

Relation entre la pollution atmosphérique et certaines malformations congénitales, dans sept comtés au Texas, 1997-2000

Estimated Relation between Ambient Air Quality and Selected Birth, Seven County Study, 1997-2000

Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, Langlois PH, Savitz DA, Loomis D, Herring AH, Fixler DE.

Am J Epidemiol 2005;162:238-252

Analyse commentée par

Babak Khoshnood¹ et Olivier Blanchard²

¹ Inserm, UMR S149, IFR 69, Villejuif.

² Ineris, Verneuil-en-Halatte

■ Contexte

Des études antérieures avaient montré l'existence d'effets néfastes de l'exposition à la pollution atmosphérique sur la santé. Ces effets concernent la mortalité et les affections cardiovasculaires et respiratoires, mais aussi la reproduction : avortements spontanés, retards de croissance intra-utérins, naissance avant terme et mortalité infantile. De plus, des études menées chez l'animal suggèrent que les polluants atmosphériques pourraient être responsables de mutations génétiques transmissibles à la descendance, et en particulier de mutations de l'ADN du fœtus suite à l'exposition à la pollution atmosphérique pendant la grossesse. Quelques études épidémiologiques suggèrent également que les polluants atmosphériques pourraient être tératogènes, et en particulier être la cause de malformations cardiaques et de fentes labiopalatines¹.

¹ Fente labiopalatine : terme recouvrant l'ensemble des malformations de la face résultant d'un défaut de soudure des bourgeons maxillaires, communément appelées "becs de lièvre".

² Âge gestationnel : âge d'un nouveau-né, ou d'un fœtus évalué en semaines d'aménorrhée.

■ Résumé de l'étude

L'objectif est ici d'étudier les liens entre les expositions des mères aux polluants atmosphériques entre la troisième et la huitième semaine de grossesse et le risque de certaines malformations cardiaques et labiopalatines.

Les polluants étudiés sont le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃), le dioxyde de soufre (SO₂) et les particules d'un diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm (PM₁₀).

Matériels et méthodes

Population étudiée

La population initiale a été constituée à partir de 7 381 cas de malformations congénitales (enfants nés vivants et fœtus décédés) enregistrés par le registre texan des malformations congénitales, survenues entre 1997 et 2000, et dont les mères résidaient dans sept comtés texans. Après exclusion des cas pour lesquels n'étaient pas renseignés le statut vital, l'âge gestationnel², la présence de diabète chez la mère (qui représente un facteur de risque important pour les malformations cardiaques congénitales) ou l'adresse, ainsi que des cas qui présentaient une persistance du foramen

ovale³ ou du canal artériel (deux malformations fortement associées à la prématurité), ou une holoprosencéphalie⁴ en association avec des fentes labiopalatines (les fentes labiopalatines sont l'une des conséquences des défauts de la ligne médiane), 5 338 cas ont pu être inclus dans l'analyse.

Les cas ont été répartis selon six catégories correspondant à des malformations cardiaques ou labiopalatines isolées, et deux catégories correspondant à des malformations cardiaques multiples. Les malformations isolées correspondaient à : 1/ anomalies de l'artère ou des valves pulmonaires (sténose de l'artère pulmonaire, sténose des valves pulmonaires, retour veineux pulmonaire anormal), 2/ anomalies de l'aorte ou de la valve aortique (sténose de la valve aortique, coarctation de l'aorte), 3/ communications interventriculaires, 4/ anomalies des oreillettes, ou communication interauriculaire, 5/ fente labiale, avec ou sans division palatine, 6/ division palatine seule. Les deux catégories de malformations multiples correspondaient à : 1/ anomalies conotruncales, y compris tétralogie de Fallot⁵, tronc artériel commun, et transposition des gros vaisseaux, 2/ anomalies des cloisons endocardiques et de la valve mitrale, y compris persistance du canal auriculoventriculaire, sténose mitrale et hypoplasie du cœur gauche.

Les cas ont été appariés en fréquence à un échantillon stratifié de 4 580 témoins non atteints de malformations. L'appariement a été effectué selon le statut vital (naissance vivante ou mort fœtale), l'année et le comté de résidence de la mère. Les niveaux d'exposition attribués aux cas et aux témoins se fondaient sur le lieu de résidence de la mère, qui a pu être géocodé pour environ 80 % de la population étudiée. Les cas et les témoins pour lesquels cela n'a pas été possible ont été exclus des analyses ultérieures.

Évaluation de l'exposition

Les concentrations dans l'air en CO, NO₂, SO₂, O₃ et PM₁₀ ont été mesurées à partir des stations fixes du réseau de surveillance de l'agence de protection de l'environnement des États-Unis (US-EPA). Les concentrations moyennes journalières, sur la période de la troisième à la huitième semaine de la grossesse, ont été calculées. À chaque résidence maternelle ont été attribuées les concentrations en polluants de la station de mesure la plus proche possible, pour laquelle au moins 70 % des données étaient disponibles. Les distances moyennes entre la station de mesure et la résidence maternelle étaient comprises entre 8,6 et 14,2 kilomètres, avec des distances minimales de 100 à 600 mètres et des distances maximales de 35,5 à 54,4 kilomètres.

³ Foramen ovale : dans le cœur, orifice de la cloison interauriculaire permettant le passage du sang de l'oreillette droite à l'oreillette gauche. Il se ferme normalement après la naissance.

⁴ Holoprosencéphalie : anomalie consistant en la non division du cerveau antérieur en deux hémisphères.

⁵ Tétralogie de Fallot : malformation associant un rétrécissement de la voie artérielle pulmonaire, une communication interventriculaire, une dextroposition aortique et une hypertrophie ventriculaire droite.

Analyse statistique

Les facteurs de confusion potentiels qui ont été pris en compte lors de l'analyse incluent les caractéristiques sociodémographiques de la mère, la consommation d'alcool et de tabac pendant la grossesse, le suivi médical pendant la grossesse et la saison de conception. La sélection des covariables retenues pour l'analyse se fondait sur un critère statistique : si la suppression d'une variable entraînait un changement de plus de 10 % dans l'estimation de l'effet de l'exposition, alors la variable en question était incluse dans le modèle. Cette stratégie de sélection a été conduite de façon indépendante pour chaque combinaison de polluant et de catégorie de malformations.

Certaines analyses ont été réalisées au moyen de régressions logistiques multinomiales, avec une variable à expliquer pouvant comprendre 7 modalités (6 catégories de malformations et les témoins). Afin de contrôler l'erreur de type 1 (alpha), une procédure step down a été employée. Les analyses ont porté sur les malformations cardiaques et labiopalatines isolées, sur les malformations cardiaques considérées type par type (qu'elles soient isolées, incluses au sein de malformations multiples ou d'origine chromosomique), et sur les deux groupes de malformations cardiaques multiples.

Résultats

La majorité des analyses n'a pas mis en évidence de liens entre l'augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique et une augmentation, ou une diminution, du risque de malformations congénitales. Lorsque le quatrième quartile des expositions est comparé avec le premier, il existe une association positive entre le CO et le risque de malformations conotruncales multiples (OR = 1,46, IC 95 % : 1,03-2,08), entre le SO₂ et le risque de communication interventriculaire isolée (OR = 2,16, IC 95 % : 1,51-3,09), ainsi qu'entre les PM₁₀ et le risque de communication interauriculaire. Des associations inverses ont été trouvées entre le CO et le risque de communication interauriculaire isolée, l'O₃ et le risque de malformations isolées de la cloison interventriculaire, le SO₂ et le risque de malformations conotruncales multiples, et les PM₁₀ et le risque d'anomalies des cloisons endocardiques.

Pour les anomalies considérées type par type (qu'elles soient isolées ou non), le CO était positivement associé à une augmentation du risque de tétralogie de Fallot (OR = 2,04, IC 95 % : 1,26-3,29), le SO₂ était associé au risque de malformations de la cloison interventriculaire (OR = 1,31, IC 95 % : 1,06-1,61) et l'exposition aux PM₁₀

était associée au risque de communication interauriculaire (OR = 1,26, IC 95 % : 1,03-1,55). Là encore, quelques associations inverses ont pu être mises en évidence.

Discussion et conclusions des auteurs

Les plus fortes associations sont observées entre les niveaux d'exposition au CO et la tétralogie de Fallot ou les malformations conotrunciales multiples, entre le niveau d'exposition au SO₂ et les malformations de la cloison interventriculaire, et entre les PM₁₀ et les communications interauriculaires isolées. Cette étude s'intègre dans un ensemble croissant d'articles concernant les effets de la pollution atmosphérique sur la reproduction. Cependant, cet article ne permet pas de tirer de conclusions définitives quant au rôle de la pollution atmosphérique en tant qu'éventuel facteur de risque pour l'apparition de malformations congénitales cardiaques ou labiopalatines.

■ Commentaires et conclusions des analystes

Pour les raisons évoquées ci-dessus, les résultats de cette étude doivent être considérés comme exploratoires, et les associations observées entre certains polluants et certains types de malformations devraient être confirmées. Certains des résultats publiés dans cette étude sont en outre en contradiction avec ceux d'une étude précédente (Ritz *et al.* 2002) sur le même thème. Qui plus est, les auteurs ne fournissent aucune explication quant aux associations inverses observées entre l'exposition à certains polluants et certaines anomalies congénitales. Ces associations inverses, si elles sont causales, impliqueraient l'existence d'effets protecteurs de certains polluants, ce qui semble improbable. Ainsi ces associations, comme d'autres probablement au sein de cette étude, sont sans doute dues au hasard, ou à l'intervention de facteurs de confusion, comme cela est discuté plus en détail ci-après.

L'article ne permet pas de déterminer clairement si l'inclusion des cas peut être considérée comme exhaustive. Cela peut être particulièrement important pour les malformations telles que les sténoses de la valve aortique, ou les communications interventriculaires isolées, qui peuvent ne pas être diagnostiquées (en particulier lorsqu'elles sont mineures) ou ne pas être déclarées. Les interruptions volontaires ou médicales de grossesse n'ont apparemment pas été incluses, alors que cela peut être un facteur important pour les anomalies sévères telles que l'hypoplasie du cœur gauche, les malformations complexes et celles associées à des anomalies chromosomiques.

Dans leurs analyses statistiques, les auteurs essaient de remédier aux problèmes liés à la réalisation de tests multiples, qui peut entraîner une augmentation

de la probabilité d'observer des associations statistiquement significatives uniquement dues au hasard. Plus précisément, ils ont utilisé une méthode step-down afin de contrôler l'erreur de type 1. Cependant, comme les auteurs le reconnaissent, cette méthode ne résout pas totalement le problème, compte tenu du très grand nombre d'associations entre expositions et malformations qui ont été testées ici. Ainsi, il est vraisemblable que certaines des associations observées, notamment les relations inverses inattendues et inexplicables, sont dues au hasard.

L'intervention de facteurs de confusion pourrait également contribuer à certains des résultats observés ici, particulièrement dans la mesure où l'ampleur des effets observés est faible, et où aucune relation dose-effet n'a pu être mise en évidence.

Pour ce qui concerne la mesure de l'exposition, on ne dispose d'aucune information sur la typologie des stations de mesure et sur les méthodes d'échantillonnage des cinq polluants. La question de la représentativité des stations de mesure pour quantifier l'exposition des femmes enceintes n'a pas été abordée et soulève donc des questions importantes, d'autant que les distances moyennes entre les stations de mesure et les résidences maternelles sont de l'ordre d'une dizaine de kilomètres avec des distances maximales supérieures à 50 kilomètres. Cependant, ces erreurs de caractérisation de l'exposition peuvent être considérées comme "neutres" pour ce qui concerne les liens étudiés ici, dans la mesure où il n'y a pas de raison a priori pour que l'exposition ait été évaluée différemment entre les cas et les témoins. Il est donc vraisemblable que ces erreurs de mesure entraînent un biais qui tend à sous-estimer les liens entre l'exposition et les malformations.

Au-delà des aspects métrologiques, les données d'expologie, intégrant notamment les budgets espace-temps-activité des femmes enceintes, n'ont pas été prises en compte ce qui peut constituer une source d'erreur dans les résultats comme le soulignent d'ailleurs les auteurs. Ces derniers ont considéré pour les données d'exposition une présence à 100 % des femmes à leur domicile, faisant ainsi abstraction de leurs diverses activités au cours de la journée pouvant conduire, par exemple sur les lieux de travail ou lors des déplacements, à des expositions non négligeables. Les données de la littérature montrent d'ailleurs que les mesures issues des stations sont généralement peu représentatives des mesures réalisées à l'intérieur des habitations et encore moins des mesures d'exposition personnelle. Le choix des indicateurs a porté sur les polluants suivis dans un cadre réglementaire de surveillance de la qualité de l'air extérieur. Ces polluants ont majoritairement leurs sources à l'extérieur des habitats mais peuvent toutefois présenter des profils très différents à l'intérieur de l'habitat. C'est le cas notamment de l'ozone et du SO₂ dont les concentrations mesurées à l'intérieur des habitations

sont généralement plus faibles que celles mesurées à l'extérieur. A l'inverse les concentrations en NO₂, CO et PM₁₀ à l'intérieur de l'habitat peuvent être influencées par des sources intérieures (cuisinières, chauffe-eau, fumées de tabac...) et les concentrations observées sont dans ce cas plus élevées. En outre, les caractéristiques de l'habitat et les habitudes des occupants ont aussi une influence sur les concentrations à l'intérieur du logement, ces aspects n'ont pas été pris en compte par les auteurs. Dans ce contexte, les données d'exposition retenues pour les femmes enceintes semblent très approximatives et rendent difficile l'interprétation des résultats. Une modélisation des expositions en prenant en compte les concentrations des différents micro-environnements, leur budget espace-temps-activité, le type d'habitat et le mode de vie des occupants aurait constitué une approche plus rigoureuse. On peut regretter que les paramètres biologiques et physiologiques qui peuvent refléter les expositions aux polluants atmosphériques n'aient pas été mesurés chez les sujets, ce qui aurait permis de mieux évaluer l'exposition maternelle et fœtale. Ces analyses sont cependant compliquées à mettre en œuvre en pratique.

En ce qui concerne les facteurs non pris en compte dans l'analyse, et qui pourraient jouer le rôle de facteurs de confusion, on peut évoquer les autres polluants et toxiques environnementaux, les expositions professionnelles, la prise de vitamines et possiblement d'autres caractéristiques non mesurées. Le critère statistique d'inclusion des covariables dans le modèle utilisé pour l'analyse, qui est sans doute la seule approche possible compte tenu de l'état des connaissances sur le sujet étudié ici, n'est pas totalement satisfaisant, et ne règle pas

la question concernant un éventuel biais résiduel lié à des facteurs de confusion non pris en compte.

La fenêtre d'exposition prise en compte dans cette étude semble raisonnable, dans la mesure où elle correspond à la phase d'organogenèse, pendant laquelle les anomalies étudiées ici trouvent usuellement leur origine. Cependant, les effets des polluants pourraient être cumulatifs, et les niveaux d'exposition moyens de la troisième à la huitième semaine de gestations pourraient ne pas être le meilleur paramètre pour évaluer l'exposition. Des mesures sur une plus longue durée, reflétant l'exposition maternelle chronique, pourraient être plus pertinentes. De plus, les analyses présentées ici ne permettent pas de conclure quant à une éventuelle addition ou interaction (synergie) des effets des polluants.

Les déterminants génétiques jouent un rôle dans les anomalies cardiaques. Cependant, la pertinence des études chez l'animal citées dans l'article et qui suggèrent que des mutations puissent survenir suite à une exposition à la pollution atmosphérique n'est pas évidente. Les auteurs n'indiquent pas si les mutations observées chez l'animal sont associées à des malformations cardiaques ou labiopalatines. Par ailleurs, les auteurs proposent un mécanisme plausible pour les associations observées, qui impliquent les cellules des crêtes neurales. Dans ce contexte, il serait profitable d'explorer les associations pouvant exister entre certaines anomalies et expositions, y compris celles pour lesquelles l'hypoxie joue le rôle de médiateur. Il a en effet été proposé que l'hypoxie soit le mécanisme qui sous-tend les associations entre les atteintes neurologiques (y compris la paralysie cérébrale) et les anomalies cardiaques congénitales.

Remerciements:

Les auteurs de ce commentaire remercient le Dr Catherine de Vigan pour sa relecture attentive.