

## Pollution particulaire et croissance de la fonction pulmonaire chez l'enfant : une étude de suivi sur trois ans chez des écoliers autrichiens

### **Particulate matter and lung function growth in children: a 3-yr follow-up study in Austrian schoolchildren**

Horak F, Studnicka M, Gartner C, Spengler JD, Tauber E, Urbanek R, Veiter A, Frischer T.

*Eur Respir J*;2002;19:838-45.

Analyse commentée par

Céline Pénard-Morand<sup>1</sup>, et Myriam Blanchard<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Inserm U707, Engref  
(ministère de l'Agriculture et de la Pêche), Paris

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire, Rouen

### ■ Contexte

De nombreuses études épidémiologiques ont montré un effet négatif à court terme des particules sur la fonction respiratoire, en revanche peu d'entre elles s'intéressent à l'impact de la pollution atmosphérique sur la croissance de la fonction respiratoire.

### ■ Résumé de l'étude

#### Objectifs

L'objectif de cette étude de cohorte prospective incluant 975 enfants autrichiens scolarisés dans 21 écoles sélectionnées dans huit zones d'études de Basse-Autriche et réalisée entre septembre 1994 et septembre 1997 consistait à étudier l'impact des particules PM<sub>10</sub> et d'autres polluants atmosphériques sur le développement des fonctions respiratoires des enfants.

Les premiers résultats concernant les deux premières années de suivis ont été précédemment publiés.

#### Matériel et méthode

##### Zones et population d'étude

Huit zones d'étude (villes ou groupement de villages) ont été choisies afin d'être représentatives de la variabilité des niveaux de pollution en Autriche.

Les écoliers recrutés, âgés de 8 ans en moyenne, ont été examinés deux fois par an, au printemps et à l'automne entre septembre 1994 et septembre 1997. Les indicateurs suivants de la fonction pulmonaire ont été mesurés à l'aide d'un spiromètre : le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS), la capacité pulmonaire vitale forcée (CVF) et le débit expiratoire médian entre 25 % et 75 % de la CVF (DEM<sub>25-75</sub>). Des tests allergologiques cutanés à 7 aéroallergènes ont été effectués en début et fin d'étude. Les parents ont rempli un questionnaire portant sur les symptômes respiratoires de leur enfant et les facteurs socio-économiques.

##### Mesures des niveaux de pollution

Les mesures en continu de température, d'ozone (O<sub>3</sub>), de dioxydes de soufre (SO<sub>2</sub>) et d'azote (NO<sub>2</sub>) ont été réalisées par des stations fixes placées à proximité des écoles en évitant les grands axes routiers et les principales industries. Les concentrations en PM<sub>10</sub> ont été mesurées à l'aide d'impacteurs bas-débit dont les filtres étaient pesés tous les 15 jours. Une concentration moyenne pour chaque polluant a été calculée pour chaque période entre les mesures de fonction respiratoire (été, hiver).

##### Analyse statistique

Des modèles marginaux basés sur les équations linéaires généralisées GEE (generalized estimating equations)

ajustés sur le sexe, l'atopie, la fonction pulmonaire de base, la taille initiale, le différentiel de taille et le site ont été utilisés. Des modèles à deux polluants (PM<sub>10</sub> et autres polluants, autres polluants et PM<sub>10</sub>) ainsi que des modèles PM<sub>10</sub> et température ont été construits pour tenir compte de leurs interactions. Des analyses de sensibilité ont été effectuées : réalisation de modèles avec une structure de corrélation non spécifiée, introduction de facteurs de confusion supplémentaires (niveau d'éducation des parents et statut auscultatoire des enfants), analyses stratifiées sur les enfants non-asthmatiques, non exposés à la fumée de tabac ou restant tout l'été dans leur lieu de résidence.

## Résultats

### Population

Au final, le taux de participation était compris entre 92 et 96 %. Plus de 80 % des enfants ont réalisé au moins six tests. L'atopie était comprise, selon les sites, entre 13,4 et 25,8 % en 1994, et entre 10,7 et 31,6 % en 1997.

### Données de pollution

Les concentrations des différents polluants montrent des variations saisonnières : elles sont plus importantes en hiver pour les PM<sub>10</sub>, le NO<sub>2</sub> et le SO<sub>2</sub>, et en été pour l'O<sub>3</sub>. Les PM<sub>10</sub> sont faiblement corrélées de façon positive avec les niveaux de SO<sub>2</sub> et le NO<sub>2</sub>, et de façon négative avec l'O<sub>3</sub>.

### Développement de la fonction respiratoire et pollution atmosphérique

Les auteurs observent des effets négatifs significatifs du NO<sub>2</sub> en période hivernale et de l'O<sub>3</sub> sur le développement du volume pulmonaire et des voies aériennes supérieures, estimés respectivement par le CVF et le VEMS. Ces résultats restent stables après l'introduction des PM<sub>10</sub> dans les modèles. Les concentrations en SO<sub>2</sub> montrent une faible association positive avec la croissance du VEMS mais n'ont pas d'influence sur celle du DEM<sub>25-75</sub> représentatif de la croissance des voies respiratoires inférieures.

Enfin une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub> est associée, en période estivale, à une diminution du développement du VEMS de 84 mL.an<sup>-1</sup> et du DEM<sub>25-75</sub>, de 329 mL.s<sup>-1</sup>.an<sup>-1</sup>. Ces résultats restent significatifs dans les modèles à deux polluants quel que soit l'indicateur ajouté : NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> ou température dans le modèle.

Les différentes analyses de sensibilités réalisées n'ont pas entraîné de modification significative des résultats.

### Discussion et conclusions des auteurs

Les auteurs comparent leur résultats à ceux de l'étude de Gauderman et coll réalisée auprès d'enfants scolarisés dans 12 agglomérations du sud de la Californie et concluent que les relations observées sont similaires,

sauf en ce qui concerne CVF et PM<sub>10</sub> (pas d'association dans l'étude d'Horak, association chez Gauderman) ainsi que CVF et O<sub>3</sub> (association chez Horak, pas d'association chez Gauderman). Les auteurs expliquent ces différences par des valeurs trop peu contrastées de PM<sub>10</sub> en Autriche et d'O<sub>3</sub> en Californie et par la possibilité que les corrélations entre les polluants ne soient pas de même nature.

Dans l'objectif de diminuer les biais de classement des indicateurs sanitaires, seuls deux étudiants en médecine, spécialement formés pour l'étude, ont effectué, en aveugle, les examens de la fonction pulmonaire et de l'état de santé respiratoire des enfants.

Pour les indicateurs de pollution atmosphérique, les auteurs précisent qu'ils ont choisi de calculer une moyenne entre deux mesures sanitaires consécutives plutôt qu'une exposition cumulée. En effet, l'hypothèse d'une exposition cumulée nécessite de définir clairement un niveau "zéro" avant le début de l'exposition des enfants à la pollution, ce qui n'est pas possible puisque les enfants avaient déjà été exposés avant le début de l'étude.

Pour conclure, cette étude apporte des éléments démontrant un effet à long terme des particules PM<sub>10</sub> sur le développement de la fonction pulmonaire chez l'enfant.

## ■ Commentaires et conclusions des analystes

Ce travail est l'une des rares études de cohorte portant sur l'impact à long terme de la pollution atmosphérique sur l'accroissement de la fonction respiratoire chez l'enfant. La plupart des études épidémiologiques ont en effet étudié les effets à court terme de la pollution atmosphérique sur la fonction respiratoire en mettant en relation des mesures ponctuelles des niveaux de polluants et de la fonction respiratoire.

### Les indicateurs sanitaires

Les auteurs ont choisi de calculer les accroissements des indicateurs de la fonction respiratoire (CVF, VEMS et DEM<sub>25-75</sub>) entre deux mesures consécutives. Cette méthode, si elle a pour conséquence d'augmenter le bruit de fond dû aux erreurs de mesures, permet d'avoir des estimations plus précises des coefficients de régression que dans le cas où l'accroissement serait calculé uniquement avec deux mesures, l'une au début du suivi et l'autre à la fin. Les auteurs ont tout de même fait les calculs avec cette deuxième méthode et les résultats obtenus confirment ceux obtenus avec la première.

Le protocole de mesure de la fonction respiratoire développé en association avec l'American Thoracic Society et le questionnaire épidémiologique standardisé basé sur le protocole ISAAC (International Study of Asthma and Allergies

in Childhood) garantissent la validité des indicateurs sanitaires et des facteurs de confusion. Néanmoins le choix des auteurs de considérer les tests allergologiques cutanés aux aéroallergènes positifs dès lors que le diamètre de la papule était supérieur à 2 mm et à la moitié du diamètre de la papule du contrôle positif à l'histamine est étonnant. Généralement, le seuil est fixé à 3 mm.

### Les indicateurs d'expositions

Les épidémiologistes rencontrent de grandes difficultés pour construire des indicateurs pertinents de l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique des individus. Les mesures des différents polluants ont été réalisées selon les normes en vigueur et par des stations représentatives d'une pollution de fond. Les prélèvements des particules sur des périodes de 15 jours sont suffisants pour une étude des effets à long terme qui utilise comme indicateur d'exposition des niveaux moyennés sur plusieurs mois. Par contre, les auteurs ne sont pas clairs sur le nombre de stations utilisées, a priori une seule station de mesure est utilisée pour chaque zone dont l'étendue n'est pas connue. Se pose donc la question de la représentativité des mesures des polluants pour l'ensemble des écoles d'une zone.

Le choix des auteurs de considérer la moyenne des concentrations en polluants entre deux mesures consécutives de la fonction respiratoire semble justifié et résulte d'un équilibre entre pertinence et faisabilité. Il aurait été impossible que les enfants portent des capteurs pendant trois ans. Les auteurs ne prétendent pas avoir construit des indicateurs de l'exposition vraie des enfants, puisqu'ils ne tiennent pas compte de l'exposition à l'intérieur de locaux, par exemple, et que les moyennes correspondent à l'exposition à la pollution de fond plutôt qu'à la pollution de proximité. Mais, l'influence de la pollution de fond sur la fonction respiratoire est intéressante à étudier. De plus, les erreurs concernant l'estimation de l'exposition des enfants sont non différentielles, ce qui a pour conséquence une perte de puissance, et donc une sous-estimation de l'effet des polluants sur la fonction respiratoire. Ces erreurs ne peuvent en aucun cas conduire à observer d'associations alors qu'il n'y en a pas.

### L'analyse statistique

L'analyse statistique a été conduite rigoureusement. La non indépendance des données sanitaires pour un même sujet et des données de pollution atmosphérique pour une même zone (due au caractère répété des mesures de la fonction respiratoire et de la pollution) a été prise en compte grâce à l'utilisation de modèles marginaux basés sur les équations linéaires généralisées (GEE). Les modèles marginaux sont bien les modèles les plus

adaptés à la description de la relation entre une exposition et un indicateur sanitaire dans une population lorsque les données sont corrélées. La structure de corrélation choisie par les auteurs (M-dépendante) est la plus adaptée aux études de cohorte (non indépendance due à la répétition des mesures). Les résultats concernant les  $PM_{10}$  ont été confirmés lorsqu'aucune structure de corrélation particulière n'était spécifiée par les auteurs.

Des modèles à deux polluants, ainsi qu'un modèle  $PM_{10}$  et température, ont été construits confirmant la solidité des résultats obtenus pour les  $PM_{10}$  estivales, le  $NO_2$  et l' $O_3$  à partir des modèles mono-polluants. Les modèles à deux polluants ont permis d'estimer en partie l'effet d'un polluant indépendamment des autres polluants même si, bien sûr, les importantes corrélations entre polluants rendent toujours difficile l'isolement de l'effet propre d'un polluant donné sur un indicateur sanitaire.

Les principaux facteurs de confusion potentiels ont été inclus dans le modèle par les auteurs, renforçant la robustesse des associations mises en évidence. On peut regretter cependant que trop peu d'indicateurs de la qualité de l'air au domicile aient été pris en compte comme facteur d'ajustement. Les auteurs ont certes ajusté sur l'exposition au tabagisme passif, mais des données concernant la présence de moisissures au domicile, la présence d'animaux domestiques ou le type de cuisinière ou de chauffage par exemple auraient pu être intéressantes.

Les analyses de sensibilité (restriction aux enfants non asthmatiques, stratification sur l'exposition au tabagisme passif, exclusion des enfants n'ayant pas passé l'été à leur domicile) confirment la stabilité des résultats obtenus.

### Résultats

En ce qui concerne les résultats obtenus pour le  $SO_2$ , des effets positifs et parfois significatifs sont observés par les auteurs. Il est regrettable que ces dernières ne commentent pas ces résultats afin d'expliquer leur aspect étonnant compte tenu des effets connus du  $SO_2$  sur l'appareil respiratoire.

Les résultats de cette étude concernant les associations entre  $NO_2$  et CVF, entre  $NO_2$ ,  $O_3$  et  $PM_{10}$  d'une part et VEMS d'autre part, et entre  $PM_{10}$  et  $DEM_{25-75}$  sont comparées dans l'article à ceux obtenus par Gauderman et coll. dans leur cohorte d'enfants scolarisés dans 12 agglomérations du sud de la Californie. Depuis, Gauderman et coll. ont publié de nouveaux résultats très intéressants concernant leur cohorte d'enfants californiens (suivis de 10 à 18 ans) dans le New England Journal of Medicine (2004) confirmant encore l'effet néfaste des polluants, en particulier  $PM_{2,5}$  et  $NO_2$  sur le développement de la fonction respiratoire. Les enfants les plus exposés aux polluants souffraient d'un déficit cliniquement significatif du VEMS à l'âge adulte.