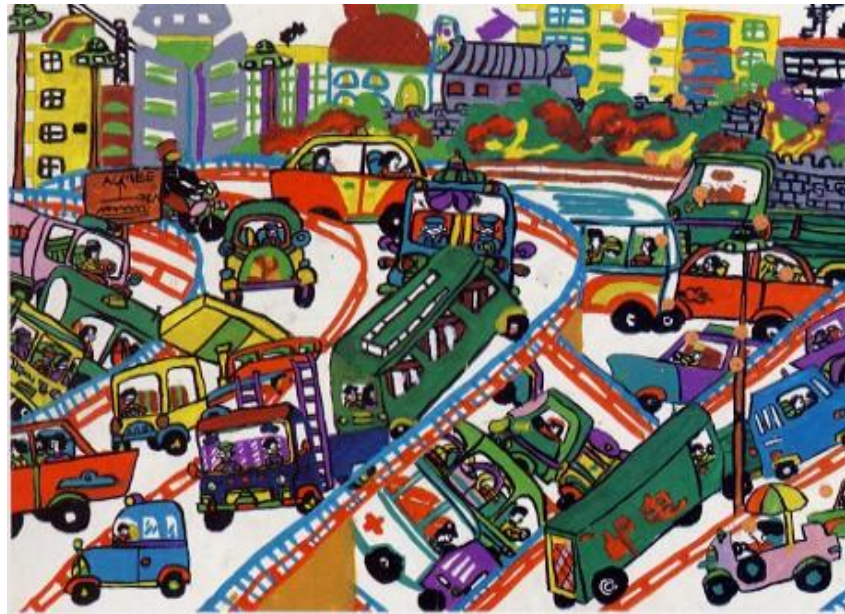


# L'enfant, cible particulière de la pollution atmosphérique



Jocelyne JUST

Groupe Hospitalier



Trousseau La Roche-Guyon. Université paris6

26 rue du Dr A. Netter 75571 PARIS cedex 12

France 15 minutes



# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
  - les polluants peuvent traverser le placenta
  - Croissance pulmonaire durant l'enfance
  - Immaturité des poumon durant la vie intra-utérine et l'enfance
  - Les enfants passent plus de temps à l'extérieur et respirent 50% plus d'air que les adultes
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques

# Dès la vie intra utérine, les polluants peuvent traverser le placenta avec des conséquences sur l'immunité

Relationships between lymphocyte subset percentages in cord blood of newborns and air pollution exposure according to the window of exposure

	CD3+	CD8+	CD4+/CD8+	CD4+CD25+	CD19+	Log(NK)
<i>n</i> = 370	$\beta$ (95% CI) §	$\beta$ (95% CI)	$\beta$ (95% CI)	$\beta$ (95% CI)	$\beta$ (95% CI)	$\beta$ (95%CI)
<b>Air pollutant* and window of exposure</b>						
<b>3 months before pregnancy</b>						
NO <sub>2</sub>	-0.27 (-1.45; 0.90)	0.47 (-0.20; 1.13)	-0.07 (-0.23; 0.09)	0.03 (-0.30; 0.24)	2.50 (-0.37; 0.87)	0.05 (-0.03; 0.12)
PM <sub>10</sub>	-1.32 (-3.97; 1.33)	1.52 (0.05; 2.99) ‡	-0.23 (-0.57; 0.04) †	-0.82 (-1.45; -0.19) †	-0.20 (-1.88; 1.51)	0.14 (-0.05; 0.55)
<b>During pregnancy</b>						
NO <sub>2</sub> in 1 <sup>st</sup> trimester	0.19 (-0.96; 1.34)	0.63 (-0.01; 1.27) †	-0.07 (-0.22; 0.08)	-0.14 (-0.40; 0.12)	-0.09 (-0.66; 0.48)	0.03 (-0.05; 0.13)
NO <sub>2</sub> in 2 <sup>nd</sup> trimester	0.49 (-0.84; 1.82)	0.68 (-0.02; 1.44) †	-0.002 (-0.17; 0.17)	-0.08 (-0.38; 0.22)	-0.27 (-0.92; 0.38)	0.02 (-0.07; 0.12)
NO <sub>2</sub> in 3 <sup>rd</sup> trimester	0.03 (-1.30; 1.35)	0.55 (-0.20; 1.30)	-0.02 (-0.19; 0.15)	-0.17 (-0.47; 0.12)	0.11 (-0.51; 0.73)	0.09 (0.01; 0.17) ‡
PM <sub>10</sub> in 1 <sup>st</sup> trimester	-3.10 (-6.02; -0.18) ‡	0.85 (-0.77; 2.49)	-0.17 (-0.55; 0.21)	-0.71 (-1.37; -0.05) ‡	0.33 (-1.35; 2.01)	0.22 (0.008; 0.43) ‡
PM <sub>10</sub> in 2 <sup>nd</sup> trimester	0.31 (-2.96; 3.57)	0.22 (-1.53; 1.97)	-0.05 (-0.55; 0.20)	-0.88 (-1.60; -0.17) ‡	-0.63 (-2.29; 1.02)	-0.10 (-0.33; 0.13)
PM <sub>10</sub> in 3 <sup>rd</sup> trimester	0.56 (-1.90; 3.01)	1.09 (-0.26; 2.44)	-0.06 (-0.26; 0.31)	-0.59 (-1.15; -0.04) ‡	0.35 (-0.84; 1.53)	0.05 (-0.12; 0.24)

- 370 femmes Cohorte EDEN
- des stations de surveillance
  - immunophénotypiques dans le sang de cordon,
  - une diminution du pourcentage CD4 + CD25
  - pour une augmentation / m3 10 µg dans les niveaux de PM10

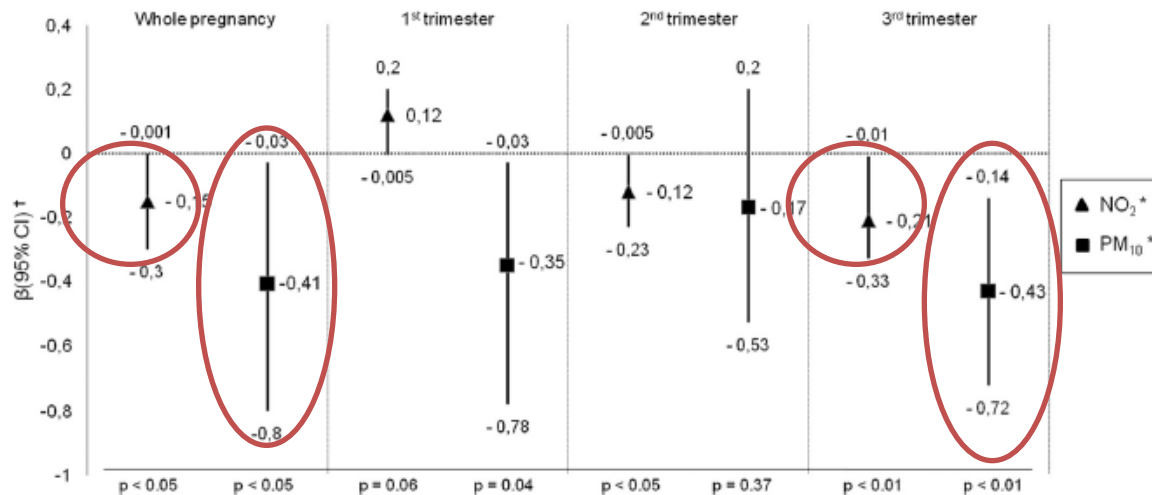
\* Continuous variables.

† 0.05 < p < 0.09.

‡ p < 0.05.

§  $\beta$  (95% CI): adjusted regression coefficient and 95% confidence interval for mother's age and body mass index, maternal history of allergy, active and passive smoking (data questionnaires), perinatal infections, mode of delivery, newborn's sex and weight, gestational age at birth and season of birth (data from postnatal questionnaire).  $\beta$  corresponds to the change in lymphocyte percentages (log-transformed for natural killer cells) for each 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in PM<sub>10</sub> or NO<sub>2</sub>.

# Dès la vie intra utérine, les polluants peuvent traverser le placenta avec des conséquences le taux de vitamine D



**FIG. 3.** Relationship between 25(OH)D concentration in cord blood of newborns and maternal exposure to close-proximity pollution assessed using a dispersion model (ADMS), according to the window of exposure (n = 371). \*, Continuous variables; †, β (95% CI), adjusted regression coefficient and 95% confidence interval for mother's age and BMI, maternal history of allergy, active and passive smoking (data questionnaires), number of siblings, household income, city, newborn's sex and weight, preterm birth, and season of birth (data from postnatal questionnaire). The β-value corresponds to the change in 25(OH)D concentration (log-transformed) for each increase of 10 μg/m<sup>3</sup> of PM<sub>10</sub> or NO<sub>2</sub>.

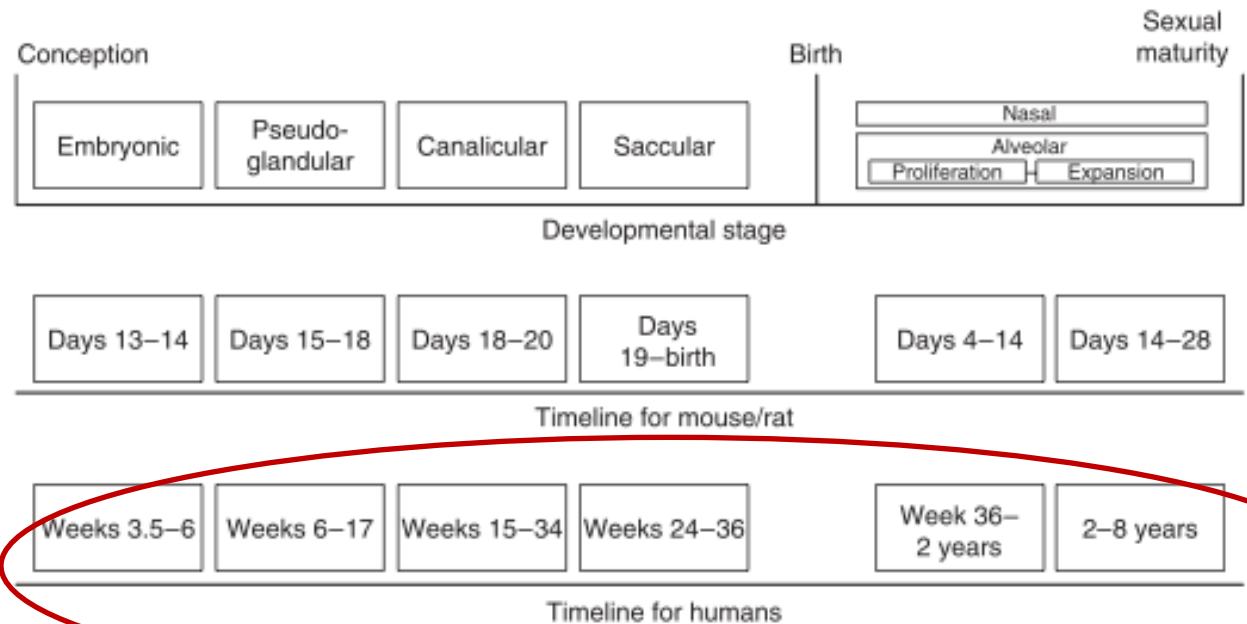
- **Modèle de dispersion validé** pollution de fond, concentrations de particules de moins de 10 pm diamètre (PM (10)) et le dioxyde d'azote (NO (2)).
- **5-hydroxyvitamine D de niveau [25 (OH) D] de sérum de sang de cordon dans 375 couples mère-enfant de la cohorte de naissance EDEN.**

- L'association était plus forte pour les expositions **troisième trimestre** (P = 0,0003 et p = 0,004 pour le NO (2) et PM (10), respectivement).

# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
  - les polluants peuvent traverser le placenta
  - Croissance pulmonaire durant l'enfance
  - Immaturité des poumon durant la vie intra-utérine et l'enfance
  - Les enfants passent plus de temps à l'extérieur et respirent 50% plus d'air que les adultes
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques

# Croissance pulmonaire continue durant l'enfance

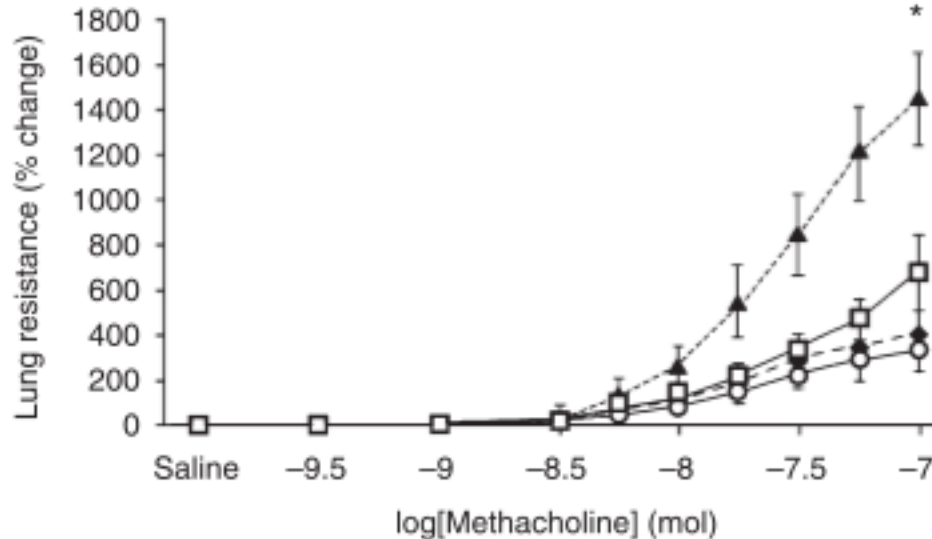


**Fig. 1** Timeline for lung development in the mouse/rat and human respiratory system. Although all pass through identical phases of lung development, the timing for each phase is markedly different between species.

# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
  - Les polluants peuvent traverser le placenta
  - Croissance pulmonaire durant l'enfance
  - Immaturité des poumon durant la vie intra-utérine et l'enfance
  - Les enfants passent plus de temps à l'extérieur et respirent 50% plus d'air que les adultes
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques

# Immaturité du système respiratoire durant la vie intra utérine et l'enfance



**Fig. 2** Methacholine-induced changes in lung resistance after differential timing of exposure to environmental tobacco smoke during the perinatal period of life. FA, filtered air; SS, sidestream cigarette smoke. Rats were exposed to FA and/or aged and diluted SS using four different timing regiments: exposure to FA during both *in utero* and postnatal periods (□), exposure to SS only during the postnatal period (◆), exposure to SS only during the *in utero* period (○) and exposure to SS during both *in utero* and postnatal periods (▲). Reproduced with permission of Academic Press from Joad *et al.*<sup>18</sup>

- Résistance des voies ariennes Chez des rats

- FA : air filtré



exposition au tabac  
in utéro et en période  
postnatale



exposition au tabac  
in utéro et en période  
postnatale



# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
  - Croissance pulmonaire durant l'enfance
  - les polluants peuvent traverser le placenta
  - Immaturité des poumon durant la vie intra-utérine et l'enfance
  - Les enfants passent plus de temps à l'extérieur et respirent 50% plus d'air que les adultes
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques

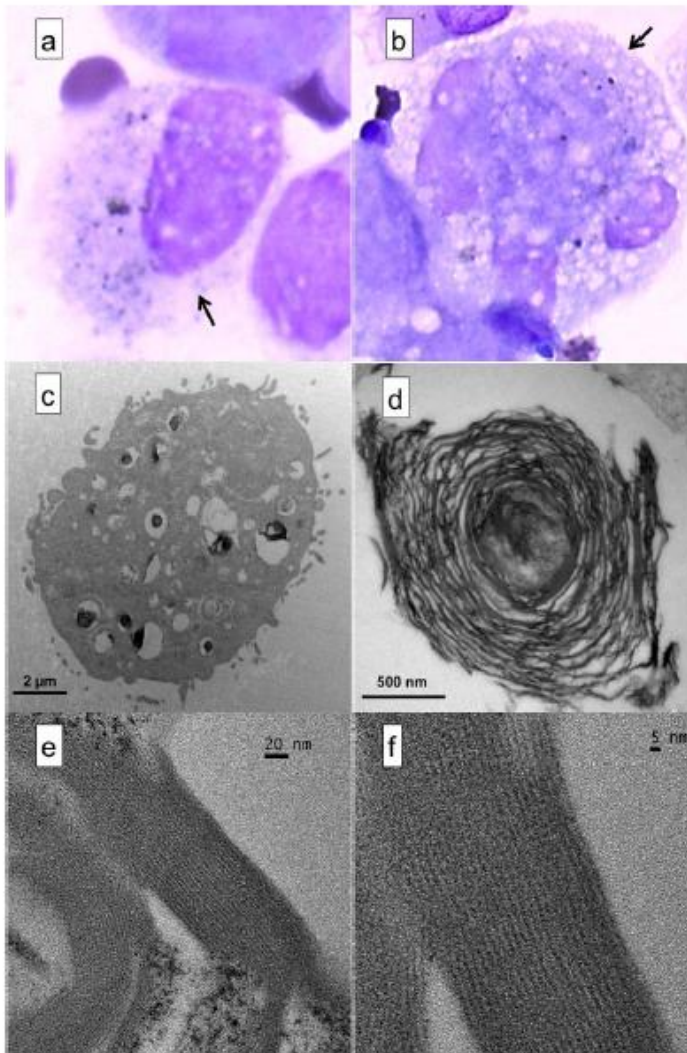
# Respire 50% plus d'air par kilogramme de masse corporelle /adultes, ce qui augmente l'expositions aux polluant

**Table 1** Differences in ventilatory characteristics between infants and adults

	Infants	Adults
Tidal volume (mL/kg bodyweight)	10	10
Alveolar surface area (m <sup>2</sup> )	3	75
Respiration rate (breaths/min)	40	15
Minute ventilation (mL/kg bodyweight per m <sup>2</sup> lung surface area per min)	133	2

La ventilation plus élevée et respiration buccale sont responsables d'une déposition plus profonde des polluants atmosphériques chez les enfants.

# Déposition plus profonde des polluants atmosphériques chez les enfants



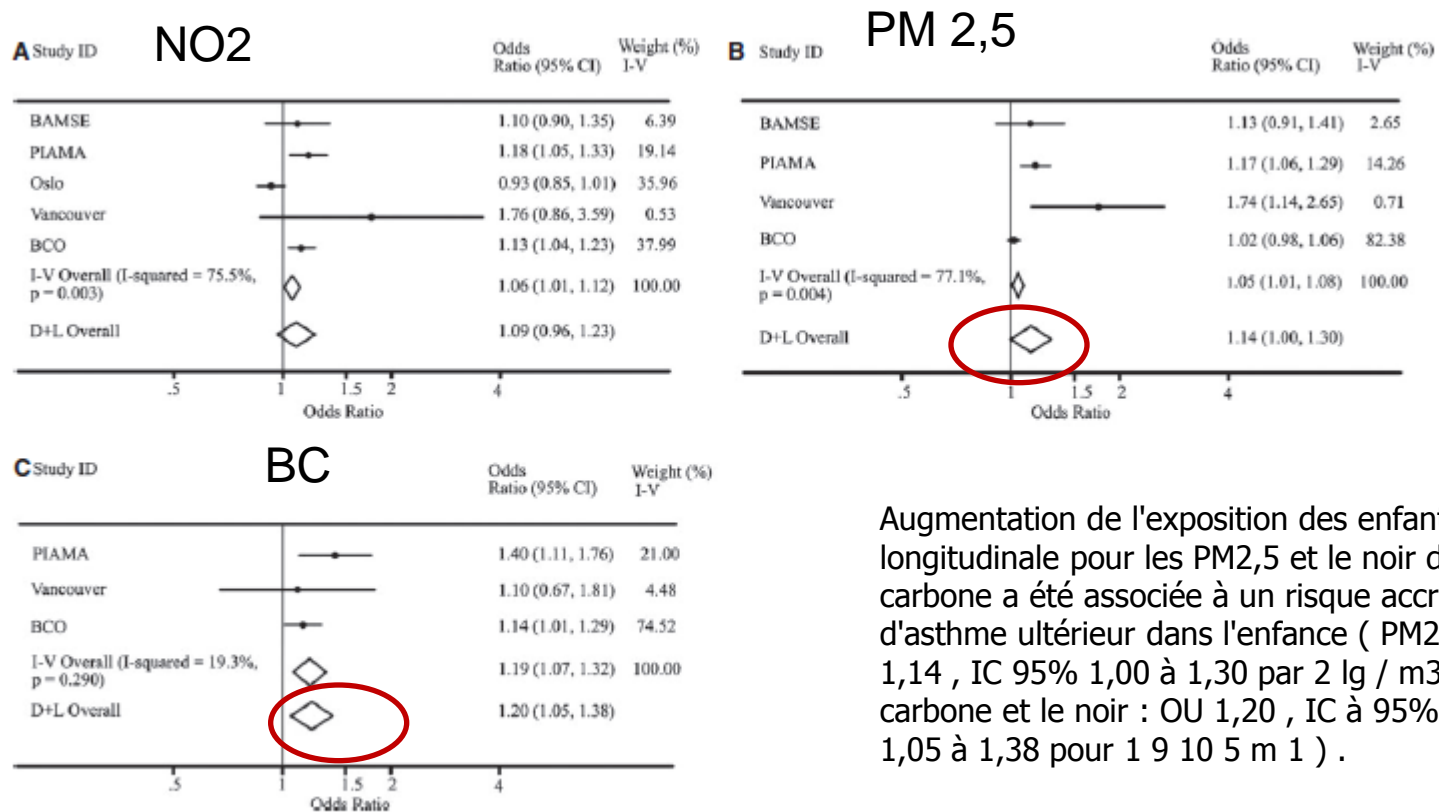
- 64 enfants âgés 54 mois (2 à 204 mois)
- asthme sévère

F Moussa, J Just  
EBioMedicine  
In press

# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques
  - Méta-analyses
  - Fenêtre d'exposition
  - Effets combinés de la pollution et du tabac
  - Phénotypes d'asthme et d'allergie
  - Epigénétique in utéro

# Résultats de méta-analyse sur TRAP dans des cohortes de naissance: incidence de l'Asthme

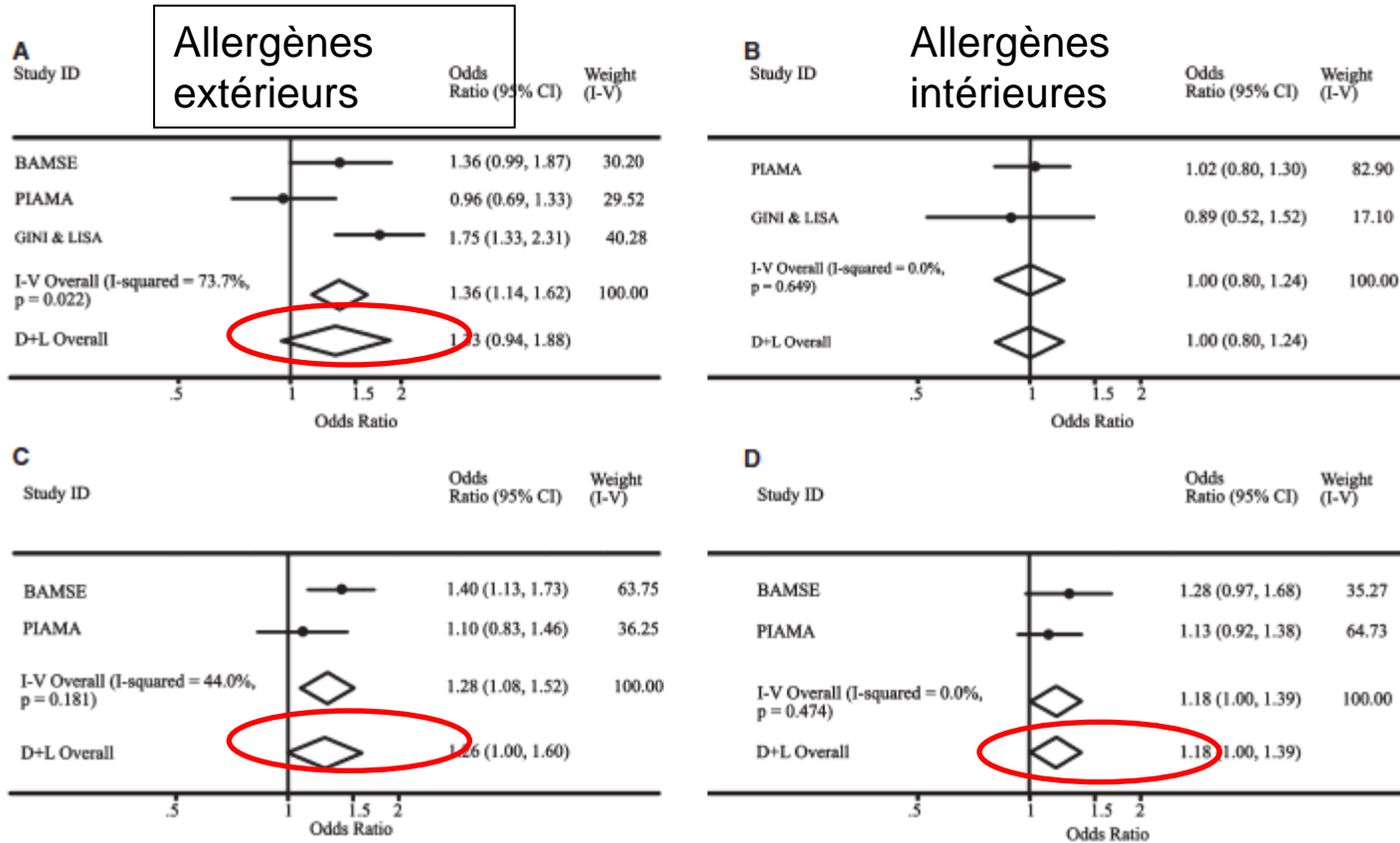


Augmentation de l'exposition des enfants longitudinale pour les PM<sub>2,5</sub> et le noir de carbone a été associée à un risque accru d'asthme ultérieur dans l'enfance ( PM<sub>2,5</sub> : OU 1,14 , IC 95% 1,00 à 1,30 par 2 lg / m<sup>3</sup> de carbone et le noir : OU 1,20 , IC à 95% de 1,05 à 1,38 pour 1 9 10 5 m<sup>-1</sup> ).

**Figure 1** Longitudinal childhood exposure to TRAP and asthma incidence in childhood. (A) Exposure per 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in  $\text{NO}_2$ . (B) Exposure per 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in  $\text{PM}_{2.5}$ . (C) Exposure per  $1 \times 10^{-5} \text{ m}^{-1}$  increase in BC.

# Résultats de méta-analyse sur TRAP dans des cohortes de naissance: incidence des Allergies

PM 2,5



**Figure 4** Early childhood exposure per 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in  $\text{PM}_{2.5}$  and sensitization to (A) outdoor allergens, (B) indoor allergens, (C) food allergens at the age of 4 years and (D) food allergens at the age of 8 years.

Allergènes alimentaires à l'âge de 4 ans

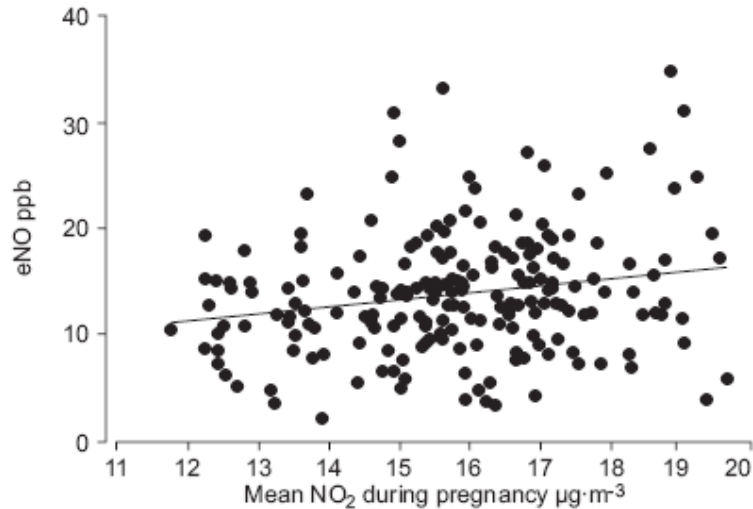
Allergènes alimentaires à l'âge de 8 ans

# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques
  - Méta-analyses
  - Fenêtre d'exposition
  - Effets combinés de la pollution et du tabac
  - Phénotypes d'asthme et d'allergie
  - Epigénétique in utéro

# Fenêtre d'exposition durant la grossesse

AIR POLLUTION AND NEWBORNS' LUNG FUNCTION

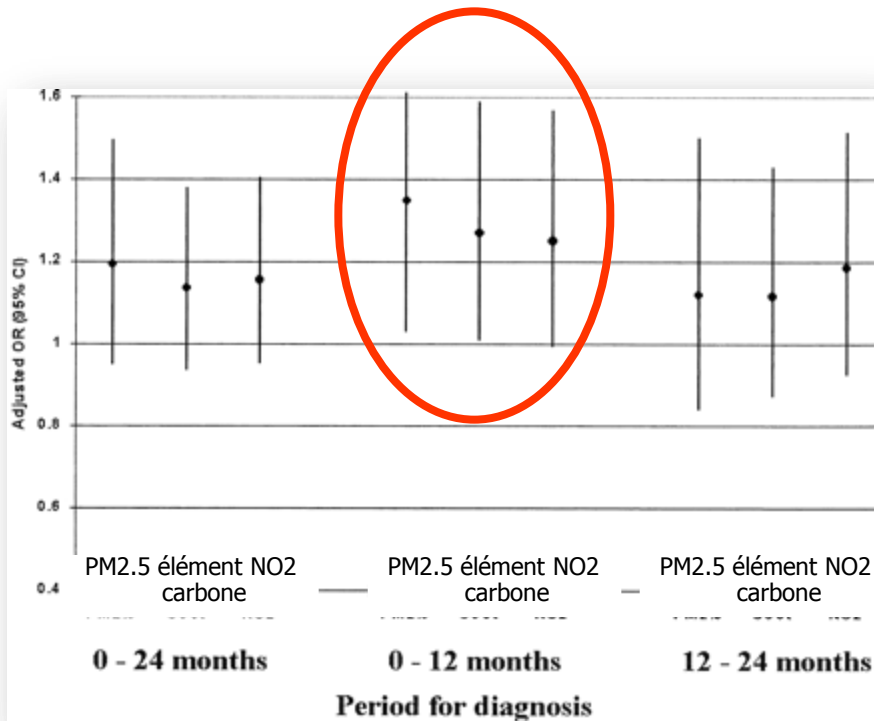


**FIGURE 3.** Individual concentration of exhaled nitric oxide (eNO) at 5 weeks of age plotted against mean concentration of nitric dioxide (NO<sub>2</sub>) levels during pregnancy. An increase from the lowest to the highest quartile of pre-natal NO<sub>2</sub> exposure was associated with a change in eNO levels from 12.1 to 15.2 ppb.

cohorte néonatale  
Suisse n= 241  
Mesures répétées  
pendant les 3  
semestres de la grossesse  
et géocodage



# Fenêtre exposition : Premières années de vie



**Cohorte Néonatale  
interventionnelle: PIAMA**  
4146 enfants

**Exposition calculé** (information géographique) : pour un changement de concentration de l'interquartile

**asthme** (est ce que votre enfant a un asthme diagnostiqué par un médecin, dans les 12 dernières mois).

# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques
  - Méta-analyses
  - Fenêtre d'exposition
  - Effets combinés de la pollution et du tabac
  - Phénotypes d'asthme et d'allergie
  - Epigénétique in utéro

# Polluants de l'air extérieur et intérieur action synergique: PAH et Tabac durant la grossesse

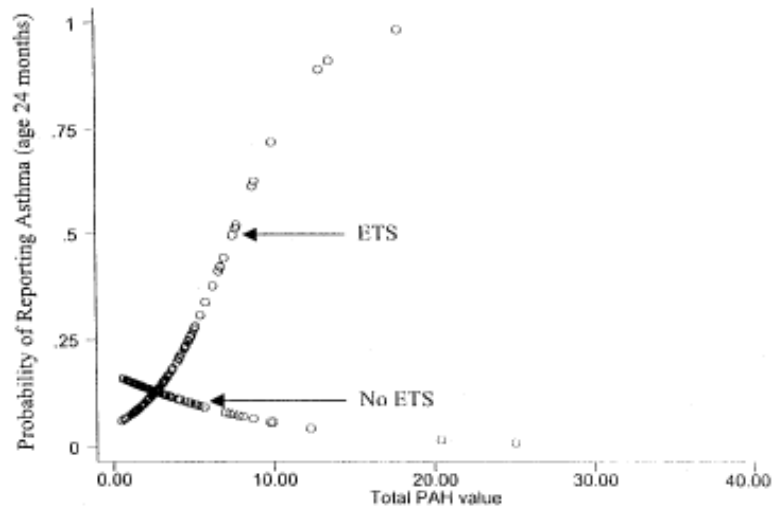


FIGURE 3. Interaction between PAH and postnatal ETS exposure on probable asthma at 24 months. Data were analyzed using STATA graph software (StataCorp).

303 femmes enceintes  
Exposition individuelle  
pendant 48 heures  
durant le dernier  
trimestre grossesse

Polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke, and respiratory symptoms in an inner-city birth cohort. [Miller RL](#) Chest. 2004 Oct;126(4):1071-8.

# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques
  - Méta-analyses
  - Fenêtre d'exposition
  - Effets combinés de la pollution et du tabac
  - Phénotypes d'asthme et d'allergie
  - Epigénétique in utéro

# Morbidité (Phénotypes d'Asthme)

**TABLE 2.** Association of Residential Levels of Air Pollution During the First Year of Life With Various Wheezing Outcomes up to Age 4 yr (n = 3515)

Wheezing Outcomes	No.	Traffic-PM <sub>10</sub> OR (95% CI) <sup>a</sup>	Traffic-NO <sub>x</sub> OR (95% CI) <sup>a</sup>	Heating-SO <sub>2</sub> OR (95% CI) <sup>a</sup>
No wheezing <sup>b</sup>	2725	1.00	1.00	1.00
Any wheezing up to age 4	790	1.17 (0.76 to 1.80)	1.13 (0.84 to 1.53)	0.84 (0.56 to 1.27)
Transient	269	0.90 (0.45 to 1.81)	0.82 (0.48 to 1.40)	1.06 (0.57 to 1.97)
Late onset	194	0.94 (0.42 to 2.11)	0.87 (0.47 to 1.60)	0.82 (0.39 to 1.73)
Persistent	327	1.64 (0.90 to 3.00)	1.60 (1.09 to 2.36)	0.69 (0.37 to 1.29)
Girls	194	2.32 (0.93 to 5.79)	1.94 (1.07 to 3.50)	0.69 (0.27 to 1.78)
Boys	133	1.52 (0.68 to 3.40)	1.55 (0.92 to 2.63)	0.72 (0.31 to 1.66)

<sup>a</sup>Odds ratios are calculated for a difference in the source-specific air pollution level corresponding to the difference between the 5th and 95th percentile range in the cohort (6 µg/m<sup>3</sup> for PM<sub>10</sub>, 44 µg/m<sup>3</sup> for NO<sub>x</sub>, and 3 µg/m<sup>3</sup> for SO<sub>2</sub>). Adjusted for municipality, socioeconomic status, heredity, mother's smoking during pregnancy and infancy, year that house was built, damp or mold in the home at birth, and sex of the child.

<sup>b</sup>Reference category.

**Cohorte néonatale  
: BAMSE**

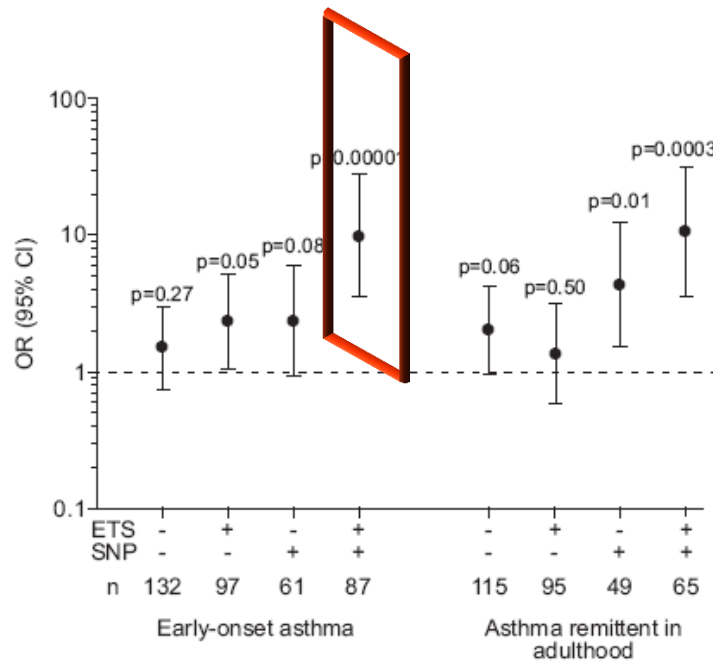
**NO2 calculé du  
trafic  
moyen annuel et  
par un modèle de  
dispersion  
des adresses**

Nordling et al. *Epidemiology*. 19(3):401-408, May 2008.

# PLAN

- Les nourrissons et les jeunes enfants sont les plus vulnérable aux effets de la pollution
- Les conséquences d'une exposition précoce et chronique aux polluants atmosphériques: asthme et maladies allergiques
  - Méta-analyses
  - Fenêtre d'exposition
  - Effets combinés de la pollution et du tabac
  - Phénotypes d'asthme et d'allergie
  - Epigénétique in utéro

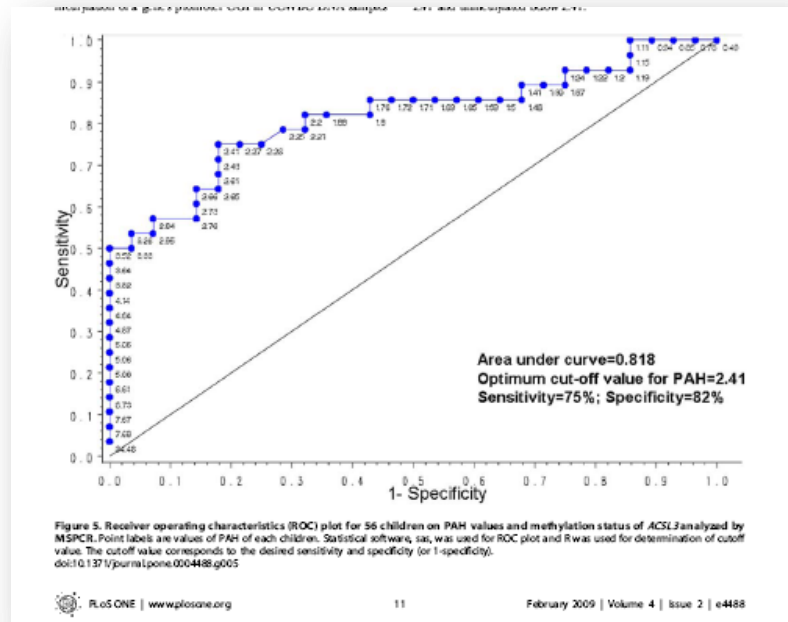
# Variables de modulation de la relation pollution Asthme : Génétique de susceptibilité aux polluants



**499 enfants suivis 12 ans**  
**17q21 polymorphismes est associé**  
**•À l'asthme à début précoce (< 4 ans)**  
**•Infections respiratoires et tabagisme passif**

**FIGURE 1.** Association of asthma (early-onset asthma and asthma remittent in adulthood) and early respiratory infection, according to environmental tobacco smoke (ETS) exposure in early life (yes: +, no: -) and rs8069176 genotype (single nucleotide polymorphism (SNP): +: GG; -: AG+AA).

# Environnement et asthme: mécanismes épigénétiques



ACL3 et PAH

56  
NN (cohorte 700 NY)  
Sang du cordon  
Méthylation différentiel ADN

ACL3

OR :13,8  $p < 0,007$  PAH > 241 ng/  
m<sup>2</sup>

OR 3,9  $p < 0,005$  asthme  
diagnostiqué avant 5 ans



# Conclusions

- A condition d'une mesure correcte de la pollution de fond, notamment aux fenêtre d'exposition précoce
- La « pollution » automobile en dessous de des recommandations de WHO ( PM 2,5 et NO2) est responsable de cas incident d'asthme et d'atopie,
- avec un effet dose-réponse au cours de l'enfance
- Surtout in utéro et chez les très jeunes enfants