

# OZONE

Dernière mise à jour : 29/09/2011

Contact : [michele.bisson@ineris.fr](mailto:michele.bisson@ineris.fr)

## EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

M. BISSON - F. DEL GRATTA - C. HULOT - S. JOACHIM - J.P. LEFÈVRE

Historique des révisions et addendums

Version	objet	commentaires	Date
V1	Rédaction de la fiche		2005
V2	Insertion Résumé et addendum 1		2011

## DOCUMENTATION

C. GILLET

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

Cette fiche a été examinée et discutée avec le Docteur Alain Baert, Benoît Hervé Bazin et le Professeur Jean-Marie Haguenoer.

# OZONE

## SOMMAIRE

RESUME	5
1. GÉNÉRALITÉS	9
1.1 Identification/caractérisation	9
1.2 Principes de production	9
1.3 Utilisations	9
1.4 Principales sources d'exposition	9
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	10
2.1 Paramètres physico-chimiques	10
2.2 Comportement	11
2.2.1 Dans l'eau	12
2.2.2 Dans l'air	12
2.3 Persistance	12
2.3.1 Dégradation abiotique	12
2.3.2 Biodégradation	12
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	12
2.4.1 Organismes aquatiques	12
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	12
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	13
3.1 Devenir dans l'organisme	13
3.2 Toxicologie aiguë	14
3.3 Toxicologie chronique	20
3.3.1 Effets systémiques	20
3.3.2 Effets cancérogènes	23
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	24

# OZONE

3.4 Valeurs toxicologiques de référence	24
3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS	24
3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA	25
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES	25
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	26
5.1 Étiquetage - Milieu de travail	26
5.2 Nomenclature Installations classées (IC)	26
5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France	26
5.4 Valeurs utilisées pour la population générale	27
5.4.1 Qualité des eaux de consommation	27
5.4.2 Qualité de l'air	27
5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	28
Propositions de l'INERIS	28
5.5.1 Compartiment aquatique	28
5.5.2 Compartiment sédimentaire	28
5.5.3 Compartiment terrestre	28
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	29
6.1 Familles de substances	29
6.2 Principes généraux	29
6.2.1 Analyse en continu	29
6.2.2 Analyse en différé	30
6.3 Principales méthodes	31
6.3.1 Présentation des méthodes	31
6.3.2 Tableau de synthèse	32
7. BIBLIOGRAPHIE	33
8. ADDENDUM	43
ADDENDUM 1 (2011 / VTR)	43
1. Introduction	43

# OZONE

2. Nouvelle version du paragraphe 3.4.	43
3.4. Valeurs toxicologiques de référence	43
3.4.1. Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA	43
3.4.2. Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	44

# OZONE

## RESUME

### ► Généralités - Principales Utilisations - Concentrations ubiquitaires

L'ozone est un gaz qui se forme naturellement dans l'atmosphère. Il est également produit de manière industrielle pour la désinfection des eaux, la stérilisation du matériel médical, la conservation ou le blanchiment. Les concentrations ubiquitaires sont de 10 à 100  $\mu\text{g.m}^{-3}$  dans l'air au niveau du sol et de 100  $\mu\text{g.m}^{-3}$  dans l'air au dessus de la mer.

Classification : Non concerné

### ► Données toxicologiques

#### ▪ Toxicocinétique

Chez l'homme, l'absorption par inhalation est comprise entre 30-40 % et 80-95 % et par voie orale entre 30 et 40 %. L'ozone est un puissant oxydant pouvant agir essentiellement au niveau local pulmonaire par différents mécanismes à l'origine d'une réaction inflammatoire.

Chez le rat, la moitié de la dose retrouvée au niveau du tractus respiratoire est éliminée au niveau pulmonaire.

#### ▪ Toxicité aiguë

Les trois symptômes le plus souvent rencontrés, lors d'une exposition aiguë à l'ozone chez l'homme, sont une toux, non productive, persistant quelque temps après l'exposition et exacerbée lors d'une inspiration profonde ou lors de manœuvres d'expiration forcée, un inconfort thoracique, persistant après l'exposition et renforcé lors d'une inspiration maximale et une douleur à l'inspiration profonde qui peut être à l'origine d'une dyspnée. Ces effets sont rapidement réversibles. Les autres manifestations moins fréquentes sont un essoufflement, une irritation nasale et une irritation de la gorge. Les mécanismes mis en jeu correspondent à une altération de la mécanique ventilatoire, une augmentation de la réactivité bronchique à la métacholine et à l'histamine objectivée par des tests à la métacholine et à l'histamine, une réaction inflammatoire qui se développe au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures.

La  $CL_{50}$  de l'ozone est de 4 à 6 ppm (8 à 10  $\text{mg.m}^{-3}$ ) chez le rat ou la souris pour des expositions de 4 heures. Les effets sont principalement pulmonaires avec une apnée réactionnelle et une augmentation de la réactivité bronchique, une réponse inflammatoire (augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles et des protéines totales dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, du nombre de macrophages alvéolaires et de polynucléaires neutrophiles), une altération de tous les mécanismes de défense du tractus respiratoire (clairance mucociliaire et bronchio-alvéolaire, les activités fonctionnelles et biochimiques des macrophages alvéolaires, la compétence immuno-chimique et la susceptibilité aux infections respiratoires). L'ozone induit également des altérations transitoires du comportement, des altérations du fonctionnement

# OZONE

cardiaque (diminution de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle), des effets sur le système sanguin (modifications biochimiques et morphologiques des érythrocytes circulants).

## ▪ Toxicité chronique

- Effets systémiques

Chez l'homme, l'exposition chronique à l'ozone induit une diminution de la fonction pulmonaire et l'induction de nouveaux cas d'hyperréactivité bronchique non spécifique.

Les effets d'une exposition chronique chez l'animal sont caractérisés par une hyperplasie sur l'ensemble du tractus et une inflammation chronique de faible importance avec présence de cellules exsudatives et synthèse de collagène dans la matrice.

- Effets cancérogènes

Il n'existe pas de données chez l'homme. Chez la souris, l'ozone (1 ou 2 mg.m<sup>-3</sup>) induit une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes ou des carcinomes pulmonaires chez les femelles, chez les mâles l'augmentation n'est pas statistiquement significative. Chez le rat, les résultats sont contradictoires.

*In vitro*, les études réalisées montrent que l'ozone possède un potentiel faible ou nul d'induire des effets mutagènes ou des transformations cytogénétiques ou cellulaires.

- Effets sur la reproduction et le développement

Il n'existe pas de données humaines. L'exposition continue, chez le rat, pratiquée au milieu de la gestation induit une résorption accrue des embryons chez les mères exposées à 1,5 ppm (3 mg.m<sup>-3</sup>). Les jeunes nés de mères exposées en continu à 1 ppm (2 mg.m<sup>-3</sup>) au milieu ou en fin de gestation présentent un ralentissement de la croissance pondérale et/ou un retard du développement comportemental.

## ▪ Choix de VTR

Dans la mesure où il n'existe pas de VTR autre que celle l'OEHA pour une exposition d'heure, cette valeur est proposée à titre indicatif ici.

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Source	Année de révision
A seuil	Ozone (10028-15-6)	Inhalation aiguë (1 h)	1,3	REL= 0,18 mg.m <sup>-3</sup> (0,09 ppm) (1 h d'exposition)	OEHA, 2008	2011

# OZONE

## ► Devenir environnemental et données écotoxicologiques

Dans le cas de l'ozone, substance principalement préoccupante pour le milieu atmosphérique, les données écotoxicologiques sont à notre connaissance inexistantes tant pour les organismes aquatiques que terrestres.

### ▪ Devenir environnemental

- Persistance

L'ozone est instable dans l'air et se décompose rapidement en oxygène. Une étude sur la dégradation de l'ozone stratosphérique a estimé que la destruction photochimique de cet élément variait entre 0,02 et 0,07 ng.m<sup>-3</sup>.s. Dans l'eau, l'ozone réagit avec la matière organique et les molécules d'eau.

La biodégradation de l'ozone est un phénomène marginal, La dégradation de l'O<sub>3</sub> est principalement abiotique.

- Comportement

L'ozone est naturellement présent sous forme gazeuse. Il est néanmoins légèrement soluble dans l'eau et dans certains solvants organiques, sa solubilité diminue lorsque la température augmente.

- Bioaccumulation

Compte tenu de son pouvoir oxydant puissant, l'ozone réagit très rapidement avec les particules présentes dans l'eau et ne se bioaccumule pas dans les tissus des organismes vivants.

### ▪ Ecotoxicité pour les organismes aquatiques

#### ○ de la colonne d'eau

- Ecotoxicité aiguë

Aucun résultat d'essai n'a pu être trouvé dans la littérature consultée.

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai n'a pu être trouvé dans la littérature consultée.

#### ○ benthiques

- Ecotoxicité aiguë

Aucun résultat d'essai n'a pu être trouvé dans la littérature consultée.

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai n'a pu être trouvé dans la littérature consultée.

# OZONE

- **Ecotoxicité pour les organismes terrestres, y compris faune terrestre**

- Ecotoxicité aiguë

Aucun résultat d'essai n'a pu être trouvé dans la littérature consultée.

- Ecotoxicité chronique

Aucun résultat d'essai n'a pu être trouvé dans la littérature consultée.

- **PNEC**

Substances chimiques (n° CAS)	Compartiment	Facteur d'extrapolation	Valeur de PNEC	Unité	Source (Année)
<b>Ozone</b> <b>(10028-15-6)</b>	PNEC <sub>eau</sub>		Non pertinent		INERIS (2009)
	PNEC <sub>sed</sub>		Non pertinent		
	PNEC <sub>sol</sub>		Non pertinent		
	PNEC <sub>orale</sub>		Non pertinent		

# OZONE

## 1. GÉNÉRALITÉS

### 1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
OZONE	10028-15-6	233-069-2	Aucun	gaz
O <sub>3</sub>				

(\*) dans les conditions ambiantes habituelles

### 1.2 Principes de production

L'ozone peut se former par transformation de l'oxygène de l'air sous l'influence d'un rayonnement ultraviolet (formation naturelle dans l'atmosphère) ou laser, d'une haute tension électrique, de décharges électrostatiques ou de réactions chimiques.

L'ozone fabriqué pour des besoins techniques particuliers est essentiellement formé par l'action d'une décharge électrostatique dans un flux d'oxygène. Les petites quantités sont parfois produites par irradiation ultraviolette d'oxygène.

L'ozone est toujours produit sur les lieux d'utilisation.

### 1.3 Utilisations

L'ozone est utilisé pour la désinfection des eaux d'égout et de piscines, pour le traitement des eaux résiduelles industrielles (destruction des phénols et des cyanures), pour la stérilisation du matériel chirurgical, pour la conservation des denrées alimentaires, pour le blanchiment des fibres textiles, de la pâte à papier, des cires, des graines, et des huiles minérales.

L'ozone est également employé en synthèse organique et dans l'industrie des boissons pour éliminer les composés organiques résiduels de l'eau qui pourraient créer des problèmes de goût et d'odeur.

### 1.4 Principales sources d'exposition

L'ozone est présent à l'état naturel dans l'atmosphère. Sa présence peut également être d'origine anthropique, il peut alors provenir du soudage à l'arc, de l'utilisation d'appareils à rayonnement UV (lampes pour le séchage des vernis ou d'encres, photocopieuses, lampes à vapeur de mercure, torche à plasma etc...), de l'utilisation d'équipements électriques à haute tension, d'opérations utilisant des radiations laser (imprimantes).

# OZONE

## Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
<b>Air</b> Au niveau du sol : Au niveau de la mer :	10 à 100 µg/m <sup>3</sup> <sup>(1)</sup> 100 µg/m <sup>3</sup> <sup>(2)</sup>
<b>Eau</b>	Non disponible
<b>Sol</b>	Non disponible
<b>Sédiments</b>	Non disponible

(1) INRS (1997).

(2) HSDB (2002)

## 2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

### 2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Valeur	Étendue	Référence
<b>Facteur de conversion</b> (dans l'air à 20 °C)	1 ppm = 2,0 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,5 ppm		
<b>Seuil olfactif (ppm)</b>	0,01		Guide de la Chimie (2002), INRS (1997)
<b>Masse molaire (g/mol)</b>	48		Guide de la Chimie (2002), HSDB (2002), INRS (1997)
<b>Point d'ébullition (°C)</b> (à pression normale)	-119,1		HSDB (2002), Ullmann (1991)
<b>Pression de vapeur (Pa)</b>	Non disponible		

# OZONE

<b>Densité</b>			
-vapeur (par rapport à l'air)	1,656		
-liquide	non concerné <sup>(1)</sup>		
<b>Tension superficielle (N/m)</b>	Non concerné <sup>(1)</sup>		
<b>Viscosité dynamique (Pa.s)</b>	Non disponible		
<b>Solubilité (mg/L) dans l'eau</b>	570 à 20 °C		Guide de la chimie (2002), Ullmann (1991)
<b>Log Kow</b>	Non disponible		
<b>Koc (L/kg)</b>	Non disponible		
<b>Coefficient de partage sol-eau: Kd (L/kg)</b>	Non disponible		
<b>Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L/kg)</b>	Non disponible		
<b>Constante de Henry (Pa.m<sup>3</sup>/mol)</b>	Non disponible		
<b>Coefficient de diffusion dans l'air (cm<sup>2</sup>/s)</b>	Non disponible		
<b>Coefficient de diffusion dans l'eau (cm<sup>2</sup>/s)</b>	Non disponible		
<b>Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m<sup>2</sup>/j)</b>	Non disponible		
<b>Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm/h)</b>	Non disponible		

Choix des valeurs :

(1) Dans les conditions ambiantes habituelles, l'ozone est gazeux.

## 2.2 Comportement

A température ambiante et pression atmosphérique, l'ozone est présent sous forme gazeuse. En phase liquide ou solide, il est très instable. C'est un oxydant puissant (INRS, 1997).

# OZONE

## 2.2.1 Dans l'eau

L'ozone est légèrement soluble dans l'eau et dans certains solvants organiques. Sa solubilité diminue lorsque la température augmente (INRS, 1997).

## 2.2.2 Dans l'air

L'ozone est instable et se décompose rapidement en oxygène. La vitesse de réaction dépend de la température, de l'humidité et de la présence d'un catalyseur ou d'une surface solide (INRS, 1997).

Dans la stratosphère, l'ozone est à l'équilibre grâce aux phénomènes de transport et aux réactions chimiques.

Dans l'air intérieur, l'ozone réagit avec les oléfines contenues dans les matériaux pour former des aldéhydes et plus particulièrement du formaldéhyde (Moriske, 1998). Les concentrations d'ozone sont toujours inférieures en milieu intérieur par rapport au milieu extérieur.

## 2.3 Persistance

### 2.3.1 Dégradation abiotique

Lors d'une étude sur la dégradation de l'ozone stratosphérique, la destruction photochimique de cet élément a été estimée entre 0,02 et 0,07 ng/m<sup>3</sup>.s (HSDB, 1994).

Les expériences menées dans l'air intérieur montrent que une fois les fenêtres fermées, la concentration d'ozone diminue fortement après 60-90 min (Moriske et al., 1998).

Dans l'eau, l'ozone réagit avec la matière organique et les molécules d'eau. La constante de réaction avec les acides hydrophobiques a été estimée à 3,9.10<sup>-3</sup> s<sup>-1</sup> pour une eau souterraine et supérieure à 16 10<sup>-3</sup> s<sup>-1</sup> pour une eau de rivière (Westerhoff, 1999).

### 2.3.2 Biodégradation

La dégradation de l'ozone a lieu de manière principalement abiotique, la biodégradation est un processus marginal. Aucune donnée sur la biodégradation de l'ozone n'est disponible dans la littérature.

## 2.4 Bio-accumulation et métabolisme

Compte tenu de son pouvoir oxydant puissant, l'ozone réagit très rapidement avec les particules présentes dans l'eau, et ne se bioaccumule pas dans les tissus des organismes vivants.

### 2.4.1 Organismes aquatiques

Non concerné.

### 2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

La littérature relate plusieurs études sur l'adsorption de l'ozone par les feuilles des végétaux. L'ozone s'adsorbe sur les feuilles des arbres (pins, hêtres, épicéas), du tabac (Pasqualini et al., 2002), sur les grains de blés, via les stomates.

# OZONE

Aucun résultat d'essai valide permettant de déterminer les facteurs de bioconcentration de l'ozone dans les plantes n'a pu être trouvé dans la littérature.

## 3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (INRS, 1997 ; Lauwerys, 1999 ; OMS, 2000a, b ; US EPA, 1996). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

### 3.1 Devenir dans l'organisme

#### Études chez l'homme

Soixante quinze pour cent de la quantité d'ozone respiré est absorbée chez les volontaires sains exposés à 0,3 ppm (0,6 mg/m<sup>3</sup>) ; l'apport par voie orale étant légèrement plus important que par voie nasale. Dans cette étude, les auteurs soulignent la grande variabilité inter- et intra-individuelle (respectivement 51-96 % et 20 %) (Wiester *et al.*, 1996). D'autres auteurs considèrent que l'absorption totale au niveau du tractus respiratoire est d'environ 80 à 95 % et que l'apport est similaire par voie orale et nasale soit environ 30-40 % de l'ensemble (US EPA, 1996).

L'ozone est un oxydant puissant qui peut réagir avec de nombreux composants cellulaires et matériaux biologiques essentiellement au niveau local pulmonaire. Différents mécanismes peuvent être impliqués ; il peut y avoir une réaction soit avec les protéines riches en groupements SH, les aldéhydes, les acides aminés de faible poids moléculaire, soit avec les anti-oxydants tels que la vitamine E et C ou autres piègeurs de radicaux libres soit avec les acides gras poly-insaturés membranaires ou présents dans le surfactant pulmonaire (formation de peroxyde d'hydrogène, d'aldéhydes, d'ozonides et de peroxydes lipidiques) à l'origine de la libération de radicaux libres (Leikauf, 1993 ; OMS, 2000a ; US EPA, 1996).

La réaction inflammatoire induite agit sur la synthèse des médiateurs chimiques (prostaglandines) et la perméabilité épithéliale, favorisant l'accès à leur site d'action des molécules, comme le peroxyde d'hydrogène capable d'entraîner des dommages cellulaires locaux (poumon, sang) et/ou dans des structures éloignées (système nerveux central)(Momas *et al.*, 1994 ; Mustapha, 1990 ; Paz, 1997).

#### Études chez l'animal

Chez le rat, environ 50 % de la dose administrée se dépose le long du tractus respiratoire, la moitié (soit environ 25 %) est éliminée par épuration pulmonaire (Hatch *et al.*, 1989).

# OZONE

## 3.2 Toxicologie aiguë

### Études chez l'homme

La relation entre épisodes de pollution atmosphérique et l'augmentation de la morbidité et/ou de la mortalité des populations exposées est un fait établi (Kunzli *et al.*, 2000 ; Thurston et Ito, 1999).

**Une exposition unique à l'ozone chez l'adulte sain induit une augmentation significative de l'ensemble des symptômes et des scores de sévérité.** Les 3 symptômes les plus souvent rencontrés sont une toux, non productive, persistant quelque temps après l'exposition et exacerbée lors d'une inspiration profonde (Hazucha *et al.*, 1989) ou lors de manœuvres d'expiration forcée (Folinsbee *et al.*, 1984 ; Kagawa, 1984), un inconfort thoracique, persistant après l'exposition et renforcé lors d'une inspiration maximale et une douleur à l'inspiration profonde qui peut être à l'origine d'une dyspnée (Momas *et al.*, 1994). Aucun de ces signes ne persisterait plusieurs jours (Linn *et al.*, 1988). Trois autres manifestations moins fréquentes peuvent également être observées, il s'agit d'un essoufflement, d'une irritation nasale et d'une irritation de la gorge (Henschler *et al.*, 1960 ; Momas *et al.*, 1994).

Toutes les études rapportent **une altération de la mécanique ventilatoire** se traduisant par une diminution significative de la capacité vitale forcée (CVF), du volume d'expiration maximal par seconde (VEMS) et du débit expiratoire médian calculé entre 25 et 75 % de la capacité vitale (DEM 25-75) et une augmentation de la résistance des voies aériennes (Rva). Ces modifications sont plus ou moins importantes selon la durée de l'exposition et le niveau de ventilation. Pour des expositions à l'ozone à des concentrations supérieures à 0,12 ppm (0,24 mg/m<sup>3</sup>) une variation significative est observée en cas d'exposition prolongée (plus de 6 heures) (Folinsbee *et al.*, 1988 ; Horstman *et al.*, 1990 ; McDonnell *et al.*, 1991). Les études ont cependant mis en évidence une grande variabilité inter-individuelle (Horstman *et al.*, 1990 ; Mc Donnell *et al.*, 1991). D'autres paramètres spirométriques ont également été évalués. La capacité pulmonaire totale (CPT) et le débit expiratoire de pointe (DP) sont diminués (Farrell *et al.*, 1979 ; Folinsbee *et al.*, 1986, 1988 ; Kulle *et al.*, 1982). Le volume courant (Vt) est modifié (Aris *et al.*, 1991 ; Brookes *et al.*, 1989 ; Foxcroft et Adams, 1986 ; Gong *et al.*, 1986a ; Hazucha *et al.*, 1989 ; Mc Donnell *et al.*, 1983).

Gong *et al.*, (1986a) ont étudié un groupe de 17 cyclistes d'élite, âgés de 19 à 30 ans, exposés, au cours d'un exercice physique, à des concentrations d'ozone de 0, 0,12 ou 0,20 ppm (0,0,24 ou 0,40 mg/m<sup>3</sup>) en atmosphère contrôlée pendant 60 minutes. Ils rapportent une diminution statistiquement significative de VEMS, CVF, respectivement (5,6 % et 7,6 %) pour une exposition à 0,12 ppm (0,24 mg/m<sup>3</sup>) et de VEMS, CVF et ventilation maximale minute (VMM) respectivement (22 %, 19 %, 18 %) pour une exposition à 0,2 ppm (0,40 mg/m<sup>3</sup>) mesurés en fin d'exercice.

# OZONE

De jeunes hommes (19 à 30 ans) (n = 135) en bon état de santé ont été exposés à l'ozone à des concentrations 0, 0,12, 0,18, 0,24, 0,30 ou 0,40 ppm (0, 0,24, 0,36, 0,60, ou 0,80 mg/m<sup>3</sup>) pendant 2,5 heures. Une diminution du CVF, du VEMS, du DEM 25-75 et une augmentation de la toux sont observées dès les concentrations de 0,12 et 0,18 ppm (0,24 et 0,36 mg/m<sup>3</sup>) (Mc Donnell *et al.*, 1983).

**Une augmentation de la réactivité bronchique à la métacholine et à l'histamine** (Aris *et al.*, 1991 ; Bates, 1989 ; Dimeo *et al.*, 1981 ; Folinsbee *et al.*, 1988 ; Golden *et al.*, 1978 ; Gong *et al.*, 1986b ; Horstman *et al.*, 1990 ; Kulle *et al.*, 1982 ; Seltzer *et al.*, 1986) est rapportée pour des expositions de courte durée à des concentrations d'ozone élevées (Golden *et al.*, 1978 ; Kulle *et al.*, 1982 ; Seltzer *et al.*, 1986), intermédiaires, si l'exercice est suffisant (Gong *et al.*, 1986a ; Spektor *et al.*, 1988) et des expositions de longue durée moins intenses (Folinsbee *et al.*, 1988 ; Horstman *et al.*, 1990). Le rythme cardiaque, la ventilation minute, la consommation d'oxygène ne sont pas modifiés par l'exposition à l'ozone, sauf en cas d'exercice intense. La fréquence respiratoire semble suivre les mêmes variations que le volume courant (Vt) et n'être réduite que par des expositions à des concentrations supérieures à 0,20 ppm (0,40 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone. Tous les résultats concordent dans le sens de perturbations transitoires dues à l'exposition aiguë à l'ozone (Folinsbee *et al.*, 1980 ; Folinsbee et Horvath, 1986 ; Golden *et al.*, 1978 ; Gong *et al.*, 1988 ; Horstman *et al.*, 1990 ; Kagawa, 1984 ; Kulle *et al.*, 1982, 1985 ; Mc Donnell *et al.*, 1991).

Dans l'étude précédemment citée réalisée par Gong *et al.*, (1986a), il a été montré une diminution statistiquement significative de la ventilation minute, du volume d'oxygène inhalé et du volume courant pour la concentration de 0,20 ppm (0,40 mg/m<sup>3</sup>). Cette diminution n'est pas retrouvée lors d'une exposition à 0,12 ppm (0,24 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone.

**Une réaction inflammatoire se développe au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures** aussi bien lors d'expositions aiguës à 0,30, 0,40 ou 0,60 ppm (0,60, 0,80 ou 1,20 mg/m<sup>3</sup>) (Koren *et al.*, 1989 ; Schelegle *et al.*, 1991 ; Seltzer *et al.*, 1986) que d'expositions plus longues (6 heures) aux concentrations de 0,08 à 0,10 ppm (0,16 à 0,20 mg/m<sup>3</sup>) (Delvin *et al.*, 1991). Cette réaction inflammatoire débute environ 1 heure après l'exposition et a des effets prolongés à 24 heures (Koren *et al.*, 1989 ; Schelegle *et al.*, 1991). Elle se traduit par une augmentation dans le liquide broncho-alvéolaire des polynucléaires neutrophiles (Delvin *et al.*, 1991 ; Fahy *et al.*, 1995 ; Koren *et al.*, 1989 ; Schelegle *et al.*, 1991), des produits dérivés de l'action de la cyclooxygénase sur l'acide arachidonique tels que les prostaglandines : la PGE2, (Delvin *et al.*, 1991 ; Koren *et al.*, 1989 ; Seltzer *et al.*, 1986), du thromboxane (Koren *et al.*, 1989, Seltzer *et al.*, 1986), de protéines comme l'albumine (Koren *et al.*, 1989). Des observations similaires sont réalisées dans le liquide de lavage nasal (Bascom *et al.*, 1990 ; Graham *et al.*, 1988). Ces symptômes d'irritation des voies respiratoires inférieures avec réaction inflammatoire sont réversibles chez le volontaire sain exposé pendant quelques heures à 0,08 ppm (0,16 mg/m<sup>3</sup>) (Bromberg et Koren, 1995).

# OZONE

**Différentes populations sensibles** ont fait l'objet d'études : les enfants, les personnes âgées, les femmes, les fumeurs, les sportifs, les bronchitiques chroniques et les asthmatiques (Momas *et al.*, 1994).

*Les enfants* présentent des effets comparables à ceux des adultes mais aucune manifestation clinique n'est rapportée (Mc Donnell *et al.*, 1985 ; Romieu *et al.*, 1992). L'étude de Mc Donnell a été réalisée chez 23 enfants blancs de type caucasien âgés de 8 à 11 ans pratiquant une activité physique normale (intermittente) et exposés de manière contrôlée à 0,12 ppm (0,24 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone pendant 2,5 h. Une diminution statistiquement significative (3 %) du VEMS est rapportée en fin d'exposition et persiste pendant 16 à 20 h. Il n'y a pas d'irritation de la gorge.

*Les personnes âgées* sont moins sensibles que les jeunes adultes, car les modifications des variables pulmonaires sont soit absentes soit inférieures, ce qui serait lié à une diminution de la réponse réflexe et à une augmentation de l'épaisseur de la couche de mucus qui tapisse les voies respiratoires (Bedi *et al.*, 1989 ; Dreschler-Parks *et al.*, 1990).

Une différence de sensibilité à l'ozone *liée au sexe* a été suspectée, mais les résultats des différentes études disponibles sont contradictoires (Horvath *et al.*, 1986 ; Lauritzen et Adams, 1985 ; Messineo et Adams, 1990).

*Les fumeurs* ne présentent pas de modification des variables spirométriques (Kerr *et al.*, 1975) ou des changements statistiquement significatifs qui restent inférieurs à ceux que l'on aurait obtenu chez les non fumeurs (Kagawa, 1984 ; Shephard *et al.*, 1983).

*Les sportifs* sont plus sensibles, car ils pratiquent des entraînements quotidiens et des exercices continus où la ventilation minute est élevée (Folinsbee *et al.*, 1984 ; Gong *et al.*, 1986a).

*Les bronchitiques chroniques* ne constituent pas une population sensible pour des concentrations inférieures à 0,25 ppm (0,50 mg/m<sup>3</sup>) (Linn *et al.*, 1982b, 1983 ; Solic *et al.*, 1982).

En revanche, chez *les asthmatiques*, une broncho-constriction est mise en évidence par réduction du VEMS, du DEM 25-75 et une augmentation de Rva (Kreit *et al.*, 1989). La constriction bronchique est la principale manifestation de la crise d'asthme. La réaction de stimulation antigénique qui, dans de nombreux cas, est la cause de la crise d'asthme est aggravée par une pré-exposition à l'ozone (0,12 ppm (0,24 mg/m<sup>3</sup>) pendant 1 h) (Molfino *et al.*, 1991). Toutefois, pour une exposition similaire, ce phénomène de synergie n'a pas été confirmé (Ball *et al.*, 1996). Par contre Jörres *et al.* (1996) ont montré que des sujets asthmatiques, exposés à 0,25 ppm (0,50 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone pendant 3 heures, ont développé des réponses exacerbées suite à l'inhalation d'un allergène de type pollinique. Des modifications dans la fonction pulmonaire et dans l'hyperréactivité bronchique non spécifique ont été aussi observées.

# OZONE

Toutes les études comportant deux expositions à 24 heures d'intervalle mettent en évidence **une augmentation de la variation des fonctions pulmonaires** plus importante le deuxième jour que le premier (Folinsbee *et al.*, 1980 ; Foxcroft et Adams, 1986 ; Horvath *et al.*, 1981 ; Linn *et al.*, 1982a). Ceci s'observe 12 heures après la première exposition, il semble exister une dose seuil en dessous de laquelle ce phénomène n'est pas observé. Ce phénomène serait dû à l'augmentation de la réponse des récepteurs à l'irritation soit par amplification de leur sensibilité soit par majoration de leur stimulation (Momas *et al.*, 1994).

Plusieurs études montrent qu'il existe **une adaptation** (Dimeo *et al.*, 1981 ; Farrell *et al.*, 1979 ; Folinsbee *et al.*, 1980 ; Foxcroft et Adams, 1986 ; Horvath *et al.*, 1981 ; Kulle *et al.*, 1982 ; Linn *et al.*, 1982a) qui se traduit par une diminution, voire une absence des effets aigus normalement observés après une exposition unique. Ainsi des expositions de 2 ou 3 heures à des concentrations d'ozone comprises entre 0,20 et 0,50 ppm (0,40 et 1 mg/m<sup>3</sup>), répétées de façon quotidienne, entraînent l'apparition d'un état d'adaptation en 3 à 5 jours (Farrell *et al.*, 1979 ; Horvath *et al.*, 1981). Cette adaptation se manifeste de la même façon qu'il s'agisse des symptômes (Folinsbee *et al.*, 1980 ; Foxcroft et Adams, 1986 ; Linn *et al.*, 1982a), de variables spirométriques (Folinsbee *et al.*, 1980 ; Foxcroft et Adams, 1986 ; Horvath *et al.*, 1981 ; Kulle *et al.*, 1982 ; Linn *et al.*, 1982a) ou de la réactivité bronchique (Dimeo *et al.*, 1981 ; Kulle *et al.*, 1982). On constate l'atténuation de la réponse, le troisième jour, puis la disparition des changements significatifs, les quatrième et cinquième jours. L'adaptation persiste plus ou moins pendant 4 à 7 jours (Horvath *et al.*, 1981 ; Kulle *et al.*, 1982 ; Linn *et al.*, 1982) et elle est totalement perdue lorsqu'une période de 2 semaines s'est écoulée entre la fin des expositions quotidiennes et la réexposition. L'adaptation serait due soit à une augmentation de la protection vis à vis de la toxicité de l'ozone, soit à une incapacité de l'organisme à mettre en place des réactions de défense durable contre l'agression.

Des modifications statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) **au niveau du système sanguin** sont observées chez des volontaires sains de sexe masculin soumis à une exposition unique de 0,50 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone pendant 2 h 45 (Buckley *et al.*, 1975). Les modifications correspondent à une fragilisation de la membrane des érythrocytes, une augmentation des activités glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) et lactate déshydrogénase (LDH) érythrocytaires et une diminution de l'activité acétylcholinestérase et du niveau de glutathion érythrocytaire. L'activité glutathion réductase érythrocytaire n'est pas modifiée de manière statistiquement significative. Au niveau sérique, l'activité glutathion réductase est diminuée de manière significative alors que les niveaux de vitamine E et de peroxydation lipidique sont significativement diminués. Tous ces changements disparaissent progressivement mais restent encore détectables deux semaines après l'exposition.

Des effets sur le **système nerveux central** sont également rapportés chez des sujets exposés expérimentalement à l'ozone. Il s'agit essentiellement de troubles du sommeil, de diminution des performances mentales, de fatigue, de léthargie et de maux de tête (Paz, 1997).

# OZONE

## Études chez l'animal

La CL<sub>50</sub> de l'ozone est de 4 à 6 ppm (8 à 10 mg/m<sup>3</sup>) chez le rat ou la souris pour des expositions de 4 heures (Lauwerys, 1999). D'autres auteurs rapportent des CL<sub>50</sub> de 21,8, 21, 51,7 et 36 ppm (42,7, 41, 101, et 71 mg/m<sup>3</sup>) respectivement chez le rat, la souris, le cobaye et le lapin (Mittler *et al.*, 1956).

Des expositions courtes (< 30 minutes) induisent **une réponse réflexe et une augmentation de la réactivité bronchique**. Pour des expositions de plus de 1 heure, de nombreux effets sont observés. Il s'agit principalement d'une tachypnée pour des expositions de 0,25 à 0,4 ppm (0,50 à 0,8 mg/m<sup>3</sup>) (Mautz et Bufalino, 1989 ; Tepper *et al.*, 1990).

Lors de l'exposition à l'ozone, **une réponse inflammatoire**, détectée par une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (BAL) ou le parenchyme pulmonaire, est accompagnée soit par une augmentation des indicateurs de transport membranaire au sein du tractus respiratoire soit au niveau des protéines totales soit par la présence d'albumine dans le BAL.

Chez le lapin mâle (New Zealand) exposé à des concentrations d'ozone de 0,1 ou 1,2 ppm (0,2 ou 2,4 mg/m<sup>3</sup>) 2 h/j pendant 1, 2, 6 ou 13 jours, une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires est rapportée 7 jours après une exposition unique et une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires et de polynucléaires neutrophiles est visualisée le jour suivant l'arrêt d'une exposition de 6 ou 13 jours (Driscoll *et al.*, 1987). Une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles est observée 24 h après une exposition unique à 1,2 ppm (2,4 mg/m<sup>3</sup>).

Une étude réalisée chez le rat mâle (Sprague Dawley) exposé à des concentrations d'ozone de 0,12 à 0,96 ppm (0,24 à 1,92 mg/m<sup>3</sup>) pendant 6, 24 ou 48 h a montré une augmentation des protéines totales dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire pour des expositions à 0,4 ppm (0,8 mg/m<sup>3</sup>) pendant 6 h et 0,12 ppm (0,24 mg/m<sup>3</sup>) pendant 1 ou 2 jours (Guth *et al.*, 1986). Une augmentation du passage de la barrière sang/air de l'albumine radio-marquée est mesurée après une exposition de 6 ou 24 h à 0,4 ppm (0,8 mg/m<sup>3</sup>) ou 48 h à 0,2 ppm (0,4 mg/m<sup>3</sup>).

Hatch *et al.*, (1986) ont exposé des souris (Swiss Albinos), des cobayes (Hartley), des rats (Sprague Dawley), des lapins (New Zealand) et des hamsters (Golden Syrian) à des concentrations d'ozone de 0,2, 0,5, 1 ou 2 ppm (0,4, 1, 2 ou 4 mg/m<sup>3</sup>) pendant 4 h. Cette étude révèle une différence de sensibilité des espèces étudiées. Une augmentation des protéines totales est mesurée dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire 18-20 h après l'exposition à 0,2 ppm (0,4 mg/m<sup>3</sup>) chez le cobaye. Cette augmentation est également rapportée chez les autres espèces pour des expositions à 1 ppm (2 mg/m<sup>3</sup>) chez la souris, le hamster et le rat et à 2 ppm (4 mg/m<sup>3</sup>) chez le lapin.

# OZONE

L'intensité de la réponse et le délai d'apparition du pic dépendent à la fois de la concentration d'ozone, de la durée d'exposition et de la méthode d'analyse. Les cellules inflammatoires qui sont activées sont alors capables de libérer des médiateurs à l'origine d'activités physiopathologiques de nature différente. Par ailleurs, on observe la libération de métabolites de l'acide arachidonique après une exposition à l'ozone *in vitro* (Driscoll et Shlesinger, 1988 ; Driscoll *et al.*, 1988 ; Leikauf *et al.*, 1988 ; Madden *et al.*, 1991) ou *in vivo* (Canning *et al.*, 1991 ; Miller *et al.*, 1987 ; Schlesinger *et al.*, 1990).

Il a été montré que les expositions à l'ozone peuvent induire **une altération de tous les mécanismes de défense du tractus respiratoire** comprenant la clairance mucociliaire et bronchio-alvéolaire, les activités fonctionnelles et biochimiques des macrophages alvéolaires, la compétence immuno-chimique et la susceptibilité aux infections respiratoires.

Chez le lapin mâle (New Zealand), exposé à des concentrations d'ozone de 0,1, 0,25 ou 0,6 ppm (0,2, 0,5 ou 1,2 mg/m<sup>3</sup>) 2 h/j pendant 14 jours, Schlesinger et Driscoll (1987) ont montré qu'un ralentissement de la clairance mucociliaire était observé après une exposition unique à 0,6 ppm (1,2 mg/m<sup>3</sup>) et que le phénomène n'était pas retrouvé après 14 jours d'exposition.

Une étude réalisée chez la brebis exposée à 0,5 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone 4 h/j, 5j/sem pendant 6 semaines a mis en évidence une augmentation des sécrétions de glycoprotéines trachéales deux jours après l'exposition (Phipps *et al.*, 1986). Cet effet n'est pas retrouvé après plusieurs semaines d'exposition.

Chez le furet, une exposition à 1 ppm (2 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone 24 h/j pendant 7 jours induit une augmentation des sécrétions glucoconjuguées au niveau trachéal (McBride *et al.*, 1991).

Chez des moutons exposés à 1 ppm (2 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone 4 h/j pendant 5 jours au cours de la première semaine suivant la naissance, un retard du développement morphologique de l'épithélium trachéal est observé ainsi qu'une diminution de la densité de l'épithélium trachéal (Mariassy *et al.*, 1989, 1990).

Chez le lapin (New Zealand) exposé à des concentrations d'ozone de 0,1, 0,6 ou 1,2 ppm (0,2, 1,2 ou 2,4 mg/m<sup>3</sup>) 2 h/j pendant 1 à 13 jours, la clairance alvéolaire est accélérée lors d'une exposition à 0,1 ou 0,6 ppm (0,2 ou 1,2 mg/m<sup>3</sup>) pendant 13 jours (Driscoll *et al.*, 1986). Après une exposition unique, la clairance est accélérée pour une exposition à 0,1 ppm (0,2 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone, alors qu'elle est ralentie pour une exposition à 1,2 ppm (2,4 mg/m<sup>3</sup>).

Des expositions aiguës à l'ozone inhibent les fonctions de phagocytose des macrophages alvéolaires vis-à-vis des bactéries, des particules inertes et des érythrocytes présentant des anticorps de surface. La concentration la plus faible testée chez le lapin est 0,1 ppm (0,2 mg/m<sup>3</sup>) pendant 2 h (Driscoll *et al.*, 1987). Si les expositions à l'ozone sont répétées pendant plusieurs jours, la fonction de phagocytose est rétablie (Driscoll *et al.*, 1987 ; Gilmour *et al.*, 1991, Canning *et al.*, 1991). Des expositions aiguës à l'ozone inhibent la capacité des macrophages alvéolaires à produire des ions superoxydes, ce phénomène est observé de manière plus marquée chez la souris que chez le rat (Ryer-Powder *et al.*, 1988 ;

# OZONE

Oosting *et al.*, 1991). Cet effet est mis en évidence lors d'une exposition à l'ozone de 3 heures à 0,4 ppm (0,8 mg/m<sup>3</sup>), par un dysfonctionnement de la phagocytose des macrophages alvéolaires et une augmentation de la susceptibilité aux infections respiratoires expérimentales (Gilmour *et al.*, 1993a, 1993b).

Des **altérations transitoires du comportement** sont rapportées, elles persistent plusieurs heures après la fin d'une exposition aiguë à l'ozone (Ichikawa *et al.*, 1988 ; Tepper *et al.*, 1985 ; Tepper et Weiss, 1986 ; Tepper et Wood, 1985).

L'ozone entraîne des **altérations du fonctionnement cardiaque** comprenant une diminution de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la température (Watkinson *et al.*, 1993 ; Arito *et al.*, 1990 ; Uchiyama et Yokoyama, 1989). Au cours de l'exposition, de fréquentes arythmies sont rapportées (US EPA, 1996). Des expositions à des concentrations d'ozone faibles (0,2 ppm (0,4 mg/m<sup>3</sup>) pendant 48 heures ou 0,1 ppm (0,2 mg/m<sup>3</sup>) pendant 24 heures peuvent entraîner des brady-arythmies (Arito *et al.*, 1990).

L'ozone peut induire des effets sur le **système sanguin**, essentiellement sur les érythrocytes circulants et les différents composants du sérum sanguin (OMS, 2000a, Veninga *et al.*, 1981). Les modifications biochimiques et morphologiques des érythrocytes sont observées chez différentes espèces animales pour des expositions à 0,4 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm) d'ozone pendant 4 heures. Des modifications des activités enzymatiques, des protéines et des peptides sont également rapportées.

A notre connaissance, une seule étude a établi un lien possible entre une exposition à l'ozone (0,75 ppm (1,5 mg/m<sup>3</sup>) pendant 48 heures) et le développement d'une **maladie auto-immune**, se traduisant par des lésions et une inflammation au niveau des parathyroïdes chez le lapin (Atwal *et al.*, 1975).

## 3.3 Toxicologie chronique

### 3.3.1 Effets systémiques

#### Études chez l'homme

Malgré le nombre limité d'études épidémiologiques, il a été montré qu'il y a des effets sur la santé lors d'expositions chroniques à l'ozone. Ces effets seraient une diminution de la fonction pulmonaire et l'induction de nouveaux cas d'asthme (Thurston et Ito, 1999).

Une étude épidémiologique réalisée sur la population générale aux États Unis indique que dans le cas d'une exposition prolongée, une concentration d'ozone de 0,05 ppm (0,1 mg/m<sup>3</sup>) constitue le seuil où un effet sur le volume d'expiration maximale par seconde (VEMS) surviendrait (Schwartz, 1989). Cependant, chez les enfants (7-11 ans) une exposition moyenne à l'ozone de l'ordre de 0,05 ppm (0,1 mg/m<sup>3</sup>) (valeur moyenne maximale pour 1 heure de 0,07 ppm (0,14 mg/m<sup>3</sup>)) associée à une exposition moyenne de sulfates d'environ 6,6 µg/m<sup>3</sup> est encore associée à une réduction statistiquement significative de la capacité vitale et du VEMS (Stern *et al.*, 1994).

# OZONE

Plusieurs études ont été réalisées chez les populations de Californie exposées à différents niveaux d'oxydants. Il apparaît que l'exposition chronique à l'ozone peut induire de nouveaux cas d'asthme. Nishino *et al.*, (1996) rapportent une relation statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) entre l'exposition à l'ozone et le développement de l'asthme chez l'homme, mais pas chez la femme, lorsque l'ozone est présent comme polluant majoritaire. Cette différence en fonction du sexe semble liée à la différence d'activité physique au cours de la période estivale, les hommes passant plus de temps à l'extérieur (18,4 h/semaine) que les femmes (10,9 h/semaine) ( $p < 0,001$ ). Ces résultats sont confortés par ceux préalablement publiés qui montraient qu'une augmentation de risque de développement de l'asthme était significativement associée à une augmentation des concentrations ambiantes d'ozone auxquelles l'homme est exposé (RR = 3,12; CI 1,61-5,85) (Greer *et al.*, 1993). D'autres études confirment ces observations. Sur une cohorte de 3 091 non-fumeurs âgés de 27 à 87 ans suivis pendant 15 ans (de 1977 à 1992), une relation a été établie, chez les hommes, entre l'asthme et une exposition de 20 ans à raison de 8 heures par jour en moyenne à l'ozone ambiant (RR = 2,09, CI 1,03-4,18) (Mc Donnell *et al.*, 1999). Cette relation n'est pas retrouvée chez les femmes.

Une étude menée par Kunzli *et al.*, (1997) sur une population de jeunes âgés de 17 à 21 ans ayant toujours vécu en Californie a montré que l'exposition chronique à l'ozone entraîne une diminution de la fonction expiratoire moyenne après exclusion des polluants potentiellement confondants. Pour une augmentation de 0,02 ppm (0,04 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone pendant 8 heures le débit expiratoire maximal à 75 % du volume pulmonaire expiré diminue de 334 mL/s ce qui correspond à 14 % de la moyenne de la population, ceci correspond à un débit moyen d'expiration entre 25 et 75 % (DEM<sub>25-75</sub>) de la capacité vitale forcée (CVF) de 420 mL/s ou 7,2 % de la moyenne. Ces effets sur la fonction pulmonaire sont indépendants des expositions aux particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM10), du dioxyde d'azote, de la température et de l'humidité.

Sur une cohorte californienne de 3 535 enfants sans antécédent d'asthme, âgés de 10 à 16 ans et suivis pendant 5 ans, le risque relatif de développer de l'asthme chez les enfants pratiquant au moins 3 sports (8 % des enfants) est de 3,3 (CI 1,9-5,8) par rapport aux enfants ne pratiquant aucun sport chez les populations exposées à des fortes concentrations d'ozone (moyenne annuelle de 0,11 à 0,14 mg/m<sup>3</sup> (0,06 à 0,07 ppm) (Mc Connell *et al.*, 2002). Ces résultats ne sont pas retrouvés chez les populations exposées à de faibles concentrations d'ozone. Dans la même étude, la prévalence de l'asthme n'est pas associée avec les concentrations d'ozone (Peters, 1999). En revanche, une augmentation de la prévalence de l'asthme liée aux expositions à l'ozone est rapportée chez 2 445 enfants âgés de 13 à 14 ans en France (Ramadour *et al.*, 2000) et chez 165 173 enfants scolarisés âgés de 11 à 16 ans à Taiwan (Wang *et al.*, 1999).

## Études chez l'animal

Des rats ont été exposés à des concentrations moyennes d'ozone de 0,19 ppm (0,38 mg/m<sup>3</sup>) pendant 1, 3, 13, 52 ou 78 semaines à raison de 5 j/sem et de 9 h/j.

# OZONE

Le reste du temps un niveau de 0,06 ppm (0,12 mg/m<sup>3</sup>) était maintenu afin de simuler une exposition environnementale (Tepper *et al.*, 1991). Le volume courant est diminué ainsi que la fréquence respiratoire. Une augmentation statistiquement significative de la résistance pulmonaire n'est observée qu'après 78 semaines d'exposition.

Les effets d'une exposition chronique chez l'animal sont caractérisés par une hyperplasie continue et une inflammation chronique de faible niveau avec présence de cellules exsudatives et synthèse de collagène dans la matrice. L'intensité de la réponse dépend de la dose d'ozone inhalée et de la durée de l'exposition. Ceci est également vrai en ce qui concerne un retour à la normale en fin d'exposition. La réponse varie en fonction de l'espèce animale et du site au sein même du tractus respiratoire (Paige et Plopper, 1999). L'exposition répétée à l'ozone (1 ppm (2 mg/m<sup>3</sup>)) pourrait favoriser le développement de différentes pathologies pulmonaires (emphysème, syndrome obstructif chronique, fibrose interstielle) (Lauwerys, 1999). La réponse biochimique et cellulaire à l'exposition à l'ozone a été comparée chez le rat et le singe pour des conditions d'exposition équivalentes, les résultats ont montré que le poumon du singe est plus sensible que celui du rat (Plopper *et al.*, 1991).

Au niveau trachéal, une diminution statistiquement significative de l'ensemble des mucines stockées est rapportée pour des expositions à l'ozone à 0,12, 0,5 ou 1 ppm (0,24, 1 ou 2 mg/m<sup>3</sup>) pendant 20 mois chez le rat (Plopper *et al.*, 1994). Au niveau de la cavité nasale, la clairance est altérée chez le rat lors d'une exposition à 0,5 ou 1 ppm (1 ou 2 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone pendant 20 mois ; ces effets ne sont pas observés pour une exposition à 0 ou 0,12 ppm (0 ou 0,24 mg/m<sup>3</sup>) (Harkema *et al.*, 1994). De plus, pour les doses les plus élevées (0,5 et 1 ppm (1 ou 2 mg/m<sup>3</sup>)) l'épithélium de transition non cilié est hyperplasique et des cellules inflammatoires sont présentes.

## Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organe cible	
		Homme	Animal	Principal	Secondaire
	Inhalation	75-80 %		Poumon	SNC Sang
	Ingestion	ND	ND	ND	ND
	Cutanée	ND	ND	ND	ND

ND : non déterminé, SNC : système nerveux central

# OZONE

## 3.3.2 Effets cancérigènes

### - Classification

L'Union Européenne : la substance n'a pas fait l'objet d'un examen.

CIRC - IARC : la substance n'a pas fait l'objet d'un examen.

US EPA (IRIS) : la substance n'a pas fait l'objet d'un examen.

### - Études principales

#### Études chez l'homme

A notre connaissance, il n'existe pas de données.

#### Études chez l'animal

Deux études de cancérogenèse, ayant donné lieu à plusieurs publications, réalisées chez la souris (souche B6C3F1) exposée 6 h/j, 5 j/sem pendant 2 ans ou toute la vie aux concentrations de 0,12, 0,5 ou 1 ppm (0,24, 1 ou 2 mg/m<sup>3</sup>), ont mis en évidence une augmentation non statistiquement significative du nombre d'adénomes ou de carcinomes pulmonaires chez les mâles (x 1,3 à 0,5 ou 1ppm (1 ou 2 mg/m<sup>3</sup>)) et une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes (x 2,7) ou des carcinomes (x 2,3) pulmonaires chez les femelles exposées à 1 ppm (2 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone. Ces effets ne sont pas retrouvés pour une exposition à 0,5 ppm (1 mg/m<sup>3</sup>) (Boorman *et al.*, 1995 ; NTP, 1994 ; Sills *et al.*, 1995).

Chez le rat, les résultats sont plus contradictoires (Lacroix et Lambré, 1998). Boorman *et al.*, (1995) et NTP (1994) ont montré que chez la souche Fischer 344/N exposée 6 h/j 5 j/sem pendant 2 ans ou toute la vie aux concentrations de 0,12, 0,5 ou 1 ppm (0,24, 1 ou 2 mg/m<sup>3</sup>), l'ozone n'avait aucun effet cancérigène ou co-cancérigène. En revanche, les travaux de Monchaux *et al.* (1994), qui ont été réalisés chez la souche Sprague-Dawley sur des lots de 50 rats exposés à l'ozone seul 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 6 mois à la concentration de 0,2 ppm (0,4 mg/m<sup>3</sup>) ou après une pré-exposition au radon à la dose de 1000 WLM (Working Level Month) réalisée un mois avant le début de l'exposition à l'ozone, ont révélé un effet cancérigène ou co-cancérigène potentiel de l'ozone pour une concentration de 0,2 ppm (0,4 mg/m<sup>3</sup>). Le nombre de rats porteurs de tumeurs pulmonaires macroscopiques est de 3/50 chez les animaux exposés à l'ozone seul et de 20/50 chez les rats pré-exposés au radon alors qu'il est de 12/1 287 chez les témoins historiques.

**Caractère génotoxique** : la substance n'a pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne.

*In vitro*, les études réalisées montrent que l'ozone a un potentiel faible ou nul d'induire des effets mutagènes ou des transformations cytogénétiques ou cellulaires (OMS, 2000a ; US EPA, 1996).

# OZONE

### 3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

**Classification par l'Union Européenne :** la substance n'a pas fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne.

#### Études chez l'homme

A notre connaissance, il n'existe pas de données.

#### Études chez l'animal

Kavlock *et al.*, (1979, 1980) ont réalisé des études sur le développement chez le rat. Des rates gestantes ont été exposées de manière intermittente 8 heures par jour, à des concentrations de 0,44 à 1,97 ppm (0,88 à 3,94 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone au début, milieu ou fin de gestation ou du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour. Aucun effet tératogène n'est observé. Une exposition continue pratiquée au milieu de la gestation induit une résorption accrue des embryons chez les mères exposées à 1,5 ppm (3 mg/m<sup>3</sup>). Aucun effet néonatal n'est observé pour des expositions inférieures à 1,5 ppm (3 mg/m<sup>3</sup>). Les jeunes nés de mères exposées en continu à 1 ppm (2 mg/m<sup>3</sup>) au milieu ou en fin de gestation présentent un ralentissement de la croissance pondérale 6 jours après la naissance. Les jeunes nés de mères exposées en continu à 1 ppm (2 mg/m<sup>3</sup>) pendant la fin de la gestation présentent un retard du développement comportemental.

### 3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

L'INERIS présente en première approche les VTR publiées par l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS. En seconde approche, les VTR publiées par d'autres organismes, notamment Santé Canada, le RIVM et l'OEHHA, peuvent être retenues pour la discussion si des valeurs existent.

Pour accéder à une information actualisée, nous conseillons au lecteur de se reporter

- soit au document "Point sur les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) - mars 2009" disponible sur le site internet de l'INERIS

[http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id\\_doc\\_object=2813](http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=2813)

- soit en se reportant directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

#### 3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'US EPA et l'OMS

##### Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Non disponible.

##### Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponible.

# OZONE

## 3.4.2 Valeurs toxicologiques de référence de Santé Canada, du RIVM et de l'OEHHA

### Valeurs toxicologiques de référence pour des effets avec seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Ozone	OEHHA	Inhalation	1,3	REL= 0,18 mg/m <sup>3</sup> (0,09 ppm) (1 h d'exposition)	1999

### Valeurs toxicologiques de référence pour des effets sans seuil

Non disponible.

### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

**L'OEHHA propose un REL de 0,18 mg/m<sup>3</sup> (0,09 ppm) pour une exposition par inhalation de 1 heure (1999).**

Cette valeur a été établie à partir de plusieurs études réalisées en atmosphère contrôlée (Gong *et al.*, 1986a, Mc Donnell *et al.*, 1983, 1985) et des rapports de synthèse élaborés par le California Air Resources Board (CARB) (1987a, 1987b). Ces rapports, rédigés par un groupe d'experts, définissent un standard pour la qualité de l'air ambiant pour l'ozone d'une valeur de 0,08 ppm pour une période moyenne de une heure d'exposition. Cette valeur est établie en tenant compte des effets aigus et chroniques sur la santé ainsi que de l'impact social des effets de l'exposition à l'ozone.

Les données issues des différentes études montrent qu'une exposition à 0,12 ppm (0,24 mg/m<sup>3</sup>) d'ozone entraîne chez le volontaire sain une diminution des fonctions respiratoires correspondant à une diminution de 10 % du VEMS.

Cette valeur prend également en compte les irritations oculaires fréquemment rencontrées pour une exposition de 1 heure à une concentration d'ozone supérieure ou égale à 0,1 ppm (0,2 mg/m<sup>3</sup>).

**Facteur d'incertitude** : un facteur 1,3 a été appliqué pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : 0,12 ppm x 1/1,3 = 0,09 ppm (0,180 mg/m<sup>3</sup>)

## 4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de

# OZONE

résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

Dans le cas de l'ozone, substance principalement préoccupante pour le milieu atmosphérique, les données écotoxicologiques sont à notre connaissance inexistantes tant pour les organismes aquatiques que terrestres.

## 5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

### 5.1 Étiquetage - Milieu de travail

**France** : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 29 avril 2004 portant la 29<sup>e</sup> adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Non concerné.

### 5.2 Nomenclature Installations classées (IC)

**France** : Décret n°53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement mise à jour par le Ministère de l'écologie et du développement durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

La liste des rubriques mentionnées est indicative et ne se veut pas exhaustive.

Rubriques : 2330 - 2430 - 2750 - 2751 - 2752

### 5.3 Valeurs utilisées en milieu de travail - France

Notes documentaires INRS ND 2098 (2004) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France" et ND 2190-191-03 "Indices biologiques d'exposition".

- **Air** : VME : 0,1 ppm ou 0,2 mg/m<sup>3</sup>  
VLE : 0,2 ppm ou 0,4 mg/m<sup>3</sup>
- **Indices biologiques d'exposition** : non concerné.

# OZONE

## 5.4 Valeurs utilisées pour la population générale

### 5.4.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Non concerné

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Non concerné

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2004)

Non concerné.

### 5.4.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Seuil de recommandation et d'information : 180 µg/m<sup>3</sup> en moyenne horaire

Seuils d'alerte pour la mise en œuvre progressive de mesures d'urgence :

- 1<sup>er</sup> seuil : 240 µg/m<sup>3</sup> en moyenne horaire dépassé pendant 3 heures consécutives,
- 2<sup>ème</sup> seuil : 300µg/m<sup>3</sup> en moyenne horaire dépassé pendant 3 heures consécutives,
- 3<sup>ème</sup> seuil : 360µg/m<sup>3</sup> en moyenne horaire dépassé.

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

Non concerné.

UE :

- Directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant (CE, 1999).

Non concerné.

- Directive 2000/69/CE du 16 novembre 2000 concernant les valeurs limites pour le benzène et le monoxyde de carbone dans l'air ambiant (CE, 2000).

# OZONE

Non concerné.

- Directive 2002/3/CE du Conseil du 12 février 2002 relative à l'ozone dans l'air ambiant.

Valeur cible (pour 2010) pour la protection de la santé humaine : 120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (valeur à ne pas dépasser plus de 25 jours par année civile moyenne calculée sur 3 ans).

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Non concerné.

**OMS** : Directives de qualité pour l'air (2000b)

Pour une exposition de 8 heures : 120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  sur la base des modifications des fonctions respiratoires observées lors d'expositions contrôlées de volontaires sains.

## 5.5 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS

### 5.5.1 Compartiment aquatique

Aucune donnée sur la toxicité de l'ozone vis-à-vis des organismes aquatiques n'étant disponible, la concentration sans effet prévisible pour l'environnement ne peut-être déterminée

D'où :

**PNEC<sub>EAU</sub> = non disponible**

### 5.5.2 Compartiment sédimentaire

Aucune donnée sur la toxicité de l'ozone vis-à-vis des organismes benthiques n'étant disponible, la concentration sans effet prévisible pour l'environnement ne peut-être déterminée

D'où :

**PNEC<sub>SED</sub> = non disponible**

### 5.5.3 Compartiment terrestre

Aucune donnée sur la toxicité de l'ozone vis-à-vis des organismes terrestres n'étant disponible, la concentration sans effet prévisible pour l'environnement ne peut-être déterminée

D'où :

**PNEC<sub>SOL</sub> = non disponible**

# OZONE

## 6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

### 6.1 Familles de substances

Polluant photochimique secondaire, oxydant.

### 6.2 Principes généraux

#### 6.2.1 Analyse en continu

Le principe de fonctionnement des analyseurs d'ozone repose sur la loi de Beer-Lambert appliquée à l'absorption par l'ozone d'un rayonnement ultra violet (UV) monochromatique de longueur d'onde égale à 254 nm :

$$I = I_0 \exp(-\alpha LC)$$

avec :

I : intensité du rayonnement à la sortie de la cellule de détection après absorption partielle par l'ozone

$I_0$  : intensité du rayonnement à la sortie de la cellule de détection en l'absence d'ozone

$\alpha$  : coefficient d'absorption par l'ozone

C : titre volumique en ozone

L : longueur de la cellule

Pour un gaz à une température T et une pression P, la température et la pression de référence étant respectivement  $T_0$  et  $P_0$ , l'expression du titre volumique en ozone est la suivante :

$$C = \left( -\frac{1}{\alpha L} \ln \frac{I}{I_0} \right) \frac{T}{T_0} \frac{P_0}{P}$$

Pour l'ozone à 254 nm :

Pour  $T_0 = 273K$

Et  $P_0 = 1013.25 \text{ mbar}$

Alors  $\alpha = 308 \text{ cm}^{-1}$  si L est exprimé en cm.

# OZONE

## 6.2.2 Analyse en différé

### Echantillonnage

- Méthode utilisant la réaction d'ozonolyse

Prélèvement dynamique sur filtre, de diamètre 37 mm, en fibre de quartz imprégné de 1,2-Bis-(4-pyridyl)éthylène (BPE) par l'intermédiaire d'une pompe de caractéristiques métrologiques maîtrisées.

Le débit est réglé entre 0,5 à 1 L/min.

L'échantillonnage repose sur la réaction d'ozonolyse d'un alcène (BPE), qui après formation d'un composé intermédiaire (ozonide) conduit à la formation d'un aldéhyde : le 4-pyridine-4-carbaldéhyde (PCA)

- Méthode utilisant l'oxydation des ions nitrite

Prélèvement dynamique sur deux filtres en fibre de verre imprégnés d'une solution contenant des ions nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ) par l'intermédiaire d'une pompe de caractéristiques métrologiques maîtrisées.

Le débit est réglé entre 0,25 et 0,5 L/min et le volume d'air prélevé recommandé est égal à 90 L.

Au cours du prélèvement l'ozone oxyde les ions nitrite présents sur le filtre et les transforme en ions nitrate.

### Extraction

- Méthode utilisant la réaction d'ozonolyse (METROPOL 060)

La désorption chimique est réalisée grâce à 5 mL d'une solution d'hydrazine : la 4 nitrophénylhydrazine (NPH), dans l'acétonitrile en milieu acide.

Au cours du prélèvement, un alcène (BPE) est ozonolysé après formation d'un composé intermédiaire, appelé ozonide, pour conduire à la production d'un aldéhyde (PCA). Par réaction avec une hydrazine (NPH), l'aldéhyde (PCA) forme une hydrazone.

- Méthode utilisant l'oxydation des ions nitrite (OSHA ID-214)

Extraction des ions nitrate présents sur le filtre par l'eau déionisée.

### Dosage

- Méthode utilisant la réaction d'ozonolyse

L'hydrazone précédemment formée est analysable par chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec détection UV à 410 nm

- Méthode utilisant l'oxydation des ions nitrite

# OZONE

Les ions nitrates sont analysés par chromatographie ionique avec détection UV-VIS à 200 nm. Une détection par conductimétrie peut aussi être utilisée.

## 6.3 Principales méthodes

### 6.3.1 Présentation des méthodes

**A/ NF ISO 13964 (X43-024) (1999) Qualité de l'air - Dosage de l'ozone dans l'air ambiant - Méthode photométrique dans l'ultraviolet.**

**Projet de norme européenne N 235 (2002) Ambient air quality - Measurement method for the determination of ozone in ambient air by means of ultraviolet photometric method.**

#### Domaine d'application

La norme française ISO 13964 et le projet de norme européenne N235 décrivent une méthode de mesure par photométrie dans l'ultra violet (UV), de la teneur en ozone de l'air ambiant. Cette méthode est applicable au dosage des concentrations en ozone dans la plage comprise entre  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (fraction volumique de  $1.10^{-9}$  ou 1 ppb) et  $2 \text{mg}/\text{m}^3$  (fraction volumique de  $1.10^{-6}$  ou 1 ppm).

#### Interférences

Les analyseurs d'ozone ne présentent aucune interférence vis à vis des polluants et constituants de l'air atmosphérique. En effet tout gaz, autre que l'ozone, présent dans l'air à analyser est à la fois présent dans la phase zéro et dans la phase mesure. Son influence est donc négligeable. A noter, cependant une interférence du mercure, des particules fines et de COV spécifiques mais toujours en forte concentration.

### **B/ METROPOL Méthode 060- Ozone**

#### Domaine d'application

Cette méthode permet de doser l'ozone dans l'air. Elle repose sur la réaction d'ozonolyse d'un alcène (BPE) qui après formation d'un composé intermédiaire, appelé ozonide, conduit à la production d'un aldéhyde (PCA). Par réaction avec une hydrazine (NPH), l'aldéhyde (PCA) forme une hydrazone analysable par HPLC.

Le seuil de détection n'est pas précisé.

#### Interférences

La méthode ne mentionne pas d'interférent.

### **C/ OSHA Méthod ID-214 - Ozone in workplace atmospheres (impregnated glass fiber filter)**

#### Domaine d'application

Cette méthode permet de doser l'ozone dans l'air. Elle repose sur la réaction d'oxydation par l'ozone des ions nitrite en ions nitrate analysables par chromatographie ionique.

# OZONE

Le seuil de détection de cette méthode est de 1,25 µg de NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (0,37 µg/mL) correspondant à 0,008 ppm d'ozone.

## Interférences

Les particules contenant des nitrates ainsi que le dioxyde de soufre sont des interférents de la phase de prélèvement.

Toute substance absorbant à 200 nm et possédant le même temps de rétention que l'ion nitrate interfèrera l'analyse.

## 6.3.2 Tableau de synthèse

Non concerné

# OZONE

## 7. BIBLIOGRAPHIE

Aris R.M., Christian D., Shephard R. and Balmes J.R. (1991) - The effects of sequential exposure to acidic fog and ozone on pulmonary function in exercising subjects. *Am Rev Respir Dis*, **143**, 85-91.

Arito H., Uchiyama I., Arakawa H. and Yokoama E. (1990) - Ozone-induced bradycardia and arrhythmia and their relation to sleep-wakefulness in rats. *Toxicol Lett*, **52**, 169-178.

Atwal O.S., Samagh B.S. and Bhatnagar M.K. (1975) - A possible autoimmune parathyroiditis following ozone inhalation . II. A histopathologic, ultrastructural and immunofluorescent study. *Am J Pathol*, **79**, 53-68.

Ball B.A., Folinsbee L.J., Peden D.B. and Kehrl H.R. (1996) - Allergen bronchoprovocation of patients with mild allergic asthma after ozone exposure. *J Allergy Clin Immunol*, **98**, 563-572.

Bascom R., Naclerio R.M. and Fitzgerald T.K. (1990) - Effects of ozone inhalation on the response to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *Am Rev Respir Dis*, **142**, 594-601.

Bates D.V. (1989) - Review : Ozone, myth and reality. *Environ Res*, **50**, 230.

Bedi J.F., Horvath S.M. and Dreschler-Parks D.M. (1989) - Adaptation by older individuals repeatedly exposed to 0,45 parts per million ozone for two hours. *J Air Pollut Control Assoc*, **39**, 194-199.

Boorman G.A., Sills R.C., Grumbein S., Hailey R. and Miller R.A. (1995) - Long-term toxicity studies of ozone in F344/N rats and B6C3F1mice. *Toxicol Lett*, **82-83**, 301-306.

Bromberg P. and Koren H. (1995) - Ozone-induces human respiratory dysfunction and disease. *Toxicol Lett*, **82/83**, 307.

Brookes K.A., Adams W.C. and Schlelegle E.S. (1989) - 0,35 ppm ozone exposure induces hyperresponsiveness on 24 hours reexposure to 0,20 ppm ozone. *J Appl Physiol*, **66**, (6), 2756-2762.

Buckley R.D., Hackney J.D., Clark K. and Posin C. (1975) - Ozone and human blood. *Arch Environ Health*, **30**, 40-43.

California Air Resources Board (CARB) (1987a) - Ambient Air Quality Standard for ozone : Health and welfare effects, Staff report. Air Resources Board.

California Air Resources Board (CARB) (1987b) - Effects of ozone on health, Technical support document. Air Resources Bord.

# OZONE

Canning B.J., Hmieleski R.R., Spannhake E.W. and Jakab G.J. (1991) - Ozone reduces murine alveolar and peritoneal macrophage phagocytosis: the role of prostanoids. *Am J Physiol*, **261**, L277-L282.

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté européenne.

CE (1999) - Directive 99/30/CE du Conseil du 22 avril 1999. Communauté européenne.

CE (2000) - Directive 00/69/CE du Conseil du 16 novembre 2000. Communauté européenne.

CE (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Communauté européenne.

Delvin R.B., Mc Donnel W.F., Mann R., Becker S., House D.E., Schreinemachers D. and Koren H.S. (1991) - Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6,6 hours cause cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Resp Cell Mol Biol*, **4**, 72-81.

Dimeo M.J., Glenn M.G., Holtzman M.J., Sheller J.R., Nadel J.A. and Boushey H.A. (1981) - Threshold concentration of ozone causing an increase in bronchial reactivity in humans and adaptation with repeated exposures. *Am Rev Respir Dis*, **124**, 245-248.

Dreschler-Parks D.M., Horvath S.M. and Bedi J.F. (1990) - The "effective dose" concept in older adults exposed to ozone. *Exp Gerontology*, **25**, 107-115.

Driscoll K.E., Leikauf G.D. and Schlesinger R.B. (1988) - Effects of *in vitro* and *in vivo* ozone exposure on eicosanoid production by rabbit lveolar macrophages. *Inhal Toxicol*, **1**, 109-122.

Driscoll K.E. and Schlesinger R.B. (1988) - Alveolar macrophage-stimulated neutrophil and monocyte migration: effects of *in vitro* ozone exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, **93**, 312-318.

Driscoll K.E., Vollmuth T.A. and Schlesinger R.B. (1986) - Early alveolar clearance of particles in rabbits undergoing acute and subchronic exposure to ozone. *Fundam Appl Toxicol*, **7**, 264-271.

Driscoll K.E., Vollmuth T.A. and Schlesinger R.B. (1987) - Acute and subchronic ozone inhalation in the rabbit: response of alveolar macrophage. *J Toxicol Environ Health*, **21**, 27-43.

EPA U. (1996) - Air quality criteria for ozone and related photochemical oxidants. US Environmental Protection Agency. EPA/600/AP-93/004aF-cF.3v.

Fahy J., Wong H., Liu J. and Boushey H. (1995) - Analysis of induced sputum after air and ozone exposures in healthy subjects. *Environ Res*, **70**, 77.

Farrell B., Kerr H., Kulle T., Sauder L. and Young J. (1979) - Adaptation in human subjects to the effects of inhaled ozone after repeated exposure. *Am Rev Respir Dis*, **119**, 725-730.

Folinsbee L.J., Bedi J.F. and Horvath S.M. (1980) - Respiratory responses in humans repeatedly exposed to low concentrations of ozone. *Am Rev Respir Dis*, **121**, 431-439.

# OZONE

**Folinsbee L.J., Bedi J.F. and Horvath S.M. (1984)** - Pulmonary function changes after 1 hour continuous heavy exercise in 0.21 ppm ozone. *J Appl Physiol*, **57**, (4), 984-988.

**Folinsbee L.J. and Horvath S.M. (1986)** - Persistence of the acute effects of ozone exposure. *Aviation, Space Environ Med*, **57**, (1), 1136-1143.

**Folinsbee L.J., Mc Donnel W.F. and Horstman D.H. (1988)** - Pulmonary function and symptom responses after 6.6 hours exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise. *J Air Pollut Control Assoc*, **38**, 28-35.

**Foxcroft W.F. and Adams W.C. (1986)** - Effects of ozone exposure on four consecutive days on work performance and VO<sub>2</sub>max. *J Appl Physiol*, **61**, (3), 960-966.

**Gilmour M.I., Hmieleski R.R., Stafford E.A. and Jakab G.J. (1991)** - Suppression and recovery of the alveolar macrophage phagocytic system during continuous exposure to 0.5 ppm ozone. *Exp Lung Res*, **17**, 547-558.

**Gilmour M.I., Park P., Doerfler D. and Selgrade M.K. (1993b)** - Factors that influence the suppression of pulmonary antibacterial defenses in mice exposed to ozone. *Exp Lung Res*, **19**, 299-314.

**Gilmour M.I., Park P. and Selgrade M.K. (1993a)** - Ozone-enhanced pulmonary infection with *Streptococcus zooepidemicus* in mice. *Am Rev Respir Dis*, **147**, 753-760.

**Golden J.A., Nadel J.A. and Boushey H.A. (1978)** - Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis*, **118**, 287-293.

**Gong H., Bedi J.F. and Horvath S.M. (1986b)** - Inhaled albuterol does not protect against ozone toxicity in nonasthmatic athletes. *Arch Environ Health*, **43**, (1), 46-52.

**Gong H., Bedi J.F. and Horvath S.M. (1988)** - Inhaled albuterol does not protect against ozone toxicity in nonasthmatic athletes. *Arch Environ Health*, **43**, (1), 228-232.

**Gong H., Bradley P.W., Simmons M.S. and Tashkin D.P. (1986a)** - Impaired exercise performance and pulmonary function in elite cyclists during low-level ozone exposure in a hot environment. *Am Rev Respir Dis*, **134**, 726-733.

**Graham D., Henderson F. and House D. (1988)** - Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone. *Arch Environ Health*, **43**, (3), 228-232.

**Greer J.R., Abbey D.E. and Burchette R.J. (1993)** - Asthma related to occupational and ambient air pollutants in nonsmokers. *J Occup Med*, **35**, (9), 909-915.

**Guide de la chimie (2002)** - Ozone. Paris, CHIMEDIT.

**Guth D.J., Warren D.L. and Last J.A. (1986)** - Comparative sensitivity of measurements of lung damage made by bronchoalveolar lavage after short-term exposure of rats to ozone. *Toxicology*, **40**, 131-143.

# OZONE

**Harkema J.R., Morgan K.T. and Gross E.A. (1994)** - Part VII. Effects on the nasal mucociliary apparatus. Consequences of prolonged inhalation of ozone on F344/N rats: Collaborative studies. Montepelier, VT, Health Effects Institute.

**Hatch G.E., Slade R., Stead A.G. and Graham J.A. (1986)** - Species comparison of acute inhalation toxicity of ozone and phosgene. *J Toxicol Environ Health*, **19**, 43-53.

**Hatch G.E., Wiester M.J., Overton J.H., Jr. and Aissa M. (1989)** - Respiratory tract dosimetry of [18]O-labeled ozone in rats: implications for a rat-human extrapolation of ozone dose. Atmospheric ozone research and its policy implications: proceedings of the 3rd US-Dutch international symposium, May 1988, Nijmegen, Netherlands, Amsterdam, Elsevier.

**Hazucha M.J., Bates D.V. and Bromberg P.A. (1989)** - Mechanism of action of ozone on human lung. *J Appl Physiol*, **67**, (4), 1535-1541.

**Henschler A., Stier H., Beck H. and Neumann W. (1960)** - Olfactory threshold of some important gases and manifestations in man by low concentration. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg*, **17**, 574.

**Horstman D.H., Folinsbee L., Ives P.J., Abdulsalaam S. and McDonnell W.F. (1990)** - Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10 and 0.12 ppm. *Am Rev Respir Dis*, **142**, 1158-1163.

**Horvath S., Bedi J. and Drechsler-Parks D. (1986)** - Effects of peroxyacetyl nitrate alone and in combination with ozone healthy young women. *J Air Pollut Control Assoc*, **36**, 265.

**Horvath S.M., Gliner J.A. and Folinsbee L.J. (1981)** - Adaptation to ozone : duration to effects. *Am Rev Respir Dis*, **123**, 496-499.

**HSDB (1994)** - Ozone, Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/?.temp/~JTlcSc:1>

**HSDB (2002)** - Ozone, Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/?.temp/~JTlcSc:1>

**Ichikawa I., Higuchi Y., Ujiie A. and Yokoyama E. (1988)** - Suppression of Sidman-type conditioned avoidance response in rats by ozone. *Taiki Osen Gakkaishi*, **23**, 165-170.

**INRS (1997)** - Fiche toxicologique n° 43 - Ozone, Institut National de Recherche et de Sécurité. [http://www.inrs.fr/index\\_fla.html](http://www.inrs.fr/index_fla.html)

**INRS (2005)** - Note documentaire n°2098 - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, Institut National de Recherche et de Sécurité. <http://www.inrs.fr>

**Jörres R., Nowak D. and Magnussen H. (1996)** - The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*, **153**, 56-64.

**Kagawa J. (1984)** - Exposure-effect relationship of selected pulmonary function measurements in subjects exposed to ozone. *Int Arch Occup Env Health*, **53**, 345-358.

# OZONE

Kavlock R., Daston G. and Grabowski C.T. (1979) - Studies on the developmental toxicity of ozone. I. Prenatal effects. *Toxicol Appl Pharmacol*, **48**, 19-28.

Kavlock R., Meyer E. and Grabowski C.T. (1980) - Studies on the developmental toxicity of ozone: postnatal effects. *Toxicol Lett*, **5**, 3-9.

Kerr H.D., Kulle T.J., McIlhany M.L. and Swidersky P. (1975) - Effects of ozone on pulmonary function in normal subjects. An environmental chamber study. *Am Rev Respir Dis*, **111**, 763-774.

Koren S., Delvin R.B., Graham D.E., Mann R., McGee M.P., Horstman H., Becker S., House D.E., McDonnell W.F. and Bromberg P.A. (1989) - Ozone-induced inflammation in the lower airways in human subjects. *Am Rev Respir Dis*, **139**, 407-415.

Kreit J.W., Gross K.B., Moore T.B., Lorenzen T.J., D'Arcy J. and Eschenbacher W.L. (1989) - Ozone-induced changes in pulmonary function and bronchial responsiveness in asthmatics. *J Appl Physiol*, **66**, (1), 217-222.

Kulle T., Sauder L., Hebel J. and Chatham M. (1985) - Ozone response relationships in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*, **132**, 36.

Kulle T., Sauder L., Kerr H., Farrell B., Bermel M. and Smith D. (1982) - Duration of pulmonary function adaptation to ozone in humans. *Am Ind Hyg Assoc J*, **43**, (11), 832-837.

Kunzli N., Kaiser R., Medina S., Studnicka M., Chanel O., Fillinger P., Henry M., Horak F.J., Puybonnieux-Texier V., Quenl P., Schneider J., Seethaler R., Vergnaud J.C. and Sommer H. (2000) - Public health impact of outdoor and traffic related air pollution: a European assessment. *Lancet*, **356**, 795-801.

Kunzli N., Lurmann F., Segal M., Ngo L., Balmes J. and Tager I.B. (1997) - Association between lifetime ambient ozone exposure and pulmonary function in college freshmen - results of a pilot study. *Environ Res*, **72**, (1), 8-23.

Lacroix G. and Lambré C. (1998) - Ozone et système immunitaire. *Revue des maladies respiratoires*, **15**, 699-711.

Lauritzen S. and Adams W. (1985) - Ozone inhalation effects consequent to continuous exercise in females: comparison to males. *J Appl Physiol*, **59**, (5), 1601-1606.

Lauwerys R.R. (1999) - Ozone. Paris, 4nd. MASSON.

Leikauf G.D. (1993) - Ozonolysis products of membrane fatty acids activate eicosanoid metabolism in human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Molec Biol*, **9**, 594-602.

Leikauf G.D., Driscoll K.E. and Wey H.E. (1988) - Ozone-induced augmentation of eicosanoid metabolism in epithelial cells from bovine trachea. *Am Rev Respir Dis*, **137**, 435-442.

Linn W.S., Avol E.L., Shamo D.A., Peng R.C., Valencia L.M., Little D.E. and Hackney J.D. (1988) - Repeated laboratory ozone: exposures of volunteers Los Angeles residents : an apparent seasonal variation in response. *Toxicol Ind Health*, **4**, (4), 505-520.

# OZONE

Linn W.S., Fischer D.A., Medway D.A., Anzar U.T., Spier C.E., Balencia L.M., Venet T.G. and Hackney J.D. (1982b) - Short term respiratory effects of 0.12 ppm ozone exposure in volunteers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, **125**, 658-663.

Linn W.S., Medway D.A., Anzar U.T., Valencia L.M., Spier C.E., Tsao F.S.-D., Fischer D.A. and Hackney J.D. (1982a) - Persistence of adaptation to ozone in volunteers exposed repeatedly for six weeks. *Am Rev Respir Dis*, **125**, 491-495.

Linn W.S., Shamoo D.A., Venet T.G., Spier C.E., Valencia L.M., Anzar U.T. and Hackney J.D. (1983) - Response to ozone in volunteers with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Environ Health*, **38**, (5), 278-284.

Madden M.C., Eling T.E., Dailey L.A. and Friedman M. (1991) - The effect of ozone exposure on rat alveolar macrophage arachidonic acid metabolism. *Exp Lung Res*, **17**, 47-63.

Mariassy A.T., Abraham W.M., Phipps R.J., Sielczak M.W. and Wanner A. (1990) - Effect of ozone on the postnatal development of lamb mucociliary apparatus. *J Appl Physiol*, **68**, 2504-2510.

Mariassy A.T., Sielczak M.W., McCray M.N., Abraham W.M. and Wanner A. (1989) - Effects of ozone on lamb tracheal mucosa: quantitative glycoconjugate histochemistry. *Am J Pathol*, **135**, 871-879.

Mautz W.J. and Bufalino C. (1989) - Breathing pattern and metabolic rate responses of rats exposed to ozone. *Respir Physiol*, **76**, 69-77.

Mc Donnel W.F., Abbey D.E., Nishino N. and Lebowitz M.D. (1999) - Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG study. *Environ Research*, **80**, 110-121.

Mc Donnel W.F., Chapman R.S., Leigh M.W., Strobe G.L. and Collier A.M. (1985) - Respiratory responses of vigorously exercising children to 0.12 ppm ozone exposure. *Am Rev Respir Dis*, **132**, (4), 875-879.

Mc Donnel W.F., Horstman D.H., Hazucha M.J., Seal E., Haak E.D., Salaam S.A. and al e. (1983) - Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: dose-response characteristics. *J Appl Physiol*, **54**, (5), 1345-1352.

Mc Donnel W.F., Kehrl H.R., Abdul-Salaam S., Ives P.J., Folinsbee L.J., Delvin R.B., O'Neil J.J. and Horstman D.H. (1991) - Respiratory response of humans exposed to low levels of ozone for 6.6 hours. *Arch Environ Health*, **46**, (3), 145-150.

McBride R.K., Oberdoerster G. and Marin M.G. (1991) - Effects of ozone on the cholinergic secretory responsiveness of ferret tracheal glands. *Environ Res*, **55**, 79-90.

McConnell R., Berhane K., Gilliland F., London S.J., Islam T., Gauderman W.J., Avol E., Margolis H.G. and Peters J.M. (2002) - Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet*, **359**, 386-391.

# OZONE

Messineo T.D. and Adams W.C. (1990) - Ozone inhalation effects in females varying widely in lung size: comparison with males. *J Appl Physiol*, **69**, (1), 96-103.

Miller P.D., Ainsworth D., Lam H.F. and Amdur M.O. (1987) - Effect of ozone exposure on lung functions and plasma prostaglandin and thromboxane concentrations in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, **88**, 132-140.

Mittler S., Hedrick D., King M. and Gaynor A. (1956) - Toxicity of ozone. I. Acute toxicity. *Ind Med Surg*, **25**, 301-306.

Molfino N.A., Wright S.C., Katz I., Tarlo S., Silverman F., Mc Clean P.A., Szalai J.P., Raizenne M., Slutsky A.S. and Zamel N. (1991) - Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet*, **338**, 199-203.

Momas I., Cimpelli S. and Festy B. (1994) - Effets de l'inhalation d'ozone sur la santé : bilan des expositions humaines contrôlées réalisées entre 1980 et 1993. *Pollut Atmos*, avril-juin, 66-74.

Monchaux G., Morlier J.P., Morin M., Fritsch P., Trédaniel J. and Masse R. (1994) - Etude des effets cancérogènes et cocancérogènes de l'ozone chez le rat : résultats préliminaires. *Pollut Atmos*, avril-juin, 84-88.

Moriguchi M., Manning L.R. and Manning J.M. (1992) - Nitric oxide can modify amino acid residues in proteins. *Biochem Biophys Res Commun.*, **2**, 598 - 604.

Moriske, Ebert, Konieczny, Menk and Schöndube (1998) - Concentrations and decay rates of ozone in indoor air in dependence on building and surface materials. *Toxicol Lett*, **96**, (97), 319-323.

Mustapha M.G. (1990) - The chemical bases of ozone toxicity. *Free Rad Biol Med*, **9**, 245-265.

Nishino N., Abbey D.E. and McDonnell W.F. (1996) - Long term ambient concentrations of ozone and development of asthma: the AHSMOG study. *Epidemiology*, **7**, S31.

NTP (1994) - National Toxicology Program technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of ozone (CAS n°10028-15-6) and ozone /NNK (CAS N)10028-15-6/64091-91-4) in F344N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). research triangle Park, NC: US department of health and human services, National Institutes of Health. 95-3371.

OEHHA (1999) - Ozone - REL, Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.ca.gov/>

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. Geneva, 3rd.

OMS (2004a) - Air Quality Guidelines for Europe, World Health Organization. [www.euro.int/air/Activities/20020620\\_1](http://www.euro.int/air/Activities/20020620_1)

OMS (2004b) - Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen, 2nd.

# OZONE

**Oosting R.S., Van Golde L.M.G., Verhoef J. and Van Bree L. (1991)** - Species differences in impairment and recovery of alveolar macrophage functions following single and repeated ozone exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, **110**, 170-178.

**Paige R.C. and Plopper C.G. (1999)** - Acute and chronic effects of ozone in animal models. London, Academic Press.

**Pasqualini S., Antonielli M., Ederli L., Piccioni C. and Loreto F. (2002)** - Ozone uptake and its effect on photosynthetic parameters of two tobacco cultivars with contrasting ozone sensitivity. *Plant Physiol Biochem*, **40**, 599-603.

**Paz C. (1997)** - Some consequences of ozone exposure on health. *Arch Med res*, **28**, 163-170.

**Peters J.M. (1999)** - A study of 12 Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am. J. Respir Dis Crit Care Med*, **159**, 760-767.

**Phipps R.J., Denas S.M., Sielczak M.W. and Wanner A. (1986)** - Effects of 0,5ppm ozone on glycoprotein secretion, ion and water fluxes in sheep trachea. *J Appl Physiol*, **60**, 918-927.

**Plopper C.G., Chu F.P., Haselton C.J., Peake J., Wu J. and Pinkerton K.E. (1994)** - Dose-dependent tolerance to ozone. I. Tracheobronchial epithelial reorganization in rats after 20 months exposure. *Am J Pathol*, **144**, (2), 404-420.

**Plopper C.G., Harkema J.R., Last J.A., Pinkerton K.E., Tyler W.S., St Georges J.A., Wong V.J., Nishio S.J., Weir A.S., Dungworth D.L., Barry B.E. and Hyde D.M. (1991)** - The respiratory system of nonhuman primates responds more to ambient concentrations of ozone than does that of rats. Pittsburg, PA, Air Waste Management Association.

**Ramadour M., Burel C., Lanteaume A., Vervloet D., Charpin D., Brisse F., Dutau H. and Charpin D. (2000)** - Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants. *Allergy*, **55**, 1163-1169.

**Romieu I., Cortes L., M., Ruiz Velasco S., Sanchez S., Meneses F. and Hernandez M. (1992)** - Air pollution and school absenteeism among children in Mexico city. *Am J Epidemiol*, **136**, 1524-1531.

**Ryer-Powder J.E., Amoruso M.A., Czerniecki B., Witz G. and Goldstein B.D. (1988)** - Inhalation of ozone produces a decrease in superoxide anion radical production in mouse alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis*, **138**, 1129-1133.

**Schelegle E.S., Siefkin A.D. and Mc Donald R.T. (1991)** - Time course of ozone-induced neutrophilia in normal humans. *Am Rev Respir Dis*, **143**, (1353-11358),

**Schlesinger R.B. and Driscoll K.E. (1987)** - Mucociliary clearance from the lungs of rabbits following single and intermittent exposures to ozone. *J Toxicol Environ Health*, **20**, 125-134.

# OZONE

Schlesinger R.B., Driscoll K.E., Gunnison A.F. and Zelikoff J.T. (1990) - Pulmonary arachidonic acid metabolism following acute exposures to ozone and nitrogen dioxide. *J Toxicol Environ Health*, **31**, 275-290.

Schwartz J. (1989) - Lung function and chronic exposure to air pollution: a cross-sectional analysis of NHANES II. *Environ Res*, **50**, 309.

Seltzer J., Bigby B.G., Stulbarg M., Holtzman M.J., Nadel J.A., Ueki I.F., Leikauf G.D., Goetzl E.J. and Boushey H.A. (1986) - Ozone-induced change in bronchial reactivity to metacholine and airway inflammation in humans. *J Appl Physiol*, **60**, (4), 1321-1326.

Shepard R.J., Urch B., Silverman F. and Corey P.N. (1983) - Interaction of ozone and cigarette smoke exposure. *Environ Res*, **31**, 125-137.

Sills R.C., Hong H.L., Greenwell A., Herbert R.A., Boorman G.A. and Devereux T.R. (1995) - Increased frequency of K-ras mutations in lung neoplasms from female B6C3F1 mice exposed to ozone for 24 or 30 months. *Carcinogenesis*, **16**, (7), 1623-1628.

Solic J.J., Hazucha M.J. and Bromberg P.A. (1982) - The acute effects of 0.12 ppm ozone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, **125**, 664-669.

Spektor D.M., Lippmann M., Thurston G.D., Liroy P.J., Stecko J., O'Connor G., Garshick E., Speizer F.E. and Hayes C. (1988) - Effects of ambient ozone on respiratory function in healthy adults exercising outdoors. *Am Rev Respir Dis*, **138**, 821.

Stern B.R., Raizenne M.E., Burnett R.T., Jones I., Kearney J. and Franklin C.A. (1994) - Air pollution and child-hood respiratory heart : exposure to sulfate and ozone in 10 Canadian rural communities. *Environ Res*, **66**, 125.

Tepper J.S. and Weiss B. (1986) - Determinants of behavioral response with ozone exposure. *J Appl Physiol*, **60**, 868-875.

Tepper J.S., Weiss B. and Wood R.W. (1985) - Alterations in behavior produced by inhaled ozone or ammonia. *Fundam Appl Toxicol*, **5**, 1110-1118.

Tepper J.S., Wiester M.J., Weber M.F., Fitzgerald S. and Costa D.L. (1991) - Chronic exposure to a stimulated urban profile of ozone alters ventilatory responses to carbon dioxide challenge in rats. *Fundam Appl Toxicol*, **17**, 52-60.

Tepper J.S., Wiester M.J., Weber M.F. and Ménache M.G. (1990) - Measurements of cardiopulmonary response in awake rats during acute exposure to near-ambient concentrations of ozone. *Fundam Appl Toxicol*, **10**, 7-15.

Tepper J.S. and Wood R.W. (1985) - Behavioral evaluation of the irritating properties of ozone. *Toxicol Appl Pharmacol*, **78**, 404-411.

Thurston G.D. and Ito K. (1999) - Epidemiological studies of ozone exposure effects. London, Academic Press, <http://www.hbuk.co.uk/ap/>.

# OZONE

**Uchiyama I. and Yokoyama E. (1989)** - Effects of short- and long-term exposure to ozone on heart rate and blood pressure of emphysematous rats. *Environ Res*, **48**, 76-86.

**Ullmann (1991)** - Nucleic acids to Parasympatholytics and Parasympathomimetics: Ozone. 5th. VCH.

**Veninga T.S., Wagenaar J. and Lemstra W. (1981)** - Distinct enzymatic responses in mice exposed to a range of low doses of ozone. *Environ Health Perspect*, **39**, 153-157.

**Wang T.N., Ko Y.C., Chao Y.Y., Huang C.C. and Lin R.S. (1999)** - Association between indoor and outdoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan. *Environ Res*, **81**, 239-247.

**Watkinson W.P., Aileru A.A., Dowd S.M., Doerfler D.L., Tepper J.S. and Costa D.L. (1993)** - Acute effects of ozone on heart rate and body temperature in the unanesthetized, unrestrained rat maintained at different ambient temperatures. *Inhalation Toxicol*, **5**, 129-147.

**Westerhoff (1999)** - Relationships between the structure of natural organic matter and its reactivity towards molecular ozone and hydroxyl radicals. *Water Res*, **33**, (10), 2265-2276.

**Wiester M., Stevens M., Menache M., McKee J. and Gerrity T. (1996)** - Ozone uptake in healthy adult males during quiet breathing. *Fund Appl Toxicol*, **29**, 102.

# OZONE

## 8. ADDENDUM

### ADDENDUM 1 (2011 / VTR)

#### 1. Introduction

Le présent addendum modifie la partie de la fiche de données toxicologiques et environnementales du paragraphe 3.4.

#### 2. Nouvelle version du paragraphe 3.4.

#### 3.4. Valeurs toxicologiques de référence

Une valeur toxicologique de référence (VTR) est établie à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

##### 3.4.1. Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA

###### 3.4.1.1 Effets à seuil

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Ozone (10028-15-6)	OEHHA	Inhalation aiguë (1 h)	1,3	REL= 0,18 mg.m <sup>-3</sup> (0,09 ppm) (1 h d'exposition)	2008

###### Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'OEHHA propose un REL de 0,18 mg.m<sup>-3</sup> (0,09 ppm) pour une exposition aiguë à l'ozone par inhalation de 1 heure (2008).

Cette valeur a été établie à partir de plusieurs études réalisées en atmosphère contrôlée (Gong *et al.*, 1986a, Mc Donnell *et al.*, 1983, 1985) et des rapports de synthèse élaborés par le California Air Resources Board (CARB) (1987a, 1987b). Ces rapports, rédigés par un groupe d'experts, définissent un standard pour la qualité de l'air ambiant pour l'ozone d'une valeur de 0,08 ppm pour une période moyenne d'une heure d'exposition. Cette valeur est établie en tenant compte des effets

# OZONE

aigus et chroniques sur la santé ainsi que de l'impact social des effets de l'exposition à l'ozone.

Les données issues des différentes études montrent qu'une exposition à 0,12 ppm (0,24 mg.m<sup>-3</sup>) d'ozone entraîne chez le volontaire sain une diminution des fonctions respiratoires correspondant à une diminution de 10 % du VEMS.

Cette valeur prend également en compte les irritations oculaires fréquemment rencontrées pour une exposition de 1 heure à une concentration d'ozone supérieure ou égale à 0,1 ppm (0,2 mg.m<sup>-3</sup>).

**Facteur d'incertitude** : un facteur 1,3 a été appliqué pour la variabilité au sein de la population.

Calcul : 0,12 ppm x 1/1,3 = 0,09 ppm (0,180 mg.m<sup>-3</sup>)

### 3.4.1.2 Effets sans seuil

Non concerné

### 3.4.2. Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Effets	Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
A seuil	Ozone (10028-15-6)	OEHHA	Inhalation aiguë (1 h)	1,3	REL= 0,18 mg.m <sup>-3</sup> (0,09 ppm) (1 h d'exposition)	2008

#### Justification scientifique du choix des Valeurs Toxicologiques de Référence

L'INERIS propose de retenir la valeur de 0,18 mg.m<sup>-3</sup> pour une exposition aiguë de 1 heure à l'ozone par inhalation.

Cette valeur est basée sur la valeur de l'OEHHA qui est la seule VTR disponible. Cette valeur est établie pour une durée d'exposition de 1 heure, qui correspond à une valeur accidentelle mais en l'absence d'autres données elle est retenue par défaut.

## BIBLIOGRAPHIE

OEHHA (2008) - Technical Support Document for the derivation of noncancer reference exposure levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment.