

Effet d'une exposition à long terme à la pollution atmosphérique sur le développement pulmonaire chez des enfants du sud californien

Association between air pollution and lung function growth in southern California children

Gauderman WJ, Gilliland GF, Vora H, Avol E, Stram D, McConnell R, Thomas D, Lurmann F, Margolis H. G, Rappaport EB, Berhane K, Peters J.-M.

Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;166:76-84.

The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age

Gauderman WJ, Avol E, Gilliland GF, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnell R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport EB, Margolis HG, Bates D, Peters J.-M.

N. Engl.J.Med. 2004;351:1057-67.

Analyse commentée par :

Laurence Pascal¹ et Myriam Blanchard²

¹ Institut de veille sanitaire, Rouen

² Institut de veille sanitaire, Marseille

la première a analysé les données de la cohorte initiée en 1996 sur une période de quatre ans, la seconde a étudié la santé respiratoire des enfants de la cohorte mise en place en 1993 pendant 8 ans.

■ Résumé des études

Contexte et objectifs

L'étude de cohorte Children's Health Study (CHS) a été mise en place en 1993 afin d'étudier les effets des expositions chroniques à la pollution atmosphérique sur la santé des enfants habitant en Californie du Sud. En 1993, une première cohorte de 1 759 enfants âgés de 10 ans en moyenne à l'inclusion a été constituée dans 12 agglomérations du sud de la Californie. En 1996, 2 081 enfants supplémentaires âgés aussi de 10 ans ont été intégrés à une 2^e cohorte. Deux études s'appuyant sur les données de ces cohortes ont porté sur la relation entre l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique et le développement de la fonction pulmonaire des enfants,

Méthode

Population

Dans la première étude, 1 678 enfants de la cohorte initiée en 1996 pour lesquels les variables d'intérêts étaient complètes ont été inclus dans l'analyse. La seconde étude a porté sur les données des 1 759 enfants suivis pendant 8 ans, avec une perte d'environ 10 % des sujets par an.

Un questionnaire complet rempli à l'inclusion dans la cohorte ainsi que des actualisations annuelles ont permis de recueillir l'historique médical (symptômes respiratoires et maladies, tels que la toux et l'asthme chroniques) et résidentiel de l'enfant, les caractéristiques de l'habitat, le niveau d'activité physique, le temps passé dehors ainsi que des informations sur les facteurs influençant le développement respiratoire (tabagisme parental, moisissures, animaux de compagnie...).

Chaque printemps, des mesures de différents indicateurs de la fonction respiratoire ont été réalisées à l'aide d'un spiromètre : la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), le débit expiratoire médian (DEM_{25-75}) et le débit de pointe.

Données de pollution atmosphérique

Les 12 agglomérations de l'étude ont été choisies afin d'avoir un panel diversifié de niveaux de pollution.

Des stations de mesure en continu ont été mises en place pour la durée de l'étude dans chaque agglomération. Des mesures horaires des concentrations en ozone, dioxyde d'azote et PM_{10} ont été réalisées respectivement par absorption UV, chimiluminescence et TEOM. Des prélèvements sur filtre en téflon ont aussi été collectés toutes les deux semaines afin de mesurer les niveaux de $PM_{2,5}$ en masse, les niveaux de différents constituants chimiques des particules (nitrate, sulfate, carbone élémentaire et organique) et de "vapeurs acides" définies comme la somme des acides nitrique, formique et acétique. Des moyennes journalières ou bi-hebdomadaires, puis annuelles, ont été calculées. Pour l'ozone, des moyennes annuelles des niveaux moyens sur 8 (entre 10 et 18 h) et des maxima sur 1 h ont aussi été calculées.

Analyses statistiques

1^{re} étude

Les analyses ont porté sur 7 106 mesures de la fonction respiratoire (MFR). Elles ont été réalisées par un modèle de régression linéaire mixte avec des effets aléatoires hiérarchisés afin d'exploiter les trois niveaux de comparaison (dans le temps, entre individus et entre agglomérations) de façon intégrée. Dans le principe, ce modèle correspond aux trois niveaux d'analyses décrits ci-dessous.

Le premier niveau correspondait à une régression linéaire sur l'âge du logarithme des MFR pour chaque sujet, avec ajustement sur les co-variables dépendantes du temps (taille, indice de masse corporelle, asthme, tabagisme, maladie, activité physique le jour du test et l'interaction de ces variables avec le sexe). Le modèle incluait aussi la pression et la température le jour du test et d'autres variables ordinales fournies par l'examineur. Il permettait d'estimer les pentes de croissance de la fonction respiratoire pour chaque sujet.

Dans le 2^e niveau, ces pentes de croissance estimées ont été régressées sur un ensemble de variables pour chaque agglomération et de co-variables spécifiques à chaque sujet (sexe, ethnie, date de naissance, asthme...). Il permet d'estimer une croissance moyenne de la fonction respiratoire par agglomération.

Le dernier niveau est une régression linéaire de ces taux

de croissance moyens pour chaque agglomération sur les niveaux de pollution moyens sur les quatre ans. La pente de cette troisième régression permet d'obtenir la différence du taux de croissance estimé par an entre l'agglomération la plus polluée et la moins polluée. Chaque polluant a été analysé séparément (modèles mono-polluant) et avec chacun des autres polluants (modèles bi-polluants).

2^e étude

L'étude a porté sur 10 754 mesures de la fonction respiratoire. Deux analyses différentes ont été effectuées.

La première analyse avait un objectif similaire à l'étude sur quatre ans, mais les calculs ont été réalisés avec un modèle de régression mixte à deux niveaux pour chaque sexe séparément. Le premier niveau du modèle estimait la croissance pulmonaire moyenne par agglomération et par sexe en prenant en compte les mêmes facteurs d'ajustement que dans la première étude. Pour tenir compte des variations de croissance pulmonaire au cours de l'enfance, un modèle *spline* linéaire a été utilisé entre chaque intervalle d'âge (avant 12 ans, entre 12 et 14 ans, entre 14 et 16 ans et après 16 ans). Un effet aléatoire sur les individus a aussi été introduit afin de tenir compte des multiples mesures par enfant. Le deuxième niveau était identique à celui de la première étude avec, en plus, l'introduction d'une interaction sexe-polluant afin d'évaluer si l'effet des polluants était différent en fonction du sexe. Dans le cas où cette différence était non-significative, un nouveau modèle était construit afin d'estimer l'effet moyen du polluant.

La deuxième analyse avait pour but d'examiner l'association entre l'exposition à la pollution de l'air et un déficit médicalement significatif du VEMS (défini comme un VEMS inférieur à 80 % de la valeur attendue) à l'âge de 18 ans. Elle a porté sur les 746 enfants encore suivis pendant la dernière année. Le VEMS attendu est déterminé à l'aide d'un modèle de régression des VEMS observés sur les prédicteurs suivants : taille, IMC, sexe, ethnie, statut asthmatique et interaction entre ces variables et le sexe. Ce modèle explique 71 % des variations des niveaux de VEMS. Ensuite une régression linéaire a permis d'examiner la corrélation entre la proportion de personnes avec un faible niveau de VEMS et les niveaux de pollution dans chaque agglomération.

Résultats

Les niveaux des polluants atmosphériques varient peu dans le temps pour une même agglomération mais fortement entre les agglomérations. Ils sont corrélés entre eux, à l'exception de l'ozone qui n'est corrélé avec aucun des autres polluants. Les niveaux de polluants montrent des variations relativement importantes entre

les agglomérations étudiées. Pour les niveaux moyens sur la période 1994-2000, le différentiel entre le niveau le moins élevé et le plus élevé est de 37,5 ppb pour l'ozone (niveaux mesurés entre 10 h et 18 h), 46 ppb pour le maximum horaire des niveaux d'ozone, 34,6 ppb pour le dioxyde d'azote, 9,6 ppb pour les "vapeurs acides", 51,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{10} , 22,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les $\text{PM}_{2,5}$, 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le carbone élémentaire et 10,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le carbone organique.

1^{re} étude

Au sein de la population suivie par la première étude, la proportion de filles et de garçons est identique. Parmi ces enfants, 14 % d'entre eux présentent un asthme diagnostiqué par un médecin. En moyenne, 4,3 tests de la fonction respiratoire ont été réalisés pour chaque enfant. Le VEMS a augmenté de 11,8 % par an, de façon similaire quel que soit le sexe, avec cependant des variations entre les villes.

Les auteurs observent une diminution significative du VEMS et du DEM_{25-75} associé à des niveaux élevés de "vapeurs acides". La diminution du DEM est aussi associée significativement avec les $\text{PM}_{2,5}$, le NO_2 et le carbone élémentaire. Les autres relations entre polluants et VEMS, DEM et CVF sont négatives mais non significatives. Les niveaux d'ozone sur 8 h sont associés significativement avec le débit de pointe. Dans les modèles bi-polluants, les relations avec les "vapeurs acides" restent négatives. En revanche, l'ajustement sur ce polluant modifie fortement les relations dans les modèles des autres polluants, à l'exception de l'ozone.

2^e étude

Le VEMS a augmenté en 8 ans de 1 344 ml chez les filles et de 2 382 ml chez les garçons. La croissance pulmonaire est plus importante chez les garçons, cependant l'étude montre que le lien avec la pollution atmosphérique ne varie pas avec le sexe.

Cette étude confirme les résultats déjà obtenus dans la précédente. On observe une diminution de la croissance pulmonaire avec tous les polluants excepté l'ozone. Cette diminution est significative entre le VEMS et le NO_2 , entre les $\text{PM}_{2,5}$, les "vapeurs acides" et le carbone élémentaire, entre la CVF, le NO_2 et les "vapeurs acides" et enfin entre le DEM_{25-75} , le NO_2 et le carbone élémentaire. Les résultats ne sont pas sensiblement modifiés lors des analyses de sensibilité. En particulier, les effets restent significatifs chez les enfants non asthmatiques et chez les enfants non exposés à la fumée de tabac.

L'exposition à la pollution est significativement associée à un déficit du VEMS à l'âge de 18 ans. La proportion d'individus avec un VEMS inférieur de plus de 20 % à la valeur attendue est de 1,6 % dans l'agglomération la

moins polluée par les $\text{PM}_{2,5}$ et de 7,9 % dans la ville la plus polluée.

Discussion

Les deux études mettent en évidence une diminution de la croissance pulmonaire chez les enfants exposés aux niveaux élevés de polluants. Les relations les plus fortes sont observées avec les "vapeurs acides". Cet effet ne semble pas simplement lié à une corrélation avec un autre polluant comme le démontrent les résultats des modèles bi-polluants. De plus, les relations restent significatives avec les enfants non asthmatiques ou sans historique tabagique.

L'association de la diminution de la fonction respiratoire avec les niveaux de carbone élémentaire, principalement émis lors de la combustion du gazole, montrent un impact de l'exposition aux particules diesel émises par les véhicules.

Les déficits de croissance de la fonction pulmonaire pendant les 8 ans du suivi ont entraîné une forte association entre l'exposition à la pollution de l'air et le faible niveau du VEMS à l'âge de 18 ans. La croissance pulmonaire des filles étant terminée à 18 ans et celle des garçons se poursuivant plus lentement jusqu'à l'âge de 20 ans, il semble donc très probable que cette diminution de la fonction respiratoire persiste à l'âge adulte.

■ Commentaires et conclusions des analystes

La CHS est une étude de cohorte avec un nombre important de sujets et un suivi de huit ans qui permet de couvrir la période de l'enfance et de l'adolescence. Cette étude de la croissance pulmonaire des enfants jusqu'au début de l'âge adulte présente un grand intérêt pour l'étude des effets à long terme de la pollution atmosphérique. Les résultats obtenus par la première étude sur quatre ans confirment et complètent ceux obtenus par Horak dans une étude similaire sur trois ans menée en Autriche. Celui-ci avait observé, à l'aide d'une méthode d'analyse différente, un effet des polluants atmosphériques NO_2 , O_3 et PM_{10} sur la croissance pulmonaire (CVF et VEMS) des enfants âgés de 8 ans à l'inclusion.

Cependant, certaines limites apparaissent à la lecture de ces articles. L'indicateur d'exposition est construit à partir d'une seule station par agglomération, ce qui peut entraîner un biais dans l'estimation de l'exposition à la pollution de l'air. De plus, les critères d'implantation des stations ne sont pas définis et le calcul des niveaux moyens de pollution sur les huit ans (1993-2001) de l'étude se base en fait sur une période plus courte, d'une durée de sept ans (1994-2000). Pour la première

étude, la période de mesure des polluants couvre bien l'ensemble de l'étude (1996-1999). Le choix des auteurs de moyenniser les concentrations de pollution sur une période si longue, afin de n'avoir qu'une seule valeur, diminue la précision des relations entre les niveaux de pollution et la croissance pulmonaire. Cette méthode ne permet pas de savoir si la diminution du taux de croissance observé chez un enfant peut être lié à un événement de pollution important au début de l'étude et non à l'exposition cumulée sur les quatre ou huit ans de l'étude.

Pour l'ozone, le calcul d'une moyenne sur une période de 8 h (10 h-18 h) fixée *a priori* n'est pas toujours pertinent, surtout pour les villes en bordure de mer où les maxima ne se situent pas toujours dans cette tranche horaire, en raison des phénomènes de brises fréquemment observés.

Le choix des villes a cependant permis d'obtenir des différences de niveaux entre celles suffisamment importantes pour mettre en évidence des liens significatifs entre pollution atmosphérique et croissance pulmonaire.

Le recueil des données sanitaires semble complet et bien documenté. Mais le fait que les tests de la fonction respiratoire soient réalisés un jour donné dans les établissements scolaires a conduit à un certain nombre de valeurs manquantes puisque l'examen n'était pas

réalisé si l'enfant était absent ce jour là. Cela a pu limiter la puissance statistique des analyses.

Dans la deuxième analyse, beaucoup d'enfants sont perdus de vue au cours de l'étude puisque, sur les 1 759 enfants inclus en 1993, seuls 746 étaient présents la dernière année. L'article n'apporte pas d'information sur ces enfants perdus de vue, notamment on ne sait s'ils présentent ou non les mêmes caractéristiques de santé que les enfants restant dans la cohorte. Dans la partie méthode, il n'est pas précisé de quelle manière les perdus de vue sont gérés dans la modélisation. Le fait qu'une part importante des mesures soit réalisée sur les premières années peut introduire un biais dans l'estimation de la pente de croissance pulmonaire.

Les principaux facteurs de confusion potentiels ont été inclus dans le modèle par les auteurs, renforçant la robustesse des associations mises en évidence. Les analyses de sensibilité (restriction aux enfants non asthmatiques ou non exposés au tabagisme passif) confirment la stabilité des résultats obtenus.

Ces deux études sont particulièrement intéressantes car elles mettent en évidence un impact à long terme de la pollution atmosphérique sur la fonction respiratoire de l'enfant et de l'adolescent qui va *a priori* perdurer à l'âge adulte, rendant ces personnes exposées dans leurs enfances probablement plus susceptibles de développer une maladie pulmonaire chronique à l'âge adulte.