃ de 0.2 ppm pendant 1 à 2 heures.

L'étude de Aris et coll. (8) menée sur 66 sujets sains a montré l'apparition de divers symptômes après une exposition de 4 heures à un taux d'O₃ de 0.2 ppm, avec par ordre décroissant en terme de fréquence : toux, wheezing, douleur thoracique à l'inspiration profonde, oppression thoracique, sensation de dyspnée, expectorations.

b) Altérations fonctionnelles respiratoires

Toujours dans l'étude américaine de Aris et coll. (8), une chute du VEMS (volume expiratoire maximal/seconde) et de la CVF (capacité vitale forcée) a été observée chez les sujets normaux soumis à un effort modéré dans une atmosphère à 0.2 ppm d'O₃ pendant 4 heures. La diminution moyenne du VEMS était de 18.6 %, celle de la CVF de 14.6 % par rapport aux valeurs de base. Les mêmes auteurs ont observé une augmentation des résistances pulmonaires spécifiques de 150 % par rapport aux valeurs normales. Cette étude est surtout intéressante

par la faible corrélation observée entre les symptômes décrits par les volontaires et les changements fonctionnels respiratoires. Elle suggère que certains individus peuvent ressentir divers symptômes respiratoires lors d'une exposition à l'O₃ sans altération importante de la fonction respiratoire. A l'opposé, une altération importante de la fonction pulmonaire peut survenir sans symptômes apparents et faire demeurer ces individus dans un environnement nuisible. Ceci n'est guère étonnant étant donné que la chute du VEMS après exposition à l'O₃ peut être due à la manière dont la douleur thoracique de chacun limite sa capacité à prendre une inspiration profonde. Dans ce sens, le VEMS n'est peut-être pas un instrument de mesure idéal des effets néfastes de l'O₃ sur la fonction pulmonaire. Cette étude montre encore que la réactivité bronchique non spécifique mesurée par la PC100 M RD (concentration de méthacholine causant une augmentation des résistances de 100 %) ne prédit pas l'intensité de la chute du VEMS ou de la CVF induite par l'O₃. Les valeurs de VEMS se normalisent 24 heures après arrêt de l'exposition (9).

c) Réaction inflammatoire

L'équipe de Southampton (10) a analysé le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) de sujets sains 6 heures après une exposition de 2 heures à un taux d'O₃ de 0.2 ppm avec efforts intermittents. Ils ont observé une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles (jusqu'à 3 x le taux de base), une augmentation de l'IL-8, du GRO- α (agent chimiotactique pour les neutrophiles) et des protéines totales. De même, une diminution du taux de CD4/CD8 a été observée. Par contre, aucun signe d'inflammation ne fut retrouvé après 6 heures dans les parois des bronches proximales. Une étude de Aris et coll. (11) a démontré une réaction de type neutrophilique dans les biopsies des voies aériennes proximales 18 heures après une exposition de 4 heures à un taux d'O₃ de 0.2 ppm. De même, une augmentation significative de l'expression d'ICAM-1 dans la paroi bronchique a été observée. D'autres études (12) ont démontré une augmentation significative du taux de fibronectine et du GM-CSF dans le liquide de LBA. Concernant la corrélation avec l'altération de la fonction respiratoire, Woodward et coll. (13) ont démontré que cette inflammation des voies aériennes pouvait précéder la diminution du VEMS et persister après la normalisation de cet indice fonctionnel respiratoire.

2. LA RÉPONSE À L'EXPOSITION D'OZONE CHEZ LE SUJET ASTHMATIQUE : COMPARAISON

a) Symptômes

Les symptômes développés par les asthmatiques en réponse à l'ozone ne sont pas qualitativement différents de ceux relevés chez les sujets sains. A notre connaissance, aucune étude comparant l'intensité des symptômes dans les deux groupes n'a été publiée à ce jour.

b) Altérations fonctionnelles respiratoires

Horstmann et coll. (14) ont comparé les réponses pulmonaires des sujets asthmatiques et non asthmatiques exposés à 0.16 ppm d'O₃ pendant 7 heures et soumis à des efforts modérés intermittents. Les chutes du VEMS et du rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) chez les sujets asthmatiques (19 % et 6 %) étaient plus importantes que chez les sujets normaux (10 % et 1 %). Par contre les pertes de CVF étaient identiques dans les deux groupes et atteignaient 12 % chez les asthmatiques contre 9 % chez les sujets sains. Ceci démontre que l'exposition à l'ozone entraîne une restriction fonctionnelle identique comparable chez les asthmatiques et les sujets sains, mais une obstruction seulement observée chez les sujets asthmatiques. Par contre, Nightingale et coll. (9) n'ont pas trouvé de différence significative entre la chute du VEMS chez les sujets normaux (-7 %) et les sujets asthmatiques légers (-9 %) après une exposition de 4 heures à un taux d'O₃ de 0.2 ppm. Dans les deux groupes, le VEMS est revenu à sa valeur de départ après 24h et aucune variation de la réactivité bronchique non spécifique mesurée par la PC20M VEMS n'a pu être observée à ce moment. Cependant, deux études ont montré que la réactivité bronchique à l'allergène pouvait être nettement accrue par exposition à l'ozone pour autant que l'inhalation de métacholine ou d'allergène suive, dans les 3 heures, la fin de l'exposition à l'ozone (15, 16).

c) Réaction inflammatoire

Une inflammation aiguë survient également chez les sujets asthmatiques comme chez les sujets sains après exposition à l'O₃. Cependant, l'équipe de Scannell et coll. (17) a pu montrer que cette réaction inflammatoire était plus importante chez les sujets asthmatiques. Ainsi, en comparant les 2 groupes, ils ont noté une augmentation plus marquée chez les asthmatiques du pourcentage de neutrophiles, de protéines totales et de l'IL-8 dans le lavage bronchique 18 heures après exposition. Dans le liquide de lavage alvéolaire, on notait, en outre, des éléva-

tions plus marquées des taux de LDH, de fibronectine, de GM-CSF et de myéloperoxydase (MPO) chez les asthmatiques. Nightingale et coll. ont confirmé cette inflammation neutrophilique associée à l'IL-8, au TNF- α et au GM-CSF, mais n'ont pas observé que celle-ci était davantage marquée chez les asthmatiques (9). La cinétique de la réaction inflammatoire chez les asthmatiques a été précisée par Newson et coll (18). Ils ont montré, par l'analyse des expectorations, que l'afflux de polynucléaires neutrophiles apparaissait 6 heures après une exposition de 2 heures à un taux d'O₃ de 0.2 ppm. De façon intéressante, ils ont montré après 24 heures une activation des éosinophiles reflétée par une élévation de l'"Eosinophil Cationic Protein" (ECP).

3. FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE L'ALTÉRATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE EN RÉPONSE À L'O₃

Outre le statut pulmonaire de départ lié à la maladie asthmatique, un certain nombre de facteurs prédictifs de l'intensité de réponse à une exposition à l'O₃ peuvent être isolés.

A ce sujet, une étude menée à Boston sur 846 enfants indique une réponse plus intense à l'O₃ chez les enfants avec faible poids de naissance ou prématurés (19). L'âge est aussi un facteur prédictif, les enfants et les personnes âgées répondant de manière plus intense. À côté de ces facteurs, nous insisterons davantage sur la durée de l'exposition et la dose totale d'O₃ inhalé, le phénomène de tolérance à l'O₃, l'effet des autres polluants atmosphériques et le statut nutritionnel.

a) Durée versus intensité

Une étude récente (15) indique que pour une dose totale identique, l'intensité est plus importante que la durée. Jenkins et coll. ont étudié 9 sujets asthmatiques modérés. Ils ont comparé 3 heures d'exposition à 0.2 ppm d'O₃ versus 6 heures à 0.1 ppm. Une chute de VEMS a été observée dans la première condition expérimentale mais pas dans la seconde. Cette notion est intéressante et indique qu'il est plus dangereux de rester un court laps de temps dans une atmosphère à taux d'O₃ élevé, comme c'est le cas lors de certaines journées d'été en Europe, plutôt que de demeurer de longues heures dans une atmosphère avec un taux d'O₃ moins élevé.

b) Tolérance

Chez les sujets sains, un phénomène de tolérance à l'O₃ peut apparaître lors d'expositions prolongées. On a pu ainsi montrer que des habitants de Los Angeles, métropole célèbre pour ses concentrations records d'O₃, ne développaient pas de symptômes, ni d'altérations fonc-

tionnelles respiratoires à un taux d'ozone de 0.4 ppm alors que des habitants de Montréal montraient une réponse significative à la même concentration (7). Concernant les asthmatiques, Gong et coll. (20) ont prouvé que ces derniers pouvaient développer une tolérance à de fréquentes expositions à des concentrations élevées d'O₃ bien que le processus semble être plus lent et moins efficace chez les asthmatiques que chez les sujets sains. Dix sujets asthmatiques modérés ont été exposés à 0.4 ppm d'O₃ durant 3 heures/jour, 5 jours consécutifs. Les symptômes respiratoires associés à la diminution du VEMS ont été observés les 1^{er} et 2^{ème} jours. Ensuite, les symptômes et les altérations fonctionnelles se sont atténués les 3^{ème} et 4^{ème} jours, pour devenir pratiquement inexistantes le 5^{ème} jour. La tolérance a disparu quelques jours après l'arrêt de l'exposition.

c) Synergie entre polluants

Une étude épidémiologique a montré que le tabagisme renforçait la morbidité liée à l'asthme lors d'expositions à l'O₃ (21). L'étude de Jenkins et coll. citée ci-avant (15) est une des rares études expérimentales menées dans le but de comparer l'effet de deux polluants chez les asthmatiques et d'en investiguer le possible effet synergique. La conclusion de cette étude est qu'il n'y a pas d'interaction significative entre le NO₂ et l'O₃ en terme de chute du VEMS et d'amplification de l'hyperréactivité bronchique à l'allergène. Des études comparables avec d'autres polluants atmosphériques comme le SO₂ ou les particules de diesel seraient intéressantes.

d) Statut nutritionnel

Concernant l'état nutritionnel, il faut savoir que les antioxydants alimentaires (vitamine C et E notamment) et les mécanismes anti-oxydants endogènes (superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase) contrecarrent les effets d'agents oxydants comme l'ozone. Les apports alimentaires d'anti-oxydants modulent sans doute la susceptibilité individuelle à l'ozone (22). À ce sujet, l'étude de Mudway et coll. est intéressante (23). Partant du principe que la majorité des effets délétères de l'ozone sont médiés par des radicaux libres, ils ont étudié chez 16 sujets l'interaction de l'ozone avec une série d'antioxydants (acide ascorbique, acide urique, glutathion réduit) habituellement trouvés au niveau du liquide dérivé de l'épithélium bronchique. Après avoir déterminé les concentrations respectives en antioxydants, le liquide de LBA de chacun des sujets sains a été exposé à des concentrations d'O₃ de l'ordre de 0.05 à 1 ppm.

L'exposition à l'ozone a entraîné une consommation d'antioxydants proportionnelle à leurs concentrations initiales avec, par ordre décroissant de consommation, l'acide ascorbique, l'acide urique, et le glutathion réduit. Il reste maintenant à démontrer que les sujets ayant moins d'antioxydants dans leur tractus respiratoire sont ceux qui développent les réactions les plus importantes à l'ozone.

MÉCANISMES D'ACTION CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE

Attardons-nous à présent sur la cascade d'événements pouvant mener à l'inflammation du tissu respiratoire, à partir de l'inhalation d'ozone. A ce sujet, l'épithélium respiratoire semble jouer un rôle central. La réponse de l'épithélium respiratoire se réalise en trois phases (24). La première phase ou *phase immédiate* concerne la réaction de l'O₃ avec l'épithélium bronchique ou alvéolaire conduisant à la formation de produits secondaires de l'ozonolyse. Lorsque l'ozone arrive au contact de l'épithélium bronchique ou alvéolaire, il réagit soit avec des protéines membranaires, soit avec les acides gras poly-insaturés de la membrane plasmique, induisant la formation d'un aldéhyde et d'un hydroxyhydroperoxyde. Une fois formé, cet hydroxyhydroperoxyde réagit avec l'eau pour former un second aldéhyde et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Donc, la réaction nette donne 2 aldéhydes et un H₂O₂ (24) (fig. 1).

Ces radicaux libres vont activer le facteur de transcription NF-κB. Dans les cellules au repos, ce facteur NF-κB est lié à un inhibiteur I-κB, et reste localisé dans le cytoplasme. Une fois activé, le facteur NF-κB se détache de son inhibiteur sous l'effet d'un protéasome et se lie au niveau nucléaire à la séquence promoteur de plu-

sieurs gènes inductibles, ce qui aboutit à une augmentation de l'expression de ces gènes (22).

La deuxième phase ou *phase précoce* se produit durant les 2 à 24 heures suivant l'exposition d'O₃ et est caractérisée par une infiltration de type polynucléaire à prédominance neutrophilique. Sous l'effet de l'activation de NF-κB, les cellules épithéliales synthétisent et libèrent une série de chémokines et de cytokines dont va dépendre la réaction inflammatoire. En effet, parmi les gènes dont l'expression augmente sous l'action du facteur NF-κB, on retrouve ceux codant pour l'IL-8, agent chimiotactique pour les neutrophiles, le RANTES (Released from Activated Normal T cells, Expressed and Secreted), agent chimiotactique des éosinophiles, la MIP-2 (Macrophage Inflammatory Protein-2), le GM-CSF, la NO synthétase inducible (iNOS) qui forme de l'oxyde nitrique (NO), la cyclo-oxygénase inducible (COX-2) qui forme des prostaglandines (PGs) et la phospholipase A₂ inducible (cPLA₂) qui forme de l'acide arachidonique dont dérivent des PGs, des leucotriènes (LTs) et du "Platelet Activating Factor" (PAF), tous ces médiateurs étant bien sûr impliqués dans la réaction inflammatoire locale (22). Les neutrophiles recrutés sont de puissants stimulants de la production de mucus par l'intermédiaire de la sécrétion d'élastase (fig. 2, 3).

La troisième phase ou *phase tardive* de réponse à l'ozone consiste en une infiltration à éosinophiles et/ou à monocytes.

Par ailleurs, l'inactivation par l'O₃ de la "neutral endopeptidase" (24) couplée à la libération de tachykinines par réflexe d'axone comme la substance P pourrait contribuer à l'augmentation de la réactivité bronchique décrite ci-avant comme l'ont suggéré Krishna et coll. (25). Ceux-ci ont montré qu'une exposition courte à 0.2 ppm d'ozone induisait des lésions de l'épi-

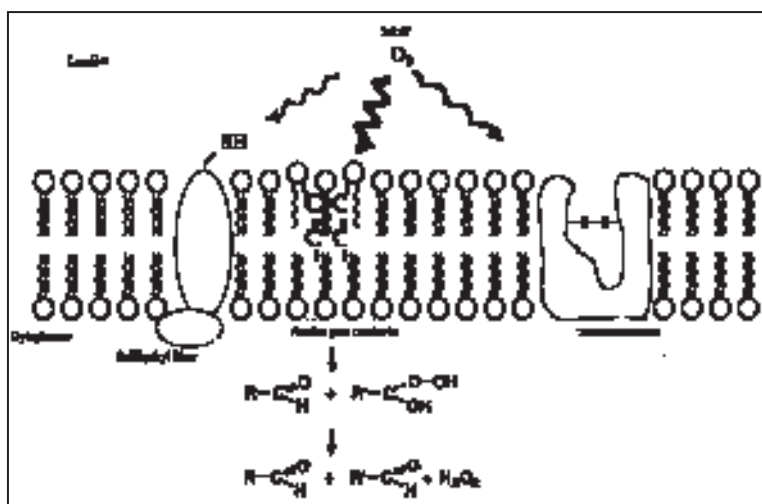


Fig. 1. Les sites de réaction possibles de l'ozone avec les macromolécules cellulaires.

Les trois sites préférés sont les groupes sulfhydryles libres des protéines de membrane, les doubles liaisons carbone-carbone des acides gras insaturés, et les ponts disulfides des protéines de membrane. L'ozonolyse des acides gras insaturés de la membrane mène à la formation d'un aldéhyde et d'un hydroxyhydroperoxyde; l'un est maintenu dans la membrane, l'autre va réagir avec les constituants du cytoplasme. Lorsqu'un hydroxyhydroperoxyde est formé, il réagit en la présence d'eau pour former un second aldéhyde et un peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Donc, la réaction nette donne deux aldéhydes et H₂O₂.

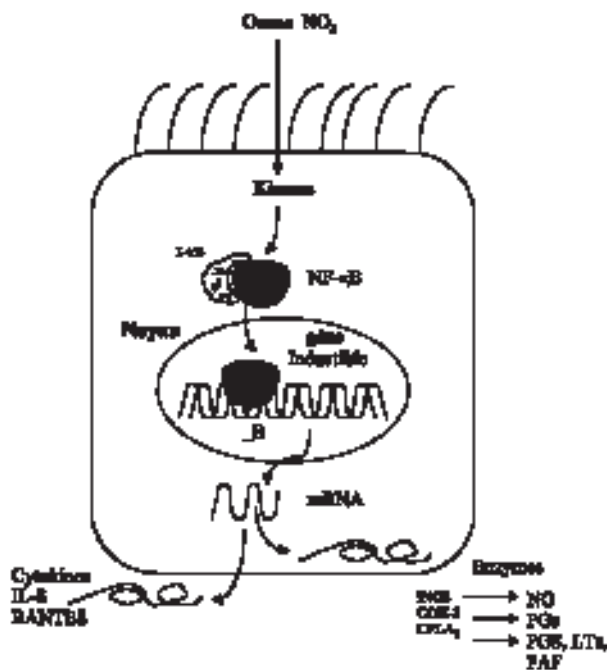


Fig. 2. Effet de l’ozone et du dioxyde de nitrogène (NO₂) sur les cellules épithéliales des voies aériennes. L’exposition aux oxydants entraîne l’activation du facteur de transcription NF-κB, qui se lie à la séquence promoteur de plusieurs gènes inducibles résultant en une augmentation de l’expression génique. Ces gènes comprennent l’interleukine-8 (IL-8) et RANTES (Released from Activated Normal T cells, Expressed and Secreted), et des enzymes inducibles comme l’oxyde nitrique synthétase (iNOS), qui forme l’oxyde nitrique (NO), la cyclo-oxygénase (COX-2), qui forme les prostaglandines (PGs), la phospholipase A₂ cytosolique (cPLA₂), qui forme des PGs, des leucotriènes (LTs) et le Platelet-Activating Factor (PAF).

thélium respiratoire et stimulait la libération de substance P par les terminaisons nerveuses sous-épithéliales.

D’un autre côté, il faut savoir que l’épithélium bronchique peut aussi produire des anti-protéases tels que la SLPI (Secretory Leukocyte Protease Inhibitor) et des agents antioxydants

tels que la superoxyde dismutase ou le glutathion qui peuvent réguler l’intensité du processus inflammatoire. L’épithélium respiratoire est donc loin d’être seulement une barrière passive face à l’agression par l’O₃, mais il a un rôle dynamique dans la migration, l’activation des cellules inflammatoires ainsi que dans la neutralisation de leurs effets.

CONCLUSION

L’ozone est un facteur environnemental qui contribue à la morbidité de la maladie asthmatique. Les symptômes et les troubles fonctionnels respiratoires qu’il génère sont liés à une inflammation bronchique à prédominance neutrophilique qui résulte en bonne partie de l’interaction de l’ozone avec la cellule épithéliale bronchique. Le contrôle de l’ozone troposphérique doit être un objectif de santé publique.

RÉFÉRENCES

1. Muller M., Bartsch P.— Maladies de l’environnement, maladies du 21^{ème} siècle : asthme et pollution atmosphérique. *Rev méd Liège*, 1997, **52**, 768-775.
2. Von Muhlen Dahl K.E.—Ozone toxicity, an environmental dilemma, *Eur J Pediat*, 1997, **156**, 734-735.
3. George D, Thurston R, Charon Gwynn.— Ozone and asthma mortality hospital admissions in New-York city. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, A426.
4. Weisel CP, Cody RP, Liroy PJ.— Relationship between summertime ambient ozone levels & emergency department visits for asthma in central New Jersey. *Environmen Health. Perspectives*, 1995, **103**, 97-102.
5. Holguin AH., Buffler PA, Constant CF, et al.— The effect of ozone on asthmatics in the Houston area. *Air Pollution Control Association*, 1985, 262-280.
6. Bates DV, Sizto R.— Air pollution and hospital admissions in Southern Ontario: the acid summer haze effect. *Environm Res*, 1987, 317-331.

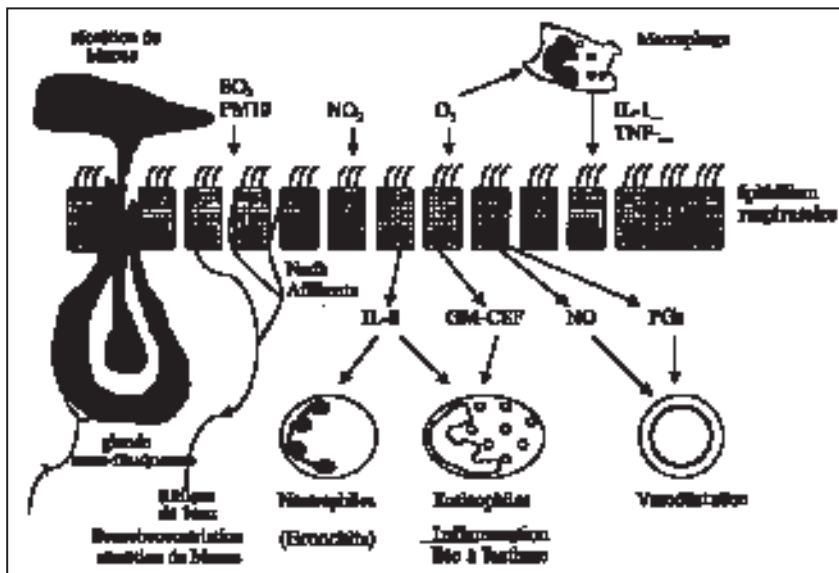


Fig. 3. Effets des polluants atmosphériques sur les voies aériennes. Le SO₂ active les nerfs sensoriels des voies aériennes avec apparition de symptômes (toux) et d’effets réflexes. L’ozone et le dioxyde de nitrogène relâchent des médiateurs inflammatoires des cellules épithéliales des voies aériennes, soit directement, soit via l’activation de macrophages. Parmi ces médiateurs se trouvent l’IL-8 et le GM-CSF induisant une amplification de l’inflammation asthmatique. La libération de NO et de prostaglandines (PGs) amplifie également l’inflammation via une vasodilatation.

7. Wardlaw AJ.— The role of air pollution in asthma. *Clin Exper Allergy*, 1993, **23**, 81-96.
8. Aris RM, Tager I, Christian D, et al.— Metacholine responsiveness is not associated with O₃-induced decreases in FEV₁. *Chest*, 1995, **107**, 621-628.
9. Nightingale JA., Rogers DF, Barnes PJ.— Effects of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax*, 1999, **54**, 1061-1069.
10. Krishna MJ, Madden J, Teran LM, et al.— Effects of 0.2 ppm ozone on biomarkers of inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial mucosa of healthy subjects. *Eur Resp J*, 1998, **11**, 1294-1300.
11. Aris RM, Christian C, Hearne PQ, et al.— Ozone induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis*, 1993, **148**, 1363-1372.
12. Balmes JR, Chen LL, Scannell C, et al.— Ozone-induced decrements in FEV₁ and FVC do not correlate with measures of inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, **153**, 904-909.
13. Woodward A, Guest C, Steer K, et al.— Tropospheric ozone : respiratory effects and Australian air quality goals. *J Epidemiol and Community Health*, 1995, **49**, 401-407.
14. Horstman DH, Ball BA, Brown J et al.— Comparison of pulmonary responses of asthmatic and nonasthmatic subjects performing light exercise while exposed to a low level of ozone. *Toxicol and Industrial Health*, 1995, **11**, 369-385.
15. Jenkins HS, Devalia JL, Mister RL., et al.—The effect of exposure to ozone and nitrogen dioxide on the airway response of atopic asthmatics to inhaled allergen. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 33-39.
16. Jorres R., Nowak D, Magnussen H.— The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, **153**, 56-64.
17. Scannell C, Chen L, Aris RM, et al.— Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, **154**, 24-29.
18. Newson EJ, Krishna MT, Lau LC, et al.— Effect of short-term exposure to 0.2 ppm ozone on biomarkers of inflammation in sputum, exhaled nitric oxide, and lung function in subjects with mild atopic asthma. *J Occup Environ Med*, 2000, **42**, 270-277.
19. Mortimer KM, Tager IB, Dockery DW., et al.— The effect of ozone on inner-city children with asthma : identification of susceptible subgroups. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **162**, 1838-1845.
20. Gong H Jr, Mc Manus MS, Linn WS.— Attenuated response to repeated daily ozone exposures in asthmatic subjects. *Arch Environm Health*, 1997, **52**, 34-41.
21. Cassino C, Ito K., Bader I., et al.— Cigarette smoking and ozone-associated emergency department use for asthma by adults in New York city. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **159**, 1773-1779.
22. Barnes PJ.— Air pollution and asthma : Molecular mechanisms. *Molecul Med Today*, 1995, **1**, 149-155.
23. Mudway IS, Housley D, Eccles R, et al.— Differential depletion of human respiratory tract antioxidants in response to ozone challenge. *Free Radical Research*, 1996, **25**, 499-513.
24. Leikauf GD, Simpson LG, Santrock, et al.— Airway epithelial cell responses to ozone injury. *Env Health Persp*, 1995, **103**, 91-95.
25. Krishna MT, Springall D, Meng QH, et al.— Effects of ozone on epithelium and sensory nerves in the bronchial mucosa of healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, **156**, 943-950.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.