AGRUS, 7 avril 2022

Pollution de l'air et développement de l'enfant

Johanna Lepeule & **Isabelle Pin**

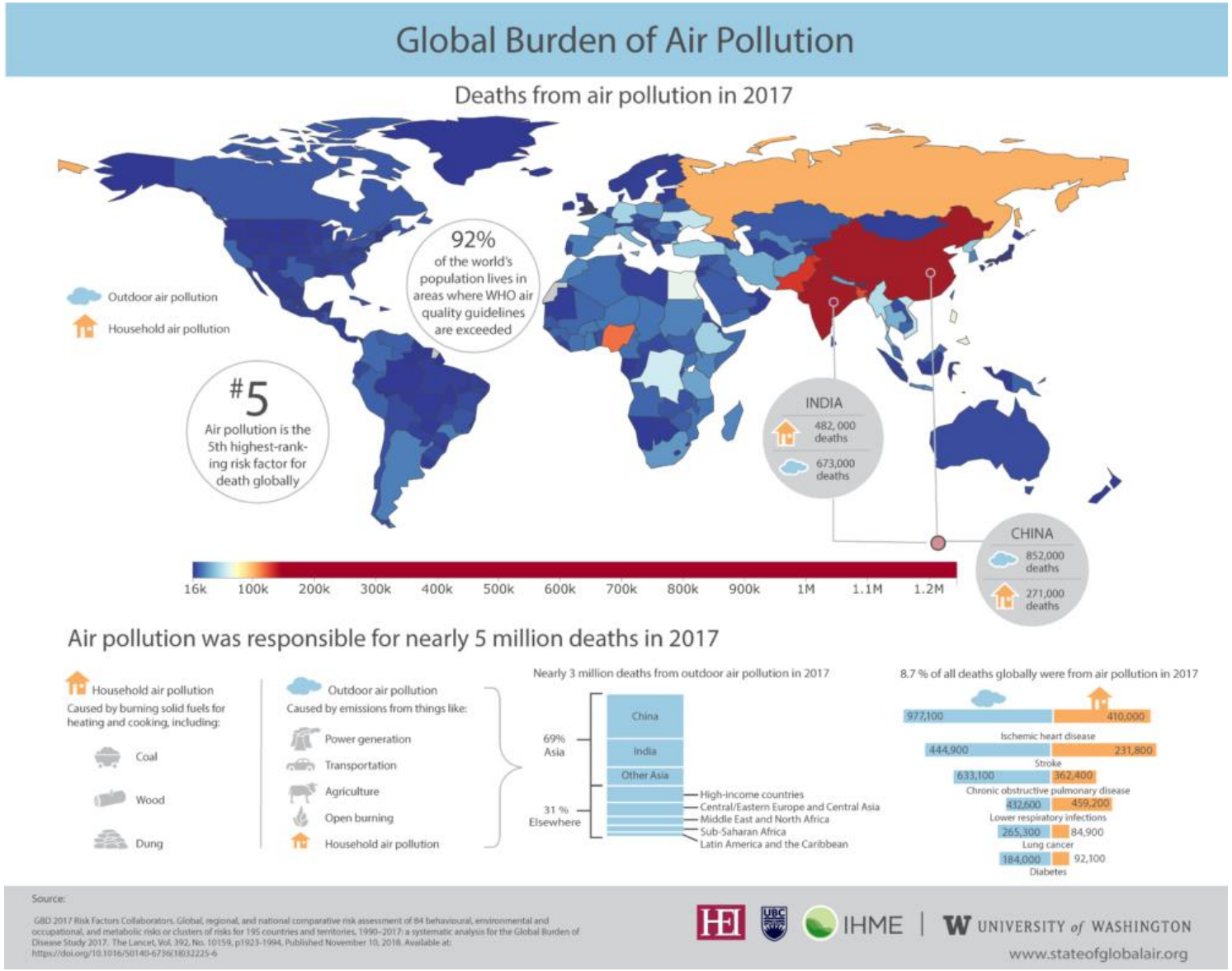
Chercheur, Inserm — Pneumo-pédiatre, CHUGA

Equipe d'Epidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire

Déclaration d'interêts

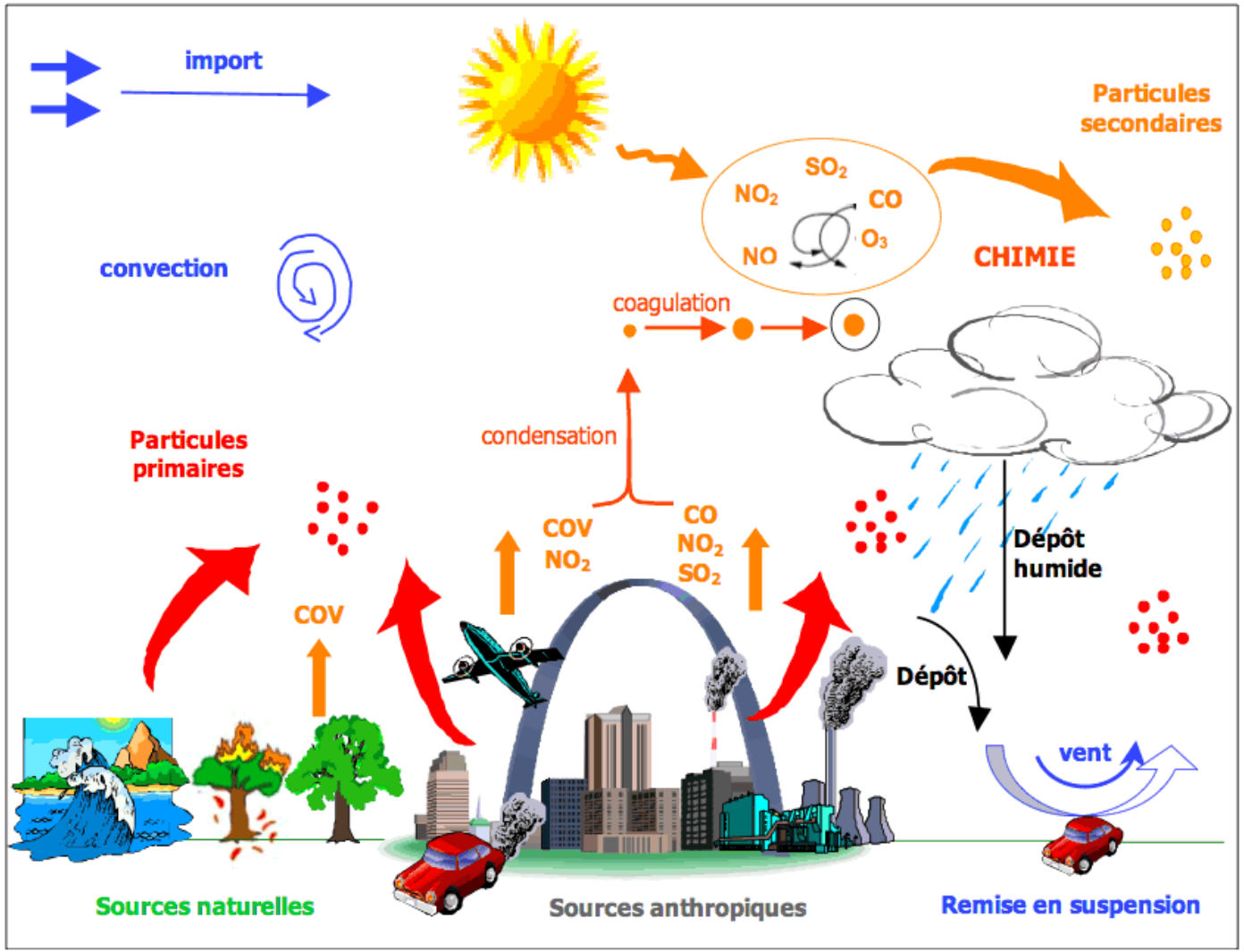
Nous n'avons pas de conflit d'intérêt en lien avec le contenu de cette présentation

Fardeau Mondial - 2017



Pollution atmosphérique

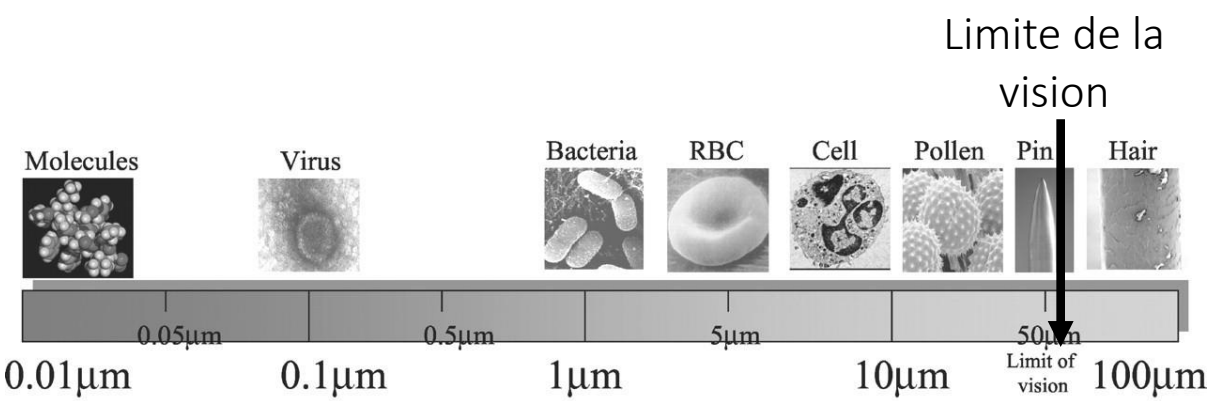
Polluants gazeux, particulaires

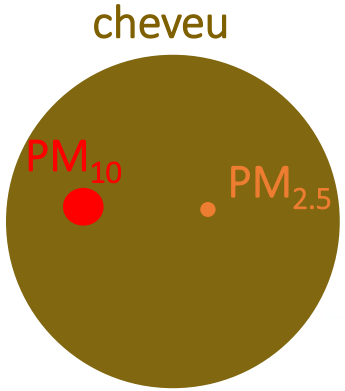


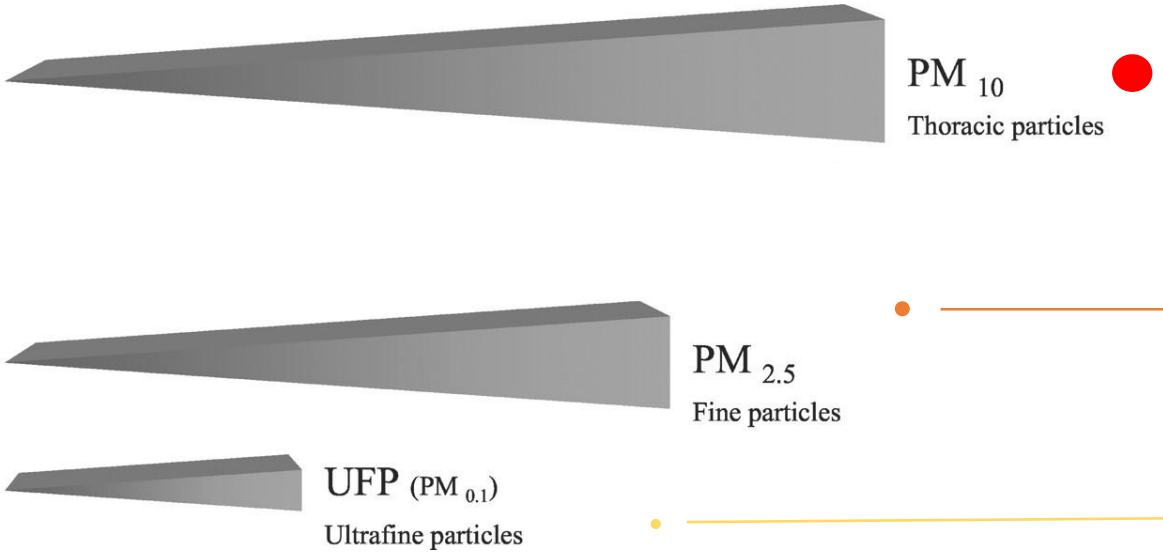
Sources →

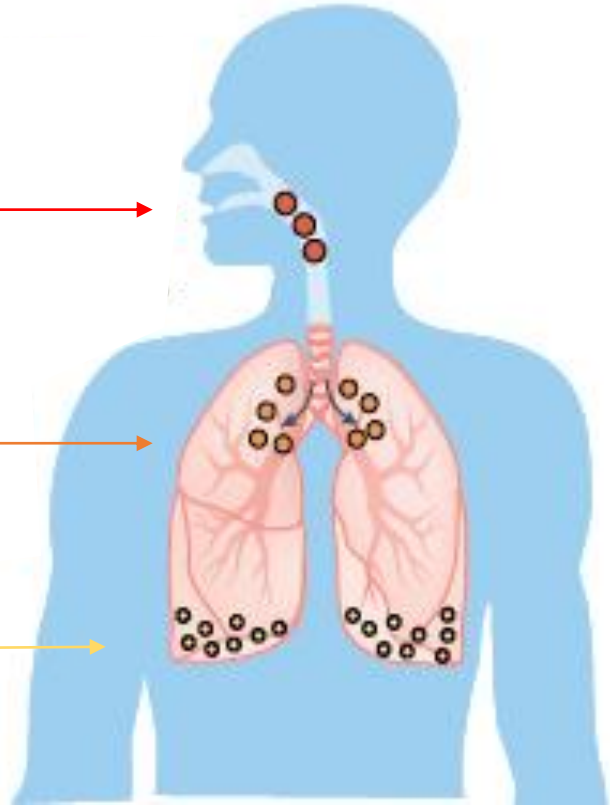
Source : Synthèse des connaissances sur les particules atmosphériques..., rapport disponible sur le site d'Airparif

Particules fines









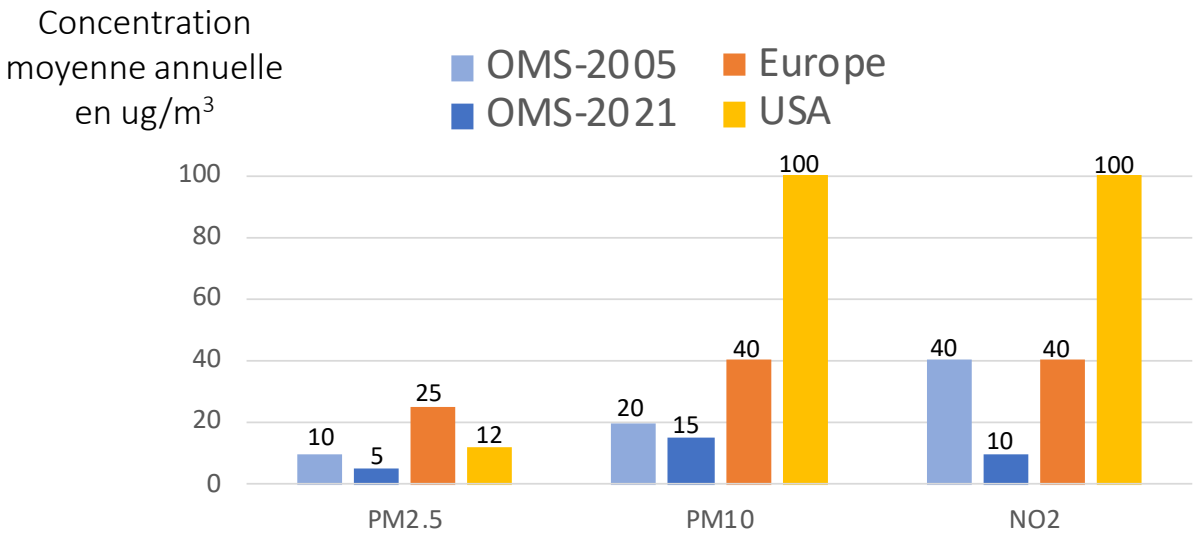
Une fraction des particules fines (<2,5m) et ultrafines franchit les alvéoles pulmonaires et pénètre dans la circulation sanguine

Brook 2004, Morawska 2021

Pollution atmosphérique et santé publique

Fréquence d'exposition élevée

-100% de la population exposée
-Exposition contrôlable
-Niveaux régulés mais expositions réelles > seuils recommandés



Longue liste d'effets sanitaires

Effet causal des $PM_{2.5}$ sur :
-mortalité **à court et long terme**
-morbidité cardiovasculaire **à court et long terme**

IARC 2013: pollution de l'air est cancérigène pour l'homme (groupe 1)

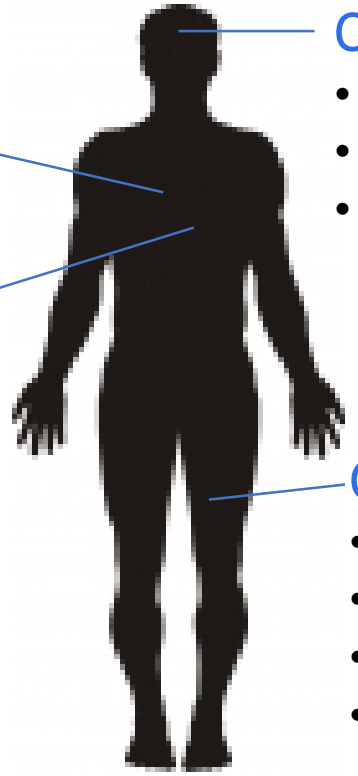
Effets certains ou très probables des $PM_{2.5}$

Poumons

- Inflammation
- Stress oxydatif
- Exacerbation de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de l'asthme
- Diminution de la fonction respiratoire
- Cancer du poumon

Cœur

- Altération de la fonction cardiaque
- Stress oxydatif
- Augmentation de l'ischémie cardiaque
- Augmentation du risque d'infarctus



Cerveau et système nerveux

- Inflammation et stress oxydatif cérébral
- Système nerveux sympathique
- Fonction cognitive, neurodégénérescence

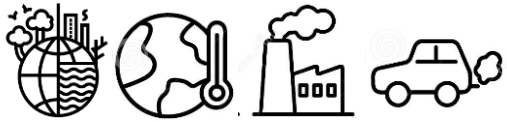
Circulation sanguine

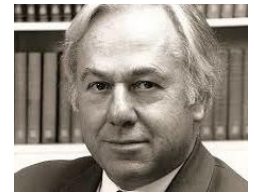
- Coagulation augmentée
- Athérosclérose
- Dysfonction endothéliale
- Hypertension, vasoconstriction

Mise en place d'une réglementation dans la majorité des pays industrialisés, USA 1950, France et UE 1970-80

Origines développementales des maladies et de la santé

Exposome urbain (pollution de l'air, climat,…)

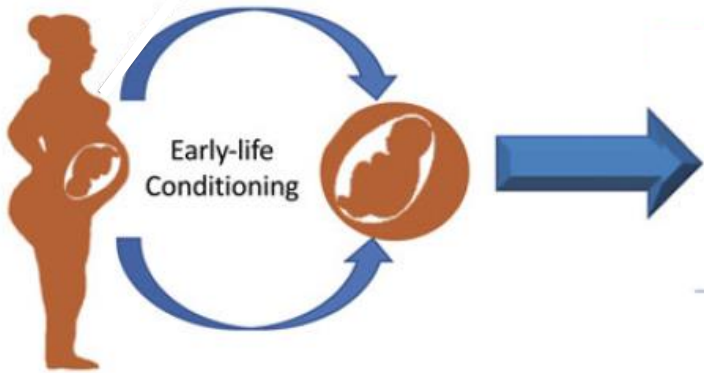


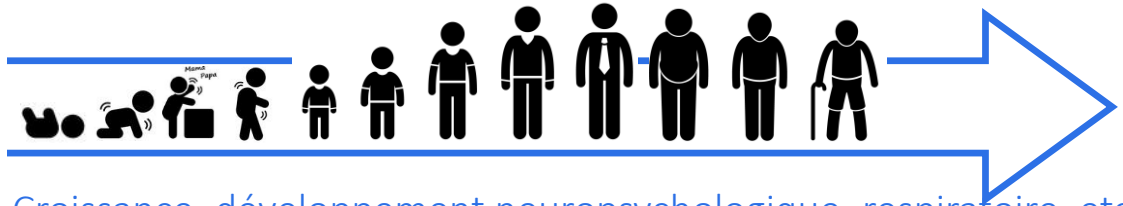


David Barker,
1938-2013

Concept de la DOHaD
(**D**evelopmental **O**rigins of **H**ealth **a**nd **D**iseases)

Barker et al, Lancet, 1989





Croissance, développement neuropsychologique, respiratoire, etc.

Dysfonctionnements et maladies chroniques métaboliques, cardiovasculaire, respiratoires, neuropsychologiques

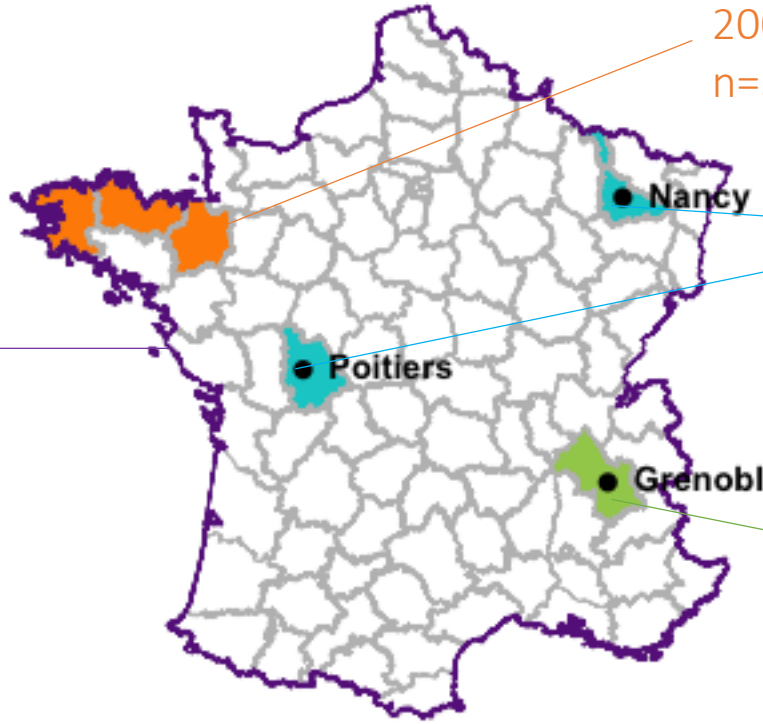
Adapté de Agarwal et al 2018

Cohortes mère-enfant et de naissance – exemples français

Objectifs: caractériser les facteurs associés au développement de l'enfant

Étude PÉLAGIE

2003-2006
n=3421 couples mère-enfant



eden

2002-2006
n=2002 couples mère-enfant

elfe
Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

Cohorte **nationale** de naissance

2010-2011
n=18 000 enfants

SEPAGES Cohorte couple enfant

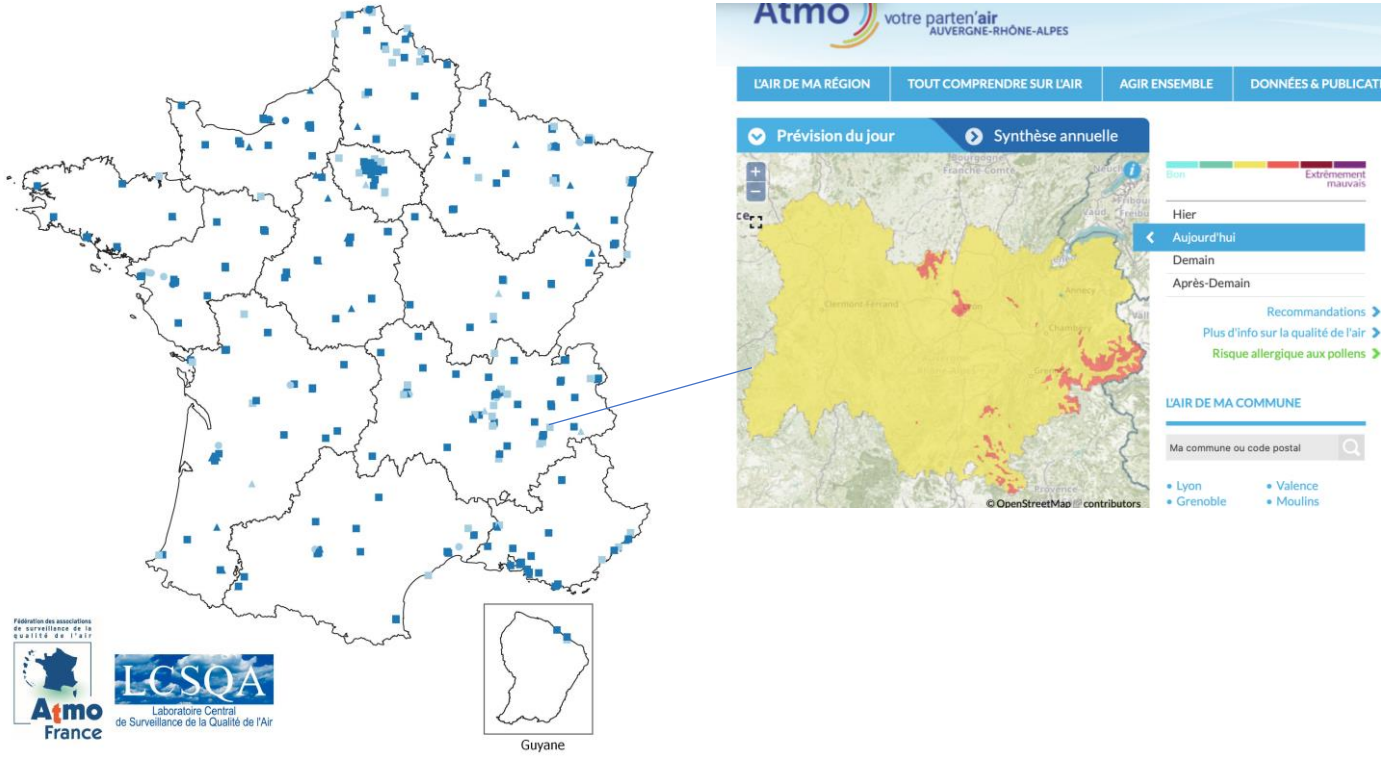
cohorte de nouvelle génération

2014-2017
n=480 trios père-mère-enfant

Evaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique

- Associations Agrées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA)

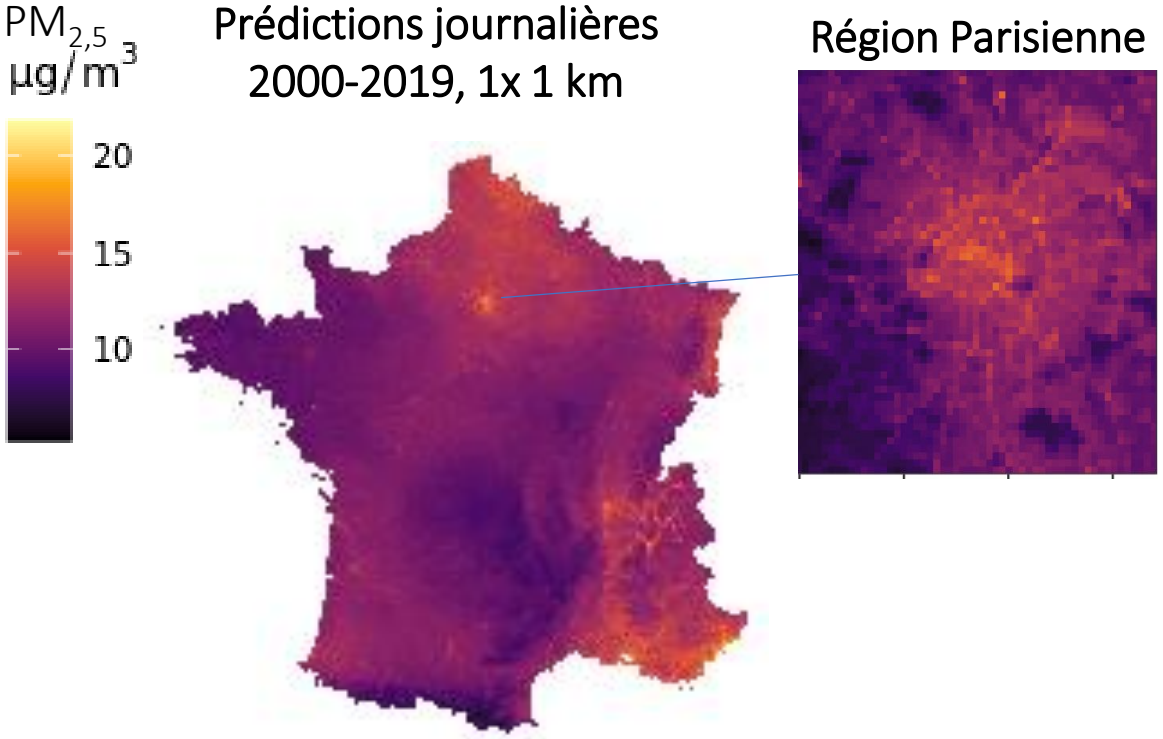
Points de mesure réglementaires NO_2 2020



GEOD'AIR – décembre 2021

Evaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique

- Associations Agrées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA)
- Modélisations en air ambiant

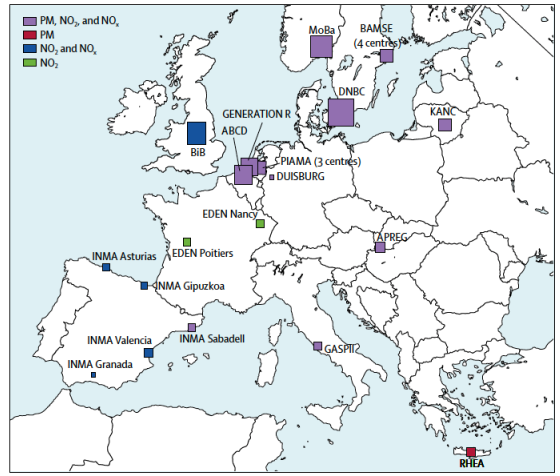


Hough 2021

- Capteurs personnels

Pollution de l'air et issues de grossesse

Projet ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects), n=70 000 naissances



Petit poids de naissance à terme (<2500gr)

Périmètre crânien

One-pollutant models†	Odds ratio (95% CI)
$PM_{2.5}$	1·18 (1·06–1·33)
$PM_{2.5-10}$	1·01 (0·88–1·15)
PM_{10}	1·16 (1·00–1·35)
$PM_{2.5}$ absorbance	1·17 (0·95–1·39)
NO_2 in areas with $PM_{2.5}$	1·05 (0·95–1·16)
NO_2 in all areas	1·09 (1·00–1·19)
NO_x in all areas	1·04 (0·97–1·11)
Traffic density on nearest street	1·06 (1·01–1·11)
Traffic load on major road within 100 m	1·01 (0·96–1·07)

	Change in birth head circumference (cm)
$PM_{2.5}$	−0·08 (−0·12 to −0·03)
$PM_{2.5-10}$	−0·09 (−0·12 to −0·05)
PM_{10}	−0·13 (−0·18 to −0·09)
$PM_{2.5}$ absorbance	−0·18 (−0·22 to −0·13)
NO_2	−0·08 (−0·10 to −0·07)
NO_x	−0·06 (−0·07 to −0·05)
Traffic density on nearest street	−0·02 (−0·03 to −0·01)
Traffic load on major road	−0·02 (−0·05 to 0·00)

For a 5 ug/m^3 increase in $PM_{2.5}$; for a 10 ug/m^3 increase in PM_{10} and NO_2 ; For a 20 ug/m^3 increase in NO_x

Pedersen 2013

Pollution de l'air ($PM_{2.5}$) et issues de grossesse – pays en développement

Enquête de l'OMS: 22 pays d'Afrique, Asie, Amérique latine

Table 2. Adjusted ORs (95% CI) for preterm birth and LBW associated with a 10-μg/m^3 increase in $PM_{2.5}$ and with quartiles of $PM_{2.5}$ (relative to the lowest quartile) after adjusting exposure estimates to account for seasonality, WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health, 2004–2008.

Outcome	Model 1	Model 2
Preterm birth		
$PM_{2.5}$ (10 μg/m^3)	0.96 (0.91, 1.02)	0. 96 (0.90, 1.02)
< 6.35	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
6.35 to < 12.32	1.08 (0.95, 1.22)	1.08 (0.95, 1.24)
12.32 to < 22.20	1.05 (0.90, 1.23)	1.06 (0.90, 1.25)
≥ 22.20	0.96 (0.79, 1.17)	0.96 (0.79, 1.18)
LBW		
$PM_{2.5}$ (10 μg/m^3)	1.00 (0.97, 1.03)	0.99 (0.96, 1.01)
< 6.298	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
6.298 to <11.96	1.06 (0.97, 1.16)	1.05 (0.95, 1.16)
11.96 to <20.16	1.19 (1.06, 1.33)	1.15 (1.02, 1.30)
≥ 20.16	1.22 (1.07, 1.39)	1.15 (1.01, 1.32)

All models are GEE models with a logit link. All models were adjusted for mother's age, education, parity, prenatal care, and infant's sex. Model 2 also adjusted for country-level variables GDP per capita, urbanicity, health care expenditure per capita, and Gini coefficient. Models for 10 μg/m^3 $PM_{2.5}$ and quartiles of $PM_{2.5}$ were run separately. $PM_{2.5}$ levels were seasonally adjusted.

Fleischer et al 2014

Pollution de l'air (NO_2) et croissance foetale

Diamètre biparietal

Longueur fémorale

Circonférence abdominale

Poids fetal estimé

Table 2. Exposure to NO_2 in different stages of pregnancy and SD s
2003–2008 (Spain).

		NO_2 (per 10-µg/m^3 increase)		
Fetal score (weeks)	*n*	% diff[a] (95% CI)	*p*-Value[b]	I^2(%)[c]
BPD growth at 0–12				
NO_2 0–12	2,389	−1.1 (−2.5, 0.2)	0.10	0
BPD growth at 12–20				
NO_2 0–12	2,312	−0.2 (−1.5, 1.2)	0.84	0
NO_2 12–20	2,330	0.7 (−0.6, 2.0)	0.28	17.2
BPD growth at 20–34				
NO_2 0–12	2,328	−2.6 (−3.9, −1.2)	< 0.01	0
NO_2 12–20	2,325	−1.9 (−3.2, −0.6)	< 0.01	0
NO_2 20–34	2,222	0.0 (−1.4, 1.5)	0.96	0
FL growth at 0–12				
NO_2 0–12	2,310	−1.3 (−2.7, 0.2)	0.08	0
FL growth at 12–20				
NO_2 0–12	2,405	−0.4 (−2.0, 1.2)	0.48	0
NO_2 12–20	2,406	−1.2 (−2.5, 0.1)	0.07	8.2
FL growth at 20–34				
NO_2 0–12	2,270	−0.8 (−2.1, 0.6)	0.26	0
NO_2 12–20	2,252	0.1 (−1.5, 1.7)	0.92	0
NO_2 20–34	2,266	−0.6 (−2.3, 1.1)	0.47	0
AC growth at 0–12				
NO_2 0–12	2,402	−2.1 (−3.7, −0.6)	0.01	20.4
AC growth at 12–20				
NO_2 0–12	2,250	0.8 (−0.9, 2.4)	0.37	14.1
NO_2 12–20	2,323	0.8 (−0.8, 2.4)	0.31	0
AC growth at 20–34				
NO_2 0–12	2,323	−1.8 (−3.3, −0.2)	0.03	0
NO_2 12–20	2,324	−1.7 (−3.3, −0.1)	0.04	0
NO_2 20–34	2,141	−0.2 (−2.0, 1.6)	0.81	6.4
EFW growth at 0–12				
NO_2 0–12	2,399	−1.6 (−3.0, −0.3)	0.02	0
EFW growth at 12–20				
NO_2 0–12	2,243	0.7 (−0.9, 2.3)	0.42	0
NO_2 12–20	2,243	0.0 (−1.6, 1.6)	0.97	0
EFW growth at 20–34				
NO_2 0–12	2,309	−2.1 (−3.7, −0.5)	0.01	0
NO_2 12–20	2,309	−1.5 (−3.1, 0.0)	0.06	0
NO_2 20–34	2,252	−2.1 (−3.7, −0.6)	0.01	0

Iniguez et al. 2016

La question des fenêtres de vulnérabilité

Diminution de la pollution atmosphérique pendant les JO de Beijing

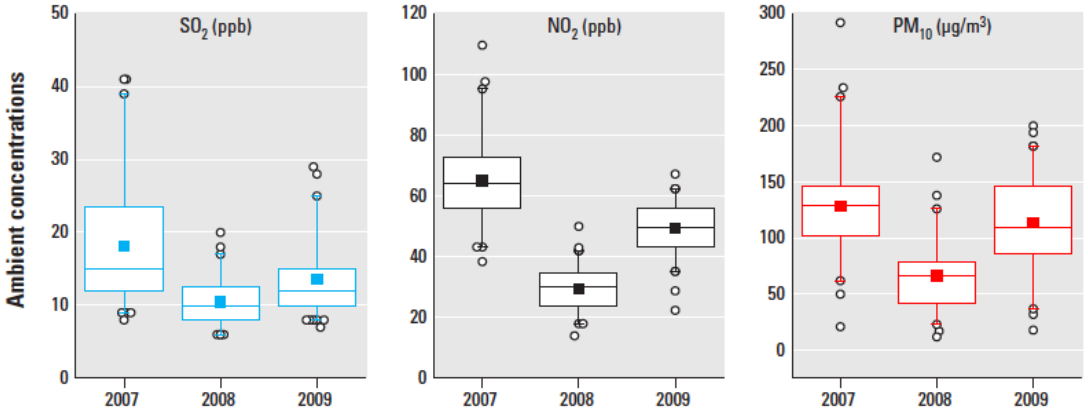


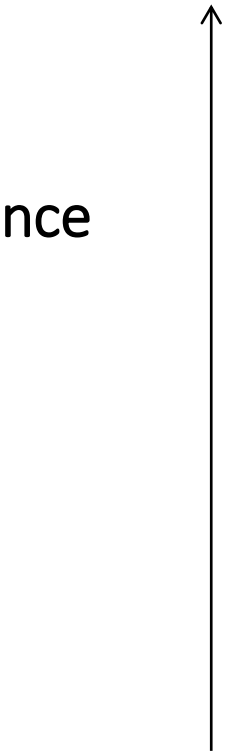
Table 2. Difference in birth weight associated with a month of pregnancy during 2008 (8 August to 24 September 2008), compared with the same dates in 2007 or 2009.

		Unadjusted analyses		Adjusted analyses	
Month of pregnancy[a]	*n*	Difference in birth weight (g) (95% CI)	*p*-Value	Difference in birth weight (g) (95% CI)[b]	*p*-Value
1	8,969	2 (–16, 20)	0.81	4 (–13, 21)	0.62
2	8,305	–21 (–40, –2)	0.03	–16 (–35, 2)	0.08
3	8,191	–11 (–31, 9)	0.29	4 (–15, 24)	0.68
4	8,864	–14 (–32, 4)	0.13	–4 (–22, 14)	0.64
5	9,065	2 (–16, 20)	0.86	3 (–15, 21)	0.74
6	9,294	0 (–17, 18)	0.96	5 (–12, 22)	0.57
7	9,808	0 (–17, 17)	0.99	5 (–12, 22)	0.54
8	9,307	22 (5, 40)	0.01	23 (5, 40)	0.01

[a]We defined the 1st month of pregnancy to begin with the 1st day after the last menstrual period. [b]All models included indicator variables for gestational age (complete weeks) at delivery, residential district, maternal education (bachelor's degree, some college or technical school, high school or less), and a smooth term for maternal age (smoothing spline with 4 degrees of freedom).

Rich 2015

Evidence scientifique – $PM_{2.5}$, NO_2 et issues de grossesse



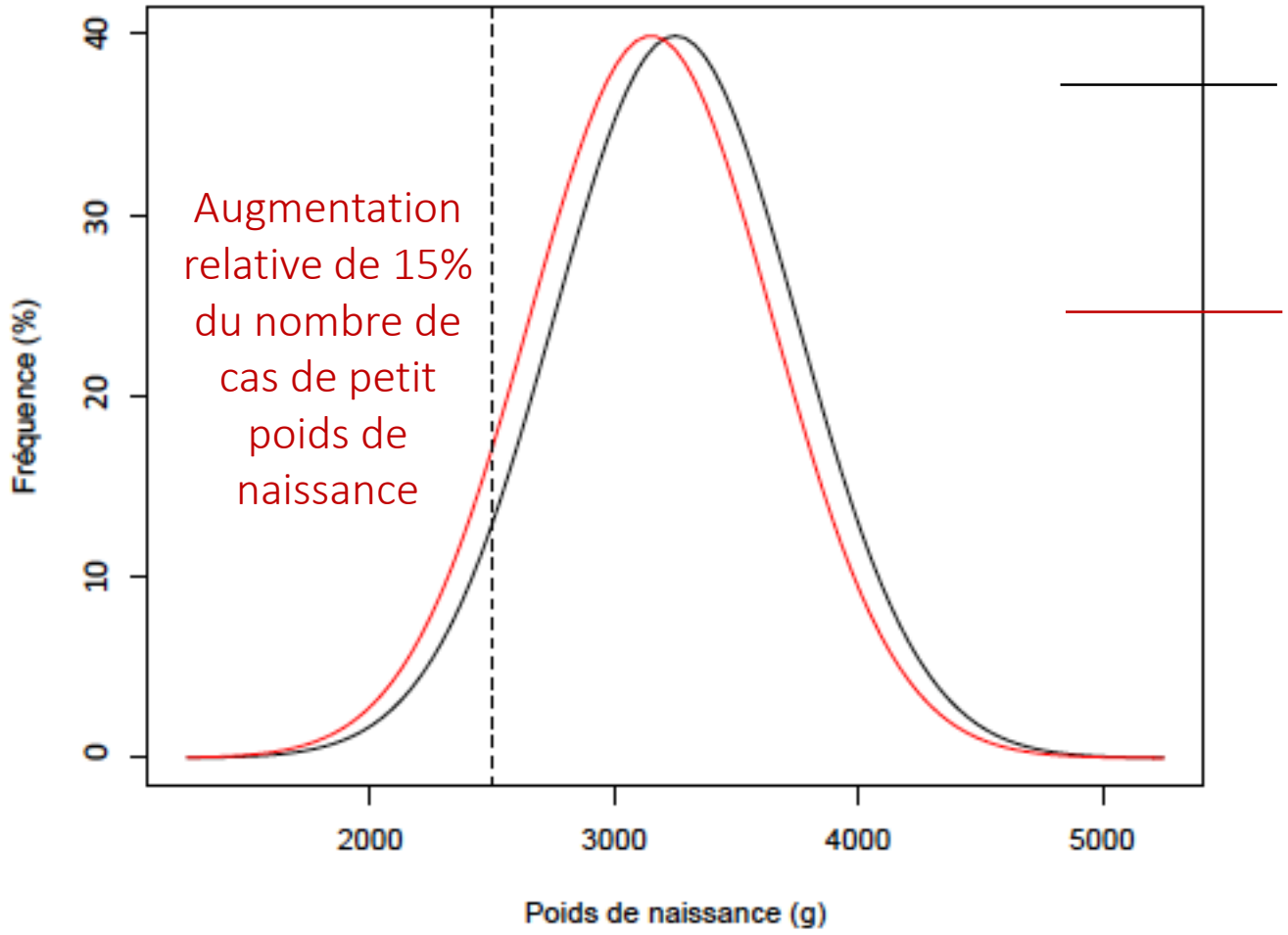
	NO_2	$PM_{2.5}$
Croissance du foetus	Suggestif mais insuffisant	Suggère une association causale
Poids de naissance, petit poids de naissance	Inconsistent	Suggère une association causale
Naissance prématurée	Inconsistent	Probable
Malformations congénitales	Faible niveau de preuve	Faible niveau de preuve
Mortalité postnatale	Faible niveau de preuve	Faible niveau de preuve

EPA, ISA, 2019 ($PM_{2.5}$), 2016 (NO_2)

Impact en santé publique - pollution de l'air et poids de naissance

9,4 % petit poids de naissance (<2500gr)

10,8 % petit poids de naissance (<2500gr)



Augmentation relative de 15% du nombre de cas de petit poids de naissance

Blondel and Kermarrec 2011, 3254 ± 567,7 g

Diminution de 50g en moyenne

Des effets suspectés qui suscitent un interêt croissant

Troubles du neurodéveloppement

- développement psychomoteur
- développement intellectuel
- trouble déficitaire de l'attention
- trouble du spectre de l'autisme

Clifford 2016, Fordyce 2018, Xu 2016, Chiu 2016, Rahman 2022

Effets différents chez les filles et les garçons
(Chiu et al. 2016, Hsu et al. 2015, Rosa 2017)

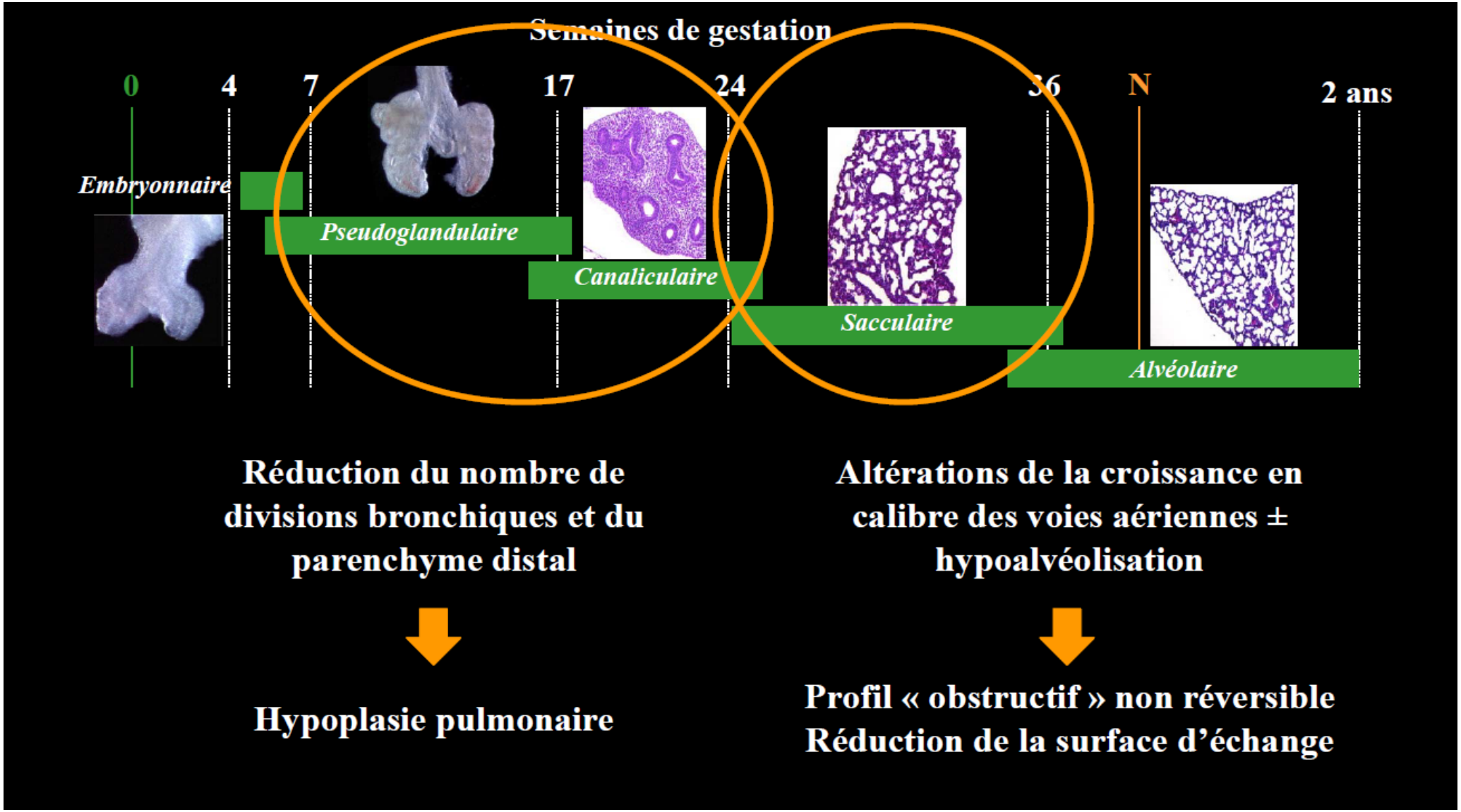
Troubles métaboliques

- Poids, taille, IMC de l'enfant d'âge préscolaire et scolaire

(Fossati 2020, Clemente 2017, Kim 2016, Fleisch 2015, 2018)

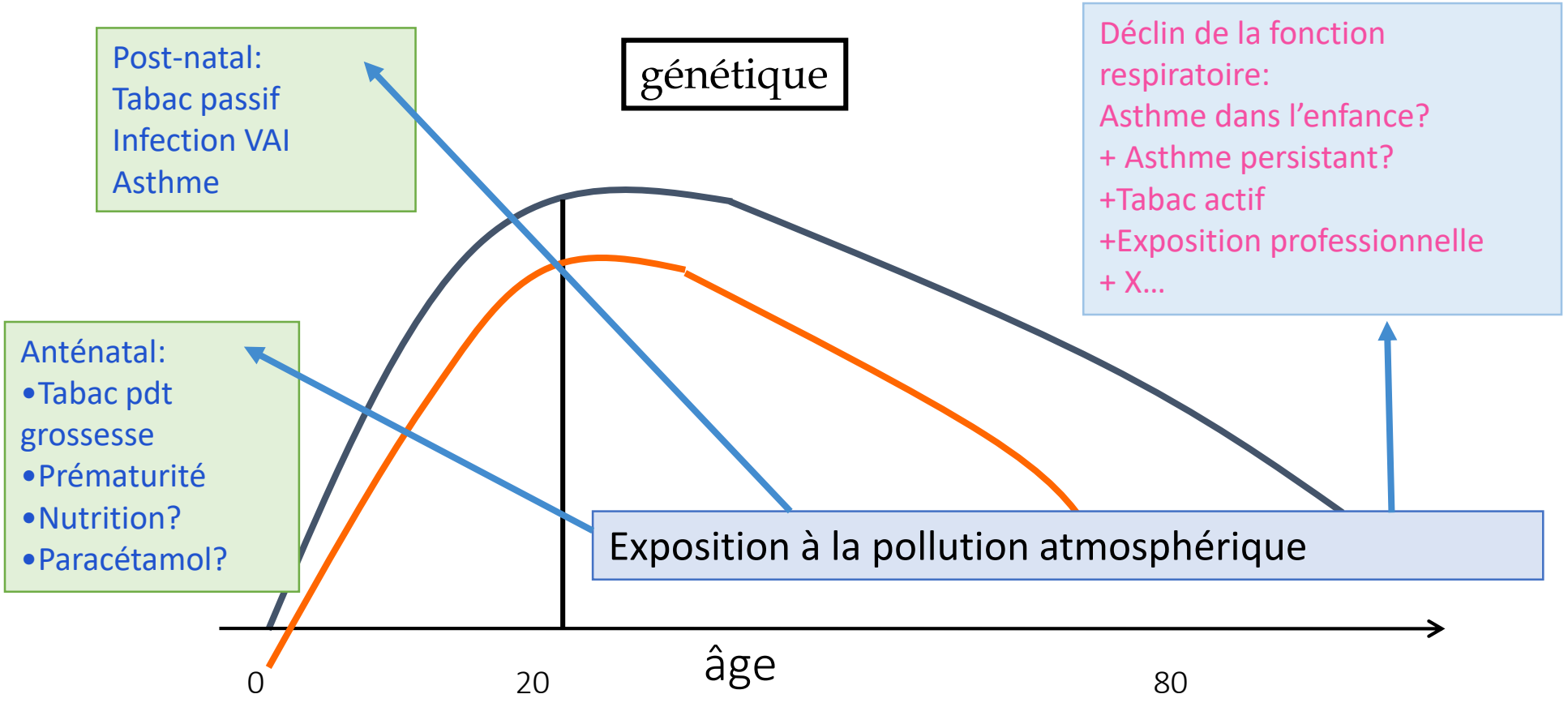
Pollution de l’air et développement pulmonaire

Développement pulmonaire



Développement de la fonction respiratoire

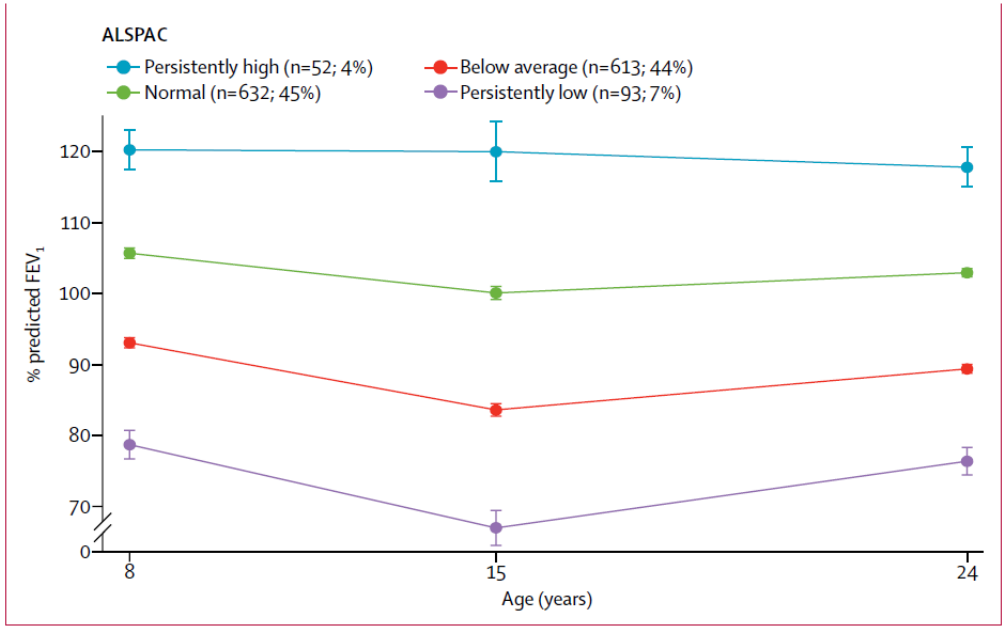
Développement normal et pathologique



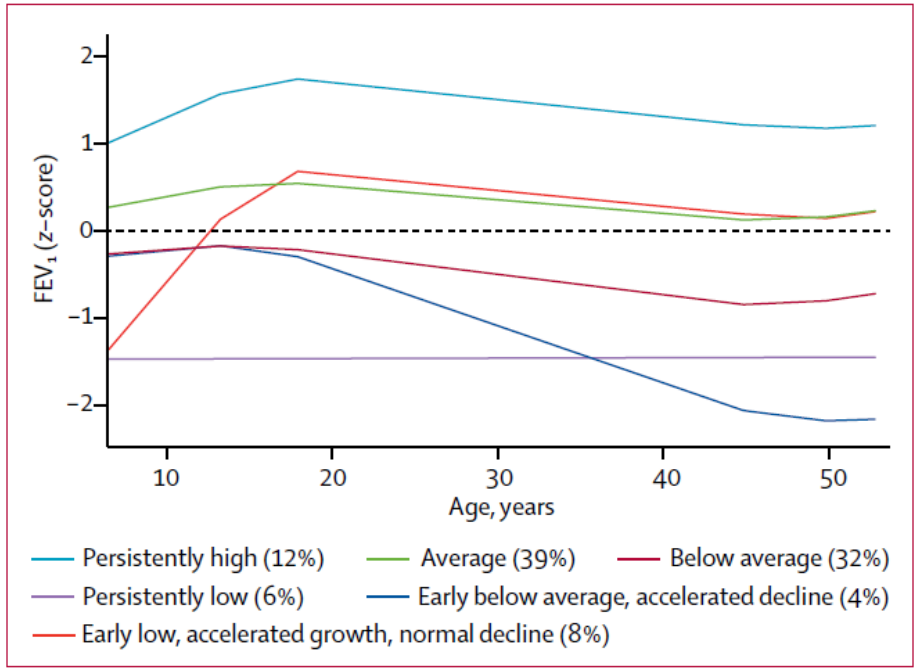
Importance de la période fœtale et 3 premières années de vie

Trajectoires de la fonction respiratoire dans l'enfance et de l'enfance à l'âge adulte

Trajectoires déterminées très précocement



Belgrave. Lancet Respir Med 2017



Bui. Lancet Respir Med 2017

La moitié des BPCO de l'adulte ont probablement une origine pédiatrique

DOHaD

- Lien entre poids de naissance et infections de la petite enfance et morbidité pulmonaire
  - Suivi de 5728 hommes nés entre 1911 et 1930 et revus dans les années 1980. 1153 visités à dom
  - Lien entre poids de naissance et VEMS
  - Lien entre poids de naissance et DC par BPCO

Birth weight (lb)	No of men	Forced expiratory volume (l)
≤5·5	33	2·28
−6·5	103	2·41
−7·5	258	2·44
−8·5	242	2·52
−9·5	132	2·55
>9·5	57	2·57
All	825	2·48*

Taux standardisé mortalité

	Chronic obstructive airways disease
Weight (lb):	
At 1 year	
≤18·0	111 (6)
−20·0	87 (13)
−22·0	65 (17)
−24·0	60 (13)
−26·0	44 (5)
≥27·0	25 (1)
At birth	
≤5·5	131 (5)
−6·5	69 (7)
−7·5	80 (18)
−8·5	46 (12)
−9·5	79 (11)
>9·5	28 (2)
All	66 (55)

Barker. BMJ 1991

Un exemple bien connu des effets précoces: exposition au tabagisme

- Et risque de sifflement avant 2 ans
  - Métanalyse de 15 cohortes de naissance, incluant plus de 30 000 enf.

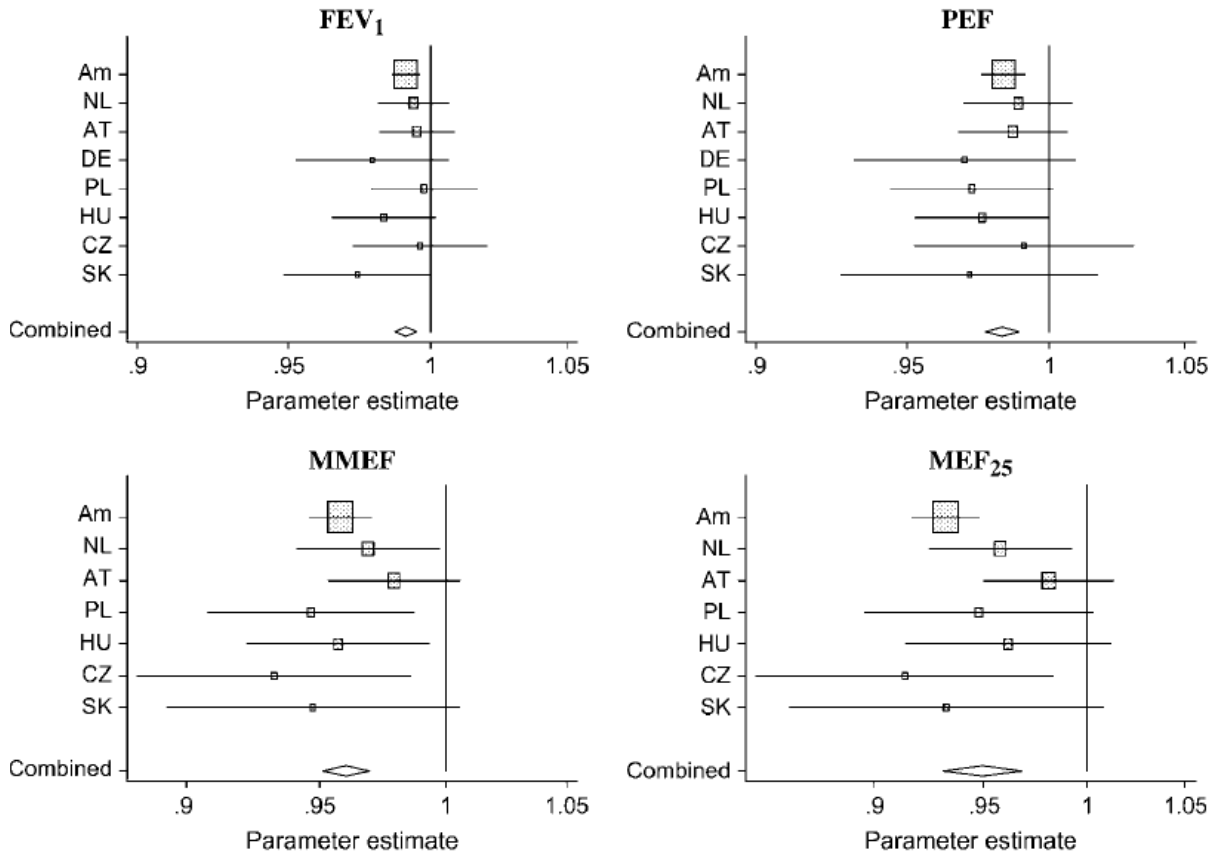
	Prenatal maternal active smoking	Prenatal maternal passive smoking	Postnatal infant passive smoking	Adjusted OR (95% CI)*
Nonsmoking mothers, mothers/infants not exposed to passive smoking				
1) Unexposed	No	No	No	1.00
Nonsmoking mothers, mothers/infants exposed to SHS				
2) Prenatal passive smoking	No	Yes	No	1.11 (1.03–1.20)
3) Postnatal passive smoking	No	No	Yes	1.06 (0.93–1.20)
4) Prenatal passive smoking + postnatal passive smoking	No	Yes	Yes	1.29 (1.19–1.40)
Active smoking mothers¶				
5) Prenatal active smoking, no prenatal or postnatal passive smoking	Yes	No	No	1.33 (1.03–1.71)
6) Prenatal active smoking + prenatal passive smoking	Yes	Yes	No	1.51 (1.29–1.77)
7) Prenatal active smoking + postnatal passive smoking	Yes	No	Yes	1.74 (1.45–2.09)
8) Prenatal active smoking + prenatal passive smoking + postnatal passive smoking	Yes	Yes	Yes	1.73 (1.59–1.88)

  - Augmentation progressive du risque (OR) avec le niveau d'exposition au tabac passif et actif de la mère en anté et post natal

Vardavas ERJ 2016

Un exemple bien connu des effets précoces: exposition au tabagisme

- Et déficit de fonction respiratoire
  - 20 000 enf 6-12 ans. Tabac in utéro recueilli par questionnaire



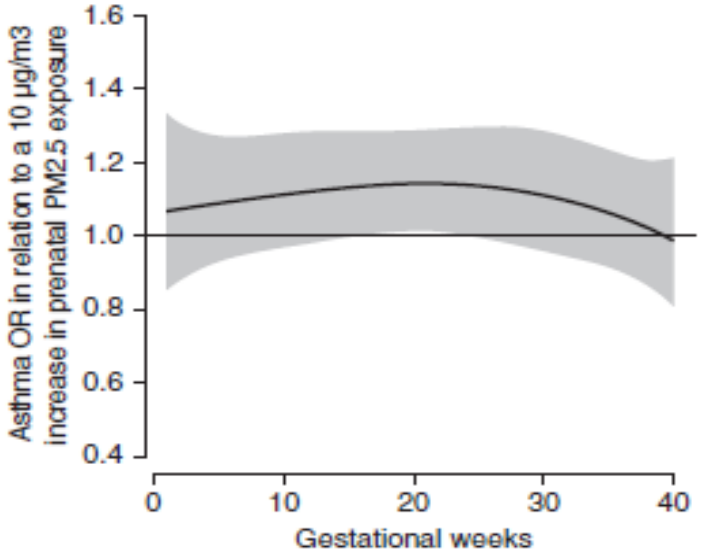
Grosses voies aériennes

Petites voies aériennes

Moschammer. AJRCCM 2006

Exposition à la pollution atmosphérique et risque d'asthme

- Risque d'avoir de l'asthme (incidence) augmente en lien avec expositions au trafic automobile chez des enfants de 6 ans: HR de 1,61 pour un modèle combinant l'exposition au domicile et à l'école (*Mc Connell. Env Health Persp 2010)*
- Risque d'avoir de l'asthme en lien avec l'exposition précoce à la PA



- 736 enf nés à terme
- Modèle complexe d'exposition aux PM2,5 à l'adresse résidentielle des mères pdt la grossesse, moyenne hebdomadaire
- Asthme « ever » à 6 ans: 15 % (filles 11,9 %, garçons 17,9 %)
- Relation entre l'exposition dans les 2 premiers trimestres (surtout le 2ème) et le risque d'asthme à 6 ans

Leon Hsu. AJRCCM 2015

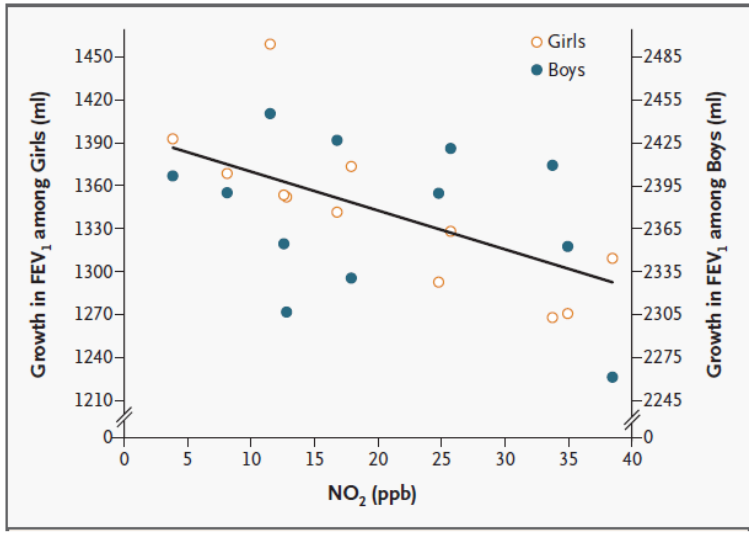
Mesure de la fonction respiratoire chez l'enfant : un challenge

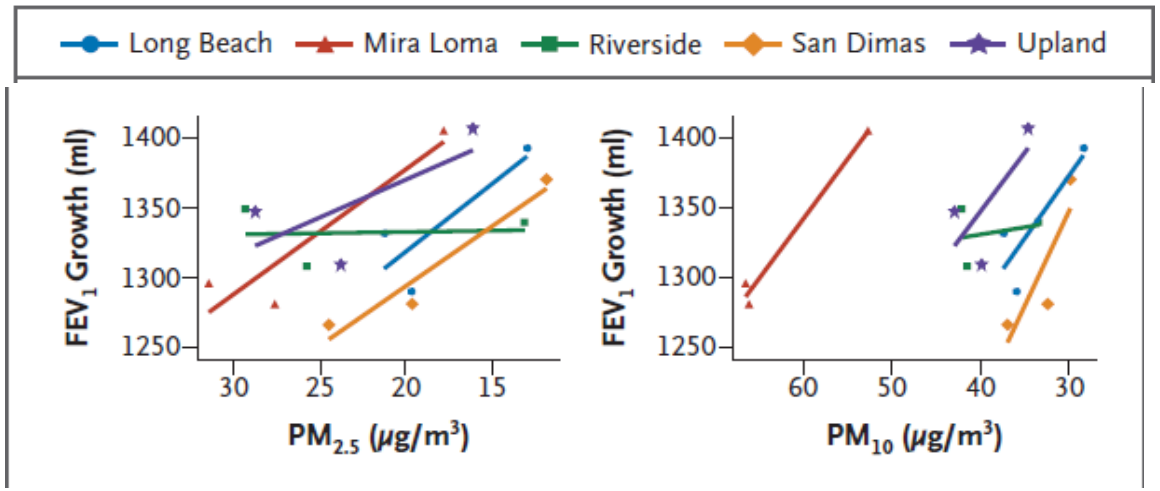
- Après 6 ans: spirométrie en expiration forcée.
  - Assez facile mais nécessite une bonne coopération. Reproductibilité
  - Mesure de VEMS et CV.
- Avant 6 ans: mesures complexes
    - avec coopération (pince-nez, embout buccal): oscillations forcées
    - Sans coopération
      - avec anesthésie: compression du thorax
      - sans anesthésie: possible chez des BB
        - Index de clearance pulmonaire
        - Courbes débit-volume

Exposition à la pollution atmosphérique et développement de la fonction respiratoire

- Réduction de la croissance du VEMS entre 10 et 18 ans dans les zones les plus polluées de Californie du Sud, en lien avec NO2 et PM 2,5 *(Gauderman. NEJM 2004)*

- Amélioration de la qualité de l'air: meilleure croissance pulmonaire *(Gauderman. NEJM 2015)*





Exposition à la pollution atmosphérique pendant la grossesse et fonction respiratoire

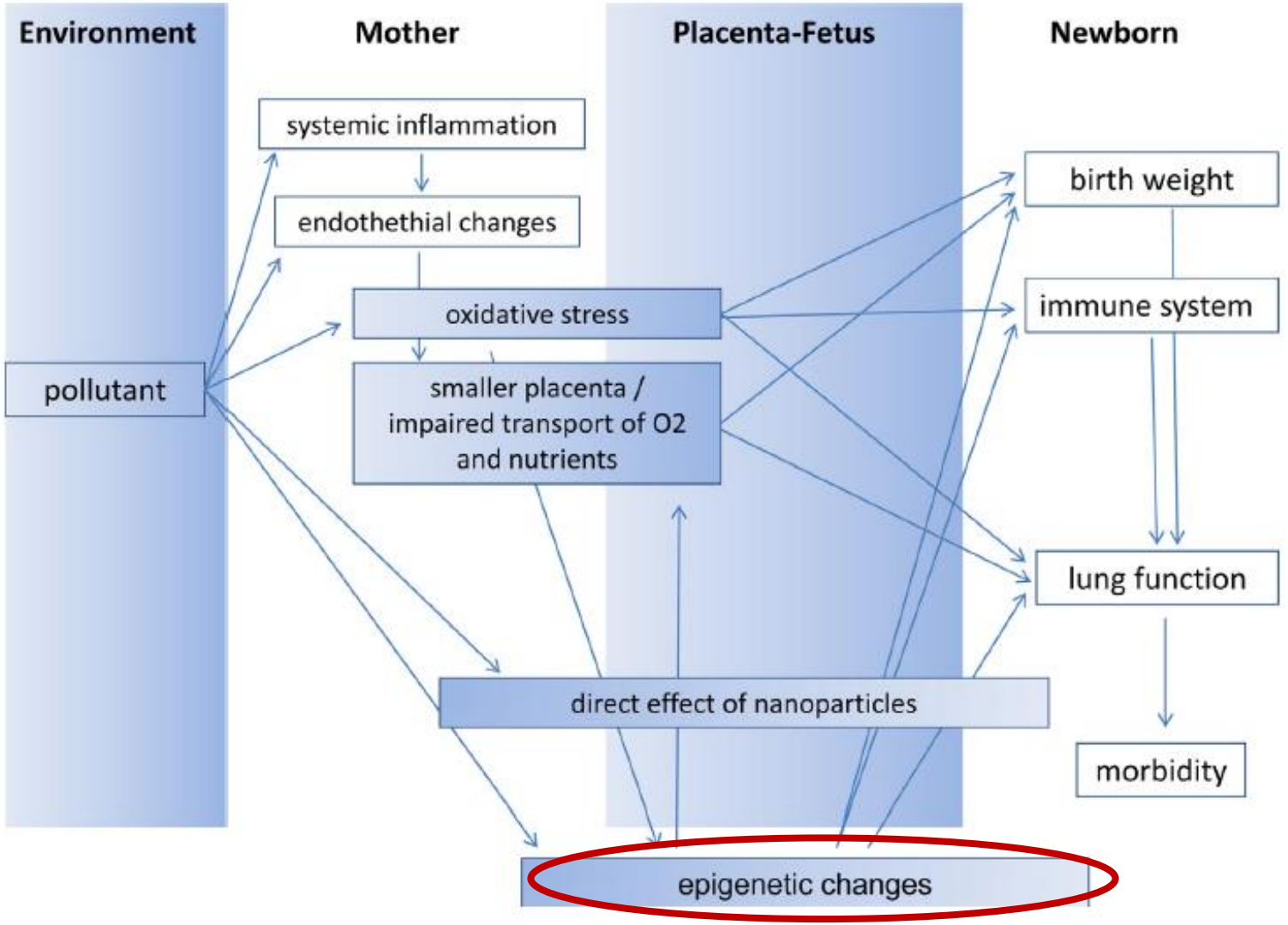
- **Fonction respiratoire des enfants** *(Morales, Thorax 2015)*
  - Cohorte espagnole INMA. Mesure de la fonction respiratoire vers 5 ans. 680/1265 enfants.
  - Association entre [benzène] et [NO2] moyens au lieu de résidence pdt la grossesse et baisse du VEMS
    - Pas de corrélation avec l'exposition post natale précoce ou actuelle
- **Fonction respiratoire des BB** *(Latzin, ERJ 2009)*
  - 221 couples mère enfant suisses. Mesure de la fonction respiratoire à 2 mois (ICP, CDV)
  - association entre [PM10] pdt la grossesse et paramètres de la respiration (↑ FR, ↓ volume courant, ↓ débit expiratoire), indépendant de l'exposition post natale

Et dans SEPAGES

- **Association entre PM2,5 et leur potentiel oxydatif pdt la grossesse et fonction respiratoire des enfants**
  - 356 couples mère-enfant
  - exposition mesurée par des échantillonnages actifs portés par les femmes enceintes sur 2 x 1 semaine pdt la grossesse.
  - Mesure du PO à partir des particules fines recueillies sur le filtre par des techniques chimiques et physico-chimiques
  - Fonction respiratoire mesurée à 2 mois (ICP, CDV) et 3 ans (OF)
  - Association entre augmentation de l'exposition au PO et:
    - Diminution des volumes pulmonaires (CRF, volume courant) à la naissance
    - Résistance des voies aériennes à 3 ans

Marsal, soumis pour publication

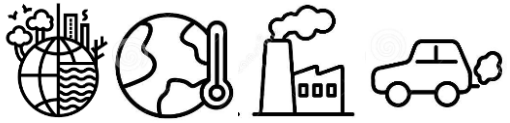
Mécanismes suggérés



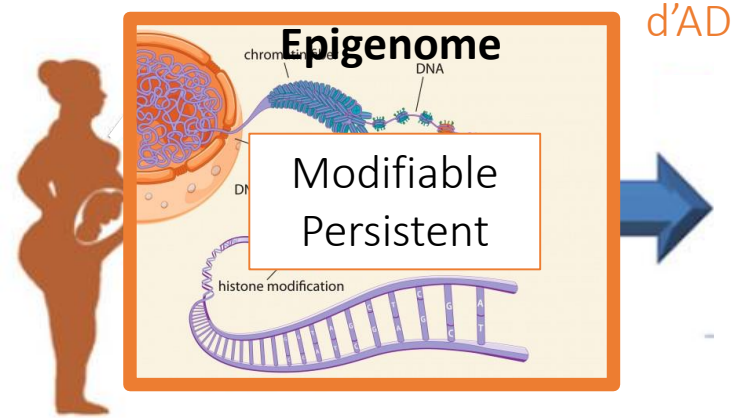
Korten 2017

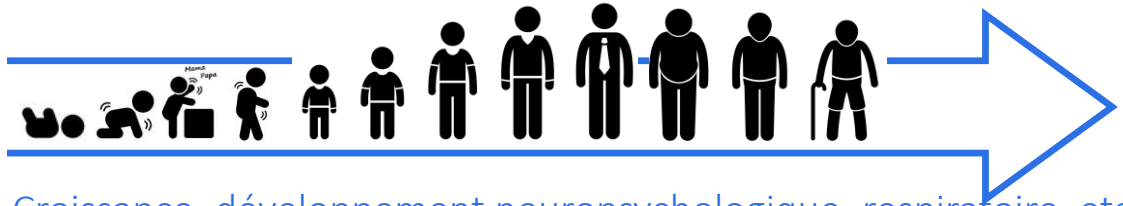
Origines développementales des maladies et de la santé

Exposome urbain (pollution de l'air, climat,…)



Mécanismes de régulation de l'expression des gènes qui ne dépendent pas de la séquence d'ADN



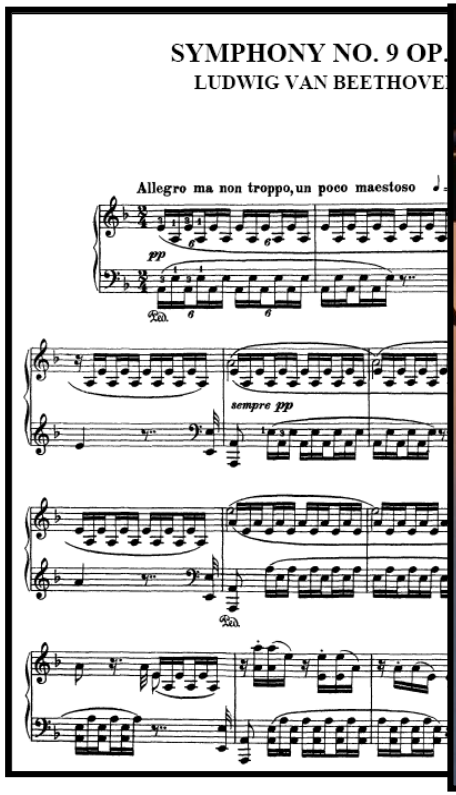
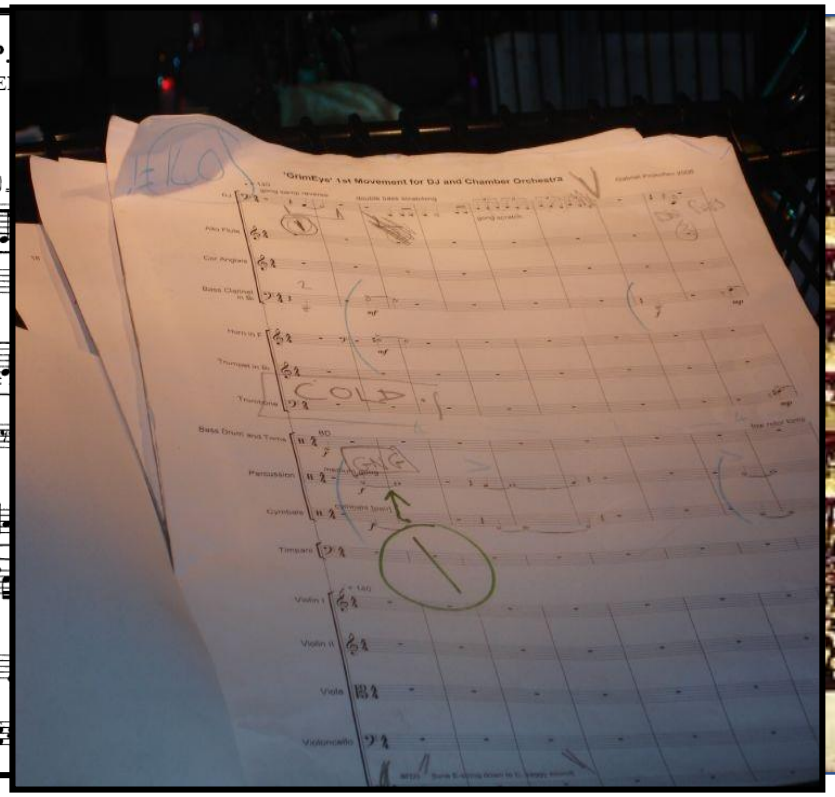


Croissance, développement neuropsychologique, respiratoire, etc.

Dysfonctionnements et maladies chroniques métaboliques, cardiovasculaire, respiratoires, neuropsychologiques

Adapté de Agarwal et al 2018

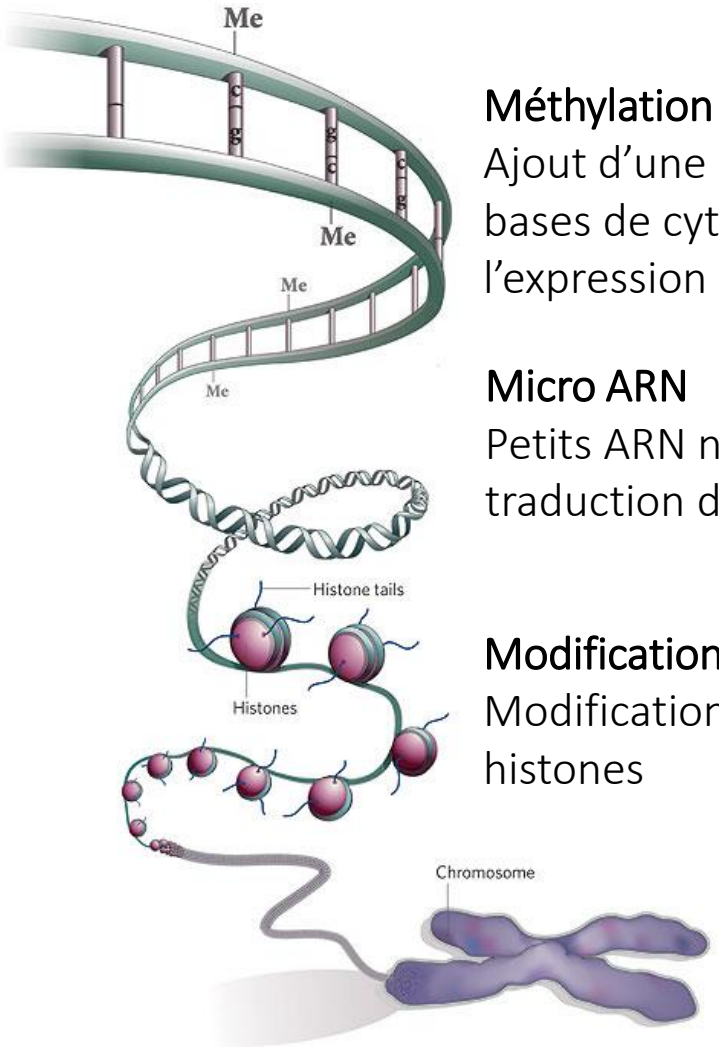
L’épigénétique: un exemple musical

ADN – genes



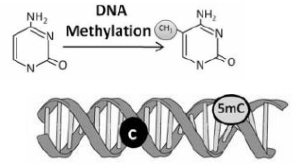
Epigenetique

Phénotype

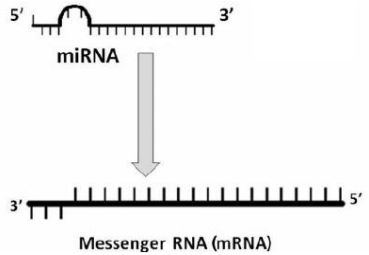
Marques épigénétiques



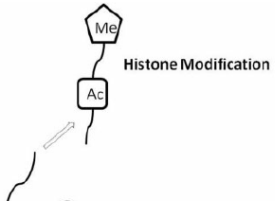
Méthylation de l'ADN
Ajout d'une groupe de méthyle sur les bases de cytosines qui va pouvoir bloquer l'expression des gènes



Micro ARN
Petits ARN non codants qui vont bloquer la traduction d'ARN messager en protéines

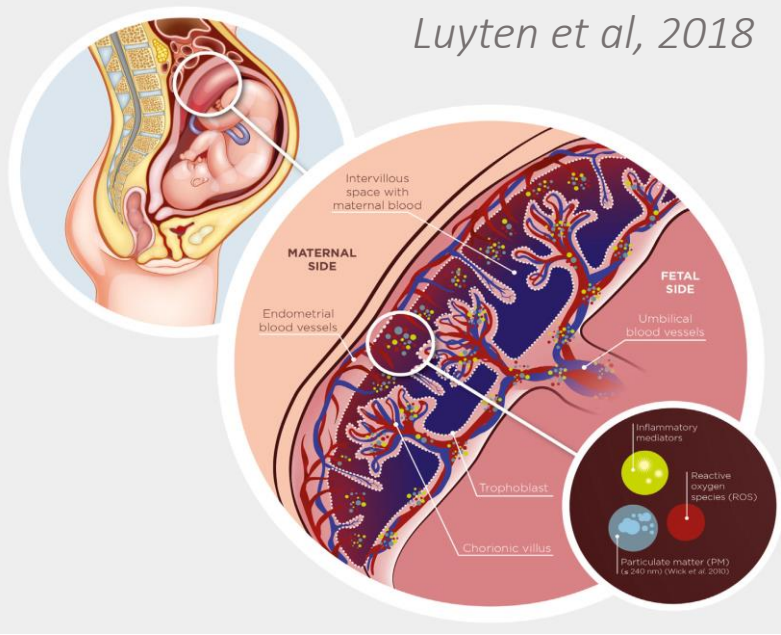


Modifications des histones
Modifications des parties terminales des histones



Adapté de Qiu, Nature, 2006

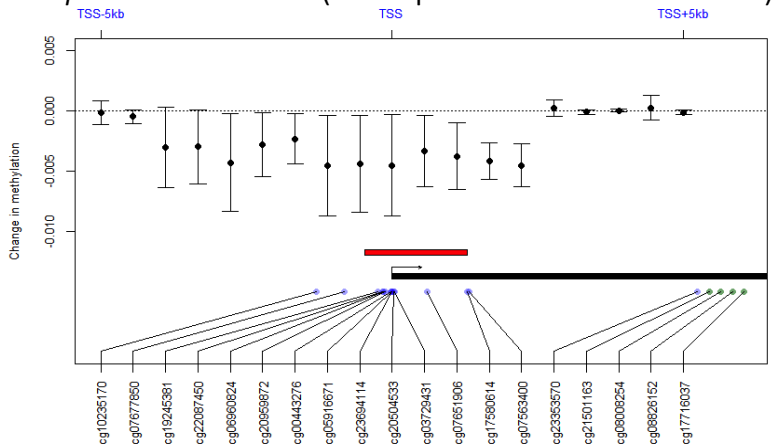
Interêt pour le placenta

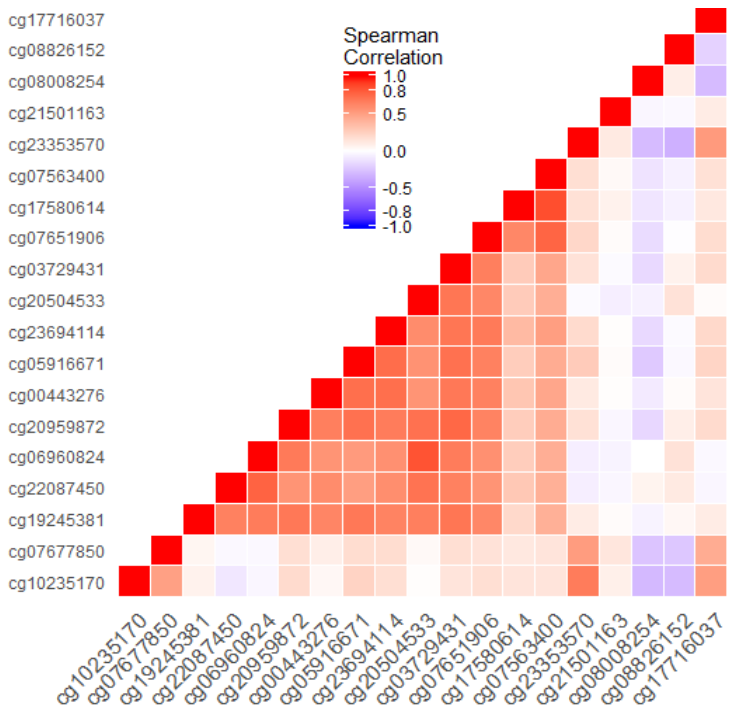


- Polluants de l'air peuvent atteindre le placenta et exposer ainsi le foetus (*Valentino et al., 2016; Wick et al., 2010*)
- Le placenta joue un rôle clé dans la programmation foetale:
  - soutient la santé de la mère le développement du foetus
  - fournit nutriments, oxygène, régule échanges de gaz et déchets, interactions hormonales *(Murphy et al., 2006)*
- Le placenta représente une forme d' "archive biologique" des expositions survenues au cours de la grossesse

Exposition au NO_2 et méthylation placentaire

CpGs ADORA2B (Récepteur de l'adenosine)



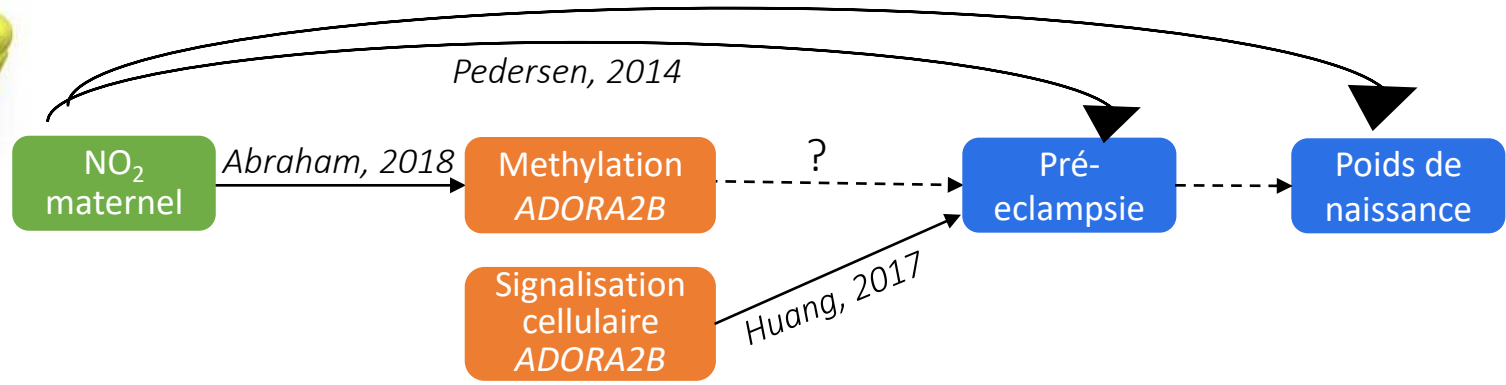


***ADORA2B* (Récepteur de l'adenosine)**

⇒ Associé à l'hypoxie et pré-eclampsie chez la femme enceinte *(Jia et al 2012, Acurio et al 2014, Darashchonak et al 2014)*

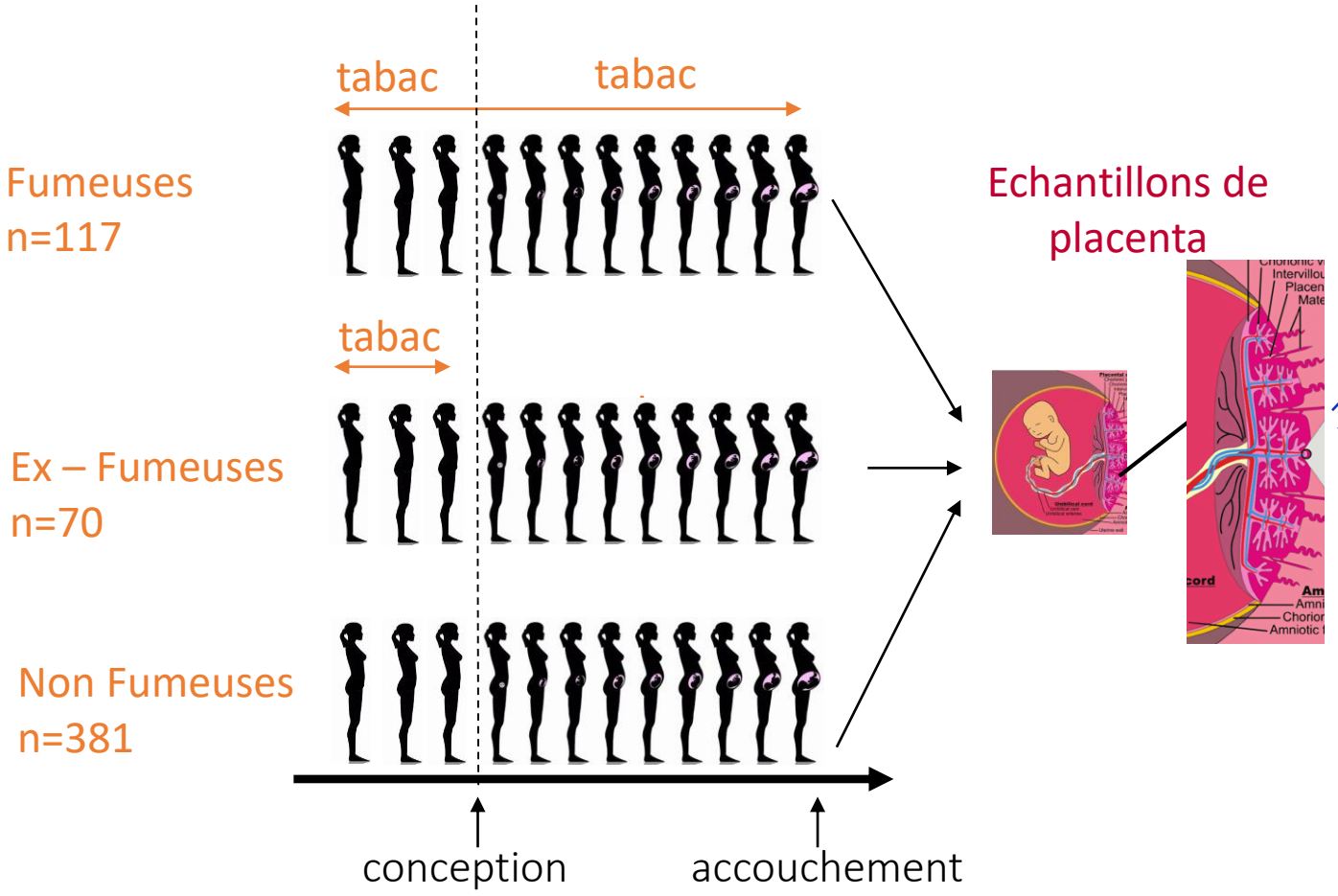
⇒ Activation d'*ADORA2B* contribue à la pathogénèse de la pré-eclampsie *(Huang et al., 2017)*, RCIU, reduction de la taille du placenta *(Iriyama et al., 2015)*.

⇒ Pré-eclampsie associée à la pollution de l'air *(Pedersen et al., 2014)*



Abraham et al 2018

Tabagisme maternel et epigenetique placentaire

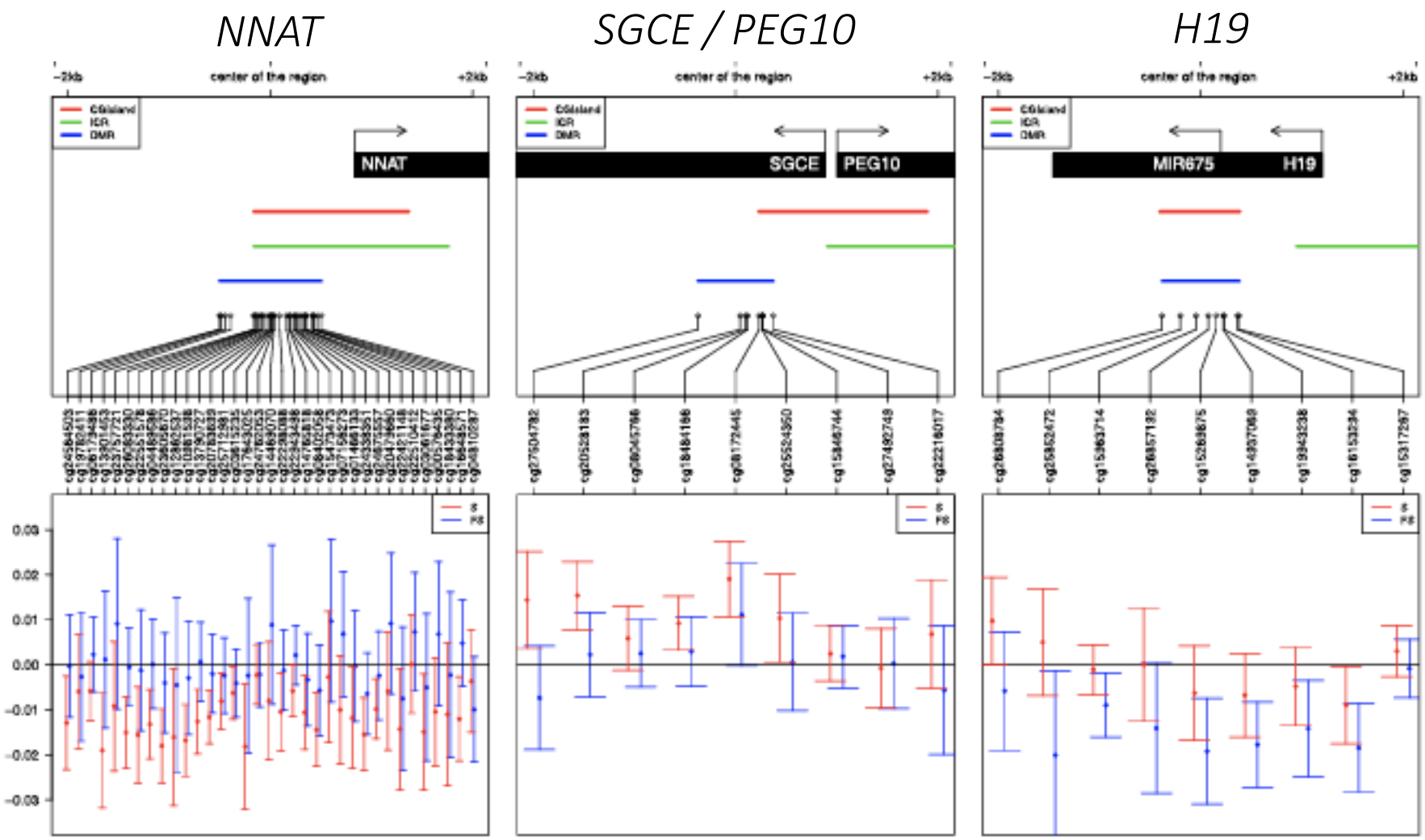


152 régions affectés par des modifications de méthylation de l'ADN placentaire : effets **réversibles** (non observés chez les ex-fumeuses)

26 régions affectés par des modifications de méthylation de l'ADN placentaire : effets **persistants** malgré l'arrêt du tabac (aussi observés chez les fumeuses). **Mémoire de l'exposition pré-conceptionnelle au tabac ?**

Rousseaux et al. 2020

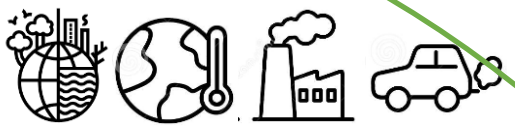
Tabagisme maternel et epigenetique placentaire: genes soumis à empreinte

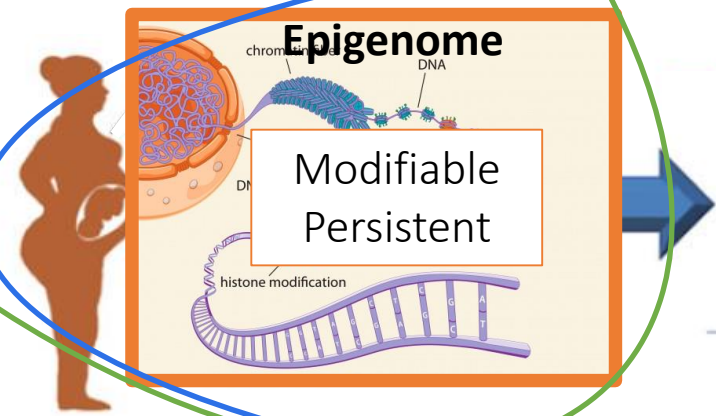


Rousseaux et al. 2020

Origines développementales des maladies et de la santé

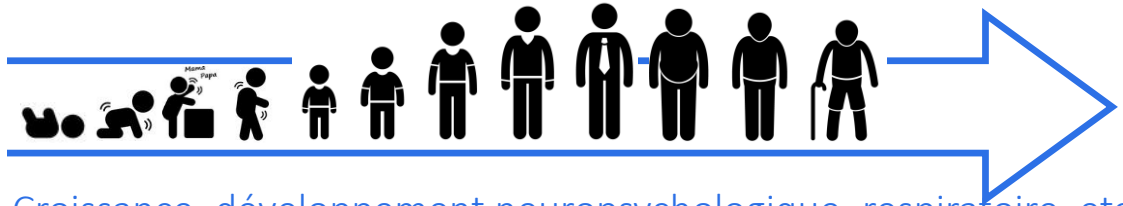
Exposome urbain (pollution de l'air, climat,…)





Epidémiologie épigénétique

- Prometteuse pour élucider une partie des mécanismes, pour identifier des biomarqueurs d'exposition et d'effets
- Enjeux et défis majeurs: conséquences fonctionnelles méconnues, spécificité tissulaire élevée, évolution temporelle (études longitudinales), machinerie épigénétique (micro ARN, histones)



Croissance, développement neuropsychologique, respiratoire, etc.

Dysfonctionnements et maladies chroniques métaboliques, cardiovasculaire, respiratoires, neuropsychologiques

Adapté de Agarwal et al 2018

Conclusions

- Effet très probablement causal de la pollution de l'air pendant la période de développement sur
  - le poids de naissance
  - la santé respiratoire (développement et exacerbations d'asthme, développement de la fonction ventilatoire notamment)
  - les troubles du neuro-développement

- Evidence scientifique plus importante pour $PM_{2.5}$ que pour NO_2

- Troubles du spectre de l'autisme: résultats discordants Europe - USA

- Besoin de travaux pour préciser les associations observées (effets sexe, fenêtre de vulnérabilité, populations rurales, mobilité des participants)

- Autres expositions (environnementales (polluants chimiques, bruit, etc) ou individuelles (tabac, alimentation, etc))

Remerciements

- Vous
- Equipe d’épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire et collaborateurs
- Les volontaires et familles qui contribuent à faire progresser la connaissance par leur participation aux cohortes