

« Etude de l'impact de la pollution atmosphérique sur le système immunitaire du nouveau-né »

Nour BAÏZ

Travail effectué sous la direction du Dr. Isabella ANNESI-MAESANO,

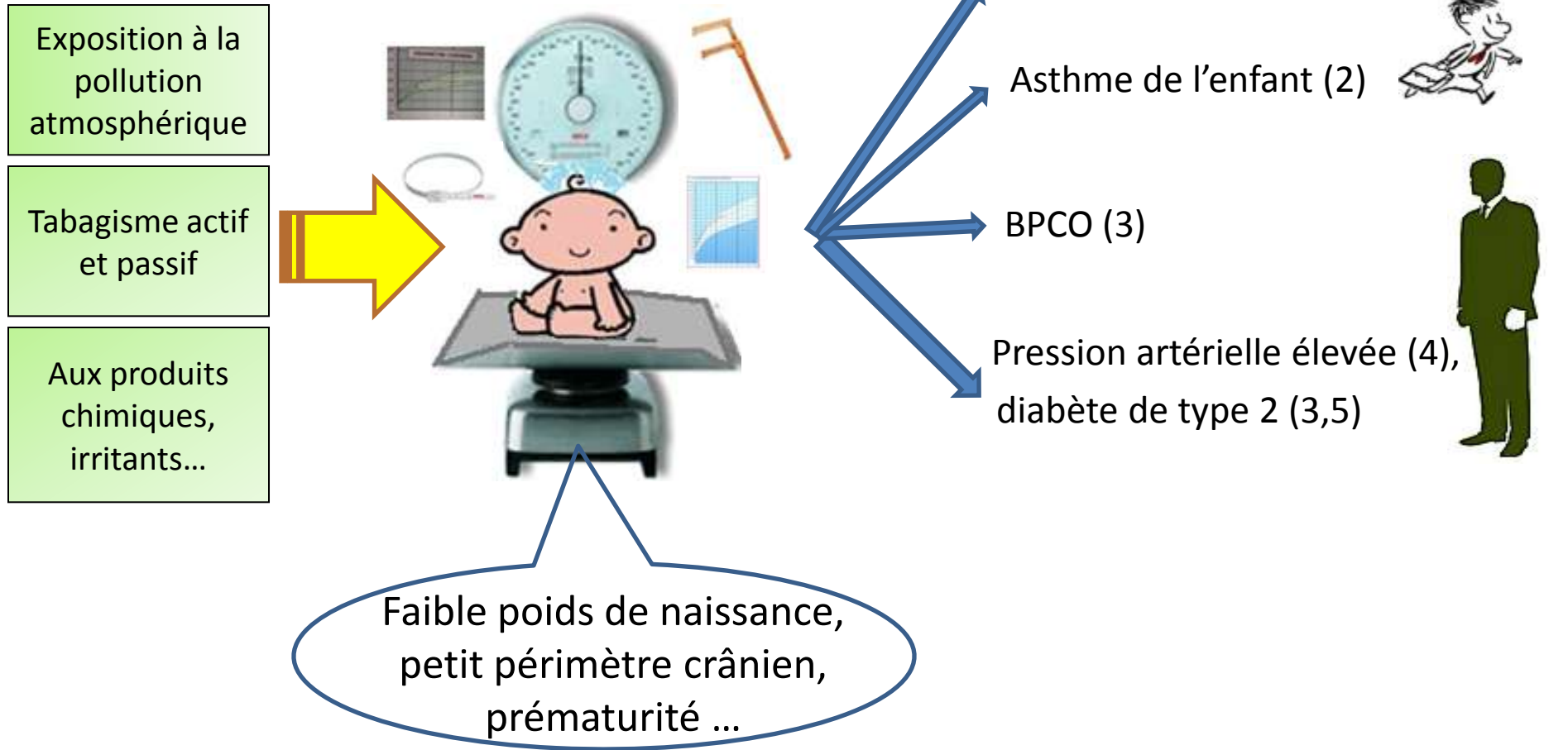
Equipe « Epidémiologie des maladies allergiques et respiratoires »

Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, site de Saint-Antoine

INSERM & UPMC Unité Mixte de Recherche en Santé 707

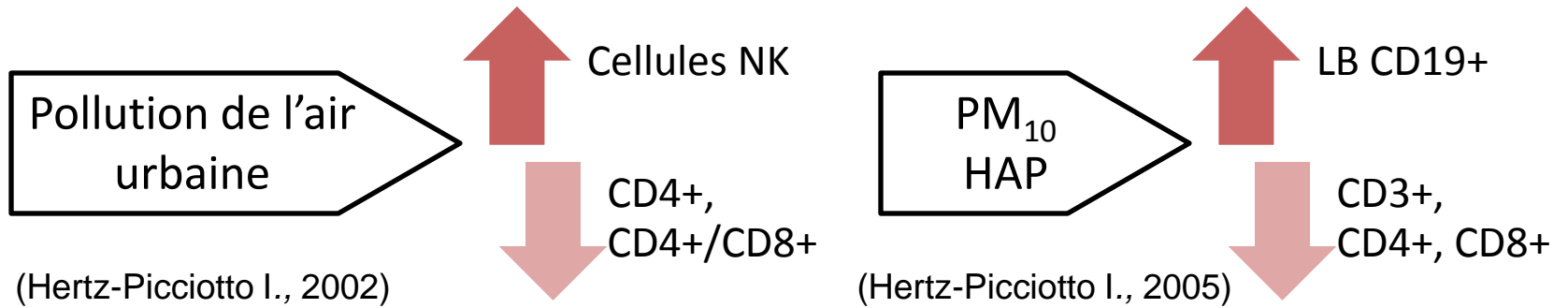
« Epidémiologie, Systèmes d'Information, Modélisation »

Introduction



(1): Leonardi-Bee J. , 2008. (2): Annesi-Maesano I., 2001. (3): Barker DJ., 1998. (4): Zureik M., 1996; Whincup PH., 1995. (5): Crowther NJ. , 1998 ; Leger J., 1997

- ❖ Liens entre exposition précoce à des facteurs environnementaux et le développement du système immunitaire:



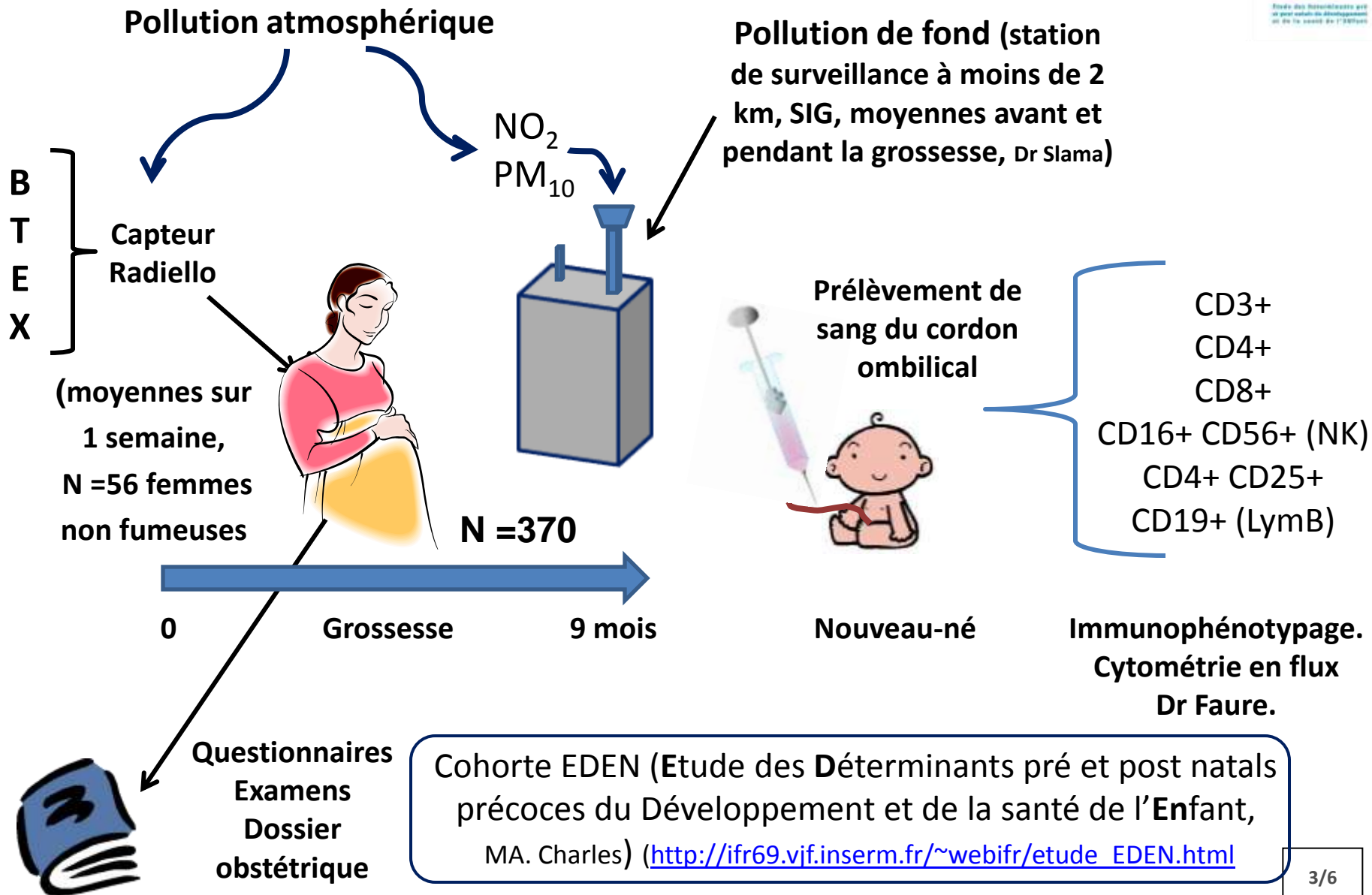
Objectif de l'étude: Investiguer les effets de l'exposition de la femme enceinte aux principaux polluants de l'atmosphère urbaine sur l'état du système immunitaire des nouveau-nés.

Immunophénotypes lymphocytaires
(marqueurs système immunitaire)



In utero

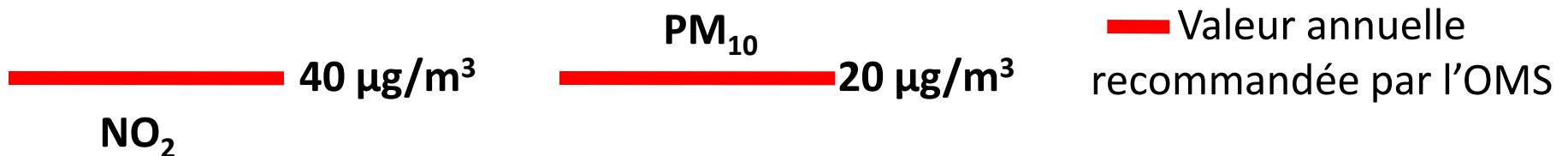
Population d'étude et méthodes



Résultats: Exposition à la pollution atmosphérique

☐ Pollution de fond (N=370)

Période de mesures	NO ₂			PM ₁₀		
	Médiane	1 ^{er} tertile	2 ^{ème} tertile	Médiane	1 ^{er} tertile	2 ^{ème} tertile
3 mois avant.	24,5	20,2	31,3	21,2	19,4	24,7
1 ^{er} trimestre	25,2	21,4	30,2	20,5	19,2	25,0
2 nd trimestre	25,6	22,4	31,4	21,2	19,4	23,8
3 ^{ème} trimestre	24,6	20,7	29,1	20,6	19,0	23,2



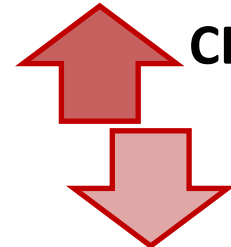
☐ Exposition individuelle à la pollution par le benzène (N=56)

(µg/m ³)	Moyenne	Ecart-type	[min – max]	1 ^{er} tertile	2 ^{ème} tertile
	3,3	3,5	[0,5 – 19,4]	1,5	2,8

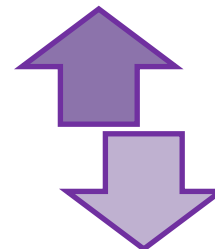
→ Valeur annuelle recommandée par l'OMS (air extérieur) : **5 µg/m³**

Résultats: Associations entre exposition maternelle à la pollution atmosphérique et distribution des immunophénotypes lymphocytaires dans le sang de cordon ombilical (N=370)


Exposition élevée de la femme au NO₂

 **CD4+CD25+, NK** ($\beta=+2,4$ [0,1;3,7])
CD4+ ($\beta=-3,2$ [-5,7;-0,7]),
CD3+ (OR=2,2 [1,1;3,0])

Exposition élevée de la femme aux PM₁₀

 **CD8+**($\beta=+1,9$ [0,1;3,7]), **NK**
CD4+CD25+, CD4+/CD8+
(OR=2,2 [1,3;3,6]), **CD3+**

Exposition élevée (>1,5 µg/m³) de la femme au benzène (N=56)

 **CD3+** ($\beta=-1,3$ [-1,9;-0,7])

Mécanismes d'action des polluants sur le système immunitaire du fœtus

Événement de stress
physique ou
psychologique aigu

Benschop R., 1998
Schedlowski M., 1996

- Diminution générale de la proportion de lymphocytes T.
- Augmentation du pourcentage des cellules NK.

Via l'activation des **récepteurs bêta-adrénergiques** des lymphocytes par les catécholamines (taux augmenté par le stress). **Rôle immunosuppresseur**, induit destruction des lymphocytes T (stress oxydant, apoptose).

La pollution atmosphérique pourrait jouer le rôle d'agent agresseur **stresseur** sur la mère et le fœtus.

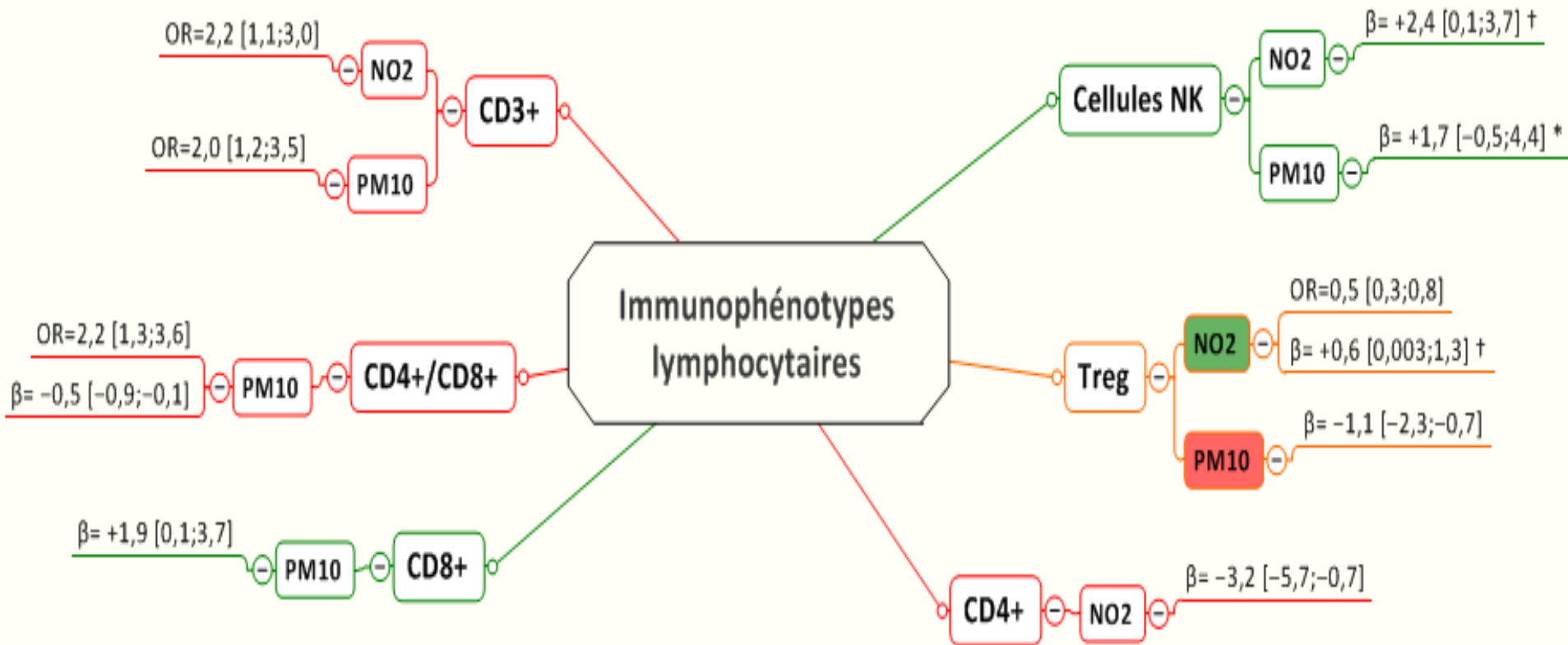
Effet **mutagène** du **benzène** sur les lymphocytes et action **immunosuppressive**.

Merci pour votre attention!



Annexes

Associations entre exposition maternelle à la pollution atmosphérique et distribution des immunophénotypes lymphocytaires dans le sang de cordon ombilical (N=370)

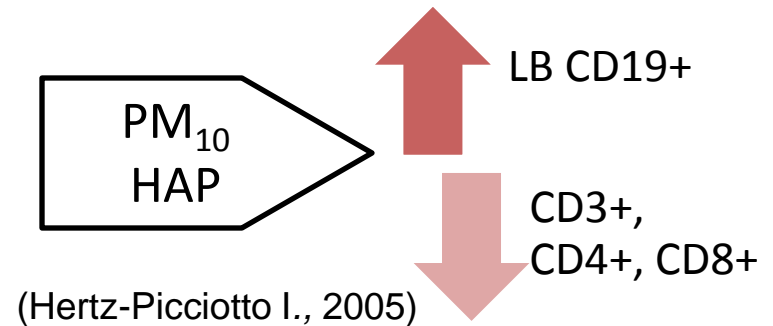
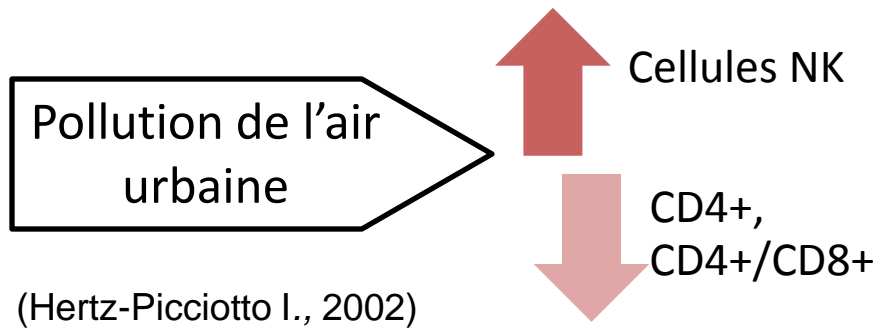


OR: Odds Ratio β : Coefficient de régression, $p < 0,05$ pour tous les résultats, sauf \dagger : $p < 0,1$; * $0,1 < p < 0,3$

- Quantification du risque (OR): Modèles de régression logistique (Odds proportionnels), ajustés sur: âge, sexe de l'enfant, poids à la naissance, prématurité, histoire familiale d'allergie, tabagisme passif et actif de la mère.
- Relation entre exposition et immunophénotypes (β): Modèles de régression linéaire, ajustés sur les même facteurs de confusion.

Introduction (2/2)

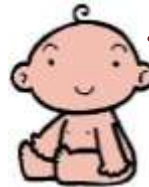
- ❖ Liens entre exposition précoce à des facteurs environnementaux et le développement du système immunitaire:



2.1 Quelques caractéristiques de la population d'étude (N=370)



- Âge moyen: 30 ans ($\pm 4,7$)
- 1/3 exposées au tabagisme passif au 1^{er} trimestre.
- 1/3 fumeuses au 1^{er} trimestre.
- 51,1% souffrent ou possèdent au moins un proche souffrant d'asthme, eczéma ou allergies.



- 51,4% de filles
- Poids moyen: 3,3 kg ($\pm 0,5$)
- Durée de gestation moyenne: 39,4 semaines ($\pm 1,2$)

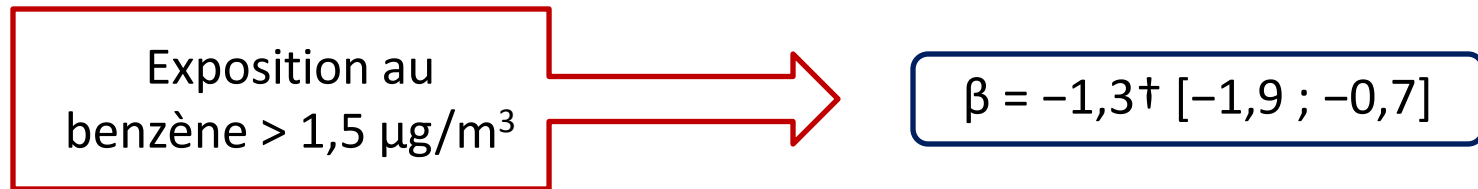
4. Conclusion

- ❖ Mise en évidence de modifications des paramètres immunologiques à la naissance à la suite d'exposition maternelle à des doses de polluants qui sont **comparables aux doses préconisées par l'OMS**.
- Nombreuses similitudes avec les travaux effectués par une équipe américaine, mais dans lesquels il était question de **niveaux de pollution très élevés**.

(Hertz-Picciotto I. et al. Air pollution and distribution of lymphocyte immunophenotypes in cord and maternal blood at delivery, *Epidemiology*, 13:172-183, 2002;

Hertz-Picciotto I., Herr CEW, Yap PH., Dostál M., Shumway RH., Ashwood P., Lipsett M., Joad JP., Pinkerton KE., Sram RJ. Air pollution and Lymphocytes Phenotype Proportions in Cord Blood. *Environ Health Perspect.*, Vol 113, number 10, 2005).

Relation entre l'exposition maternelle au benzène et le pourcentage des lymphocytes **CD3+** (N=56)



† : p<0,1

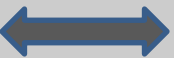
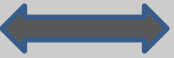

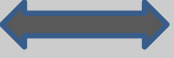
□ *Modèle de régression linéaire, ajusté sur facteurs de confusion (âge, sexe de l'enfant, poids à la naissance, prématurité, histoire familiale d'allergie, tabagisme passif de la mère).*

1.3 Analyse statistique

- ❖ Logiciel statistique SAS version 9.1.
- ❖ Analyse descriptive:
 - Moyennes, écart-types, médianes, tertiles, min-max, pourcentages.
- ❖ Etude des relations entre immunophénotypes lymphocytaires et exposition à la pollution.
 - Exposition et immunologie: variables dichotomiques et variables en tertiles.
 - Modèles de régression linéaire ($\rightarrow \beta$) et logistique ($\rightarrow \mathbf{OR}$) avec ajustements sur facteurs de confusion, pour chaque variable immunologique, pour examiner les associations entre variables de pollution et paramètres immunologiques.
- ❖ Vérification de l'hypothèse de normalité pour les distributions des pourcentages de lymphocytes et du ratio.
- ❖ Seuil de significativité retenu: 5%.

2.1 Analyse descriptive de la population d'étude

(1/3)

Variable	Population totale N=370		Population ayant porté le capteur N=56
25-34 ans, % (Âge moyen \pm ET)	74,5 (30,0 \pm 4,7)		87,0 (29,3 \pm 3,6)
Tabagisme passif au 1 ^{er} trimestre, %	32,3		28,6
Tabagisme actif au 1 ^{er} trimestre, %	33,0		/
Asthme, eczéma et allergies, %	51,1		51,8
Sexe du nouveau né (fille), %	51,4		42,9
Poids de naissance normal, % (2,7 - 4,0 kg), (Poids moyen \pm ET)	86,7 (3,3 \pm 0,5)		91,1 (3,4 \pm 0,4)
Naissance à terme (38 - 42 semaines) %, (Durée de gestation moyen \pm ET)	93,5 (39,4 \pm 1,2)		98,2 (39,5 \pm 1,2)
Vit avec le père de l'enfant, %	94,3		92,9
Emploi actuel (dont CDI; temps plein), %	75,1 (86,6 ; 77,7)		78,6 (82,6 ; 80,0)

ET: écart-type

2.1 Exposition à la pollution atmosphérique de fond (N=370) (2/3)


Moyenne sur... ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne		Médiane		BS du 1 ^{er} tertile		BS du 2 ^{ème} tertile	
	NO ₂	PM ₁₀	NO ₂	PM ₁₀	NO ₂	PM ₁₀	NO ₂	PM ₁₀
Grossesse entière	28,0	22,1	23,5	21,2	20,8	19,7	30,3	23,7
AVG	27,6	22,0	24,5	21,2	20,2	19,4	31,3	24,7
1 ^{er} trimestre	28,2	21,8	25,2	20,5	21,4	19,2	30,2	25,0
2 ^{ème} trimestre	28,2	21,8	25,6	21,2	22,4	19,4	31,4	23,8
3 ^{ème} trimestre	26,7	21,9	24,6	20,6	20,7	19,0	29,1	23,2

(BS = Borne Supérieure)

 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

NO₂

PM₁₀
 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

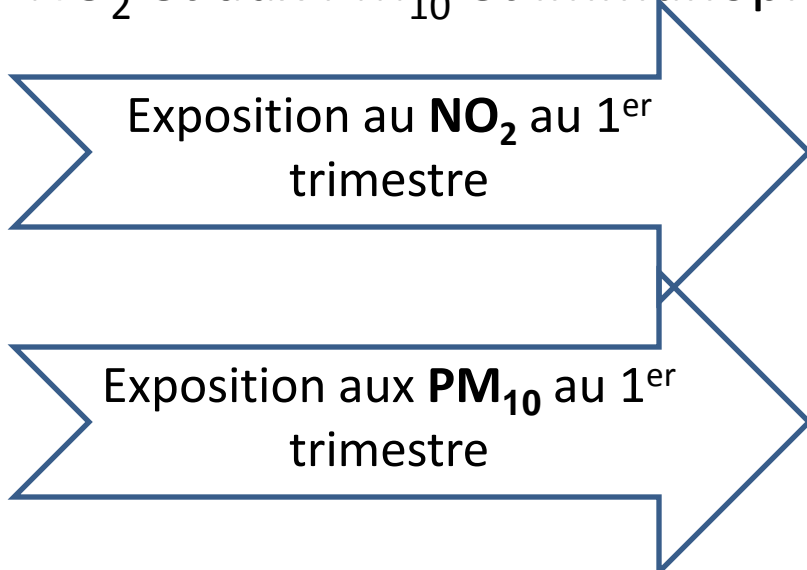
 Valeur annuelle recommandée par l'OMS

2.1 Exposition individuelle à la pollution de l'air par les COVs (N=56) (3/3)

Polluant ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Moyenne	Ecart type	Médiane	[min – max]	BS du 1 ^{er} tertile	BS du 2 ^{ème} tertile
Benzène	3,3	3,5	2,0	[0,5 – 19,4]	1,5	2,8
Toluène	41,5	87,5	16,5	[3,0 – 585,6]	11,1	20,7
Ethylbenzène	5,1	7,6	2,0	[0,5 – 32,0]	1,6	3,5
Xylènes	23,3	36,9	8,7	[2,2 – 165,2]	7,0	10,8

(BS = Borne Supérieure)

Quantification du risque entre les niveaux d'exposition maternelle au NO₂ et aux PM₁₀ et immunophénotypes lymphocytaires (N=370)



OR* (Treg) = **0,5** ; IC95% 0,3-0,8

OR* (CD4+/CD8+) = **2,2** ; IC95% 1,3-3,6

Polluant	Niveau d'exposition	CD3+	
		OR*	IC (95%)
NO₂, AVG	1 vs. 0	2,04	[1,2 – 3,6]
	2 vs. 0	1,6	[1,0 – 2,9]
NO₂, t1	1 vs. 0	2,2	[1,1 – 3,0]
	2 vs. 0	1,6	[1,0 – 2,8]
PM₁₀, AVG	1 vs. 0	2,0	[1,19 – 3,47]
	2 vs. 0		Non significatif

*Modèles de régression logistique, ajustés sur facteurs de confusion (âge, sexe de l'enfant, poids à la naissance, prématurité, histoire familiale d'allergie, tabagisme passif et actif de la mère)

Relations entre l'exposition maternelle à la pollution de fond au NO₂ et immunophénotypes lymphocytaires (N=370)

Variables Exposé vs. non exposé	CD4+		CD4+CD25+		CD56 (NK)	
	β	IC	β	IC	β	IC
NO ₂ AVG	-3,2**	-5,7 ; -0,6	-		-	
NO ₂ sur la grossesse	-		-		1,7	-0,8 ; 4,2
NO ₂ , t1	-2,3*	-4,9 ; 0,2	0,63*	0,003 ; 1,3	2,1	-0,4 ; 4,6
NO ₂ , t2	-				-	
NO ₂ , t3	-				2,4*	-0,2 ; 5,0

β : Coefficient de régression, IC: intervalle de confiance à 95%

- : p>0,3 ; * : p<0,1 ; ** : p<0,05 ; AVG: 3 mois avant le début de la grossesse

Modèles de régression linéaire, ajustés sur facteurs de confusion (âge, sexe de l'enfant, poids à la naissance, histoire familiale d'allergie, tabagisme passif et actif de la mère)

Relations entre l'exposition maternelle à la pollution de fond aux PM₁₀ et immunophénotypes lymphocytaires (N=370, sang de cordon)

Variables Exposé vs. non exposé	CD8+		CD4+/CD8+		CD4+CD25+		CD56 (NK)	
	β	IC	β	IC	β	IC	β	IC
PM ₁₀ AVG	1,5*	-0,2 ; 3,3	-		-		-	
PM ₁₀ sur la grossesse	-		-		-		-	
PM ₁₀ , t1	1,8**	0,04 ; 3,6	-0,5**	-0,9 ; -0,1	-1,1**	-2,3 ; -0,7	1,7	-0,5 ; 4,4
PM ₁₀ , t2	1,4	-0,4 ; 3,2	-	-	-0,9**	-1,6 ; -0,2	-	
PM ₁₀ , t3	1,9**	0,1 ; 3,7	-0,5**	-0,9 ; -0,1	-0,6*	-1,3 ; 0,08	-	

β : Coefficient de régression, IC: intervalle de confiance à 95%

- : p>0,3 ; * : p<0,1 ; ** : p<0,05 ;

Modèles de régression linéaire, ajustés sur facteurs de confusion (âge, sexe de l'enfant, poids à la naissance, prématurité, histoire familiale d'allergie, tabagisme passif et actif de la mère)

Relation entre l'exposition maternelle au benzène et le pourcentage des lymphocytes CD3+ (N=56)

Exposition au benzène	CD3+	
	Coefficient de régression	Intervalle de confiance (95%)
Niveau 1 vs. 0	-1,3*	-1,9 ; -0,7
Niveau 2 vs. 0	-7,4	-17 ; 2,2

* : $p < 0,1$

*Modèle de régression **linéaire**, ajusté sur facteurs de confusion (âge, sexe de l'enfant, poids à la naissance, prématurité, histoire familiale d'allergie, tabagisme passif de la mère)*

Mécanismes d'action des polluants sur le système immunitaire du nouveau-né (1/3)

❖ 1^{ère} hypothèse :

Xénobiotiques:
Fumée de tabac*,
certains produits
chimiques**

Perturbation des distributions des
immunophénotypes lymphocytaires

Via la **stimulation antigénique directe** des lymphocytes par les xénobiotiques et leurs sous-produits métaboliques.

*Hockertz S., 1994

**Vojdani A., 1992

Mécanismes d'action des polluants sur le système immunitaire du nouveau-né (2/3)

❖ 2^{ème} hypothèse :

Exposition à
certains produits
chimiques *

*Holladay SD., 1994, 1996

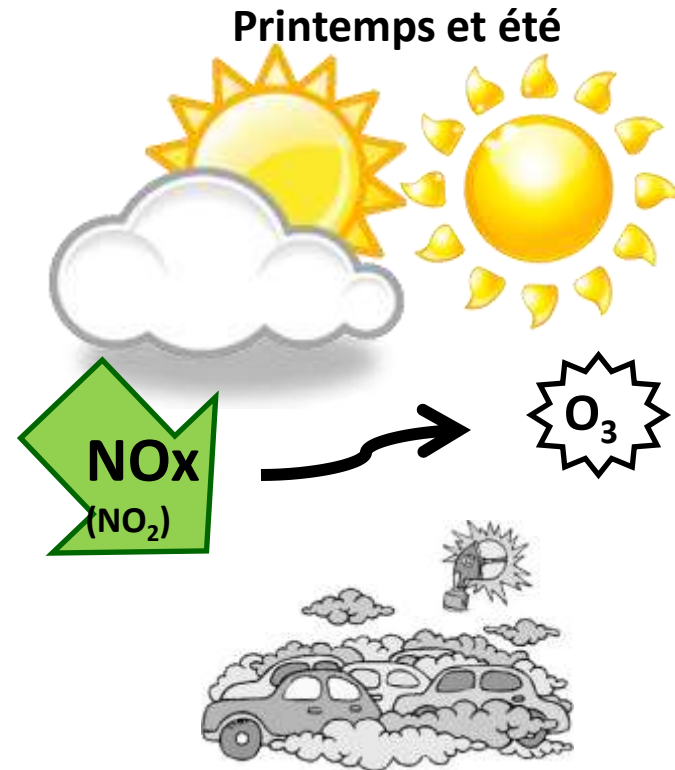
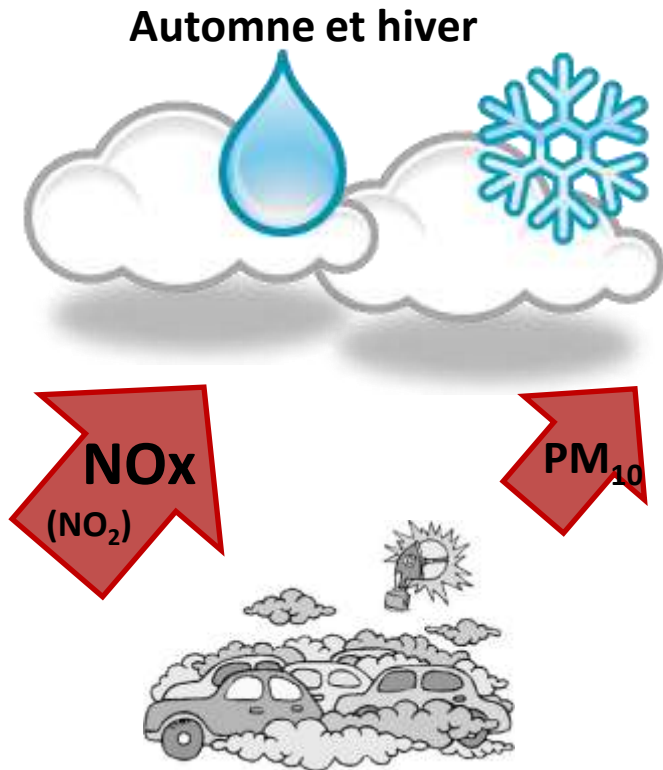
Réduction de la cellularité du
thymus, atrophie du thymus et
altération de la différenciation des
lymphocytes T.

Mécanisme possible d'**immunosuppression**, via la production de cytokines responsables d'une inhibition significative des réponses immunitaires et induction de l'apoptose des lymphocytes T.

❖ Effet mutagène du benzène sur les lymphocytes et action immunosuppressive.

Saisonnalité et distribution des immunophénotypes

- ❖ Association significative entre les naissances en **hiver et en automne** (vs. printemps et été) et un **pourcentage élevé de cellules NK**.



→ Ainsi, les effets saisonniers seraient une preuve de l'**interaction** entre les **facteurs météorologiques** et les **polluants atmosphériques**.

Validité des résultats (à mettre ?)

❖ Exposition à la pollution :

- Seuls NO_2 et PM_{10} ont été considérés, mais principaux polluants urbains.
- Non ajustées sur des variables météorologiques, mais c'est en cours pour la pollution de proximité (adresse du lieu de vie, modèle de dispersion ADMS) et sera disponible à la rentrée.
- Exposition réelle pour les COVs (port de badge individuel).

❖ Données immunologiques:

- Seuls les pourcentages ont été étudiés.
- Plus informatif si: mesures de l'expression de marqueurs lymphocytaires, et/ou nombre absolu de lymphocytes.
- Mais infaisabilité pour des raisons techniques et logistiques.
- Cependant : CD4^+ , CD8^+ et $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$: facteurs pronostiques majeurs.

Comparaison avec les études de la littérature

Notre étude comparée à celle de:	Similitudes	Différences
Hertz-Picciotto, 2002	Diminution taux de CD3+, CD4+ et du ratio CD4+/CD8+. Augmentation des cellules NK.	➤ Notre étude: Augmentation du taux de CD8+ associée aux PM ₁₀ .

❖ Différences potentielles :

- Analyse entre exposition aux PM₁₀ et distribution des CD8+ versus lien entre pollution en général (district pollué vs. non pollué) et distribution des CD8+.
- Diminution du taux de CD8+ dans le sang de cordon en relation avec exposition à la pollution non significative
- Niveaux très élevés de pollution.