UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Double.

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2004

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 51

SCD-UHP NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

25 JUIN 2004

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Sophie HERFELD GODARD

le 12 mai 2004

POLLUTION ATMOSPHERIQUE PAR L'OZONE ET ASTHME DE L'ENFANT
Résultats de l'étude AIRPOLE
(Asthme Infantile et Retentissement de la POllution de L'Environnement)

Examinateurs de la thèse :

M. Denis ZMIROU	Professeur	Président
M. Pierre MONIN	Professeur	}
M. François MARCHAL	Professeur	} Juges
M. Michel JOYEUX	Docteur en Médecine	}

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 229477 3

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2004

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Sophie HERFELD GODARD

le 12 mai 2004

POLLUTION ATMOSPHERIQUE PAR L'OZONE ET ASTHME DE L'ENFANT
Résultats de l'étude AIRPOLE
(Asthme Infantile et Retentissement de la POllution de L'Environnement)

Examinateurs de la thèse :

M. Denis ZMIROU	Professeur		Président
M. Pierre MONIN	Professeur	}	
M. François MARCHAL	Professeur	}	Juges
M. Michel JOYEUX	Docteur en Médecine	}	

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE
25 JUIN 2004

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs
du 1er Cycle : **Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle : **Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle : **Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**
de la Vie Facultaire : **Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

-

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE
Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur François ALLA

4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)***

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur D. ZMIROU,

Professeur en épidémiologie, économie de la santé et prévention.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en remercions.

Veuillez accepter l'expression de notre respect et de notre profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P. MONIN,
Professeur en Pédiatrie.

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer à ce jury.

Nous vous exprimons notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur F. MARCHAL,
Professeur en Pneumologie.

Nous sommes honorée de votre présence dans notre jury.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur M. JOYEUX,
Docteur en Médecine,
Maître de conférence en toxicologie, santé, environnement de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes.

Nous te remercions très sincèrement d'avoir accepter la direction de cette thèse.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance pour le temps, l'aide et les conseils précieux qui ont été accordé à ce travail.

A Grégory mon mari,

pour son amour et sa patience.

A mon fils Louis,

pour les joies et le bonheur qu'il me donne.

A mes parents,

pour m'avoir fait confiance dans mes décisions professionnelles et m'avoir permis de les réaliser, pour vos encouragements et pour toute l'attention que vous avez porté à mes études.

A Claire et Pierre,

pour leur soutien, leur sensibilité et leur joie de vivre.

A ma famille et à ma belle-famille,

A mon amie Maëva,

pour son soutien et ses encouragements constants lors des moments de doute, pour sa bonne humeur et son entrain, pour nos instants de joie et de complicité au cours de ces longues années d'études.

Aux médecins qu'il m'a été donné de remplacer et qui m'ont conforter dans mes choix professionnels,

Aux membres du comité de pilotage de l'étude AIRPOLE,

je pense ici
aux Docteurs Jean-Michel BOLSINGER, Frédéric SAUVAGE, Marie-France BAUDOIN, Guy SCHODER et Gérard PEIFFER,
à Monsieur Daniel LEBOIS, *directeur de l'Association AERFOM,*
à Monsieur Dominique GIE, *directeur régional des Laboratoires Zambon,*
à tous les médecins investigateurs sans qui ce travail n'aurait pu se faire...

et plus particulièrement,
au Dr Norbert STEYER pour ses conseils et sa relecture
et au Dr Denis AMBROISE pour son aide précieuse, sa grande disponibilité et son soutien.

Aux enfants et à leur parents,

pour leur participation à ce travail et leur application au recueil des données.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES ..... - 14 -

INTRODUCTION ..... - 19 -

PREMIERE PARTIE : PROBLEMATIQUE ..... - 22 -

1. DEFINITION DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE. ..... - 23 -
1.1. Définition. ..... - 23 -
1.2. Les principaux polluants atmosphériques. ..... - 23 -
1.2.1. Les oxydes de soufre : dioxyde SO_2 et trioxyde de soufre SO_3. ..... - 23 -
1.2.2. Les oxydes d'azote : monoxyde d'azote NO et dioxyde d'azote NO_2. ..... - 24 -
1.2.3. Le monoxyde et le dioxyde de carbone CO et CO_2. ..... - 24 -
1.2.4. Les particules en suspension PS. ..... - 25 -
1.2.5. L'ozone O_3. ..... - 25 -
1.2.6. Les autres polluants. ..... - 25 -
- Les composés traces organiques. ..... - 26 -
- Les éléments traces métalliques. ..... - 26 -
- Les autres polluants. ..... - 26 -

1.3. L'importance de la météorologie. ..... - 26 -
1.4. Réglementation et surveillance de la qualité de l'air. ..... - 27 -
1.4.1. Seuils réglementaires. ..... - 27 -
1.4.2. Information de la population. ..... - 28 -
1.4.3. Plan d'urgence. ..... - 29 -
2. RETENTISSEMENT DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE SUR L'ASTHME DE L'ENFANT. ..... - 30 -
2.1. La maladie asthmatique ..... - 30 -
2.1.1. Définition ..... - 30 -
2.1.2. Une prévalence en augmentation. ..... - 30 -
2.1.3. Morbidité et mortalité liées à l'asthme ..... - 31 -
2.2. Facteurs favorisants. ..... - 32 -
2.2.1. Une prédisposition génétique. ..... - 32 -
2.2.2. L'allergie. ..... - 32 -
2.2.3. Le rôle de l'environnement et de la modification du mode de vie. ..... - 33 -
- La pollution extérieure. ..... - 33 -
- La pollution intérieure ..... - 35 -
- Les autres facteurs ..... - 36 -

2.4 Pollution atmosphérique par l'ozone et modulation de l'asthme de l'enfant. - 37 -
2.3.1 Etudes expérimentales ..... - 38 -
- Effets d'une exposition unique à l'ozone. ..... - 39 -
- Effets d'une exposition répétée à l'ozone. ..... - 40 -
- Expositions à plusieurs polluants. ..... - 41 -

2.3.2 Etudes épidémiologiques. ..... - 41 -
- Effets à court terme d'une exposition à l'ozone. ..... - 41 -

- Effets à long terme d'une exposition à l'ozone. - 43 -
- Effets de l'exposition à plusieurs polluants. - 44 -
- Etude précédemment réalisée dans la zone d'étude. - 46 -

3. TRAITEMENTS ANTI-ASTHMATIQUES ET RECOMMANDATIONS. - 47 -
3.1. Le traitement. - 47 -
- Les bronchodilatateurs. - 47 -
- Les glucocorticoïdes. - 48 -
- Les autres traitements. - 48 -

3.2. Les recommandations. - 48 -

DEUXIEME PARTIE : OBJECTIFS ET ORGANISATION DE L'ETUDE. - 52 -

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE. - 53 -
2. ORGANISATION ET COORDINATION DE L'ETUDE . - 53 -
2.1.Conception de l'étude Airpole. - 53 -
2.2. Un partenariat multidisciplinaire. - 55 -
2.2.1 Les partenaires scientifiques. - 55 -
- Le DESP. - 55 -
- L'AERFOM. - 55 -

2.2.2 Les partenaires financiers. - 56 -
- L'URCAM et les C.P.A.M. de Metz et Thionville. - 56 -
- L'URML. - 57 -
- Le Laboratoire ZAMBON-France. - 57 -

3. LE COMITE DE PILOTAGE. - 57 -

TROISIEME PARTIE : METHODE. - 59 -

1. TYPE D'ETUDE. - 60 -
2. DUREE DE L'ETUDE. - 60 -
3. LA POPULATION . - 61 -
3.1 Sélection des sujets. - 61 -
3.1.1 Critères d'inclusion . - 61 -
- Des enfants asthmatiques âgés de 6 à 13 ans. - 61 -
- Existence d'un asthme bronchique stable non corticodépendant de - 61 -

stade I à III. - 61 -
- Des enfants demeurant dans la zone d'étude. - 62 -
- Une capacité de compréhension suffisante de l'enfant et de la famille. - 63 -

3.1.2 Critères d'exclusion. - 64 -
- Asthme grave déstabilisé ou corticodépendant. - 64 -
- Zone géographique de résidence et de scolarité différente ou hors zone d'étude. .. - 64 -

3.2 Nombre de sujets nécessaires. - 64 -
3.3 Recrutement des sujets. - 64 -
4. DOCUMENTS UTILISES - 65 -
4.1 Fiches techniques - 65 -
4.1.1 Fiche de visite initiale. - 65 -
4.1.2 Fiche de surveillance hebdomadaire. - 66 -
• La mesure du débit expiratoire de pointe. - 67 -
• La survenue de symptômes respiratoires - 67 -
• L'utilisation de médicaments spécifiques de l'asthme ou nécessités par d'autres pathologies intercurrentes. - 68 -
• Les évènements particuliers. - 68 -
4.1.3 Fiche de visite finale - 70 -
4.2 Classeur. - 71 -
4.3 Soutien à l'étude - 71 -
5. L'EXPOSITION A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE - 72 -
5.1 Le temps passé en plein air - 72 -
5.2 Les concentrations des polluants atmosphériques - 72 -
5.2.1. Les polluants étudiés - 72 -
5.2.2. Les stations de surveillance de la qualité de l'air - 72 -
5.2.3. Méthode de mesure des concentrations d'ozone. - 73 -
6. FACTEURS DE CONFUSION - 74 -
7. AUTORISATIONS LEGALES - 74 -
7.1 Agrément du CCPPRB - 74 -
7.2 Accord de la CNIL - 75 -
7.3 Consentement éclairé - 75 -
8. ANALYSE DES DONNEES - 75 -
8.1. Analyse des données d'exposition - 75 -
8.1.1. Calcul de la « dose d'exposition » pour l'ozone - 75 -
8.1.2. Concentrations en ozone dans l'air. - 76 -
8.2 Analyse des données sanitaires. - 77 -
8.2.1 Les données de débit expiratoire de pointe - 77 -
• Exclusion des dossiers présentant des données manquantes. - 78 -
• Exclusion des données de DEP suspectes ou incomplètes. - 78 -
• Effet croissance. - 79 -
• Effet d'apprentissage. - 81 -
8.2.2 Les symptômes. - 82 -
8.3 Analyse des autres données. - 82 -
8.3.1 Paramètres environnementaux. - 82 -
• La température et l'hygrométrie - 82 -
• Le tabagisme de l'entourage et le mode de chauffage - 82 -
8.3.2 Paramètres individuels. - 82 -
• L'existence d'un traitement - 82 -
• Les autres paramètres - 82 -
8.4 Auto- corrélation des mesures. - 83 -
8.5 Analyses multiples. - 83 -

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS..... - 84 -

1. ETUDE DESCRIPTIVE..... - 85 -
1.1 Description de la population recrutée..... - 85 -
1.2 Description des paramètres d'exposition..... - 86 -
1.3 Description des paramètres sanitaires..... - 87 -
1.3.1 Valeurs de DEP..... - 87 -
1.3.2 Les symptômes..... - 88 -
1.4 Etude des autres paramètres..... - 91 -
1.4.1 Paramètres environnementaux..... - 91 -
1.4.2 Paramètres individuels..... - 93 -
2. APPROCHE ANALYTIQUE..... - 98 -
2.1. Effet de la pollution par l'ozone sur le DEP..... - 98 -
2.2. Effet de la pollution par l'ozone sur les symptômes respiratoires..... - 101 -

CINQUIEME PARTIE : DISCUSSION..... - 104 -

1. DES MEDECINS GENERALISTES ACTEURS DE SANTE PUBLIQUE..... - 105 -
2. POLLUTION DE L'AIR PAR L'OZONE ET MODULATION DE L'ASTHME..... - 105 -
3. LES LIMITES DE L'ETUDE..... - 109 -
3.1.Le type d'étude..... - 109 -
3.2.Une faible puissance statistique..... - 109 -
3.3 La durée de l'étude..... - 110 -
3.4 Des asthmes peu sévères..... - 111 -
3.5 Les méthodes de mesures..... - 111 -
3.6 Les facteurs confondants..... - 112 -

SIXIEME PARTIE : CONCLUSION..... - 114 -

BIBLIOGRAPHIE..... - 117 -

ANNEXE..... - 124 -

INTRODUCTION

Depuis les épisodes accidentels de pollution massive du 20ème siècle, la pollution atmosphérique a suscité un véritable intérêt dans les milieux scientifiques et a favorisé la réalisation de nombreux travaux de recherche à l'échelle nationale et internationale, aboutissant à une meilleure connaissance des polluants atmosphériques, de leurs sources et de leurs effets sur la santé. Malgré une meilleure qualité de l'air, grâce à l'adoption de valeurs guides et de normes d'émissions plus sévères, et une baisse parfois importante des niveaux de certains types de polluants, la pollution de l'air demeure une préoccupation de santé publique, en France, comme dans d'autres pays. La loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie de décembre 1996 (1), incite à étudier les liens entre pollution et santé. Des études épidémiologiques in vitro et in vivo tentent de suivre les relations potentielles à court et à long terme entre la pathologie respiratoire et les polluants séparément ou globalement. Cette loi laisse également envisager des mesures de surveillance plus étendues et des mesures d'informations plus précises en matière de pollution. Plus récemment, la commission d'orientation soulignait encore dans son rapport pour l'élaboration du Plan National Santé Environnement (PNSE) la nécessité poursuivre les recherches sur les niveaux de pollution de l'air, les risques associés et les moyens d'y remédier. Elle met aussi particulièrement l'accent sur l'augmentation constante des allergies respiratoires et de l'asthme pour lesquelles le rôle de la pollution atmosphérique est suspecté sans être clairement démontré. (2)

L'ensemble de la population est exposée à la pollution atmosphérique et peut manifester des troubles de la santé. Cependant certaines population sont plus sensibles tels que les enfants, leur appareil respiratoire poursuivant son développement jusqu'à l'adolescence, en croissance et en maturation, reste plus vulnérable. Les enfants asthmatiques sont particulièrement sensibles à la pollution atmosphérique et réagissent à des stimulations plus minimes (2,3). Ils constituent ainsi une population de choix pour apprécier les effets des polluants à faibles doses et ceci d'autant plus qu'ils sont moins directement soumis que les adultes à d'autres expositions respiratoires telles que la fumée de tabac ou les polluants des ambiances professionnelles. L'asthme est aussi la plus fréquente des maladies chroniques chez l'enfant, et sa fréquence et sa sévérité sont en augmentation depuis ces vingt dernières années.

Des médecins libéraux mosellans ont ainsi choisi de s'intéresser à la pollution atmosphérique et à l'asthme de l'enfant, et se sont initiés à l'épidémiologie en développant l'étude AIRPOLE (Asthme Infantile et Retentissement de la Pollution de l'Environnement) qui avait pour objectif d'estimer l'impact de quelques polluants atmosphériques sur la santé respiratoire d'enfants asthmatiques. Cette enquête est une étude de panel originale de type prospective, qui s'est déroulée durant l'année 2001 dans la vallée de la Moselle. Elle repose sur l'hypothèse que les variations journalières de la pollution atmosphérique sont susceptibles de produire des variations journalières dans les symptômes présentés par une population d'enfants asthmatiques, recrutés auprès de médecins praticiens. L'enquête

consiste à apprécier quotidiennement l'exposition de ces enfants à la pollution atmosphérique, représentée par les résultats des mesures des stations de surveillance de la qualité de l'air, et l'état de santé respiratoire apprécié par la mesure du débit expiratoire de pointe d'une part et d'autre part par la morbidité ressentie recueillie par l'intermédiaire d'un calendrier des symptômes.

La pollution atmosphérique est composée notamment de la pollution acido-particulaire, représentée par le dioxyde de soufre et les particules en suspension, de la pollution photo-oxydante comprenant l'ozone, les oxydes d'azote et des composés organo-volatils. Au cours de ce travail, nous nous attacherons à l'étude des effets de l'ozone O_3, composant majeur de la pollution photochimique, sur la santé de ces enfants à partir des résultats de l'étude AIRPOLE. L'ozone est un polluant secondaire, formé à partir de polluants précurseurs tels que les oxydes d'azote et les composés organiques volatils, sous l'action du rayonnement solaire, principalement en période d'ensoleillement intense. Son effet à court terme a été démontré par des expérimentations humaines contrôlées : l'inhalation d'ozone provoque l'apparition de symptômes respiratoires tels que la toux, la diminution des paramètres fonctionnels respiratoires et l'apparition d'une réaction inflammatoire des voies aériennes supérieures. Des études épidémiologiques apportent également des arguments convergents en faveur d'un rôle de l'ozone dans l'exacerbation des maladies asthmatiques préexistantes.

Selon le rapport de l'institut Français de l'Environnement, de novembre 2003 (4), les émissions de précurseurs de la pollution photochimique ont considérablement diminués en France en raison des efforts de tous les secteurs d'activité (-27% entre 1990 et 2000), cependant les niveaux d'ozone peuvent demeurer supérieurs aux seuils de vigilance pour la santé humaine et la végétation en moyenne plus de 100 jours par an en zone rurale et plus de 40 jours par an en zone urbaine et périurbaine entre 1994 et 2002. Les conditions climatiques et les températures exceptionnelles de l'été 2003 ont aussi conduit à des niveaux de pollution photochimique élevés et font de l'ozone un polluant d'actualité pour lequel de nouvelles normes de surveillance ont été récemment établies par le décret du 12 novembre 2003. L'ozone constitue aussi avec les particules en suspension, l'une des priorités nationales dans le PNSE et européennes du programme CAFE (clean Air For Europe) en matière de préservation de la qualité de l'air.

Après une présentation de la pollution atmosphérique, des normes réglementaires concernant les principaux polluants atmosphériques et de la maladie asthmatique, nous tenterons dans un premier temps, d'étudier le retentissement de l'ozone sur l'asthme de l'enfant.

Dans un second temps, nous rapporterons les objectifs et la méthode employée pour la réalisation de l'étude AIRPOLE.

Nous aborderons, dans le chapitre suivant, les résultats de l'étude descriptive et de l'analyse des effets de l'ozone chez ces enfants asthmatiques

Enfin nous discuterons les résultats, les incertitudes et les limites liés à la méthode.

PREMIERE PARTIE : PROBLEMATIQUE

1. DEFINITION DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE.

1.1. Définition.

Selon l'article 2 de la loi du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (1) « La pollution atmosphérique est l'introduction dans l'atmosphère et les espaces clos, par l'homme directement ou indirectement, de substances, d'énergie ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives excessives ».

Il existe plusieurs milliers de substances polluantes présentes dans l'atmosphère extérieure et à l'intérieur des lieux de vie. Les indicateurs de la pollution atmosphérique, actuellement considérés comme les plus importants et mesurés par les réseaux de surveillance de la qualité de l'air, peuvent être classés en deux grands groupes : on distingue ainsi la pollution acido-particulaire et la pollution photo-oxydante.
La première provient essentiellement du chauffage domestique et industriel et prédomine essentiellement en hiver. Elle est représentée par la pollution particulaire et soufrée regroupant les fumées noires (FN), les particules fines en suspension de diamètre inférieur à 13 μm PM13, les particules totales en suspension (PTS), les sulfates particulaires (SO_4) les suies, le coefficient de brume (COH) ainsi que l'acidité qui comporte l'acidité forte gazeuse (AF) et l'anhydre sulfureux (SO_2.).
La pollution photo-oxydante est principalement estivale. Elle est liée aux sources mobiles de pollution, notamment à la circulation automobile qui émet du monoxyde de carbone CO, des hydrocarbures imbrûlés et des oxydes d'azote NO et NO_2. Ces polluants primaires donnent naissance dans l'atmosphère à des polluants secondaires. Le dioxyde d'azote NO_2 naît de l'oxydation de NO. L'ozone O_3 se forme à partir des polluants précurseurs hydrocarbures et du NO_2 en présence d'un fort ensoleillement; les niveaux élevés d'O_3 sont ainsi principalement observés l'été. (5-8)

1.2. Les principaux polluants atmosphériques.

1.2.1. Les oxydes de soufre : dioxyde SO_2 et trioxyde de soufre SO_3.

Les oxydes de soufre constituent la pollution acido-particulaire. Ils proviennent de la combustion des matières fossiles contenant du soufre : charbon, fuel, pétrole. Les chaudières industrielles et domestiques, les centrales thermiques, les raffineries émettent du SO_2, faisant de celui-ci un indicateur privilégié de l'activité industrielle. Compte tenu du

développement de l'énergie nucléaire, de l'utilisation de combustibles moins chargés en soufre et de certains systèmes de dépollution des gaz émis, les concentrations ambiantes ont diminués considérablement depuis 15 ans.

Le dioxyde de soufre est un gaz incolore à odeur piquante, qui s'oxyde en SO_3 au contact de l'eau puis il se transforme en acide sulfurique H_2SO_4, qui contribue au phénomène des retombées acides et à la dégradation de la pierre et des matériaux de certaines constructions.

1.2.2. Les oxydes d'azote : monoxyde d'azote NO et dioxyde d'azote NO_2.

Ces gaz incolores sont solubles dans l'eau et font partie des polluants photo-oxydants. Ils sont produits durant les combustions à haute température, par oxydation photochimique. Leur principale source d'émission est l'automobile qui représente 70% des émissions contre 20% pour les combustions notamment par les installations de chauffage. NO se transforme rapidement en NO_2 dans l'air, ceux-ci peuvent donner naissance à l'acide nitrique NO_2H et l'acide nitreux NO_3H. Ils participent également aux phénomènes de dépôts acides, par l'association de NO_2 et SO_2.

La génération des pots d'échappements catalytiques permet depuis 1993 de faire baisser l'émission des véhicules à essences et depuis 1997 des diesels, mais l'amélioration est atténuée compte tenu de l'âge moyen des véhicules et de l'augmentation persistante du parc et du trafic automobile : la circulation automobile reste la principale cause de pollution de l'atmosphère des villes.

1.2.3. Le monoxyde et le dioxyde de carbone CO et CO_2.

Le monoxyde de carbone est un gaz incolore qui peut être naturel, mais l'industrie et les transports en sont des sources importantes. Il résulte de la combustion incomplète de tous les types de combustibles fossiles (charbon, chaudières, fours, moteurs) et des carburants. Les taux les plus élevés sont observés dans les agglomérations à grand trafic automobile et au voisinage des centrales thermiques au charbon et au fuel. Ce gaz contribue indirectement à l'effet de serre en se transformant en dioxyde de carbone CO_2, et intervient dans la formation de l'ozone.

1.2.4. Les particules en suspension PS.

Les particules en suspension sont constituées, selon leur origine, d'un mélange de substances minérales ou organiques, comme les hydrocarbures. Des agents biologiques aéroportés peuvent aussi être constitutif des particules.

Elles peuvent être d'origine naturelle (volcan, pollen) ou anthropique (sidérurgie, cimenteries, incinération de déchets, manutention de produits pondéraux, minerais et matériaux, circulation automobile les véhicules diesels en sont la principale source...) et sont émises par tous les processus de combustion industrielle et domestique. On distingue les particules fines provenant principalement des fumées des moteurs diesel ou de vapeurs industrielles recondensées et les grosses particules provenant des chaussées ou effluents industriels par combustion. Les poussières participent à la dégradation des bâtiments (salissures notamment).

1.2.5. L'ozone O_3.

La concentration maximale d'ozone, constituant normal de l'air, se situe dans la stratosphère, à environ 30 Km d'altitude : cette couche d'ozone stratosphérique est vitale puisqu'elle sert d'écran protecteur en filtrant les rayons ultraviolets les plus nocifs.

Mais dans la basse atmosphère ou troposphère, l'ozone correspond à un polluant secondaire photo oxydant. Contrairement aux autres polluants, l'ozone n'est généralement pas émis par une source particulière mais résulte de la transformation photochimique de certains polluants dans l'atmosphère. Il est généré au niveau du sol à partir de l'oxygène sous l'effet d'une transformation chimique complexe, liée à une irradiation par les ultraviolets sur des polluants primaires comme les oxydes d'azote, les hydrocarbures et à un degré moindre le monoxyde de carbone. Cette transformation peut nécessiter plusieurs heures, de telle sorte que l'ozone n'est habituellement formé qu'à distance de la source des gaz primaires, en périphérie des grands centres urbains. Les régions les plus sensibles sont donc à la fois les zones urbaines et péri -urbaines à cause des émissions des véhicules et de l'industrie, ainsi que les zones fortement ensoleillées, méridionales ou d'altitude. Un fort ensoleillement associé à une stagnation de l'air ou à un vent faible constituent des conditions climatiques particulièrement propices à la formation d'ozone. Le taux atmosphérique d'ozone augmente en été, les pointes d'ozone surviennent surtout d'avril à septembre. L'ozone limite la croissance des végétaux et contribue également à la formation des pluies acides et à l'effet de serre.

1.2.6. Les autres polluants.

Les polluants atmosphériques les plus importants en terme de concentration dans l'air ambiant et les plus étudiés dans les travaux sur le lien pollution et santé viennent d'être évoqués. On ne peut cependant pas ignorer d'autres composés tout aussi délétères pour la santé.

- **Les composés traces organiques.**

Ce sont des composés aux caractéristiques et aux effets très variables, provenant des activités industrielles (combustions incomplètes : charbon et dérivés pétroliers, moteurs, fours, chaudières) artisanales et domestiques (peinture, nettoyage...)

Les composés organiques volatils représentent l'ensemble des substances volatiles à température ambiante : ils se retrouvent dans l'air par évaporation et proviennent de l'industrie, la chimie, la pétrochimie, l'automobile... Ils regroupent des hydrocarbures (carburants, solvants, composés oxygénés, aldéhydes, cétones) des produits chlorés et la famille importante des BTX (benzène, toluène, xylène). Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) proviennent notamment de la carbonisation d'huiles ou de gas-oil, essentiellement en ville par les moteurs diesels et sont souvent liés aux particules. Plusieurs d'entre eux sont réputés toxiques, voire cancérigènes comme le benzo[a]yrène. Certains sont volatils d'autres présents dans les phases condensées.

- **Les éléments traces métalliques.**

De nature et d'origines variées (échappement automobile, sidérurgie, combustion des fuels et des charbons, incinération de déchets industriels et ménagers), les métaux ont des effets variables selon leur teneur et leur combinaison chimique.
La principale source de pollution du plomb était jusqu'à peu, la circulation automobile et certaines industries spécialisées. En France le développement de l'utilisation du carburant sans plomb a ramené les taux urbains à de faibles valeurs d'exposition. Les valeurs guides s'échelonnent de 1 à 0,5 $\mu g/m^3$ sur l'année.

- **Les autres polluants.**

Il existe encore de nombreux autres polluants qui sont d'origine naturelle, nucléaire ou provenant des engrais tels que le radon, les rayonnements nucléaires alpha et bêta artificiel ou l'ammoniac.

1.3. L'importance de la météorologie.

Les conditions météorologiques ont une incidence indéniable sur les niveaux de pollution observés au sol. Elles sont susceptibles d'influencer des épisodes de pointe ou de baisse de pollution. L'ensoleillement, les précipitations, la température, les caractéristiques du vent (...) sont particulièrement importants (5-6).

En été, les températures élevées et le rayonnement solaire intense de longue durée accentuent les réactions chimiques. Ils induisent la formation de polluants secondaires comme l'ozone dont le taux atmosphérique est habituellement maximal en juillet - août. Les épisodes de forte concentration de photo oxydants sont fréquents en période de temps beau et chaud, par vent faible.

Les concentrations atmosphériques en ozone varient également dans la journée : elles sont peu élevées le matin et augmentent jusqu'à 19 heures pour diminuer ensuite et rester faible la nuit.

En hiver, la transformation des polluants atmosphériques primaires (NOx, SO_2, poussières fines) est plus faible. Ceux-ci sont donc présents à des teneurs plus importantes, d'autant plus que la mise en fonctionnement des systèmes de chauffage est une nouvelle source de pollution durant cette saison. Des situations d'inversions de température, fréquentes en hiver, occasionnent une mauvaise dispersion des masses d'air et une accumulation des polluants pouvant conduire à une élévation rapide et importante de concentration au niveau du sol.

D'autre part les périodes polliniques et les épidémies virales intercurrentes prédominent respectivement au printemps et en hiver et peuvent exacerber les manifestations asthmatiques.

1.4. Réglementation et surveillance de la qualité de l'air.

La réglementation actuelle est basée essentiellement sur des directives européennes de la qualité de l'air inspirées pour la plupart des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Celles-ci définissent les modalités de surveillance de la pollution atmosphérique, la notion d'objectif de qualité de l'air à atteindre dans un délai donné, ainsi que le droit à l'information de la population sur la qualité de l'air et de ses effets sur la santé, les seuils d'alerte et les valeurs limites qui doivent être respectés et la mise en place de plans tels que les plans régionaux pour la qualité de l'air (PRQA), les plans de déplacement urbain (PDU)et les plans de protection de l'atmosphère (PPA) *(annexe 1)* ainsi que des mesures d'urgence.

1.4.1. Seuils réglementaires.

En France, la loi sur l'air et ses décrets d'application définissent les modalités de la surveillance de la pollution atmosphérique (1). Ces textes imposent une surveillance effective de la qualité de l'air ambiant par des stations de mesures, implantées sur l'ensemble du territoire et gérées par des associations agrées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA), constituant le réseau ATMO. Ils fixent également la liste des substances dont le niveau dans l'air ambiant doit être surveillé, les valeurs limites et les seuils d'alerte au-delà desquels une information au public est nécessaire. La loi distingue les seuils d'alerte correspondant à des concentrations de polluants au delà desquels un risque est pris pour la santé, les valeurs limites maximales de concentration à ne pas dépasser ainsi que les valeurs guides à atteindre pour éviter, prévenir ou réduire les effets nocifs des substances polluantes pour la santé humaine et l'environnement.

En 2003, le dispositif de surveillance comprend 40 AASQA qui gèrent un ou plusieurs réseaux de stations équipées d'analyseurs mesurant en continu les teneurs de certains polluants dans l'atmosphère. Il existe ainsi plus de 2000 analyseurs, répartis dans 750 sites de mesures fixes, auxquels s'ajoute 25 camions laboratoires qui se déplacent dans les zones non couvertes par des stations fixes. Différents types de stations sont référencées en stations dites de fond (urbaine, périurbaine, rurale régionale ou nationale) et en stations de proximité (trafic, industrielle) qui répondent à des critères définis. *(annexe 2)*

Les critères nationaux de qualité de l'air résultent du décret, n°2002-213, du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites. Les objectifs de qualité concernant les concentrations moyennes de SO_2, NO_2, PM_{10} et O_3 sont répertoriées en *annexe 3*. Pour l'ozone, plusieurs seuils d'alerte ont été définis par le décret du 12 novembre 2003 afin de permettre la mise en œuvre progressive de mesures d'urgence les 1er seuil et 2ème seuil correspondent à des concentrations moyennes horaires de respectivement 240$\mu g/m^3$ et 300 $\mu g/m^3$ dépassées pendant trois heures consécutives et le seuil maximal à une concentration moyenne horaire de 360 $\mu g/m^3$.

1.4.2. Information de la population.

Le droit à l'information sur la qualité de l'air et ses effets sur la santé et l'environnement est reconnu à chacun sur l'ensemble du territoire. Les organismes de surveillance assurent au quotidien la diffusion des résultats de leurs mesures et les prévisions à travers tous les médias disponibles notamment les serveurs Internet (www.atmofrance.org). En cas de dépassement des seuils de concentration des divers polluants atmosphériques, des mesures d'information de la population ont été définies. Les procédures d'information renseignent sur la pollution concernée (date, lieu, seuil dépassé, évolution probable). A ces données, s'ajoutent des recommandations sanitaires et des actions de prévention. Pour faciliter l'information, les réseaux de mesure de la qualité de l'air calculent, à partir des mesures des différents polluants, un indice quotidien de pollution atmosphérique appelé indice ATMO variant de 1 : excellent à 10 : exécrable.

Au niveau local, les conditions de mise en œuvre des procédures d'information de l'administration et de la population sont régies par Arrêtés Préfectoraux qui fixent trois seuils pour les polluants suivants : SO_2, NO_2, O_3.

- **Niveau 1 :** mise en vigilance des services d'Etat concernés (Préfecture, DRIRE, Ministère).
- **Niveau 2 :** information du public via les médias locaux.
- **Niveau 3 :** niveau d'alerte, information du public par l'administration. La Préfecture peut prendre des mesures restrictives (abattement des émissions industrielles ou liées aux transports).

Compte tenu de la nécessité pour les responsables de collectivités, notamment d'enfants, de pouvoir disposer de consignes précises sur les conduites à tenir lors des épisodes de pollution atmosphérique et du droit à l'information sur la qualité de l'air, le conseil supérieur d'hygiène et de santé publique a émis un avis concernant la conduite à tenir en cas de pics de pollution atmosphérique. En effet certaines activités physiques ou certains déplacements en proximité du trafic automobile peuvent conduire à une exposition accrue des individus à la pollution atmosphérique ambiante. Il existe aussi une sensibilité individuelle à la pollution atmosphérique ambiante dont les critères prédictifs sont difficiles à établir.

Dans le cas de l'ozone, dans les régions où le seuil d'information est franchi fréquemment, il est recommandé, pendant les périodes estivales d'organiser les activités sportives en matinée (avant 12 heures). Lors d'un épisode de pollution, le conseil souligne que la situation ne justifie pas des mesures de confinement, il convient donc de ne pas modifier les pratiques habituelles d'aération et de ventilation. Il attire l'attention des professionnels de santé sur l'existence d'une sensibilité individuelle aux polluants atmosphériques et demande à tous les personnels s'occupant d'enfants d'être vigilants vis-à-vis de l'apparition de symptômes évocateurs(toux , gène respiratoire, irritation oculaire...) lors des épisodes de pollution et de ne pas hésiter à prendre un avis médical, ainsi que l'éviction des autres facteurs irritants : fumée de tabac , utilisation de solvants afin de ne pas aggraver les effets de cette pollution. Les recommandations du conseil supérieur d'hygiène et de santé public en cas de dépassement des seuils d'information et d'alerte sont résumés en annexe 4.

1.4.3. Plan d'urgence.

En cas d'atteinte ou de risque d'atteinte du niveau 3, correspondant au seuil d'alerte, le préfet doit prendre des mesures restrictives visant à diminuer les émissions polluantes industrielles ou liées aux transports en limitant la circulation automobile : circulation alternée, priorités aux véhicules les moins polluants (électriques, gaz, équipés d'un pot catalytique), pastille verte, covoiturage, limitation de vitesse, gratuité des transports en commun. Pour l'ozone, dans les faits les mesures telles que la limitation de vitesse et la circulation alternée, sont souvent prises dès l'atteinte du niveau 2.

2. RETENTISSEMENT DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE SUR L'ASTHME DE L'ENFANT.

2.1. La maladie asthmatique.

2.1.1. Définition.

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des voies aériennes, qui entraîne une hyperréactivité bronchique à différents stimulus (allergènes, irritants chimiques, fumée de tabac, air froid, exercice) et une obstruction bronchique, liée à trois phénomènes intervenants à des degrés divers selon le type de la crise et la sévérité de l'asthme : la broncho constriction, l'œdème inflammatoire de la muqueuse bronchique et l'hypersécrétion bronchique de mucus. Il n'en existe pas de définition univoque, car c'est une maladie hétérogène. De plus, l'asthme est une maladie multifactorielle complexe, liée à des facteurs génétiques mais aussi environnementaux, pour laquelle il est difficile de distinguer les causes des facteurs déclenchants Elle surviendrait chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs favorisants ou aggravants, entraînant des exacerbations de la maladie. On sait l'importance que peut avoir dans son déterminisme l'allergie, l'infection ou tout autre facteur d'irritation des bronches. (9-11)

Sur le plan clinique cette obstruction peut se traduire par des épisodes récidivants de toux et/ou de sifflements, survenant plus volontiers la nuit ou le matin au réveil que dans la journée ainsi que de blocage thoracique et de difficultés respiratoires avec limitation des débits bronchiques. La disparition des symptômes spontanément, soit à l'aide de broncho-dilatateurs est un bon argument diagnostique. Le patient asthmatique peut se retrouver dans trois situations : la crise qui est une urgence, la phase post-critique souvent insuffisamment traitée et l'état stable inter critique.

2.1.2. Une prévalence en augmentation.

L'asthme s'est installé au premier rang des affections chroniques qui frappent les enfants et les adolescents. Lors de son enquête « Santé et Protection Sociale » menée en 1998, le CREDES (Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé) a inclus des questions spécifiques à l'asthme. Etait considérée comme asthmatique, toute personne ayant déclaré avoir eu au moins une crise d'asthme, une manifestation d'asthme ou un traitement contre l'asthme au cours des douze mois précédent l'enquête. Les résultats recensent 927 asthmatiques sur une population générale de 16389 individus : soit une prévalence de 5,8%(12). Les données de l'étude ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) ont montré une hétérogénéité de la prévalence de l'asthme d'un pays à l'autre et qu'elle était plus importante dans les pays économiquement développés. Celle-ci variait selon la zone géographique de 1,4 à 27,1% chez les enfants âgés

de 6 à 7 ans et de 1,4 à 28,2% chez les 13-14 ans avec une prédominance dans les pays anglophones et des prévalences plus basses en Europe de l'Est, Grèce, Chine et Ethiopie. En France, cette étude a également trouvé des différences non négligeables de prévalence de l'asthme, qui serait moins élevée à Strasbourg qu'à Bordeaux. Elle montre aussi une prédominance masculine significative de l'asthme dans ces deux centres. (13)

Au cours de ces vingt dernières années, de nombreuses études ont démontré une augmentation de la prévalence de l'asthme et des sifflements chez l'enfant. On estime qu'elle augmente en moyenne de 5% par an, alors que les modifications des conditions de diagnostic de l'asthme n'expliquent qu'en partie cette croissance. (14-15). Laure Com Ruelle et l'équipe du CREDES ont comparé deux générations reconstituées de français asthmatiques âgés de 14 ans en 1983 et de 14 ans en 1998, et rapportent une augmentation de 40% du taux d'asthmatiques. (12) Cette tendance a été observée dans la plupart des pays industrialisés, pour toutes les tranches d'âge et dans les deux sexes.

2.1.3. Morbidité et mortalité liées à l'asthme.

Depuis quelques années, on assiste non seulement à une augmentation de l'asthme mais aussi à une augmentation de sa sévérité et de la mortalité induite. La morbidité de l'asthme de l'enfant est essentiellement estimée par le nombre d'hospitalisation. Plusieurs études ont montré que le nombre d'hospitalisation pour asthme est en hausse à des degrés divers dans pratiquement tous les pays occidentaux, et concerne essentiellement les nourrissons et les enfants âgés de 0 à 4 ans. (15-17) Cette augmentation peut s'expliquer en partie, par le transfert de la prise en charge du secteur ambulatoire vers le secteur hospitalier ou par des admissions moins sévères, mais correspond probablement à une augmentation de la prévalence et peut-être de la gravité de l'asthme.

L'asthme est une cause très rare de décès chez l'enfant en France. Cooreman et al ont étudié la mortalité par asthme en France, entre 1970 et 1987. Ils ont constaté que si la mortalité a doublé de 1980 à 1985 dans le sous groupe des 5-35 ans, elle marque ensuite une tendance à la diminution. Les trois-quarts des décès surviendraient chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Le taux de décès chez les enfants est faible : de 0,1 pour les nourrissons et de 0,5 pour 100000 pour les adolescents. La mortalité annuelle par asthme en France est évaluée à 1500, dont 150 à 300 enfants, adolescents et adultes jeunes. Cependant un accroissement du taux de décès est observé dans les groupes 5 à 14 ans et de 15 à 24 ans à l'exception des filles entre 5 et 14 ans.(17, 18)

La maladie asthmatique représente de ce fait et par le handicap, les traitements et les recours aux soins qu'elle génère, un réel problème de santé publique et le corps médical se trouve confronté à un paradoxe. D'un côté les connaissances physiopathologiques de la maladie s'accroissent et les traitements médicamenteux sont de plus en plus puissants, de l'autre sa prévalence augmente, sa morbidité et la mortalité liée à cette pathologie restent élevées dans la plupart des pays.

2.2. Facteurs favorisants.

Les facteurs responsables de l'augmentation de prévalence de la maladie asthmatique sont difficiles à appréhender. L'asthme résulterait d'interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux, pouvant eux-mêmes être séparés en allergéniques et non allergéniques.

2.2.1. Une prédisposition génétique.

Le principal facteur de risque prédisposant au développement d'un asthme est génétique c'est-à-dire l'existence d'antécédents familiaux d'asthme et d'une atopie, qui est définie par la prédisposition à développer une réponse à IgE aux allergènes de l'environnement.

Des études épidémiologiques familiales ou de jumeaux ont permis de préciser le rôle des facteurs génétiques. (11,18) Grâce aux progrès considérables dans les outils d'exploration du génome, plusieurs études ont décrits un certains nombres de gènes engagés dans la genèse de l'asthme en conditionnant la réponse immunitaire atopique ou le taux d'IgE sériques totales (production d'IgE ou de cytokines) ou en induisant l'expression de l'hyperréactivité bronchique dans différents types d'environnements. (18-20). Les difficultés de ces études tiennent au fait que l'asthme a un caractère polygénique et une expression phénotypique variable. Cependant si un certain nombre de gènes candidats de l'asthme et de l'atopie ont été décrits, des modifications génétiques ne peuvent pas constituer une explication cohérente pour rendre compte de l'augmentation de prévalence de la maladie au cours de ces trente dernières années. L'enquête multicentrique EGEA (21) (Etude épidémiologique sur les facteurs Génétiques et Environnementaux de l'Asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie) a concerné près de 350 asthmatiques et a confirmé l'implication de gènes dans la maladie asthmatique au sein de la population française en mettant également en évidence les effets de l'environnement notamment le rôle du tabac et des conditions d'exposition professionnelles aux irritants.

2.2.2. L'allergie.

Les maladies allergiques se caractérisent par une hypersensibilité immédiate dirigée contre des allergènes. Lors de la phase de sensibilisation, correspondant au premier contact avec l'allergène, les lymphocytes T se différencient en lymphocytes Th2 spécifiques de l'allergène. Lors des contacts ultérieurs, les lymphocytes Th2 induisent une réaction allergique en produisant notamment les interleukines IL-4, IL-13 nécessaires à la production d'immunoglobulines E (IgE) par les lymphocytes B, et IL-5 essentielle à l'attraction et à l'activation des éosinophiles. Les lymphocytes Th1 sont mis en jeu dans les

réactions d'hypersensibilité retardée telles que les réponses contre les agents infectieux intracellulaires. La polarisation Th1/ Th2 de la réponse immune serait sous diverses influences mal définies : le terrain génétique, les doses et la nature des antigènes, les co-stimulations par des récepteurs membranaires... (11,22)

L'asthme est une manifestation fréquente de l'atopie au même titre que les rhinites et l'eczéma : 70% des asthmes sont atopiques, c'est-à-dire associés à la présence d'IgE circulant et à la positivité des tests cutanés aux allergènes. (23,24) L'atopie pourrait se définir comme une prédisposition à développer une réponse immunitaire de type Th2 vis-à-vis des allergènes. Ceux-ci interviendraient précocement dans la genèse de la maladie puis comme facteurs déclenchant des exacerbations. Une exposition allergénique prolongée favoriserait le développement d'une hyperréactivité bronchique entretenue par une réaction inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles. Il est également décrit une forme d'asthme intrinsèque non allergique, dans laquelle les IgE sériques totales et spécifiques sont basses. Dans un travail reposant sur l'étude des biopsies bronchiques d'asthmatiques allergiques et non allergiques, l'existence de grandes similitudes immunologiques entre asthme. « intrinsèque » et asthme « extrinsèque » est cependant suggérée (25).

L'atopie seule ne semble pas expliquer les différences de prévalence de l'asthme entre les différents pays. Une étude récente comparant l'asthme et l'atopie en Grande-Bretagne et en Albanie (26) conclue en effet que la prévalence de l'asthme peut être différente entre deux pays sans que la prévalence de l'atopie soit différente.

2.2.3. Le rôle de l'environnement et de la modification du mode de vie.

Des facteurs environnementaux, tels que la pollution atmosphérique ou les modifications de notre mode de vie ont été suggérés pour expliquer cette augmentation de prévalence. Un grand nombre de facteurs peuvent être responsables et il est important de distinguer les facteurs qui initient l'asthme de ceux qui provoquent les crises ou les aggravent lorsque l'asthme est constitué. Certains facteurs pouvant également jouer les deux rôles. (24,27,28) Il est classique de distinguer pollution extérieure, où prédominerait les polluants chimiques et pollution intérieure comprenant surtout des polluants biologiques. Cependant l'exposition des individus est globale et l'ensemble des polluants agissent en synergie.

- **La pollution extérieure.**

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'importance du rôle de la pollution dans la prévalence de l'asthme. Un certain nombre d'études chez l'enfant et chez l'adulte ont comparé la prévalence de l'asthme en milieu urbain et rural et n'ont pas démontré d'excès de prévalence d'asthme en zone polluée. Il existe par contre en zone polluée, une fréquence plus élevée de symptômes respiratoires tels que les bruits respiratoires et les rhinites notamment chez l'enfant en Moselle (29).

D'autres études à l'opposé ont retrouvé une augmentation de la prévalence de l'asthme en zones polluées, telle que l'enquête Pollution Atmosphérique et Affections Respiratoires Chroniques (PAARC,30) portant sur 20000 adultes dans 6 villes françaises, qui rapporte une corrélation positive chez l'homme (et non chez la femme) entre la teneur moyenne en SO_2 et la prévalence de l'asthme.

Lors de l'ouverture des pays de l'Est, des comparaisons de la prévalence de l'asthme ont pu être réalisées en Europe orientale et occidentale notamment en Allemagne, sur des populations a priori génétiquement voisines. La pollution atmosphérique à l'Est, était essentiellement constituée de SO_2 et de poussières alors que les niveaux d'oxyde d'azote et d'ozone étaient plus faibles du fait d'une circulation modérée. A l'inverse en Allemagne de l'Ouest la pollution acido-particulaire était réduite et la pollution prédominante était représentée par les oxydes d'azote et l'ozone. L'enquête transversale de Von Mutius (28,31), réalisée chez 7445 enfants, âgés de 9 à 11 ans, résidant à Leipzig ou à Munich comportait un questionnaire rempli par les parents et une spirométrie complétée par une épreuve d'hyperventilation en air froid et sec. La prévalence de l'asthme était un peu supérieure à Munich (9,3%) par rapport à Leipzig (7,3% différence non significative), mais le pourcentage d'enfants ayant une hyperréactivité bronchique était de 50% supérieure à Munich. La prévalence de la bronchite était en revanche plus élevée à Leipzig (30,9%) qu'à Munich (15,9%), tandis que la prévalence du rhume des foins était supérieure à Munich (8,6% contre 2,4%). Les études Est - Ouest mettent ainsi en évidence quelques années après la réunification, un surcroît d'infections bronchiques de type irritatif : toux chroniques, bronchites à l'Est, favorisées par les grosses particules et le SO_2, et à l'inverse un excès d'atopie et d'asthme à l'Ouest, favorisée par le mode de vie urbain occidental (pollution photochimique, exposition allergénique ?). La prévalence de l'asthme ne semble pas être en relation avec la pollution d'origine industrielle de type acido-particulaire, ces polluants exerceraient par contre un effet irritatif sur les voies aériennes.

Les résultats de l'étude Vesta réalisée en France entre 1998 et 2000 suggèrent que l'exposition à la pollution atmosphérique liée à la circulation peut avoir participé à l'augmentation de prévalence de l'asthme infantile durant les dix dernières années (32). L'exposition répétée à l'ozone a aussi été récemment incriminée dans l'apparition d'un asthme chez l'enfant sportif. Une étude de cohorte (33) portant sur 3535 enfants sans antécédents d'asthme, appartenant à 12 régions de Californie du Sud, rapporte un risque relatif de développer un asthme significativement plus élevé, dans les régions à forte teneur en ozone, chez les enfants faisant beaucoup de sport, que chez les non sportifs. Les auteurs concluent que la pollution à l'ozone associée à une pratique sportive intensive à l'extérieur peut contribuer au développement de l'asthme chez l'enfant.

Les allergènes de l'air extérieur regroupent les pollens, les moisissures atmosphériques et les poussières végétales. La sensibilisation vis-à -vis d'allergènes polliniques serait avant tout un facteur de risque pour la rhinite allergique. Il existe des interactions entre polluants et pollens, l'ozone ou les particules Diesel pourraient amplifier la réponse allergique vis-à-vis de ces allergènes (34).

- **La pollution intérieure.**

L'environnement intérieur peut contenir de multiples polluants dont la plupart en quantité très supérieures à celles de l'extérieur et de nombreux allergènes. L'exposition plus importante et les modifications de la pollution intérieure en rapport avec une augmentation du temps passé à l'intérieur des maisons et l'évolution du mode de vie, ont certainement contribués à l'augmentation de la prévalence de l'asthme. Un citadin passe en effet, en moyenne au moins 80% de son temps à l'intérieur des bâtiments sous nos climats(35).

Facteurs non allergiques :

Le tabagisme passif est lié à la prévalence et à la modulation des maladies allergiques respiratoires. Il agit sur la muqueuse respiratoire par irritation et/ou inflammation et semble moduler l'activité immunitaire humorale et cellulaire chez n'importe quel enfant. Il modifie la croissance et l'évolution naturelle de la fonction respiratoire. Il favorise l'apparition d'un asthme et cela a été démontré dans de nombreuses études. C'est l'élément le plus nocif dans la pollution intérieure puisque l'exposition d'enfants asthmatiques, au tabagisme passif augmente le nombre de crises et la sévérité des symptômes chez les enfants asthmatiques, le nombre de consultations médicales, la consommation de médicaments et la morbidité de la maladie asthmatique. Il entraîne également une diminution modeste mais significative de la fonction respiratoire (36). Ces effets sont dose dépendants et sont d'autant plus nets que l'enfant est jeune. On retrouve également un effet bénéfique de l'arrêt de l'exposition qui s'accompagne d'un meilleur contrôle clinique de l'asthme et d'une amélioration spirométrique (18,37-39). Il semble également indéniable que l'exposition à la fumée de tabac environnementale augmente le risque d'infections des voies respiratoires inférieures chez le nourrisson et l'enfant (36-38).

L'exposition à des concentrations élevées en NO_2, provenant notamment des cuisinières à gaz, des chauffe-eau et d'autres modes de chauffage (poêles à bois, cheminées à foyer ouvert, radiateurs à gaz ou à kérosène) et favorisée par l'insuffisance de ventilation, joue essentiellement un rôle d'exacerbation d'un asthme installé. Il en est de même pour les composés organiques volatils et le formaldéhyde. (38,-42)

Exposition allergéniques :

L'isolation des habitations et les systèmes de chauffage sont plus performants, l'intérieur des maisons est donc plus chaud et humide, ce qui correspond aux conditions idéales pour la croissance des acariens. L'exposition et la sensibilisation aux acariens sont une cause majeure de développement d'asthme chez l'enfant et d'augmentation de la récidive des crises. Il existe aussi une relation dose- réponse entre le niveau d'exposition aux acariens et la sévérité des symptômes d'asthme : l'exposition à plus de 10 µg/g de

DerP1 (allergène majeur de Dermatophagoides Pteronyssimus) multiplie le risque d'asthme par quatre chez les enfants sensibilisés aux acariens. (43) Ces données suggèrent que pour certains asthmes allergiques aux acariens, une diminution modeste de l'exposition peut provoquer une réduction significative de la sévérité de l'asthme.

La sensibilisation vis-à-vis des moisissures, dont Aspergillus fumigatus est le principal agent incriminé, prédomine chez les enfants en bas âge et décroît ensuite. L'exposition à Alternaria serait une cause importante de développement d'hyperréactivité bronchique et d'asthme chez des enfants vivant dans des régions sèches. (39) Les allergènes de blattes présents dans les habitats collectifs, surtout dans les quartiers défavorisés représentent également un facteur de risque important de développement d'asthme. (40,44)

Il existe également depuis ces vingt dernières années, une augmentation du nombre d'animaux domestiques qui sont gardés à l'intérieur des habitations. Les allergènes de chien et chat jouent un rôle dans l'exacerbation des manifestation d'asthme. Il semblerait cependant qu'une exposition précoce aux animaux domestiques (45)et/ou au bétail puisse être un facteur protecteur vis à vis de l'apparition ultérieure de manifestations d'atopie et d'asthme. Cette exposition augmenterait le taux d'endotoxines bactériennes à l'intérieur des maisons, par l'intermédiaire des bactéries Gram- négatives qui colonisent le tractus gastro-intestinal des espèces animales. Les endotoxines orienterait l'immunité vers un phénotype Th1 plutôt que Th2, et réduirait ainsi le risque d'atopie.(46, 47)

L'environnement intérieur apparaît donc comme un milieu où différents polluants interagissent, chacun pouvant avoir un rôle dans la sensibilisation allergénique et dans la genèse de maladies allergiques.

- **Les autres facteurs.**

L'influence des infections virales sur le développement de l'asthme est difficile à évaluer. Les liens entre la bronchiolite de la petite enfance et l'asthme sont controversées (48), une exposition précoce à des irritants ou virus pourrait représenter un facteur protecteur en induisant une réponse Th1. Par contre, les infections virales respiratoires influencent les épisodes d' exacerbations d'asthme infantile ; les principaux responsables étant les rhino -virus, le VRS et les virus parainfluenzae(18). Les infections respiratoires sont aussi généralement associées à une potentialisation des effets des polluants, les sujets souffrant de ces infections devenant plus sensibles à la pollution atmosphérique. L'augmentation des symptômes respiratoires inférieurs serait de ce fait 5 fois plus importante chez les sujets enrhumés. (49)

D'autres éléments du mode de vie sont certainement à considérer comme pouvant augmenter la fréquence de l'asthme. « L'hypothèse hygiéniste » est un modèle immunologique évoqué depuis plusieurs années. Il suggère que l'exposition précoce aux infections bactériennes dans l'enfance protège contre les allergies ultérieures, du fait de la colonisation intestinale par les bactéries et de leur impact sur le système immunitaire. La diminution de fréquence des maladies infectieuses depuis l'ère de l'antibiothérapie serait responsable de l'accroissement d'incidence de l'allergie, surtout en ce qui concerne les affections digestives, vis-à-vis desquelles les enfants sont protégés par une hygiène plus importante, l'excès d'hygiène favorisant l'atopie (46). Les expositions précoces aux allergènes alimentaires exotiques, une alimentation trop pauvre en graisse d'origine animale et en produits fermentés pourraient aussi avoir un rôle dans l'augmentation des pathologies allergiques.

2.4 Pollution atmosphérique par l'ozone et modulation de l'asthme de l'enfant.

Il apparaît de plus en plus évident que les exacerbations de l'asthme peuvent être déclenchées par différents polluants aériens et que les réponses allergiques sont augmentées par l'exposition à certains polluants. Les bases scientifiques de nos connaissances concernant les effets nocifs de la pollution de l'air chez les asthmatiques reposent sur deux types d'approches : des études expérimentales et des études épidémiologiques (50).

Les travaux de laboratoire réalisées sur des cellules pulmonaires en culture, sur des animaux ou sur des sujets volontaires, permettent de mieux comprendre les mécanismes d'action et de toxicité des polluants atmosphériques sur les voies respiratoires, et de mettre au point de nouveaux marqueurs biologiques ou fonctionnels des effets de la pollution. Les études d'exposition volontaire de sujets asthmatiques à divers polluants, sont réalisées en enceinte fermée, dans laquelle l'atmosphère a une composition contrôlée c'est-à-dire, une concentration fixe en un polluant unique ou un mélange défini de polluants. Elles permettent d'identifier les substances nocives, de connaître les effets d'un agent isolé sur la fonction respiratoire, ainsi que le seuil de déclenchement de ces effets. Cependant les résultats obtenus par ces travaux, ne peuvent être extrapolés aux risques encourus en situation réelle par la population. Ce serait ignorer les interactions des polluants entre-eux, la synergie possible avec les polluants domestiques et professionnels et les interactions avec les allergènes, et les effets d'exposition répétées et/ ou de longue durée.

L'approche épidémiologique permet d'établir des liens entre une pollution existante et ses conséquences sur la santé, en situation réelle, sans les provoquer, permettant une acceptabilité éthique et un caractère plus réaliste des résultats observés. Les périodes

d'observations sont généralement plus longues et les populations étudiées plus importantes. Cependant ces études comportent souvent de nombreux biais, et risquent de s'accompagner d'erreurs parfois importantes dans l'estimation du degré d'exposition. Plusieurs types d'études sont utilisables : on peut individualiser les études descriptives et analytiques. Les premières mettent en évidence des différences géographiques ou temporelles de la prévalence ou l'incidence d'une maladie ou de symptômes entre plusieurs populations pour évoquer l'existence d'une cause environnementale mais ne permettent pas de mettre en évidence une corrélation entre une cause présumée et des effets. Par contre les études analytiques déterminent les associations entre un niveau d'exposition d'un groupe d'individus et des indicateurs d'effets permettant d'estimer un risque relatif ou une différence de risque.

Pour étudier les effets de la pollution atmosphérique sur la santé, il faut encore distinguer les effets d'une exposition brève à des teneurs élevés de polluants, des manifestations d'une exposition prolongée à des niveaux moyens ou faibles de pollution atmosphérique. Les effets à court terme correspondent à des manifestations cliniques, fonctionnelles ou biologiques survenant dans des délais brefs, de quelques jours à quelques semaines, suite aux variations journalières des niveaux ambiants de la pollution atmosphérique. Les effets à long terme correspondent à des affections ou pathologies survenant plusieurs mois ou années après une exposition chronique à la pollution atmosphérique ambiante.

2.3.1 Etudes expérimentales

La majorité des études d'exposition contrôlée concernant l'ozone, sont réalisées chez des sujets sains et non fumeurs, c'est-à-dire exempts de maladie cardiaque ou respiratoire et d'antécédents d'asthme ou d'allergie. Plusieurs études ont montré que les asthmatiques ou allergiques n'étaient pas plus sensibles aux effets de l'ozone que les sujets sains, contrairement aux résultats obtenus avec SO_2 ou NO_2. Kœnig et al (51) ont montré qu'une exposition de 30 minutes à 360μg/m d'O_3, suivie d'un exercice modéré, entraînait une augmentation de la résistance des voies aériennes chez deux groupes de dix adolescents asthmatiques et sains, sans modifications entre les deux groupes. Il en est de même pour les fumeurs.

Les effets cliniques observés, correspondent à l'apparition de symptômes déclarés par les sujets au moyen de questionnaires et à l'atteinte de leur fonction respiratoire, qui est appréciée par des EFR dans la plupart des cas (spirométrie, pléthysmographie, réactivité bronchique à des substances administrées par aérosols ou par voie générale). Les effets biologiques relevés après exposition à l'ozone, sont obtenus le plus souvent par l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire ou nasal.

- **Effets d'une exposition unique à l'ozone.**

Symptômes déclarés.

L'exposition à l'ozone entraîne une augmentation significative de l'incidence de symptômes respiratoires et des scores de sévérité. Quand les teneurs d'ozone augmentent, les symptômes surviennent plus tôt, leur nombre ainsi que l'effectif des sujets les déclarant augmentent. Les symptômes prédominants sont la toux non productive, persistant quelques heures après l'exposition, l'inconfort thoracique et la douleur à l'inspiration profonde qui peut être à l'origine d'une dyspnée. On retrouve de manière moins fréquente les manifestations suivantes : essoufflement, irritation nasale et irritation de la gorge. (52)

Fonction respiratoire.

Les études expérimentales concernant les effets de l'ozone sur la fonction respiratoire des sujets sains sont assez concordantes. Elles mettent en évidence une altération de la fonction respiratoire : chute du Volume Expiratoire Maximal Seconde (VEMS), de la Capacité Vitale Fonctionnelle (CVF) et des Débits Expiratoires Médians (DEM25-75) avec une augmentation des résistances des voies aériennes durant le temps d'exposition. Ces modifications sont plus ou moins importantes selon la durée d'exposition et le niveau de ventilation. Pour des concentrations inférieures à 240 $\mu g/m^3$ d'O_3, il est possible d'obtenir des variations significatives si l'exposition est prolongée plus de six heures. (53-55).

Les auteurs ont aussi démontré la reproductibilité intra individuelle de la réponse pulmonaire à l'ozone (56).La concentration d'ozone semble être le facteur déterminant dans la survenue d'altération de la fonction pulmonaire, plus que la durée d'exposition ou la fréquence respiratoire (57). Il a également été observé que plus l'âge du sujet était avancé, moins le VEMS chutait : le jeune âge serait donc un facteur favorisant l'apparition de troubles respiratoires dus à l'ozone. (58)

La réactivité bronchique à la métacholine et à l'histamine augmente lors de l'exposition de courte durée à des concentrations d'ozone de 400 $\mu g/m^3$ ou intermédiaires si l'exercice est suffisant et lors d'exposition de 6 heures à des concentrations plus faibles de 180 $\mu g/m^3$.(53,54) L'inhalation d'ozone aurait également un effet potentialisateur de la réponse bronchique spécifique à l'allergène chez l'homme.

Effets biologiques et cellulaires.

L'altération des paramètres respiratoires fonctionnels et les signes cliniques liés à l'inhalation de l'ozone, semblent résulter de modifications cellulaires et biochimiques. L'ozone, pratiquement insoluble dans l'eau, pénètre en conséquence jusque dans les petites voies aériennes supérieures et les alvéoles : près de 50% de l'ozone inhalé est absorbé par les voies respiratoires supérieures, le reste est absorbé presque en totalité par la partie distale des voies aériennes. Ce gaz très oxydant, peut même à des concentrations relativement faibles endommager les cellules bronchiolaires et alvéolaires.

Les études expérimentales ont montré qu'une exposition de courte durée (2 à 6 heures) à des concentrations d'ozone allant de 200 à 800 $\mu g/m^3$, peut entraîner chez le sujet sain ou asthmatique, le développement d'une réaction inflammatoire des voies aériennes caractérisée par la présence de médiateurs pro inflammatoires puissants. L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire dans plusieurs travaux, retrouve en effet une augmentation de polynucléaires neutrophiles, de prostaglandines (59,60) et de thromboxane. (60) Cette réaction inflammatoire apparaît rapidement, une heure après l'exposition et se prolonge sur 24 heures. (60)

Mise à part la libération de médiateurs inflammatoires, d'autres mécanismes ont été proposés dans les effets délétères des polluants atmosphériques sur l'appareil respiratoire : l'ozone pourrait stimuler le système nerveux autonome respiratoire puisque l'inhibition de la voie cholinergique par des antagonistes tels que l'atropine ou par refroidissement du nerf vague, ferait disparaître les effets de l'ozone (61). Les cultures de cellules épithéliales bronchiques humaines mettent en évidence une activation, l'apparition de lésions et l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium après inhalation de polluants oxydants comme O_3, SO_2 ou NO_2. Il a également été montré que l'ozone augmentait la réponse du muscle trachéal isolé aux dérivés cholinergiques, par augmentation de la libération intracellulaire de calcium en présence du polluant oxydant (62).

- **Effets d'une exposition répétée à l'ozone.**

Dans les études comportant deux expositions à 24 heures d'intervalle, les variations des fonctions pulmonaires observées le deuxième jour d'exposition sont plus importantes que celles rapportées le premier jour. (50,63,64) Plusieurs études mettent en évidence l'existence d'un phénomène d'adaptation après que l'organisme ait été exposé à l'ozone. Il existe en effet une diminution, voire une absence des effets aigus généralement observés après une exposition aiguë à certaines concentrations d'O_3, qu'il s'agisse des symptômes, des paramètres spirométriques ou de la réactivité bronchique. On constate l'atténuation de la réponse le 3^e jour puis la disparition des changements significatifs les 4^e et 5^e jours. Ainsi au cours d'une exposition répétée chez 11 sujets sains, cinq jours de suite puis une fois par semaine à 940 $\mu g/m^3$ d'ozone pendant deux heures, Linn et Al. (63) ont pu montrer que le maximum de réponse, correspondant à une baisse du VEMS, survenait au troisième jour et qu'au cinquième jour se mettait en place une adaptation à l'ozone. Celle-ci se perdait dès que les expositions étaient espacées d'une semaine.

D'autre part, une variabilité des réponses interindividuelles à l'ozone a été retrouvée : parmi les sujets exposés à 160 ou 200 $\mu g/m^3$, certains avaient une réponse biologique dans le lavage bronchioloalvéolaire aussi forte que d'autres sujets après une exposition à 800 $\mu g/m^3$ (59). La chute du VEMS présentait également de grandes différences individuelles et pouvait varier de 3 à 47% lors d'une exposition à 240$\mu g/m^3$. (53) La possibilité d'une adaptation à de faibles doses d'ozone a été observée, et s'expliquerait par une augmentation de la protection vis-à-vis de la toxicité de l'ozone soit par l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression.(50)

- **Expositions à plusieurs polluants.**

Les études expérimentales d'exposition concomitantes à plusieurs polluants, qui sont plus réalistes, ne sont cependant pas très nombreuses. Koenig et coll. ont montré que des asthmatiques légers réagissaient plus au SO_2 s'ils avaient été préalablement exposés à l'ozone, alors que cet effet potentialisateur de SO_2 sur l'O_3 n'a pas été retrouvé chez les sujets sains.(65)

Devalia et coll. ont observés que pour des concentrations faibles, le NO_2 et le SO_2 agissent comme cofacteur de la broncho constriction induite par les pneumallergènes, alors qu'ils n'ont pas d'effet broncho constricteur utilisés isolément ou en association en l'absence de stimulation allergénique.(66,67)

2.3.2 Etudes épidémiologiques.

Ces études, réalisées en milieu ambiant permettent d'analyser les effets de la pollution dans les conditions habituelles de vie sur des périodes généralement plus longues et des populations plus importantes. Toutefois il est souvent délicat de distinguer l'effet spécifique d'un seul polluant en raison du nombre élevé de facteurs confondants tels que les conditions climatiques, la pollinisation, les viroses, le tabagisme.

- **Effets à court terme d'une exposition à l'ozone.**

Plusieurs enquêtes de Panel ont été utilisées pour examiner les effets de l'ozone à court terme sur la santé. Elles consistent à suivre quotidiennement un groupe d'individus qui sont leur propre témoin pendant une période relativement courte et à examiner la relation entre performance ventilatoire et exposition à la pollution. Les effectifs sont généralement limités mais le nombre de mesures répétées chez les mêmes sujets est élevé.

Les populations d'enfants vivant dans des camps d'été, situés en zone suburbaine, peuvent être exposés à de forts niveaux de concentration en ozone. Plusieurs études ont été menées chez ces enfants, sains, afin d'étudier les effets de l'exposition à l'ozone ambiant. Elles retrouvent une relation significative entre les teneurs d'ozone et la diminution du VEMS (68-69). Kinney et al ont réalisé une synthèse de l'ensemble des résultats de six enquêtes, effectuées chez des enfants âgés de 7 à 17 ans par trois équipes différentes (deux dans le New Jersey, deux dans l'Ontario et deux dans le sud de la Californie) entre 1983 et 1988. Ils concluent également à une réduction de la fonction pulmonaire corrélée aux concentrations horaires d'ozone : la chute moyenne du VEMS serait de -0,32 +/- 0,08 ml/$\mu g/m^3$ (70).

Une enquête effectuée à Mexico, dans une zone marquée par une forte exposition à l'ozone (74% du temps supérieure à 120 ppb), montre un impact de l'ozone pour des expositions aiguës et chroniques. Dans ce travail, 143 enfants âgés de 7 à 9 ans ont été suivis durant 6 mois. L'élévation des concentrations d'ozone s'accompagne d'une

augmentation des symptômes respiratoires, notamment la toux ainsi qu'une baisse significative du VEMS et du DEM 25-75 en cas d'élévation depuis 24-48 heures. (71) Chez des enfants hollandais, des données similaires sont retrouvées en période estivale. (72)

Si certains travaux ne retrouvent pas de réponse plus importante à l'exposition à l'ozone chez les enfants présentant des symptômes respiratoires chroniques (72) et à l'opposé des données d'exposition contrôlée, plusieurs auteurs rapportent des réponses plus importantes chez les asthmatiques, qui seraient plus sensibles à la pollution photo-oxydante. Une étude chez des adultes et des enfants âgés de 5 à 15 ans, retrouve chez les enfants asthmatiques, une réduction plus importante du débit expiratoire de pointe, mais sujette à une plus grande variabilité. La fréquence de symptômes d'allergie et d'irritation est également augmentée de 7% par l'influence de l'ozone et de respectivement 14% et de 5% de plus, par interaction de l'ozone avec la température et l'influence des particules en suspension (73).

Parmi les enfants asthmatiques, certains enfants semblent plus sensibles aux effets de la pollution par l'ozone. Plusieurs travaux suggèrent en effet l'existence dans leur étude de sous-groupes d'enfants plus sensibles aux effets de l'ozone. Aux USA, dans une étude portant sur une cohorte de 846 enfants asthmatiques âgés de 4 à 9 ans, les réponses à l'ozone concernant les paramètres respiratoires ou l'incidence de symptômes respiratoires des enfants asthmatiques nés prématurément ou qui avaient un faible poids de naissance étaient plus marqués (74). L'augmentation des concentrations en ozone de 15 ppb était lié à une diminution de l'écart en pourcentage du DEP du matin par rapport à la médiane des valeurs sur la période de suivi de 1,8% contre 0,3% et une incidence plus importante de symptômes matinaux (odds ratio =1,42 contre 1,09) chez ces enfants plutôt que chez les enfants nés à terme avec des poids de naissances dans les normes.

L'exposition à des niveaux modérés d'ozone peut également provoquer des effets respiratoires, au moins transitoires, chez des enfants : Dans le nord de la France, Declerc et al ont analysé les résultats de mesures biquotidiennes du débit expiratoire de pointe et la présence de symptômes respiratoires du 1er avril au 30 juin 1996, chez des enfants âgés de 10 ans, scolarisés à Armentières. (75) Les concentrations d'ozone ont été mesurées par un capteur fixe en continu, situé à 850m de l'école. Une augmentation de 30μg/m3 du niveau moyen maximal d'ozone sur 8 heures serait associée à une baisse de 1,91 l/min du débit de pointe mesuré le soir au coucher et à une augmentation de la prévalence quotidienne de la toux (Odds-ratio=1,17) alors que les niveaux d'ozone sont restés modérés pendant la période d'étude (maximum horaire < 180 $\mu g/m^3$).

Chez des enfants âgés de 7 à 11 ans, l'exercice physique durant une heure d'un pic d'ozone, déclenche une chute des débits expiratoires. (76) Dans la plaine d'Alsace, les épisodes de pollution en ozone entraîneraient une réponse inflammatoire des voies aériennes chez des enfants en âge scolaire. (77) L'ozone peut aussi potentialiser l'effet des aéroallergènes chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique dans des conditions naturelles d'exposition. Les effets sont cependant faibles. (78)

Des études écologiques temporelles ont été utilisées pour étudier les relations au jour le jour des concentrations ambiantes d'ozone avec des indicateurs de santé et de consommation de soins : nombre de décès, de consultations aux services d'urgence, d'admissions hospitalières.

L'impact de la pollution photo-oxydante sur les décès a été peu examiné. Il existe une association positive entre les maxima horaires quotidiens d'ozone et la mortalité totale journalière à Los Angelès et à New York (79,80). A Montréal, en été (81) une augmentation conjuguée des teneurs en O_3 et en particules acides accroît de 25% le nombre de consultations en urgence pour sifflements respiratoires chez les nourrissons le jour même. Les analyses suggèrent que la pollution par ozone, en été, augmente les admissions hospitalières et les visites pour pathologies respiratoires de 10 à 20%. Une augmentation de 100 $\mu g/m^3$ d'O_3 engendrerait un excès de 0,5 à 1,5 admissions pour pathologies respiratoire par million de personnes. Ces relations significatives sont même mises en évidence pour des maxima horaires inférieurs à 240 μg/m3. Une exacerbation des maladies respiratoires préexistantes a également été notée (50).

- **Effets à long terme d'une exposition à l'ozone.**

Les conséquences à long terme de l'exposition chronique à l'ozone sont mal connues et difficiles à étudier. La répétition de l'exposition expérimentale chez des volontaires sains retrouve une réaction d'adaptation qui se manifeste par une atténuation de l'effet sur l'appareil respiratoire, mais ceci n'exclut pas la poursuite éventuelle des dommages tissulaires dus à une réaction inflammatoire persistante (82).

Une étude transversale s'est intéressée aux effets d'une exposition prolongée chez des enfants vivants dans deux zones contrastées par leur niveau moyen d'ozone dans les alpes autrichiennes. La fréquence de l'asthme qui est de 6,4% dans la zone la plus exposée en ozone contre 2,7% dans la zone moins exposée. Les paramètres de la fonction respiratoire sont également significativement abaissés chez les enfants de la zone la plus exposée (83). En Californie, une étude, réalisées chez des étudiants âgés de 17 à 21 ans, s'est intéressée aux effets respiratoires de l'exposition à long terme à l'ozone. Elle rapporte une association entre une diminution des paramètres de la fonction respiratoire, portant sur les débits expiratoires médians et distaux DEM25-75% et DEM 75%, et une exposition à long terme à l'ozone estimée rétrospectivement (84). Une autre étude rapporte une association entre une diminution des fonctions pulmonaires et une fréquence plus élevée de symptômes respiratoires chez 520 collégiens non fumeurs, résidents depuis au moins 4 années dans une région présentant des concentrations élevées en ozone(85).

Chez des adultes non fumeurs, une étude prospective suggère que l'exposition à long terme à l'ozone est associée au développement d'un asthme à l'âge adulte chez les hommes (la relation n'a pas été mise en évidence chez les femmes).L'addition des autres polluants dans le modèle d'analyse n'a pas diminuer la relation entre ozone et asthme chez les hommes (86).

- **Effets de l'exposition à plusieurs polluants.**

Les effets nocifs de la pollution atmosphérique sur l'évolution à court terme de l'asthme chez l'enfant ont été retrouvés dans l'étude ERPURS (Evaluation des Risques de la Pollution Urbaine pour la Santé) menée en Île de France par l'ORS (l'Observatoire Régional de Santé). Ce programme a abouti à la publication de trois études : Une première étude épidémiologique écologique portant sur la période allant de 1987 à 1992 a été publiée en novembre 1994. (87) Ce travail a été réitéré en 1998 (sur la période 1991-1995) puis début 2003 (sur l'ensemble de la période 1987-2000). La méthodologie mise en oeuvre pour ces études a été améliorée tout au long de l'évolution du programme Erpurs. Ces travaux ont permis de mettre en évidence un lien entre les niveaux moyens de pollution couramment observés en agglomération parisienne et des problèmes de santé qui se traduisent en terme d'accroissement de la mortalité et des hospitalisations.

Ainsi l'étude écologique de séries chronologiques, réactualisée pour la période 1991-1995, a comparé les effets des niveaux moyens de pollution à ceux des niveaux observés les jours les moins pollués de l'année. Les résultats montrent, en été, des accroissements jusqu'à 8% de la mortalité respiratoire, une augmentation de 25% des hospitalisations pour asthme chez les enfants à l'Assistance publique -hôpitaux de Paris, de 22% des visites pour asthme effectuées par SOS - médecins Paris, et de 15% des urgences pédiatriques à l'hôpital d'Enfants Armand – Trousseau. Cette étude confirme également la notion de « population sensible » aux pics de pollution dont les asthmatiques font parti. Il existe en effet, une augmentation du nombre de visites médicales à domicile chez l'asthmatique par rapport à la population générale. Les hospitalisations d'asthmatiques présentent une augmentation relative de quelques heures à quelques jours après les pics de pollution.

Une étude de cohorte, prospective, lancée en 1993 chez des patients asthmatiques dans le cadre du même programme, a montré un lien entre des niveaux moyens de pollution hivernale et l'apparition et la durée des symptômes respiratoires tant chez les enfants que chez les adultes. Ainsi une augmentation moyenne de la pollution de fond de l'ordre de 50μg/m3 de SO_2 ou de particules, a été associée chez les enfants à une augmentation d'environ 30% des crises d'asthme, de 35 à 70% des sifflements respiratoires, de 35 à 60% des accès de toux nocturne, et de 33 à 50% des épisodes de gène respiratoire, avec un délai d'apparition de 2 à 4 jours.

Les résultats Erpurs publiés en 2003 (88) confirment les liens entre les concentrations observées au cours de la période 1987-2000 et les problèmes de santé, malgré une diminution des niveaux de certains polluants au cours des trente dernières années. En ce qui concerne les hospitalisations pour maladies respiratoires, dont l'asthme, les effets sont plus marqués chez les enfants de moins de 15 ans. Ces travaux ont permis également de mettre en place un système de surveillance épidémiologique de la qualité de l'air et de son impact sanitaire. Depuis 1997, 9 villes françaises participent au Programme Surveillance Air et Santé 9 villes (PSAS-9) coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) avec l'appui du Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement et du Ministère de la Santé.

Une étude rétrospective réalisée de 1990 à 1995, sur les effets de la pollution de l'air à court terme sur la santé, dans 8 agglomérations : Bordeaux, Le Havre, Lille, Lyon, Marseille, Rouen, Strasbourg et Toulouse. Paris s'est joint à l'étude à l'occasion de la publication des résultats de l'étude Erpurs. (89) Dans ces 9 villes, correspondant à une population totale étudiée d'environ 10 millions d'habitants, le nombre minimal annuel de décès anticipés attribuables à la pollution atmosphérique a été estimé à 265 décès dont 23 pour la seule mortalité respiratoire. Les résultats de cette étude permettent de conclure qu'il existe une association à court terme entre la pollution atmosphérique urbaine et la mortalité et que pour un même niveau de pollution, il n'existe pas de différences importantes en terme de risques de mortalité entre les neufs zones d'étude, quelle que soit la diversité des pollutions et les caractéristiques climatiques, géographiques ou sociodémographiques. L'analyse combinée de l'ensemble des zones étudiées retrouve une augmentation de risque de mortalité de 2,7% (excepté celle induite par les accidents) quand la concentration d'ozone augmentait de 50 µg/m3 d'un jour à l'autre.

Depuis 1993, Erpurs participe également à l'étude européenne APHEA (Air Pollution on Health : an European Approach) qui a permis d'élaborer un protocole d'analyse statistique standardisé du lien entre santé et pollution atmosphérique dans 15 villes européennes : Amsterdam, Athènes, Barcelone, Bratislava, Cologne, Cracovie, Helsinki, Lodz, Londres, Lyon, Milan, Paris, Poznan, Rotterdam, Varsovie, Wroclaw. L'analyse des causes de décès et d'admissions hospitalières en relation avec les concentrations de fumées noires, dioxyde de soufre, dioxyde d'azote et d'ozone confirment les liens entre la pollution atmosphérique et la santé pour des niveaux moyens de pollution, avec des risques relativement faibles mais observés dans toutes les villes, quelles que soient les conditions météorologiques et géographiques. (90) L'InVS coordonne aussi, depuis début 2000 un programme de surveillance épidémiologique de la qualité de l'air à l'échelle européenne, dans 32 villes : le programme APHEIS (Air Pollution and Health- a European Information System)

A Paris, une étude des effets à court terme de faibles niveaux de pollution atmosphérique, sur la santé de 60 adultes présentant des asthmes sévères montre qu'une augmentation de 10$\mu g/m^3$ d'ozone est associée significativement avec la survenue de crise d'asthme (odds ratio=1,20, IC[1,03 ;1,41]). Cette relation s'est observée après un délai entre l'exposition à l'ozone et la crise d'asthme de deux jours (91).

A l'opposé, un certain nombre d'études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effets importants de la pollution atmosphérique chez le jeune asthmatique. En particulier l'étude PEACE (The Pollution Effects on Asthmatic Children in Europe) qui a étudié les effets à court terme des variations de la pollution chez des enfants asthmatiques, âgés de 6 à 12 ans, sur 14 sites européens, durant l'hiver 1993-1994 (92). Ce travail n'a pas retrouvé d'association entre les variations du débit expiratoire de pointe du matin et du soir ou entre l'incidence et la prévalence des symptômes respiratoires avec les variations de la

pollution atmosphérique (PM_{10}, SO_2, NO_2 et Black smoke BS) Différentes raisons ont été évoquées et discutées par les auteurs pour tenter d'expliquer ces données.(93) Une étude des liens entre la pollution photochimique et la survenue de symptômes respiratoires chez des enfants des Pays-Bas n'a également observée aucune association entre la prévalence ou l'incidence des symptômes et les niveaux de concentration des polluants photochimiques : les concentrations maximales horaires en O^3 s'étalaient de 14 à 114 ppb et les concentrations moyennes journalières de PM_{10} variaient de 11 à 136 $\mu g/m^3$.(94)

- **Etude précédemment réalisée dans la zone d'étude.**

Les études épidémiologiques réalisées dans la zone d'étude sur la pollution atmosphérique et ses retentissements sont assez pauvres et anciennes.

Dans le nord de la Moselle, la région de Carling regroupe un important pôle industriel avec des usines pétrochimiques et une centrale thermique utilisant le charbon, à l'origine d'une pollution atmosphérique importante et complexe associant SO_2, PS, NO, NO_2 NH_3 et HCT(95). En 1986, une étude (29) s'est intéressée à l'impact de cette pollution atmosphérique sur la santé respiratoire des enfants scolarisés en cours primaires moyen 1 et 2 des trois écoles les plus proches de la plate-forme industrielle, en comparant leur état de santé à celui des enfants scolarisés dans une zone « non polluée » à proximité. Les concentrations des polluants atmosphériques ont été mesurées par le réseau de surveillance de la qualité de l'air de l'Est mosellan (ESPOL). Elle a montré une fréquence plus élevée de symptômes rhinopharyngés, de bronchites et un absentéisme scolaire plus grand chez les enfants des écoles situées dans la zone la plus exposée. Les différences entre les deux zones sont plus nettes pour les garçons que chez les filles. A l'intérieur de la zone polluée, aucune différence nette n'a cependant été observée entre les élèves des différentes écoles. L'analyse de l'impact de cette pollution sur la fonction ventilatoire des enfants n'a pas montré de différences significatives entre les deux groupes. L'influence négative du tabagisme parental notamment maternel et celle du chauffage au charbon ont été retrouvée. (96)

Les données épidémiologiques sur la pollution en Moselle sont donc rares. Aucune étude épidémiologique concernant les effets de la pollution de l'air sur la santé respiratoire n'a été réalisée dans le sillon mosellan étendu de Thionville à Pont-à-mousson qui correspond au secteur d'étude d'AIRPOLE. Cette constatation fait de l'enquête AIRPOLE, une étude originale et a été une des principales motivations des médecins initiateurs de ce projet.

Les effets de l'ozone sur la santé sont donc documentés par de nombreux travaux toxicologiques et épidémiologiques, et concernent surtout les effets respiratoires. L'ozone se présente comme un oxydant puissant qui présente des effets cellulaires tels que l'inflammation des voies respiratoires supérieures et inférieures, la libération de médiateurs chimiques aux effets délétères sur le poumon, une hyperréactivité bronchique et des effets cliniques comme la survenue de toux et de gènes respiratoires ; une augmentations des crises d'asthme, une baisse des fonctions respiratoires et une baisse des seuils de sensibilisation aux allergènes et aux infections respiratoires. Les effets sur la santé respiratoire dépendent de la dose effective reçue, soit de la concentration en ozone, de la ventilation et de la durée d'exposition à l'ozone.(97)

3. TRAITEMENTS ANTI-ASTHMATIQUES ET RECOMMANDATIONS.

3.1. Le traitement.

Le traitement de l'asthme a pour objectif de limiter les exacerbations, les symptômes intercritiques et les besoins en bêta-2-agoniste de courte durée d'action, de permettre à l'enfant de participer aux activités scolaires et sportives, de normaliser la fonction respiratoire et de diminuer les variations circadiennes du DEP. Il est basé sur l'éviction des allergènes et du tabagisme, l'éducation des patients asthmatiques et les traitements médicamenteux. De façon schématique, les médicaments antiasthmatiques peuvent se diviser en deux classes selon leur mode d'action : les bronchodilatateurs afin de lutter contre le spasme du muscle lisse bronchique et les glucocorticoïdes pour diminuer l'inflammation bronchique lorsque celle-ci est avérée (asthme persistant) (98).

- **Les bronchodilatateurs.**

On distingue les bronchodilatateurs qui stimulent directement les mécanismes de relaxation du muscle lisse bronchique (bases xanthiques) et ceux qui bloquent les effets constricteurs de certains médiateurs (bêta-2-agonistes, anti-cholinergiques).

Les bêta-2-agonistes sont les bronchodilatateurs de référence, de courte durée d'action (4 à 6 heures), ils sont essentiellement utilisés pour le traitement des crises et des symptômes dyspnéiques. Cependant leur utilisation régulière, tous les jours ou plus, signale souvent le besoin d'un traitement anti-inflammatoire plus poussé par corticostéroïdes en inhalation. Les bêta-2-agonistes de longue durée d'action (12 heures et plus) offrent un meilleur contrôle des symptômes et une baisse de la fréquence des exacerbations d'asthme lorsqu'il sont ajouté à une dose moyenne ou élevée de corticostéroïde en inhalation (99). Ils sont donc destinés au traitement de l'asthme persistant en association avec les corticoïdes inhalés.

- **Les glucocorticoïdes.**

Les glucocorticoïdes, qui inhibent la production des médiateurs inflammatoires, sont reconnus comme le traitement anti-inflammatoire de choix dans le traitement de l'asthme de l'enfant. L'apparition des formes inhalées a transformé la prise en charge thérapeutique de l'asthme, justifiant leur recommandation dès le stade de l'asthme persistant léger. Il est de plus en plus admis que l'instauration précoce d'une corticothérapie inhalée a un effet bénéfique chez l'enfant dès que le caractère persistant ou épisodique fréquent a été établi et qu'elle conditionne l'évolution clinique et fonctionnelle respiratoire de la maladie. Les données disponibles concernant la possibilité d'un passage systémique et d'effets généraux des corticostéroïdes sont en faveur d'un risque minime ou absent pour des doses inférieures ou égales à 500 µg par jour d'équivalent béclométhasone. Au delà, des modifications biologiques concernant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou le métabolisme osseux aurait été mises en évidence, sans que la signification clinique de ces modifications soit claire. Aucun retentissement définitif sur la croissance n'a pu être observé, même pour des doses élevées (100).

- **Les autres traitements.**

Les antileucotriènes représentés en France par le montélukast (Singulair), administrés par voie orale, sont indiqués en traitement additif de la corticothérapie chez les patients souffrant d'un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par une corticothérapie. Ils bloquent les récepteurs CysLT1 des leucotriènes impliqués dans la constriction, l'œdème bronchique et l'inflammation, entraînant une bronchodilatation en 1 heure et une action anti-inflammatoire complémentaire de celle des corticoïdes.

Les cromones(Lomudal,Tilade), administrées par voie inhalée, ont des propriétés anti-inflammatoires et sont réservés au traitement continu de l'asthme léger persistant.

Le kétotifène (Zaditen) est un antihistaminique H1 qui inhibe aussi la dégranulation des mastocytes, ayant une indication dans le traitement prophylactique de l'asthme à composante allergique de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans.

3.2. Les recommandations.

Devant l'augmentation de prévalence de la maladie asthmatique et des répercussions sociales qu'elle générait, des recommandations internationales ont été élaborées en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé et le National Heart Lung and Blood Institut (Global Initiative for Asthma, GINA). (101,102) Pour optimiser la prise en charge, il est indispensable de déterminer la sévérité de la pathologie. Le consensus GINA 2002 reconnaît 4 stades de gravité, en fonction de la fréquence, de l'intensité des symptômes diurnes et nocturnes, des valeurs et des fluctuations des débits expiratoires de pointe par rapport aux théoriques.(Tableau I)

Tableau I : Classification de la sévérité de l'asthme avant le traitement (Gina 2002)

Stade de sévérité	Symptômes diurnes	Symptômes nocturnes	DEP pourcentage de la valeur prédite ou maximale du patient	Variabilité du DEP
Palier 1 Intermittent	<1fois par semaine crises brèves asymptomatiques et fonction respiratoire normale entre les crises	< ou = 2 fois par mois	> ou = à 80%	<20%
Palier 2 Léger persistant	>1 fois par semaine mais moins de 1 fois par jour les crises peuvent affecter les activités et le sommeil	>2 fois par mois	> ou = à 80%	De 20% à 30%
Palier 3 Modéré persistant	Quotidiens , les crises peuvent affecter les activités et le sommeil utilisation quotidienne de bêta 2 mimétiques inhalés d'action rapide	>1 fois par semaine	Entre 60 % et 80%	>30%
Palier 4 Sévère persistant	Permanents, exacerbations fréquentes limitation des activités physiques	Fréquents	< ou = à 60%	>30%

La finalité de ces recommandations est de standardiser l'évolution et la sévérité de l'asthme au long cours et les moyens thérapeutiques (Tableau II) mis en œuvre pour obtenir une maîtrise ou un contrôle de la maladie. Différents objectifs ont été définis :

Objectifs d'une prise en charge réussie de l'asthme.
(Recommandations internationales du GINA)(101) :

- Réussir le contrôle des symptômes, incluant les symptômes nocturnes
- Prévenir les exacerbations
- Maintenir une fonction pulmonaire aussi proche que possible de la normale
- Maintenir des niveaux d'activité normaux, incluant l'exercice
- Eviter les évènements indésirables liés aux traitements anti-asthmatiques
- Prévenir le développement d'une limitation irréversible des voies aériennes
- Prévenir la mortalité asthmatique

Ces recommandations concernent le diagnostic, le traitement et le suivi du patient et permettent une prise en charge selon la sévérité de l'asthme. Elles ont dans la plupart des pays où elles ont été mises en œuvre entraîné une réduction de la mortalité et de la morbidité.

Tableau II : Traitements recommandés chez les adultes et les enfants âgés de plus de 5 ans (GINA, révision 1998)

Les traitements préférés sont en caractère gras. Revoir le traitement tous les 3 à 6 mois. Si le contrôle est maintenu pendant plus de 3 mois, une réduction graduelle du traitement par palier est possible afin d'atteindre le traitement minimal nécessaire au maintien du contrôle de l'asthme. Si le contrôle n'est pas atteint, envisager un palier supérieur mais en premier lieu revoir la technique de traitement du patient, l'observance et le contrôle de l'environnement.

Sévérité	Préventif au long terme	Action brève
Palier 1 intermittent	Pas nécessaire	Bronchodilatateurs d'action brève : **Béta2agoniste inhalé** à la demande en fonction des symptômes (moins d'une fois par semaine) Béta2agoniste ou cromoglycate avant un exercice ou une exposition à des allergènes
Palier 2 Léger persistant	Traitement quotidien **Glucocorticoïde inhalé** 100 à 400µg de budésonide (ou équivalent) ou cromones ou théophylline à libération prolongée ou anti-leucotriène	Bronchodilatateurs d'action brève : **Béta2agoniste inhalé** à la demande en fonction des symptômes (moins de 3 à 4 prises par jour)
Palier 3 Modéré persistant	Traitement quotidien **Glucocorticoïde inhalé** 400 à 800µg de budésonide (ou équivalent) **Et si besoin** bronchodilatateur à action prolongée soit un béta2agoniste inhalé à action prolongée ou théophylline à libération prolongée ou anti-leucotriène ou comprimés ou sirop de béta2agonistes à action prolongée	Bronchodilatateurs d'action brève : **Béta2agoniste inhalé** à la demande en fonction des symptômes (moins de 3 à 4 prises par jour)
Palier 4 Sévère persistant	Traitement quotidien **Corticoïde inhalé** 800 µg ou plus de budésonide (ou équivalent) **et** bronchodilatateur à action prolongée soit un **béta2agoniste inhalé à action prolongée** et (ou) théophylline à libération prolongée et (ou) comprimés ou sirop de béta2agonistes à action prolongée et comprimés ou gouttes de corticoïdes au long cours	Bronchodilatateurs d'action brève : **Béta2agoniste inhalé** à la demande en fonction des symptômes

En France, l'information et la prise en charge des patients asthmatiques ont fait l'objet de récentes recommandations publiées par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). L'accent est mis sur la nécessité de l'éducation de l'enfant asthmatique (103).

L'étude européenne AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe) (104) s'est proposée de décrire le niveau de contrôle de l'asthme, d'estimer l'adéquation de la thérapeutique administrée par rapport aux recommandations internationales et d'évaluer les comportements des asthmatiques face à leur maladie. Cette enquête téléphonique, réalisée sur des échantillons nationaux représentatifs de 7 pays européens (France, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas et Suède) en mars et avril 1999 conclue que les le contrôle de l'asthme des enfants européens est insuffisant au regard des objectifs fixés par les recommandations internationales et s'accompagne d'importantes répercussions, notamment en termes de limitation des activités sportives et d'absentéismes scolaire. Sur les 753 enfants asthmatiques âgés de moins de 16 ans (dont 145 en France), seulement 5,8% des enfants remplissent l'ensemble des critères définissant le contrôle de l'asthme selon les recommandations internationales du GINA (Global Initiative for Asthma). 61% (76% en France) des parents d'enfants classés dans le groupe « asthme persistant et sévère » ont estimé que l'asthme avait été bien contrôlé au cours des 4 dernières semaines. L'étude des thérapeutiques montre aussi une utilisation large des bêta-2-agonistes inhalés de courte durée d'action et une sous -utilisation des corticoïdes inhalés.

Plusieurs travaux en France, rapportent également que la prise en charge et le traitement de l'asthme de l'enfant restent insuffisants et préconisent le développement des écoles de l'asthme et de le renforcement de l'éducation des patients. (12,105)

DEUXIEME PARTIE : OBJECTIFS ET ORGANISATION DE L'ETUDE.

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.

L'étude AIRPOLE s'est construite à partir d'une demande d'un groupe de médecins sensibilisés à la problématique « pollution atmosphérique et santé » qui désiraient s'investir dans une action de recherche. L'objectif initial de l'étude était ainsi d'ordre pédagogique, puisqu'il s'agissait de développer une activité de recherche clinique en médecine libérale. Ce travail avait pour mission de former les praticiens à l'évaluation d'un impact sanitaire d'origine environnementale. La réalisation d'un tel projet demandait en effet des connaissances épidémiologiques et la mise en œuvre d'une démarche scientifique, impliquant la résolution de problèmes méthodologiques, l'élaboration d'un protocole d'enquête et de documents de recueil et d'information. Cette enquête nécessitait également un réel investissement des médecins de la conception jusqu'à l'exploitation des données recueillies.

L'étude AIRPOLE avait pour second objectif de mettre en évidence un lien entre les variations journalières de la pollution atmosphérique ambiante et l'apparition de symptômes respiratoires chez les enfants asthmatiques, suivis par des médecins libéraux. L'enquête consistait à observer les effets à court terme des modifications de la pollution de l'air sur la santé respiratoire de ces enfants, en comparant leur évolution clinique aux variations de concentration des principaux polluants atmosphériques, pendant quatre périodes d'un mois durant quatre saisons consécutives. L'étude devait permettre d'apprécier les niveaux de pollution à partir desquels des effets apparaissent ainsi que leurs importances dans cette population considérée comme sensible, et de déterminer si la relation disparaît pour des niveaux d'exposition faibles.

Nous développerons uniquement dans ce travail les résultats de l'étude descriptive et de l'analyse des effets sanitaires de l'exposition à l'ozone. L'ensemble des analyses fera l'objet de publications ultérieures.

2. ORGANISATION ET COORDINATION DE L'ETUDE .

2.1.Conception de l'étude Airpole.

L'originalité de cette étude tient au fait qu'elle ait été conçue et développée par un groupe de médecins généralistes, en association avec de nombreux partenaires de disciplines variées.

C'est, en effet, au cours de séances de formation médicale continue organisées par l'AMMPPU (Association Médicale Mosellane de Perfectionnement Post Universitaire) depuis 1996, que l'idée de réaliser ce travail est née. L'intérêt grandissant porté par les médecins praticiens, aux relations entre santé et environnement, a conduit à la création dès 1998 d'un Club Sentinelle Air, réunissant des médecins sensibilisés par les problèmes de santé liés à la pollution de l'air. Ces médecins libéraux, se sont initiés à l'épidémiologie et ont étudié les différents travaux de recherche existants sur la pollution atmosphérique en collaboration avec les experts du DESP (Département Environnement et Santé Publique) de la faculté de médecine de Nancy. En développant le projet AIRPOLE, l'AMMPPU s'était fixée plusieurs objectifs. L'étude permettait en effet d'initier les médecins participants à une méthodologie de recherche épidémiologique, faisant d'eux des intervenants actifs et des coordinateurs de recherche. Elle leur a également permis de participer à une action d'éducation sanitaire concernant l'utilisation du débitmètre de pointe et à une action de santé publique en diffusant auprès de la population les recommandations résultantes de l'étude.

La conception de l'étude AIRPOLE a débuté par la volonté de développer une action épidémiologique locale dans le sillon mosellan, en s'inspirant des données du réseau RAMSES (Réseau Alsace des Médecins pour la Surveillance des relations entre l'Environnement et la Santé, [106]) instauré en Alsace. Les praticiens libéraux se sont ainsi investis dans une action de recherche en santé publique environnementale. Un comité de pilotage de l'étude s'est alors rapidement constitué, rassemblant des médecins généralistes ainsi que des spécialistes pneumologues, pédiatres et allergologues, afin d'établir un protocole d'enquête et de mettre en place les grandes lignes de ce projet.

Il est souvent reproché aux auteurs d'études sur les effets de la pollution atmosphérique de n'avoir pas suffisamment fait appel à des compétences variées dans la préparation et la réalisation de leurs investigations.(107) Devant les difficultés d'élaboration de l'étude et la nécessité de connaissances pointues, une collaboration étroite de personnes spécialisées a été recherchée tout au long de la préparation de ce travail et poursuivie jusqu'à l'exploitation des données. Le recueil et l'analyse des paramètres utiles à ce type d'étude impliquait effectivement l'intervention de personnes compétentes dans des domaines très différents : métrologie, diagnostic, épidémiologie, statistiques. Un véritable partenariat technique multidisciplinaire s'est ainsi constitué lors des travaux d'investigation de l'étude AIRPOLE, associant des médecins hospitaliers et libéraux, le DESP et l'association AERFOM qui gère le réseau de mesure de la pollution atmosphérique en Moselle.

D'autre part, des aides financières ont été sollicitées notamment auprès des Caisses Primaires d'Assurances Maladies des circonscriptions locales de l'étude et du laboratoire ZAMBON - France qui participait déjà au programme du Club Air. Cette collaboration technique et financière s'est faite naturellement, chaque associé trouvant un intérêt propre à la réalisation de ce travail.

2.2. Un partenariat multidisciplinaire.

2.2.1 Les partenaires scientifiques.

- **Le DESP.**

Les membres du Département Environnement et Santé Publique DESP de la Faculté de Médecine de Nancy, ont été les premiers partenaires intéressés par ce projet, l'objectif étant au départ d'informer les médecins libéraux sur les relations entre l'environnement et la santé. La réalisation d'une étude épidémiologique revêtait un réel intérêt pédagogique, puisqu'elle permettait d'initier ces médecins à l'épidémiologie et à la méthodologie d'évaluation des risques sanitaires liés à l'environnement. L'enquête apportait également un nouvel argument scientifique sur les effets de la pollution atmosphérique, de nouvelles connaissances sur les concentrations atmosphériques des polluants et sur l'ampleur de ces effets dans une population sensible. L'idée était particulièrement séduisante puisque la zone d'étude est inhabituelle (non localisée dans les grandes agglomérations) et qu'elle impliquait l'intervention de médecins libéraux pour le recueil des données sanitaires, ce travail étant trop souvent dévolu exclusivement aux chercheurs.

- **L'AERFOM.**

AERFOM est l'Association pour l'Exploitation du Réseau de mesure de la qualité de l'air des vallées de la Fensch, de l'Orne et de la Moselle. Son adhésion au projet AIRPOLE s'est faite tout naturellement puisque la finalité d'un tel réseau de mesures est de contribuer à déterminer l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé du public.

Cette association appartient au réseau national ATMO de surveillance atmosphérique. Elle rassemble 4 collèges comprenant l'Etat et les établissements publics, les collectivités locales, les associations de personnes qualifiées et les émetteurs de pollution. Elle a pour objet principal de mesurer, étudier, surveiller l'air que nous respirons dans la région Nord Lorraine. Elle a aussi un rôle de conseil et d'information auprès du public sur l'indice de qualité de l'air ATMO, des élus et des industriels en cas de dépassement des seuils d'alerte lors des pointes de pollution.

AERFOM s'est engagée à fournir les données d'exposition utiles à la réalisation de cette étude, c'est-à-dire la concentration des différents polluants étudiés au cours des périodes de l'étude, ainsi que les données météorologiques. Elle est ainsi en accord avec la loi sur l'Air du 30 décembre 1996 qui encourage toute action mettant en évidence les corrélations entre pollution et santé. D'autre part, les résultats d'AIRPOLE devraient permettre à l'association d'améliorer les messages d'information du public et des médias qui lui sont demandés notamment en cas de pic de pollution.

2.2.2 Les partenaires financiers.

AIRPOLE a également fait appel à des partenaires financiers, comprenant les CPAM (Caisses Primaires d'Assurances Maladies) de Metz et de Thionville, l'URCAM (Union Régionale des Caisses d'Assurances Maladie de Lorraine), l'URML (Union Régionale des Médecins Libéraux de Lorraine) et le Laboratoire ZAMBON-France. Les motivations de ces derniers partenaires à la réalisation de l'étude sont diverses :

- **L'URCAM et les C.P.A.M. de Metz et Thionville.**

Le réseau des organismes de la branche maladie participe depuis plusieurs années à la restructuration du système de soin, et est depuis peu, autorisé à s'investir dans des actions concrètes de Santé Publique qui répondent aux priorités nationales et favorisent le développement de progrès thérapeutiques. Les CPAM se sont déjà investies dans de nombreuses campagnes nationales d'information tels que le dépistage du cancer du sein, la grippe ou le programme de vaccination ROR...

L'asthme est une pathologie fréquente qui concerne 10% de la population et représente un important problème de santé publique. L'intérêt des organismes de sécurité sociale pour ce travail n'est donc pas surprenant puisqu'il s'intègre dans leur mission de prévention et d'information. L'étude AIRPOLE permet une meilleure appréhension des conséquences de la pollution atmosphérique sur cette pathologie et peut-être une optimisation de la thérapeutique. Elle débouche sur des conduites pratiques à tenir face à des pointes de pollution, ainsi que des prescriptions mieux adaptées en fonction des particularités de l'environnement. Elle favorise aussi une meilleure connaissance épidémiologique des risques auxquels peuvent être exposés les assurés de chaque circonscription.

Ce projet a été rapidement encouragé par les membres de l'U.R.C.A.M. et des C.P.A.M. de Metz et de Thionville, dans le but d'améliorer la qualité des soins à l'échelle de la région Lorraine. Ces organismes se sont impliqués dans la prise en charge financière des consultations médicales des quatre périodes de l'étude et de l'indemnisation des médecins investigateurs pour la part épidémiologique de leur travail.

- **L'URML.**

Il est de la mission de l'Union Régional des Médecins Libéraux d'évaluer les besoins de santé dans un souci de santé publique. C'est dans cette optique que ce travail a trouvé un appui financier auprès du président de l'URML et de son conseil d'administration, permettant l'impression des fascicules d'information destinés aux enfants inclus et à leurs parents.

- **Le Laboratoire ZAMBON-France.**

Ce laboratoire participe, depuis plusieurs années, aux réunions de formation « Environnement et Santé » organisées par l'AMMPPU et à l'installation du Club Air. Il conduit également des recherches à un niveau européen dans le domaine des infections respiratoires, notamment sur le rôle de la N-Acétyl-Cystéine. L'un des sujets de développement du groupe ZAMBON s'oriente vers une amélioration de la prise en charge des patients et une utilisation optimale des thérapeutiques à disposition en pathologie respiratoire. Une meilleure connaissance de la maladie asthmatique grâce à l'étude AIRPOLE s'inscrit dans ce programme de recherche. En s'adressant à un groupe pharmaceutique, ne commercialisant aucun médicament direct dans la maladie asthmatique, l'AMMPPU répondait à un souci d'éthique, partagé par la direction du laboratoire qui s'est impliqué dans le développement de l'étude.

Le laboratoire a participé au recueil des données sanitaires en mettant à disposition un débitmètre de pointe à chaque enfant inclus. Il a également apporté une aide technique précieuse à l'élaboration et la mise en place de l'étude, en participant à l'organisation des réunions d'information des médecins participants, à la constitution des classeurs et à leurs distributions.

3. LE COMITE DE PILOTAGE.

Depuis la conception jusqu'au recueil et l'analyse des résultats, les membres du comité de pilotage ont naturellement participé à l'organisation de toutes les étapes de l'étude et à l'élaboration des documents. Ainsi la confection des classeurs, des livrets d'information des familles et des fiches de recueil des données, est le fruit d'un travail d'équipe. Chacun a également pris part à la préparation des réunions de sensibilisation et d'explications organisées pour les médecins mosellans.

L'étude s'est déroulée dans trois zones contiguës distinctes. Chacun de ces trois secteurs d'étude s'est vu attribuer un médecin référent, disponible pour répondre aux problèmes éventuels des investigateurs. Un site Internet réservé à l'étude a été créé (http://perso.wanadoo.f/ammppu) permettant à tout médecin participant d'obtenir des informations et des réponses rapides aux divers problèmes rencontrés. Toutes les informations nécessaires à l'étude ont également été transmises par une lettre trimestrielle AIRPOLE INFO qui comportait des informations techniques et des articles relatifs aux liens entre la pollution atmosphérique et la santé

Cette étude originale est donc le résultat d'une collaboration étroite de partenaires techniques pluridisciplinaires associant des spécialistes des relations l'environnement et santé, des métrologistes, des médecins universitaires, des médecins généralistes et spécialistes (pneumologues, allergologues, pédiatres) et des institutions (CPAM, URCAM, URLM et industrie pharmaceutique), à l'initiative d'une association de FMC. Elle dote la médecine générale de bases scientifiques et épidémiologiques, permettant d'appuyer nos pratiques et conseils sur des preuves. Elle répond également à l'envie de donner une nouvelle image de la médecine libérale en intégrant les médecins libéraux dans le système de recherche médicale.

TROISIEME PARTIE : METHODE

1. TYPE D'ETUDE.

L'étude est de type écologique temporelle ; elle se déroule sur un mode prospectif. Elle consiste à estimer quotidiennement l'exposition d'un panel d'enfants asthmatiques à la pollution atmosphérique identifiée par les mesures des stations de surveillance de la qualité de l'air et d'étudier le lien entre les variations de cette exposition avec l'état de santé respiratoire des enfants, mesuré par les débits expiratoires de pointe et par la morbidité ressentie, enregistrée par l'intermédiaire d'un calendrier des symptômes.

Les études de panel correspondent à un suivi longitudinal de sujets. Il s'agit d'un recueil de données sanitaires au niveau individuel tandis que l'exposition est déterminée le plus souvent au niveau collectif, on appelle parfois ces approches comme étant de type 'semi individuel'. Leur originalité réside dans le fait que le recueil de données est répété plusieurs fois au cours du temps, chez un même individu, celui-ci constituant son propre témoin.

2. DUREE DE L'ETUDE.

Cette étude se déroule sur quatre périodes d'un mois au cours de quatre saisons différentes :

-du 15 janvier au 15 février 2001
-du 15 mai au 15 juin 2001
-du 15 août au 15 septembre 2001
-du 15 novembre au 15 décembre 2001

Il apparaissait intéressant de pouvoir évaluer le retentissement de la pollution atmosphérique au cours des différentes saisons impliquant des conditions extérieures variables en température, humidité et vent ainsi que des périodes de prépondérance en divers polluants. La durée de cette étude a été volontairement échelonnée sur quatre courtes périodes d'un mois, pour permettre une meilleure observance et un remplissage régulier du calendrier des symptômes par les patients.

3. LA POPULATION .

3.1 Sélection des sujets.

Le choix de la population découle du besoin d'évaluer les effets de la pollution atmosphérique à faibles doses sur la santé. Elle se donne donc pour objectif d'étudier un groupe de sujets considérés comme sensibles à la pollution atmosphérique, afin d'augmenter la probabilité de mettre en évidence des risques faibles. Plusieurs critères d'inclusion et d'exclusion ont ainsi été définis.

3.1.1 Critères d'inclusion .

La population de l'étude se doit de répondre aux critères suivants :

- **Des enfants asthmatiques âgés de 6 à 13 ans.**

La population choisie pour l'étude AIRPOLE regroupe des enfants asthmatiques âgés de 6 à 13 ans, appartenant à la clientèle des médecins investigateurs. Ils constituent une population sensible permettant d'apprécier le retentissement de la pollution atmosphérique à faibles doses.

Seuls les enfants âgés de 6 à 13 ans ont été retenus pour participer à cette étude. La limite d'âge inférieure a été déterminée en tenant compte de la difficulté d'utilisation du débitmètre de pointe pour des enfants de moins de 6 ans, entraînant une mauvaise reproductibilité des mesures des données sanitaires, et de la nécessité d'une implication au recueil, difficile à obtenir chez les touts petits. La limite d'âge supérieure fixée à treize ans, repose sur une compliance souvent plus irrégulière des adolescents aux examens médicaux et la possibilité d'un tabagisme actif introduisant un facteur de confusion, parfois non avoué, chez les enfants plus grands.

- **Existence d'un asthme bronchique stable non corticodépendant de stade I à III.**

L'étude porte sur des patients asthmatiques, définis par l'apparition de crises de sifflements respiratoires à au mois 3 reprises et /ou de toux équivalent d'asthme. Le diagnostic d'asthme doit impérativement avoir été posé par le médecin. Les enfants inclus présentent un asthme bronchique stable de stade de sévérité de I à III, d'après la classification internationale pédiatrique de l'asthme (*annexe 5*), et non corticodépendant (en dehors de situations cliniques intercurrentes nécessitant une majoration thérapeutique).Pour chacun des stades de sévérité croissante, définis par le troisième consensus pédiatrique international (108), l'accent est mis sur la qualité de l'état intercritique. L'évaluation du degré de sévérité de l'asthme permettra d'ajuster les moyens thérapeutiques à chaque enfant et, chez un même enfant, d'une période à l'autre.

STADE I : Asthme périodique peu fréquent.

Episodes survenant moins de 1 fois toutes les 4 à 6 semaines.
Sifflements peu importants avec un bronchospasme induit à l'exercice minime après un effort intense et prolongé.
Pas de symptômes entre les crises.
Fonction respiratoire et EFR (exploration fonctionnelle respiratoire) normales entre les crises.

STADE II : Asthme paroxystique fréquent.

Crises survenant plus de 1 fois toutes les 4 à 6 semaines.
Symptômes inter critiques survenant 2 à 3 fois par semaine.
Crises d'asthme et sifflements survenant pour un effort modéré mais contrôlés par l'inhalation préventive de $ß_2$-mimétiques.
Fonction respiratoire montrant un syndrome obstructif entre les crises, un DEP (débit expiratoire de pointe) entre 60% et 80% avec des variations circadiennes du DEP entre 20 et 30% et des EFR subnormales.

STADE III : Asthme persistant.

Crises d'asthme fréquentes plus de 1 fois par semaine et /ou corticothérapie orale.
Symptômes inter critiques (réveils nocturnes ou oppression thoracique au réveil) nécessitant des $ß_2$-mimétiques plus de 3 fois par semaine.
Sifflements survenant pour un effort mineur, peu prévenu par l'utilisation de $ß_2$-mimétiques de courte durée d'action.
Fonction respiratoire montrant un syndrome obstructif à l'EFR entre les crises avec un DEP <60% et des variations circadiennes du DEP de plus de 30%.

- **Des enfants demeurant dans la zone d'étude.**

Les enfants sélectionnés doivent évidemment être exposés à la pollution relevée régulièrement par les capteurs de surveillance de la qualité de l'air au cours de cette étude. Il s'agit donc de s'assurer que les lieux de résidence et de scolarité de chaque enfant appartiennent à la zone géographique déterminée.

La zone d'étude est couverte par le dispositif de surveillance de la qualité de l'air de l'association AERFOM, qui dispose de plusieurs capteurs localisés sur l'ensemble du sillon mosellan, étendus de Longwy à Pont-à-Mousson. Celui-ci présente des sources de polluants d'origines multiples du fait de la forte activité industrielle (sidérurgie, métallurgie), de la présence de pôles urbains importants et rapprochés (agglomération de Metz et Thionville), du trafic routier important (l'autoroute A31 est l'une des autoroutes les plus chargées de France).Nous avons individualisé trois secteurs contigus d'observation au sein de cette zone : l'agglomération de Thionville, l'agglomération de Metz, ainsi que les vallées industrielles de la Fensch et de l'Orne. Une liste des communes a été établie pour chaque secteur d'étude. (*annexe 6*).

SECTEUR 1 : agglomération de Thionville
SECTEUR 2 : zone urbaine de la basse région de l'Orne à la vallée industrielle
SECTEUR 3 : agglomération de Metz

Le choix de multiplier les secteurs d'étude était fondé sur le souci d'observer des niveaux et des types de polluants différents, et de permettre la participation d'un plus grand nombre de médecins.

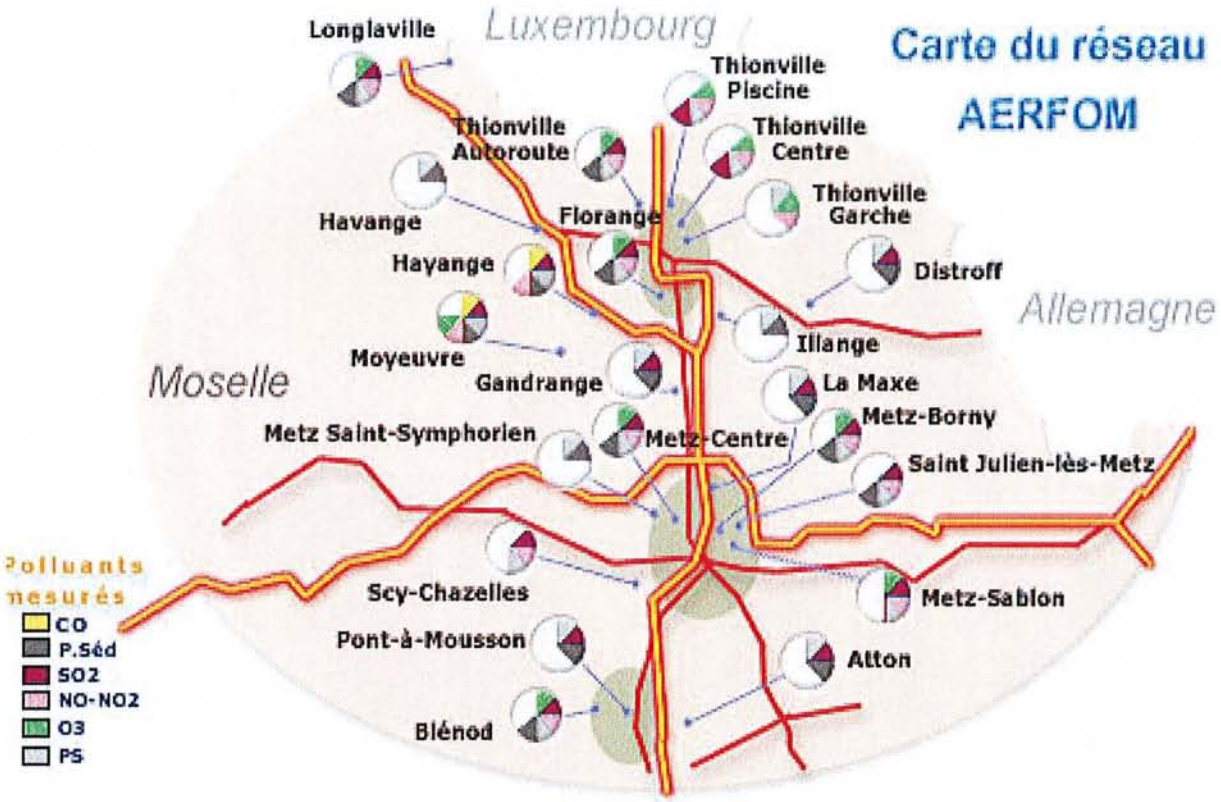


Figure 1 : Carte du réseau de mesure AERFOM
Emplacement des capteurs fixes de pollution sur le sillon mosellan et des différents polluants qui y sont mesurés.

- **Une capacité de compréhension suffisante de l'enfant et de la famille.**

Bien entendu, le remplissage des fiches de surveillance hebdomadaire nécessite une capacité de compréhension suffisante de l'enfant et de la famille. Elles permettent le recueil des données sanitaires comme la survenue de symptômes respiratoires et les mesures régulières du débitmètre de pointe. Ces fiches sont complétées quotidiennement par les enfants et leurs familles au cours des différentes périodes de l'étude.

3.1.2 Critères d'exclusion.

- **Asthme grave déstabilisé ou corticodépendant.**

Les patients atteints d'un asthme sévère ou déstabilisé, impliquant des hospitalisations régulières ou une corticodépendance, ont été exclus de l'étude. Il s'agit en effet d'éviter l'intervention d'autres facteurs de confusion possible tels que l'influence médicamenteuse sur la fluctuation de la maladie. La corticothérapie peut en effet masquer les effets d'une faible variation de concentrations atmosphériques en polluants, en diminuant les symptômes respiratoires. D'autre part, les hospitalisations fréquentes et les interventions de différents praticiens peuvent perturber le bon suivi du recueil et provoquer, par exemple, l'arrêt du recueil des données ou l'arrêt du suivi (sujets perdus de vue).

- **Zone géographique de résidence et de scolarité différente ou hors zone d'étude.**

3.2 Nombre de sujets nécessaires.

En utilisant les valeurs de DEP mesurées pour des enfants de profil équivalent dans une précédente étude (3), nous avons calculé qu'un effectif minimum de 57 sujets devait être incorporé dans l'étude pour observer une variation du débit expiratoire de pointe de 8% (risque alpha = 5 % et puissance attendue = 80%). Comme des défections sont à prévoir en cours d'étude (généralement moins de 10 % dans les précédentes études publiées), 65 sujets au moins doivent être recrutés.

3.3 Recrutement des sujets.

Chaque médecin participant assure le recrutement d'un ou plusieurs de ses patients en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion définis. La validation de ces critères se fait par le médecin centralisateur, après vérification de l'âge et de la taille de l'enfant, permettant de lui fournir un débitmètre de pointe adapté, ainsi que des communes d'habitation et de scolarisation définies dans les zones d'observation. Un numéro d'inclusion est alors attribué à chaque patient par le centralisateur, permettant aux médecins de prendre contact avec les familles, de les informer des modalités de l'étude et d'obtenir leur consentement éclairé.

4. DOCUMENTS UTILISES

4.1 Fiches techniques

4.1.1 Fiche de visite initiale.

Dans les 15 jours qui précèdent le début du recueil de chaque période d'observation, l'enfant bénéficie d'une consultation au cours de laquelle le médecin remplit une fiche de visite initiale. Il recueille des données individuelles, permettant de s'assurer de la validité des critères d'inclusion grâce à la date de naissance et les communes de résidence et de scolarisation de l'enfant. Ce questionnaire comporte également des items relatifs à la maladie asthmatique : stade de l'asthme, atopie, hyperréactivité bronchique, traitement en cours, désensibilisation, auscultation pulmonaire et à l'environnement familial : mode de chauffage à domicile qui constitue un facteur de confusion. D'autres renseignements permettant de caractériser la population, sont répertoriés : le sexe, le poids et la taille des patients.

Visite médicale initiale

N° de l'enfant : Cachet du médecin

Date de naissance : Date de la visite :

Sexe* : M F Poids : Taille :

Commune de résidence (En toutes lettre) Commune de scolarisation (En toutes lettres)

ASTHME ET ANTECEDENTS :

Stade* : I II III

Allergie* : Atopie ?* :

Oui Non Ne sait pas Oui Non Ne sait pas

Si oui, à quoi ?

Hyperréactivité bronchique* ? Oui Non Ne sait pas

Désensibilisation en cours* ? Oui Non Ne sait pas

ENVIRONNEMENT DE L'ENFANT :

Mode de chauffage du domicile* :

Electrique Fuel Gaz Bois Charbon Autre

EXAMEN CLINIQUE DU JOUR

Auscultation pulmonaire :

Peak-flow : 1ère mesure : 2ème mesure : 3ème mesure :

TRAITEMENT EN COURS :

En cas de crise : *De fond :* *Autres :*

Lors de cette visite, le médecin s'assure de la bonne compréhension des méthodes de remplissage des fiches d'observation hebdomadaires et donne les explications complémentaires nécessaires. Il remet un débitmètre de pointe de type Mini-Wright AFS (Clément Clarke) gradué de 0 à 400L/min à chaque enfant ainsi qu'une fiche de conseil d'utilisation. Une grille d'évaluation permet au médecin de vérifier à plusieurs reprises, tout au long de l'étude, le bon maniement du peak-flow meter et la prise de mesure des débits expiratoires de pointe DEP.

GRILLE D'EVALUATION DE L'UTILISATION DU DEBIT-EXPIRATOIRE DE POINTE

NOM - Prénom Date de naissance	Date :			
	2	1	0	Type d'erreur
1. Mettre le curseur à 0				
2. Se tenir debout				
3. Gonfler la poitrine au maximum, bouche ouverte				
4. Mettre l'embout dans la bouche				
5. Fermer les lèvres de manière étanche autour de la bouche				
6. Souffler le plus fort et le plus vite possible d'un seul coup				
7. Recommencer trois fois				
8. Noter les trois valeurs				

2 = Acquis 1 = Partiellement acquis 0 = Non acquis

4.1.2 Fiche de surveillance hebdomadaire.

Les fiches de surveillance hebdomadaires permettent de recenser la plupart des données utiles à la réalisation de cette étude. Elles regroupent des paramètres sanitaires, des paramètres d'exposition et des facteurs de confusion risquant de fausser l'analyse du lien asthme -pollution atmosphérique. Le recueil des données est assuré quotidiennement par les enfants et leur famille, à chaque période de l'étude.

Afin d'apprécier le retentissement respiratoire des variations de polluants, nous nous sommes intéressés essentiellement à deux paramètres sanitaires, recueillis quotidiennement : les variations de mesure du débit expiratoire de pointe et la survenue de symptômes respiratoires. Sur ces fiches sont également recensés, le temps passé en plein air quotidiennement et les éventuelles sorties des zones d'étude, permettant d'affiner l'estimation de l'exposition des sujets à la pollution atmosphérique.

Enfin, nous avons précisé l'utilisation de thérapeutiques nécessitées par les pathologies respiratoires, le recours aux services de soins et des évènements particuliers tels que la survenue d'autres pathologies respiratoires ou l'exposition au tabagisme passif qui constituent des facteurs de confusion possibles.

- **La mesure du débit expiratoire de pointe.**

L'état de santé des sujets est caractérisé dans la plupart des études de panel par la mesure des paramètres de la fonction ventilatoire tels que le débit expiratoire de pointe, ou la mesure du VEMS (Volume Expiratoire Maximum Seconde) lors de réalisation d'Epreuves Fonctionnelles Respiratoires répétées.

L'étude AIRPOLE s'intéresse aux mesures biquotidiennes du débit expiratoire de pointe, effectuées le matin avant le petit déjeuner et le soir avant le coucher, avant toutes prises médicamenteuses, pendant toute la période de suivi. Chaque mesure consiste en trois prises successives. Les valeurs obtenues sont colligées matin et soir sur les fiches de recueil.

- **La survenue de symptômes respiratoires.**

Pour mesurer l'état de santé des petits patients, on étudie aussi la survenue de symptômes respiratoires. Il s'agit de symptômes incidents c'est-à-dire nouveaux ou non présents la veille du jour étudié. On leur attribue un score de sévérité, en fonction de leur gravité. Chacun de ces symptômes est estimé quotidiennement par l'enfant et sa famille et qualifié d'absent, léger ou modéré à sévère par une cotation de 0 à 2.

Les symptômes généralement recueillis dans ce type d'étude sont très divers. Ils vont de la toux à la production de mucus en passant par le fait de se sentir mal : douleur à l'inspiration profonde, respiration courte, dyspnée, sifflements, crises d'asthme... D'autres symptômes ou maladies sont également retenus : irritations nasales ou ophtalmologiques ; rhumes, angines ou autres infections respiratoires.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à des symptômes simples et facilement identifiables par les patients : phénomènes de toux, d'encombrement, de sifflement respiratoire audible par l'entourage, gêne respiratoire avec sensation d'oppression, de nez bouché. Un calendrier des symptômes, inspiré de celui proposé dans l'étude européenne PEACE (109), regroupant l'ensemble de ces signes, a ainsi été rempli quotidiennement par chaque enfant.

- **L'utilisation de médicaments spécifiques de l'asthme ou nécessités par d'autres pathologies intercurrentes.**

Les fiches de surveillance hebdomadaires permettent de noter les prises médicamenteuses destinées à traiter l'asthme de façon quotidienne, et notamment l'emploi de Bêta2mimétiques supplémentaires. Les traitements intercurrents et les modifications thérapeutiques sont également recensés au jour le jour par les enfants et leurs parents. Les traitements de crise et de fond sont précisés par le médecin investigateur et reportés sur les fiches d'observations avec leurs posologies quotidiennes lors de chaque visite initiale.

- **Les évènements particuliers.**

<u>La survenue d'une autre pathologie respiratoire</u>

L'existence de pathologies respiratoires ou ORL intercurrentes est notée quotidiennement par les patients sur les fiches d'observation hebdomadaires, en cochant l'item correspondant. Ces données sont précisées par le médecin investigateur au cours d'une consultation de fin de période. Tous les recours éventuels à des soins supplémentaires : hospitalisation pour un motif respiratoire ou simple consultation médicale sont pris en compte.

<u>Le tabagisme passif</u>

L'exposition à la fumée de tabac constitue un facteur de confusion puisqu'elle facilite l'apparition et l'aggravation de l'asthme et induit ou exacerbe une hyperréactivité bronchique. Afin de distinguer l'exposition fortuite et continue au tabagisme passif, ce facteur est précisé chaque jour de recueil sur le calendrier par l'enfant ou ses parents.

<u>Les données d'exposition</u>

Pour apprécier l'exposition à la pollution atmosphérique, une estimation du temps passé à l'extérieur est recueilli chaque jour d'observation par l'enfant et sa famille sur les fiches de surveillance hebdomadaires grâce à la notation du nombre d'heures passées en plein air.

Toute sortie de la zone d'étude est également précisée quotidiennement, afin de valider l'exposition à la pollution ambiante relevée par les capteurs d'AERFOM. Un item précise si l'enfant s'est éloigné de plus de 10 Km de son lieu d'habitation habituel et la localité dans laquelle il s'est rendu.

POLLUTION ET ASTHME DE L'ENFANT

FICHE DE SURVEILLANCE HEBDOMADAIRE N° D'INCLUSION :

Cachet du médecin :

SEMAINE DU..... AU		Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
débitmètre de pointe mesurer (avant la prise des médicaments) à 3 reprises et noter les 3 mesures	Matin (au lever)							
	1ère mesure	350	360	300				
	2ème mesure	340	370	310				
	3ème mesure	330	370	310				
	Soir (avant le coucher)							
	1ère mesure	350	330	310				
	2ème mesure	340	330	320				
	3ème mesure	350	320	310				
signes respiratoires noter si votre enfant a ces symptômes et à quel degré 0=absent 1= léger 2= modéré à sévère	Toux	0	1	2				
	Encombrement	0	0	1				
	Sifflement respiratoire entendu par l'entourage	0	0	0				
	Gène respiratoire avec sensation d'oppression	0	0	1				
	Nez bouché	0	1	1				
médicaments contre l'asthme noter le nombre d'inhalations ou de comprimés qu'a pris votre enfant chaque jour	nom : SEREVENT	4	4	4				
	nom : BECOTIDE	2	2	2				
	nom : VENTOLINE			2				
événements particuliers cocher la case du jour si, ce jour-là :	votre enfant a eu une autre maladie respiratoire			X				
	votre enfant s'est éloigné de votre domicile de + de 10 Km		X					
	dans quelle localité ?		Metz					
	votre enfant a été exposé à la fumée de tabac		X					
noter le nombre d'heures que votre enfant a passé en plein air ce jour là		1	2	0				

4.1.3 Fiche de visite finale.

Toutes les données sanitaires sont vérifiées par le médecin investigateur lors de la visite finale au terme de chaque période. Le médecin réalise un examen médical de l'enfant et reprend l'anamnèse sur d'éventuelles pathologies respiratoires survenues pendant la période d'observation. Au cours de cette consultation, le médecin investigateur rempli une fiche de visite finale comportant des items relatifs à l'asthme de l'enfant, a son traitement et vérifie les mesures de DEP. Les modifications thérapeutiques sont précisées, assorties d'éventuelles remarques.

Visite médicale finale

N° de l'enfant : Cachet du médecin

Date de la visite :

L'enfant et sa famille décrivent-ils la survenue de pathologies ou de symptômes respiratoires durant la période d'observation ? Oui Non

Si oui, vérifiez qu'elles sont bien notées dans le carnet d'observation.

ASTHME :

Quel est le stade actuel de l'asthme ? * : I II III

Une désensibilisation est-elle en cours ? Oui Non

EXAMEN CLINIQUE DU JOUR

Auscultation pulmonaire :

Peak- flow : 1ère mesure : 2ème mesure : 3ème mesure :

TRAITEMENT EN COURS (en cas de modification par rapport à la visite initiale)

En cas de crise : *De fond :* *Autres :*

AUTRES REMARQUES (problèmes rencontrés, absences, épisodes infectieux ...)

La visite de fin de période d'observation est un moment important car elle permet au médecin de vérifier la pertinence et l'exhaustivité des informations recueillies par l'enfant et sa famille sur les fiches de surveillance hebdomadaires, éléments qui conditionneront la qualité des résultats de l'enquête. Les documents restent anonymes grâce à l'attribution d'un numéro d'inclusion personnel à chaque enfant. Ils sont adressés par le médecin au DESP, dans un courrier non nominal prévu à cet effet.

4.2 Classeur.

Chaque médecin investigateur a été doté d'un classeur rassemblant l'ensemble des données essentielles au bon déroulement et au suivi de l'étude. Il contient notamment la liste des personnes du comité de pilotage pouvant être contactées en cas de besoin, un glossaire expliquant les termes utilisés dans les documents et les grilles de recueil des données, ainsi qu' un livret destiné au médecin investigateur, résumant le protocole et le calendrier de l'étude. On y retrouve également un livret d'explication destiné à l'enfant et sa famille, dans lequel sont repris les grands caractères de l'étude et les modalités de remplissage des documents.

4.3 Soutien à l'étude.

Pour le bon déroulement de ce travail, le projet AIRPOLE et l'ensemble des documents utilisés ont été présentés et décrits lors de trois réunions d'information. Ces réunions ont aussi permis de maintenir une dynamique et une coopération entre les médecins investigateurs et le comité de pilotage de l'étude. Ces éléments se retrouvent sur le calendrier de l'étude en *annexe 7*.

Au cours des différentes périodes de recueil des données, les médecins ont également reçu des lettres trimestrielles d'information AIRPOLE- INFO dans lesquelles se trouvaient les informations techniques nécessaires à la poursuite de l'étude et des articles spécialisés concernant la pollution atmosphérique et la santé respiratoire.

Les médecins investigateurs pouvaient également interroger le comité de pilotage sur un site Internet réservé à l'étude, afin d'obtenir des informations et des réponses rapides aux divers problèmes rencontrés.

5. L'EXPOSITION A LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE

Nous avons estimé l'exposition en utilisant deux indicateurs :d'une part le temps passé à l'extérieur dans la zone géographique de l'étude et d'autre part les concentrations des polluants atmosphériques auxquels la population est exposée dans son ensemble et qui sont relevés par des capteurs fixes de surveillance du réseau AERFOM.

5.1 Le temps passé en plein air .

L'estimation du temps passé à l'extérieur est une donnée quantitative, recueillie quotidiennement sur les fiches d'observations. Les éventuelles sorties des zones d'étude sont également répertoriées sur ces fiches, et peuvent ainsi permettre de retenir ou d'exclure les données cliniques observées en fonction des lieux d'exposition.

5.2 Les concentrations des polluants atmosphériques .

5.2.1. Les polluants étudiés.

Il est bien entendu impossible de mesurer en permanence l'ensemble des polluants émis compte tenu du nombre important de composés présents dans l'air. C'est pourquoi les concentrations ambiantes d'un nombre limité de polluants sont régulièrement mesurées et sont considérées comme des indicateurs de la pollution atmosphérique. Il s'agit des polluants suivants : dioxyde de soufre SO_2, dioxyde d'azote NO_2, ozone O_3, particules en suspension PS, monoxyde de carbone CO, hydrocarbures et plomb Pb.

Dans l'étude AIRPOLE, seuls quatre polluants atmosphériques sont suivis sur l'ensemble des zones géographiques considérées quotidiennement durant les différentes périodes: SO_2, NO_2, O_3 et PS.

Dans ce travail, seuls les résultats concernant l'ozone seront développés.

5.2.2. Les stations de surveillance de la qualité de l'air.

Les concentrations ambiantes des polluants sont mesurées par des capteurs fixes installés dans les zones d'étude. Ils sont censés représenter une pollution atmosphérique de fond en dehors de l'influence directe d'une source de polluants. Nous admettrons pour cette étude, comme cela est proposé dans d'autres travaux, que la mesure de cette pollution de fond reflète l'exposition des enfants.

Les stations de mesure retenues après consensus entre l'AMMPPU le DESP et AERFOM, sont équipées d'analyseurs spécifiques mono -polluant. Elles sont réparties dans chaque zone d'étude de la manière suivante :

SECTEUR 1 : Agglomération de THIONVILLE

Station de Thionville piscine :(urbaine) SO2/PS/NO2/O3
Station de Thionville centre :(urbaine) SO2/PS/NO2/O3
Station de Thionville Garche :(péri- urbaine) NO2/O3

SECTEUR 2 : Vallées industrielles de la Fensch et de l'Orne

Station de Florange :(industrielle) SO2/PS/NO2/O3
Station de Hayange :(industrielle) SO2/PS/NO2/O3
Station de Gandrange:(industrielle)
Station de Moyeuvre Grande :(péri- urbaine) NO2/O3

SECTEUR 3 : Agglomération de Metz

Station de Metz centre : SO2/PS/NO2/O3
Station de Metz Borny :(urbaine) SO2/PS/NO2/O3
Station de Metz Sablon :(urbaine) SO2/PS/NO2/O3
Station de Scy-Chazelles:(péri- urbaine) SO2/PS/NO2/O3

5.2.3. Méthode de mesure des concentrations d'ozone.

Les stations de mesure sont équipées d'analyseurs spécifiques mono -polluant. La méthode de mesure utilisée est continue : Les analyseurs d'ozone O_3 utilisent la photométrie UV : le rayonnement UV est absorbé par l'ozone dans deux chambres de mesure (avec et sans filtre O_3), on mesure l'ozone par différence de photométrie déterminée.

Les mesures sont effectuées par quarts d'heures. Les résultats ne sont considérés comme valides par les métrologistes que si l'appareil a fonctionné au moins 10 minutes sur le quart d'heure. Les données sont exprimées sous forme de moyennes sur 8 heures et maximales horaires pour l'ozone. La proportion de valeurs manquantes de chaque période d'étude est relevée.

6. FACTEURS DE CONFUSION

L'étude prend également en considération la présence de facteurs « de confusion » risquant d'interférer et de fausser les résultats, tels que l'exposition à la fumée de tabac et la survenue d'autres pathologies respiratoires pouvant exacerber la maladie asthmatique, ou plus généralement l'influence des conditions climatiques sur les variations des concentrations de polluants atmosphériques.

Le climat intervient en effet comme facteur de confusion en raison de ses relations avec la pollution (température, vitesse du vent) et avec la pathologie respiratoire et cardio-vasculaire. La température ambiante extérieure, l'ensoleillement, la direction des vents et la pluviométrie sont recueillis par les stations fixes de mesure de la pollution atmosphérique d'AERFOM au moyen d'une station de climatologie. Les données telles que la température en degré Celsius et l'humidité relative en pourcentage, sont déterminées quotidiennement sous forme de valeur horaire ou journalière et ont été prises en compte pour cette étude.

L'ensemble des variables relevées au cours des quatre périodes d'observation est répertoriée en *annexe 8*.

7. AUTORISATIONS LEGALES

7.1 Agrément du CCPPRB

Comme le prévoit l'article L.209-12du code de santé publique, le comité de pilotage de l'étude AIRPOLE a sollicité l'agrément du CCPPRB de Lorraine (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) pour la réalisation de ce projet. Ce comité, initialement nommé « comité d'éthique » a pour rôle d'apprécier les conditions de validité des recherches au regard de la protection des personnes au vu des données communiquées par les investigateurs. Leur avis porte sur tous les éléments de la recherche, et notamment sur la protection des participants et la pertinence générale du projet.

Cette étude se limite à l'observation d'éléments cliniques appartenant à la surveillance habituelle des enfants asthmatiques, et permettra une meilleure connaissance de leur asthme. Elle n'entraîne par elle-même aucune intervention thérapeutique, ni aucun prélèvement biologique. Le CCPPRB n'a pas émis d'opposition à la réalisation de l'étude.

7.2 Accord de la CNIL

Les procédures de déclaration et de demande d'autorisation ont été effectuées auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994. Le comité consultatif sur le traitement automatisé de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé a émis un avis favorable pour cette étude le 5 décembre 2000.
L' autorisation de la CNIL a été acquise après un délai de deux mois à compter de la date de réception du dossier adressé le 8 janvier 2001.

7.3 Consentement éclairé

Un formulaire de consentement éclairé (*Annexe 9*) confirme le respect de la loi informatique et liberté et la possibilité à tout moment pour l'enfant de rectifier des données ou de quitter l'étude. Il est signé en double exemplaire par le représentant légal de l'enfant et le médecin investigateur lors de la première visite d'étude. L'un des formulaires est remis à la famille et le deuxième est conservé dans le classeur d'étude du médecin investigateur.

8. ANALYSE DES DONNEES

La saisie des données sanitaires est effectuée grâce au logiciel Access 2000. La validation et l'exploitation des données sont assurées par les logiciels SAS (version 7.01-SAS Inc). L'étude des corrélations entre l'humidité et les températures et des corrélations entre les valeurs de mesures des différentes stations pour chaque polluant a été réalisée à l'aide du logiciel SPLUS (version 6) Insightful.

8.1. Analyse des données d'exposition.

8.1.1. Calcul de la « dose d'exposition » pour l'ozone.

L'exposition des enfants a été apprécié de manière à tenir compte de l'ensemble des informations disponibles : concentrations dans l'air, lieux de résidence et de scolarisation, jour de la semaine, déplacements hors de la zone d'étude. Un calcul de « dose d'exposition » a ainsi été réalisé. Chaque enfant est rattaché à la station considérée comme la plus représentative de sa commune de résidence pour le temps passé à la maison et à celle de sa commune de scolarité pour le temps passé à l'école. Le temps passé à l'école

a été estimé à 6 heures par jour en semaine (soit de 9 à 12 heures le matin et de 13 à 16 heures l'après-midi) et à 3 heures le samedi matin. Les dimanches, jours fériés, jours de vacances scolaires, ont été pris en compte dans ces calculs. Lorsque l'enfant a quitté sa commune de résidence ou de scolarisation, deux possibilités se présentaient. Soit il se rendait dans une autre commune de l'étude et a alors été rattaché à la station de mesure correspondante pour la durée de son déplacement (en jours), soit il sortait de la zone d'étude et était alors considéré comme non suivi pour cette durée.

La formule de calcul de la "dose" estimée était :

Dose O_3= (Temps résidence x Concentration O_3station résidence) + (Temps école x Concentration O_3 station école) + (Temps hors commune x Concentration O_3station hors commune).

8.1.2. Concentrations en ozone dans l'air.

Les mesures de la concentration en O_3 dans l'air ont été réalisées dans les stations du réseau de mesure AERFOM. Chaque enfant est rattaché aux deux stations de mesure considérées comme les plus représentatives de son lieu de résidence et de scolarisation. La correspondance commune de l'enfant - station de mesure a été réalisée par AERFOM en tenant compte du profil de chaque station (industrielle, urbaine, suburbaine) et du contexte géographique. La liste des stations de référence retenues en fonction des stations de scolarisation et de résidence se trouve en *annexe 10.*

Les valeurs de concentrations fournies par les stations considérées comme représentatives de la commune de résidence et de scolarité de chaque enfant ont été retenues à chaque fois que possible. Toutefois, dans certains cas, aucune station de mesure proche des communes de résidence ou de scolarisation ne pouvait être considérée comme représentative. Chaque zone d'étude comportant plusieurs capteurs, les corrélations entre les valeurs fournies par les différentes stations de mesures ont été étudiées, selon la méthode proposée par l'Institut National de Veille Sanitaire. Pour l'ozone, il existe une très bonne corrélation des résultats pour l'ensemble des stations de la zone d'étude avec des coefficients voisins ou supérieurs à 0,8 (Tableau III), les écarts des moyennes des mesures sont inférieurs à 20 $\mu g/m^3$.Compte tenu de cette bonne corrélation des résultats, il a été choisi de retenir, pour caractériser les concentrations en O_3 des communes non représentées directement par une station AERFOM, la moyenne des concentrations d'ozone de la région.

Tableau III : Coefficients de corrélation des valeurs des différentes stations sur l'ensemble des périodes pour l'ozone.

	Florange	Moyeuvre-Grande	Metz Borny	Metz Sablon	Scy - Chazelles	Thionville piscine	Thionville centre	Thionville Garche
Florange	1,00	0,96	0,86	0,96	0,95	0,97	0,97	0,98
Moyeuvre Grande		1,00	0,83	0,95	0,94	0,95	0,96	0,96
Metz Borny			1,00	0,87	0,85	0,77	0,78	0,81
Metz Sablon				1,00	0,95	0,93	0,94	0,95
Scy - Chazelles					1,00	0,93	0,95	0,94
Thionville piscine						1,00	0,97	0,98
Thionville centre							1,00	0,98
Thionville Garche								1,00

8.2 Analyse des données sanitaires.

8.2.1 Les données de débit expiratoire de pointe.

Après le recueil des données, les valeurs quotidiennes mesurées de débit expiratoire de pointe pour chaque enfant ont été étudiées. Les résultats du matin et du soir sont traités séparément car le DEP varie au cours de la journée. Seules les valeurs maximales des trois mesures successives de débit expiratoire de pointe effectuées le matin et le soir quotidiennement, sont retenues pour les calculs. Les valeurs maximales des DEP du soir ont été analysées avec les « doses d'exposition » en O_3 du jour même, alors que celles des DEP du matin ont été comparées aux doses d'exposition de la veille. La distribution des DEP n'étant pas gaussienne, nous avons utilisé l'écart du DEP à la moyenne centré et réduit pour l'analyse. Ce paramètre qui a déjà été utilisés par d'autres auteurs dans des approches similaires (110) suit en effet une répartition normale. Il se détermine selon la formule de calcul suivant :

$$\text{Ecart à la moyenne centré et réduit} = \frac{(\text{DEP maximum du jour} - \text{DEP moyen de l'enfant})}{\text{écart type de l'enfant.}}$$

Afin de déterminer un effet retardé de l'exposition à l'ozone, les valeurs de l'écart moyen du DEP du soir ont également été analysés en fonction des doses d'exposition des trois jours précédents respectivement: soit les doses d'exposition de la veille (lag 1), l'avant-veille (lag 2) et de l'avant avant-veille (lag 3). Les analyses n'ont pas été effectuées pour les valeurs de l'écart moyen des DEP du matin, celui-ci étant déjà comparé avec les doses d'exposition en ozone de la veille.

- **Exclusion des dossiers présentant des données manquantes.**

Deux enfants n'ont pas pu participer à l'étude par l'absence de données de DEP sur le calendrier de recueil.

- **Exclusion des données de DEP suspectes ou incomplètes.**

Les valeurs de DEP transcrites sur le calendrier et les courbes d'évolution des mesures de DEP en fonction du temps pour chaque enfant ont été analysées par les membres du comité de pilotage.

L'exclusion des données visiblement anormales a été utilisée dans d'autres travaux(3,75). Ainsi six enfants dont les valeurs présentaient des anomalies ou suspectes de tricherie, telles qu'une trop grande reproductibilité des mesures données identiques transcrites plusieurs jours de suite ou manifestement notées au hasard, ont été exclus de l'analyse concernant les DEP uniquement. Leurs données ont été conservées pour les autres analyses de l'étude. Ils participent à l'étude concernant l'analyse descriptive et l'analyse du retentissement des polluants sur les symptômes respiratoires recueillis. La figure 2 représente un exemple de courbe de l'évolution des valeurs de DEP maximales du matin et du soir en fonction du temps très suspecte de tricherie.

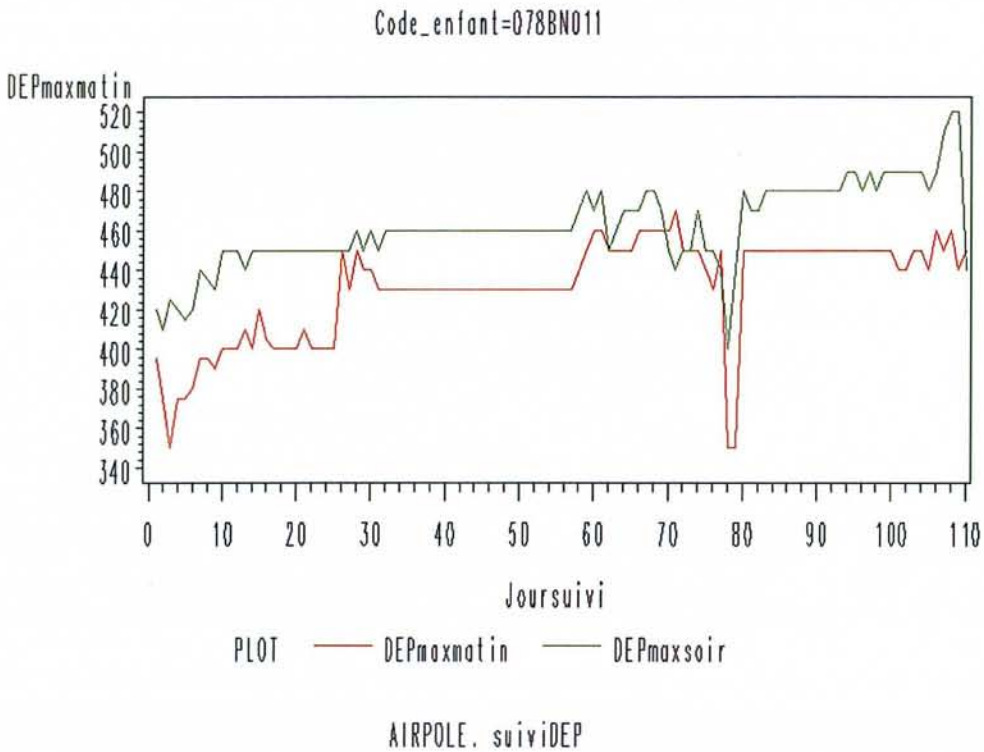


Figure 2 : **Courbe d'évolution des valeurs maximales de DEP du matin au cours du temps :** Tricherie présumée dans le recueil des valeurs

- **Effet croissance.**

Les valeurs de DEP mesurées individuellement du matin ou du soir augmentent progressivement avec la croissance des enfants. Il existe en effet une corrélation entre les mesures du débit expiratoire de pointe et la taille que l'on retrouve sur une courbe en *annexe 11.* (111,112).

La figure 3 montre l'amélioration progressive des valeurs maximales mesurées en fonction du temps.

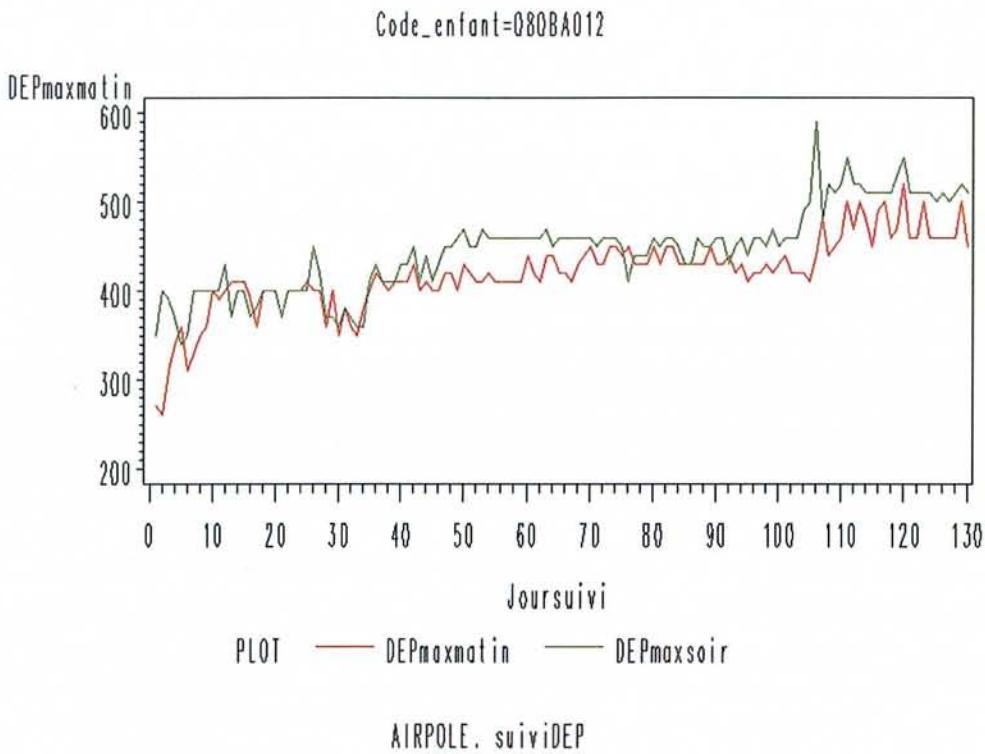


Figure 3 : **Courbe d'évolution des valeurs maximales de DEP du matin au cours du temps :** Aspect normal avec effet d'apprentissage et augmentation progressive des valeurs au cours du temps

Lors de l'inclusion, un débit-mètre de pointe adulte a été distribué aux enfants présentant une taille de plus de 1,40 m et/ou l'existence d'un VEMS à 300 l/min lors de la visite initiale. Un enfant a cependant été exclu de l'analyse au regard de ses données de DEP, qui plafonnaient à une valeur de 400 l/min. Cette valeur correspondait en fait à la valeur maximale limite du débit- mètre de pointe enfant comme le montre la figure 4.

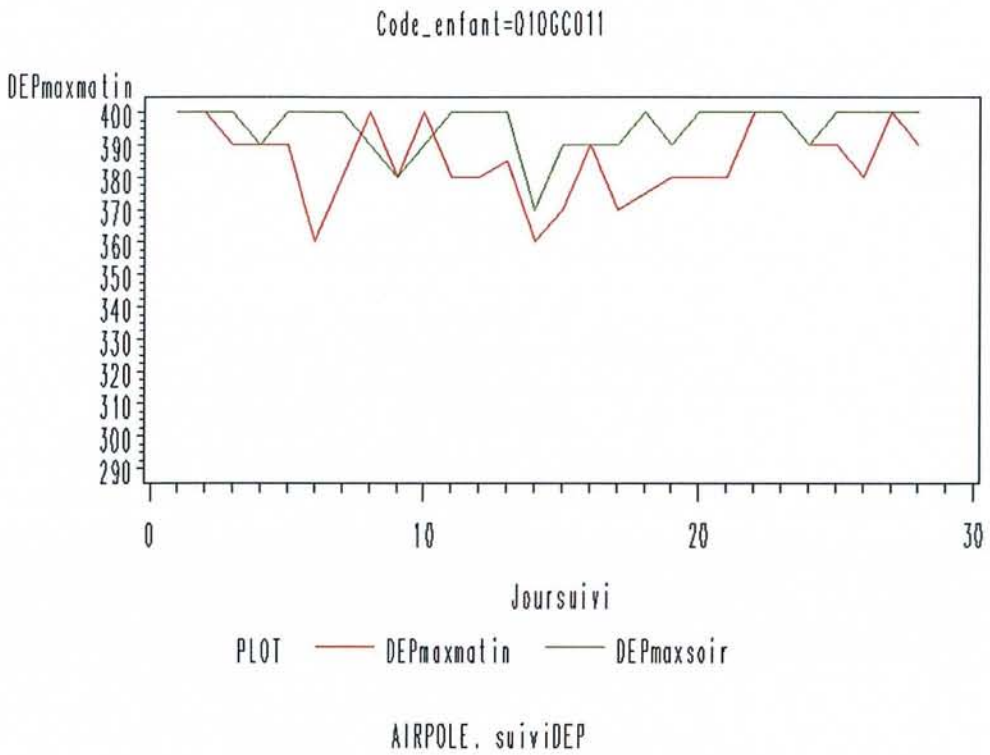


Figure 4 : **Courbe d'évolution des valeurs maximales de DEP du matin au cours du temps :** Atteinte des valeurs limites du débit- mètre de pointe

- **Effet d'apprentissage.**

Sur les courbes d'évolution des DEP en fonction du temps, il apparaît une amélioration des mesures de DEP pendant les premiers jours au début de l'étude. Afin d'éviter cet « effet d'apprentissage », les premiers jours de recueil (de 2 à 7 jours en fonction des études) (3, 75) ne sont souvent pas exploitées. Dans ce travail, les 7 premiers jours de la première période d'étude et les 3 premiers jours des autres périodes de suivi ont été retirés de l'analyse, en se référant à d'autres publications épidémiologiques et après décision des membres du comité de pilotage.

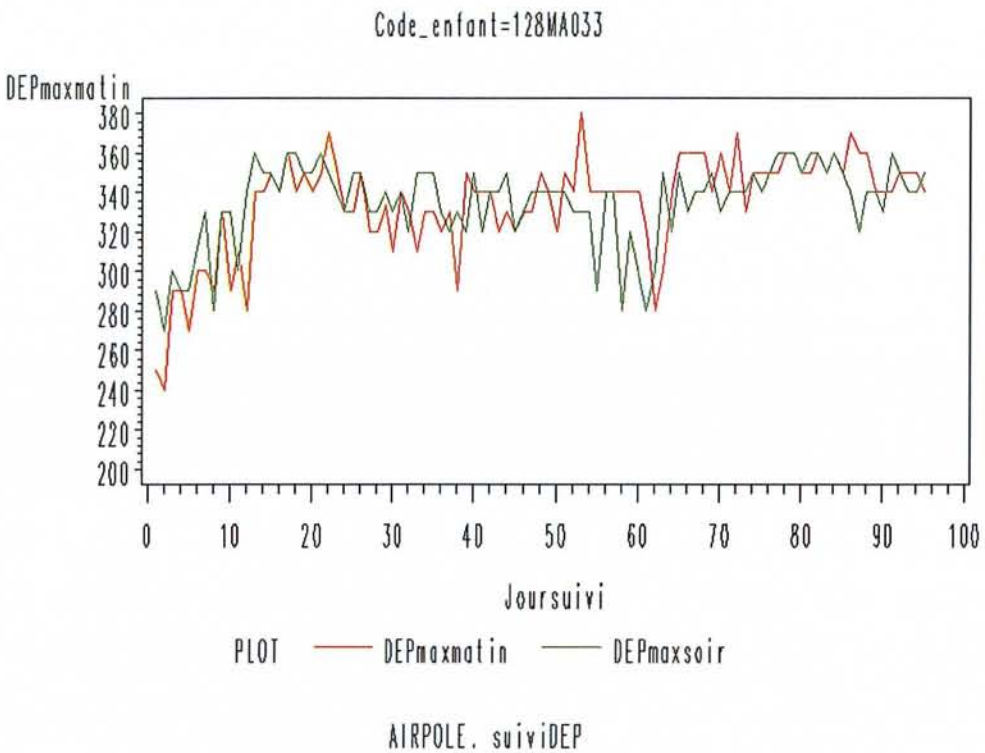


Figure 5 : **Courbe d'évolution des valeurs maximales de DEP du matin au cours du temps :** Effet d'apprentissage

8.2.2 Les symptômes.

Pour chaque jour de recueil, les prévalences et incidences des différents symptômes respiratoires retenus sont calculées. Les symptômes relevés sur le calendrier correspondent en effet, à des données qualitatives cotées 0 (absence de symptôme), 1 (survenue d'un symptôme léger) et 2 (symptôme modéré à sévère). Pour suivre l'évolution des symptômes au cours du temps, on s'intéresse à l'incidence, soit à la survenue d'un nouveau symptôme ou à son aggravation par le calcul de la probabilité d'obtenir une augmentation de la cotation de 0 à 1 ou à 2 et de 1 à 2.

8.3 Analyse des autres données.

8.3.1 Paramètres environnementaux.

- **La température et l'hygrométrie**

Ces paramètres ont été mesurés dans la station météorologique d'AERFOM située à Florange. La température est utilisée dans l'analyse sous forme d'une moyenne sur 8 heures pour ce qui concerne l'ozone. L'hygrométrie est inversement corrélée à la température. Son introduction dans les modèles d'analyses n'ayant pas apporté d'information complémentaire, elle n'a pas été retenue dans l'analyse finale.(*annexe 12*)

- **Le tabagisme de l'entourage et le mode de chauffage.**

Ces variables n'ont pas été transformées pour l'analyse des résultats. L'exposition de l'enfant au tabagisme passif a été traité comme une variable binaire quotidienne. Le mode de chauffage n'a finalement pas été pris en compte dans les différents modèles d'analyse.

8.3.2 Paramètres individuels.

- **L'existence d'un traitement**

Les données recueillies concernant le traitement des enfants ont été séparées en traitement de crise, traitement de fond et traitement de symptômes comme le montre le tableau suivant. Dans les analyses, seules la présence d'un traitement ou d'un traitement de crise et la modification du traitement ou du traitement de crise ont été prises en compte.

- **Les autres paramètres**

L'existence d'une affection respiratoire, d'une atopie, d'une allergie et d'une désensibilisation ont également été prises en compte dans les questionnaires de visites initiales et dans le calendrier des enfants. Ces données n'ont pas été modifiées pour l'analyse.

8.4 Auto- corrélation des mesures.

Les mesures successives réalisées chez un même sujet ne sont habituellement pas indépendantes les unes des autres. Cette particularité est retrouvée dans la plupart des études longitudinales et rend obligatoire une adaptation de la méthode d'analyse. La structure de covariance des données c'est à dire la variation "conjointe" des données a été étudiée. Elle se caractérise par une diminution du coefficient de corrélation observé entre les mesures réalisées deux jours donnés lorsque l'intervalle de temps entre ces deux jours augmente, et la constance des coefficients observés pour un même intervalle de temps, tout au long de la période d'étude. Cette structure est caractéristique d'une auto-corrélation.

8.5 Analyses multiples.

Les analyses ont été réalisées en prenant en compte les facteurs de confusion par les méthodes de régression et de l'existence d'une auto- corrélation des mesures à l'aide de la procédure PROC MIXED de SAS pour les données quantitatives (DEP) et de PROC GENMOD pour les données qualitatives (Symptômes).

QUATRIEME PARTIE : RESULTATS

1. ETUDE DESCRIPTIVE.

1.1 Description de la population recrutée.

Sur les 150 médecins contactés, 95 ont accepté initialement le projet AIRPOLE. Finalement 53 médecins ont participé à l'étude et ont suivi 73 enfants qui se répartissent de la façon suivante sur les trois zones initialement définies : 12 enfants à Thionville, 28 enfants en vallées industrielles et 33 sur l'agglomération de Metz. La durée moyenne de suivi par enfant est de 71 jours (écart type de 31) avec un suivi minimum de 12 jours et un maximum de 111 jours. Ces enfants sont âgés en moyenne de 9,8 ans (écart type de 2,06). Il existe une prédominance de garçons sur l'ensemble des périodes de l'étude, le sexe ratio Garçon/Fille varie de 1,9 à 4,1. La taille moyenne des enfants évolue de 135.4 cm à 142,6 cm et le poids moyen de 34.6 Kg à 37,7 sur les quatre périodes étudiées.

Tableau IV : Caractéristiques du suivi.(en jours) après retrait des périodes d'apprentissage (7 jours pour la première période, 3 pour les suivantes) et après exclusion des enfants pour lesquels le recueil du DEP posait problème.

	Période	Effectif	Moyenne en jours	Ecart - Type	Minimum	Maximum
DUREE DE SUIVI	1	44	22,9	3,9	8	25
	2	55	26,2	3,9	14	39
	3	44	26,8	3,3	13	29
	4	34	26,5	3,3	12	28
	Toutes	64	70,8	31,4	12	11

Tableau V : Répartition des sexes selon les périodes.

	Période	Effectif	Sex ratio G/F
SEXE	1	50	1,9
	2	61	2,8
	3	47	2,9
	4	36	4,1

Tableau VI : Répartition des poids en Kg selon les périodes.

	Période	Effectif	Moyenne	Ecart - Type	Minimum	Maximum
POIDS	1	47	34,6	11,4	18	64
	2	53	35	11,9	19	68
	3	39	34,9	11,1	20	63
	4	31	37,7	11,1	20	62

Tableau VII : Répartition des tailles en cm selon les périodes.

	Période	Effectif	Moyenne	Ecart - Type	Minimum	Maximum
TAILLE	1	47	135,4	14,6	100	159
	2	53	137,4	13,9	112	163
	3	39	138,7	14,7	115	169
	4	30	142,6	14,6	118	169

La plupart des enfants (48,7%) présentaient un asthme de stade I lors de la visite initiale, alors que l'asthme sévère intéressait 12,7% des enfants inclus. La répartition des enfants en fonction du stade de gravité de la maladie reste sensiblement la même au cours des différentes périodes. Entre la visite initiale et la visite finale, on constate cependant une légère diminution des enfants asthmatiques déclarés en stade 2, associée à une hausse des enfants de stade léger 1.

Tableau VIII : Répartition des stades de l'asthme lors des visites finales et initiales pour chaque- période (%).

	Période	Stade I		Stade II		Stade III		Inconnu	
		VI	VF	VI	VF	VI	VF	VI	VF
STADE DE L'ASTHME	1	43,2	49	33,2	27,5	15,8	15,7	7,8	7,8
	2	45,2	46,8	32,3	33,9	11,3	12,9	11,2	6,4
	3	53,2	61,7	31,9	25,5	10,6	10,7	4,3	2,1
	4	56,8	59,5	18,9	13,5	13,5	13,5	10,8	13,5

1.2 Description des paramètres d'exposition.

Les concentrations observées pendant la durée de l'étude étaient faibles à moyennes par rapport aux valeurs qui peuvent être observées dans la région. Quelques rares pics de concentrations ont été observés.

Les concentrations moyennes sur 8 heures sont basses durant les périodes d'hiver et d'automne, où elles restent inférieures à 70 $\mu g/m^3$ sur l'ensemble des stations de l'étude. On retrouve des concentrations élevées en été et au printemps avec des concentrations moyennes supérieures à 100 $\mu g/m^3$ plus de 50% du temps lors de la deuxième période et de 30% du temps lors de la période d'été avec un maximum à 207,5 $\mu g/m^3$.

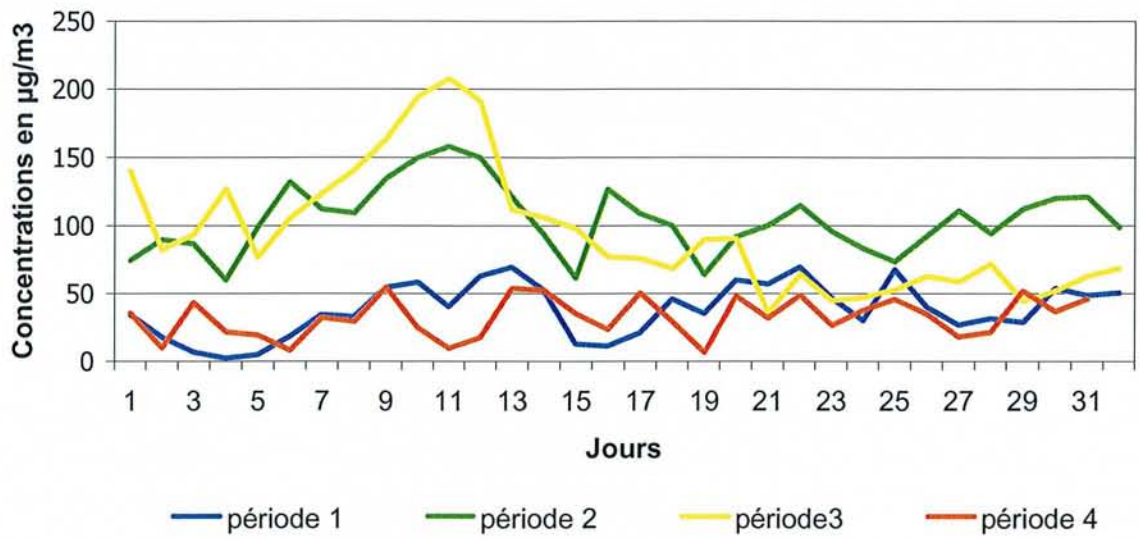


Figure 6 : **Evolution des concentrations moyennes en ozone sur 8 heures de l'ensemble des stations de mesure au cours des quatre périodes.**

Les concentrations maximales journalières en ozone suivent une évolution comparable durant les différentes périodes de recueil. Les valeurs les plus hautes sont atteintes durant la troisième période de l'étude, qui correspond à la période estivale, avec un pic à 230 $\mu g/m^3$ enregistré par les stations de mesures de Metz Borny et de Scy-Chazelle à la fin du mois d'août. Elles n'ont pas dépassé 80 $\mu g/m^3$ en hiver et en automne.

1.3 Description des paramètres sanitaires.

1.3.1 Valeurs de DEP.

Les valeurs moyennes des débits expiratoires de pointe maximaux du matin sont plus basses que celles observées le soir. On constate aussi une amélioration régulière des valeurs le matin et le soir au cours de l'étude.

Tableau IX : Moyenne des DEP en l/min maximaux du matin et du soir.

	Période	Moyenne DEP max matin	Ecart type DEP max matin	Moyenne DEP max soir	Ecart type DEP max soir	P
MOYENNE DES DEP	1	286,7	80,8	293,1	79,1	P<0,01
	2	294,7	84,9	298,6	82,4	-
	3	298,5	85,8	300,5	84,5	-
	4	319,1	80,4	326,4	79,8	P<0,05

1.3.2 Les symptômes.

- ***Incidence des différents symptômes pour chaque jour.***

Les incidences et prévalences des différents symptômes sont maximales en hiver. Les symptômes les plus fréquemment observés sont la toux et le nez bouché quelle que soit la saison. Ces deux symptômes présentent également les incidences les plus élevées durant les deux premières périodes d'étude, les valeurs atteignent 29% pour la toux en hiver. La prévalence maximale de la toux est de 45% pour cette même période. La prévalence du nez bouché est prédominante en périodes printanière et estivale (période 2 et 3), ou elle atteint 42% et 31% ce qui peut correspondre aux rhinites allergiques polliniques.

L'incidence des sifflements respiratoires semble indépendante des périodes d'étude et varie de 0 à 10%.

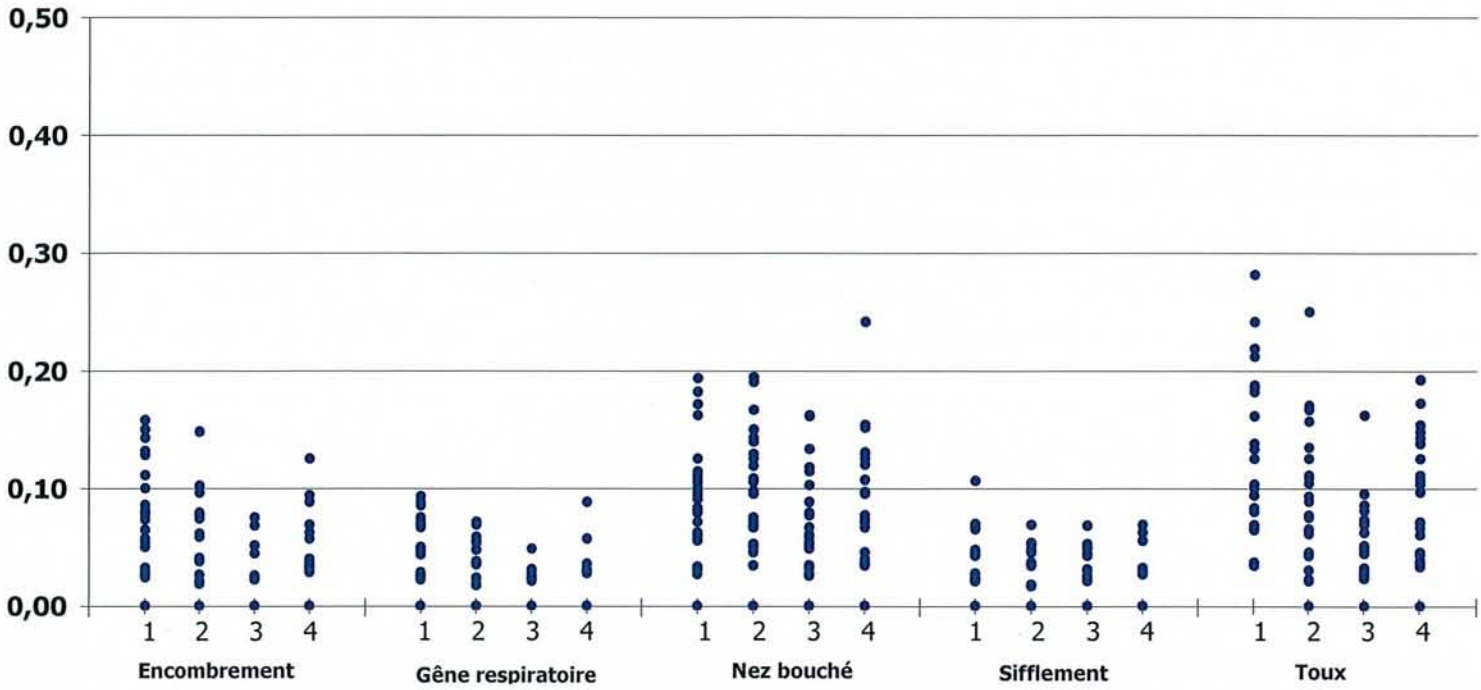


Figure 7 : Répartition de l'incidence en pourcentage des symptômes au cours des quatre périodes(1 à 4).

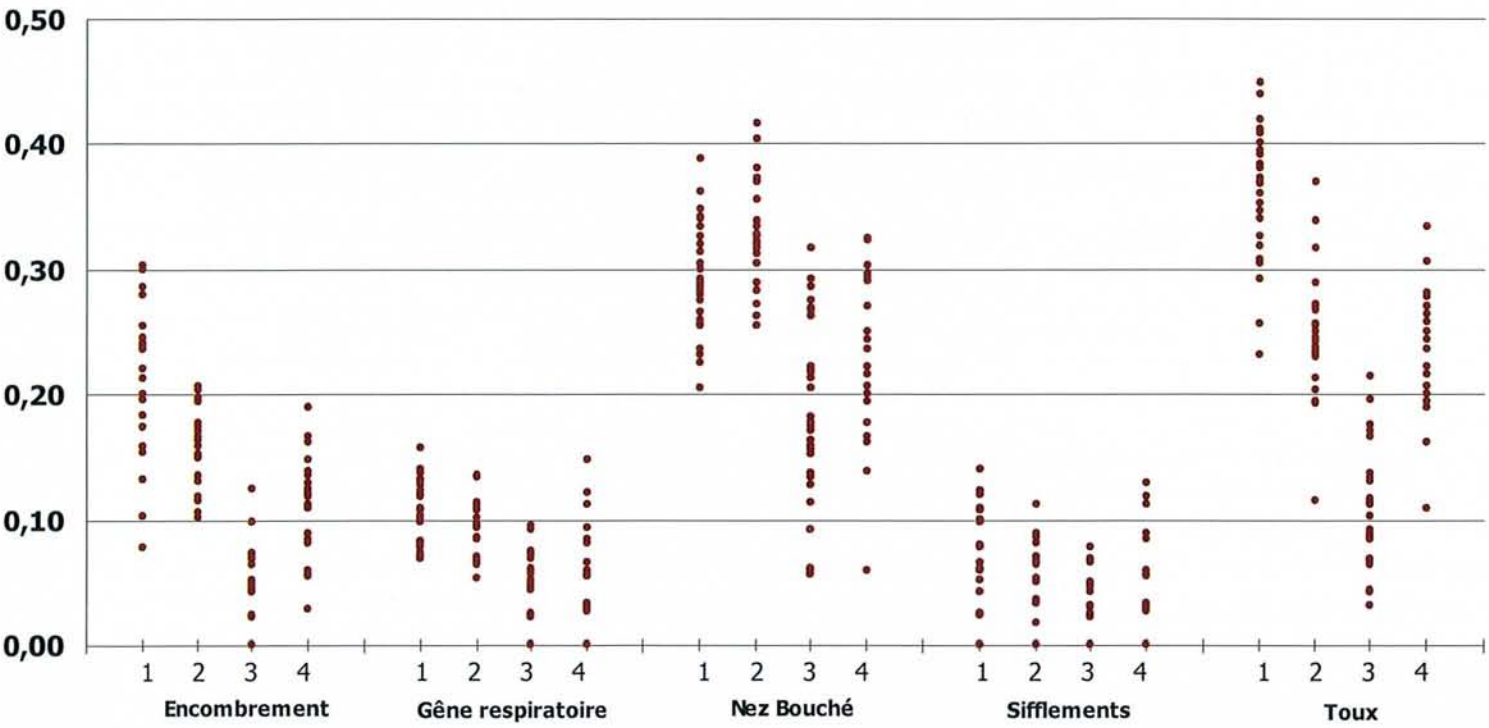


Figure 8: Répartition des prévalences en pourcentage des symptômes au cours des quatre périodes(1 à 4)

1.4 Etude des autres paramètres.

1.4.1 Paramètres environnementaux.

Seule la distribution des températures journalières moyennes sur 8 heures au cours du temps a été prise en compte dans les analyses. Elles restent modérées pour la plupart des périodes et atteignent une moyenne de 33 degré en été. Les données des relevés de la station de mesure de Florange sont représentées sur la figure 9.

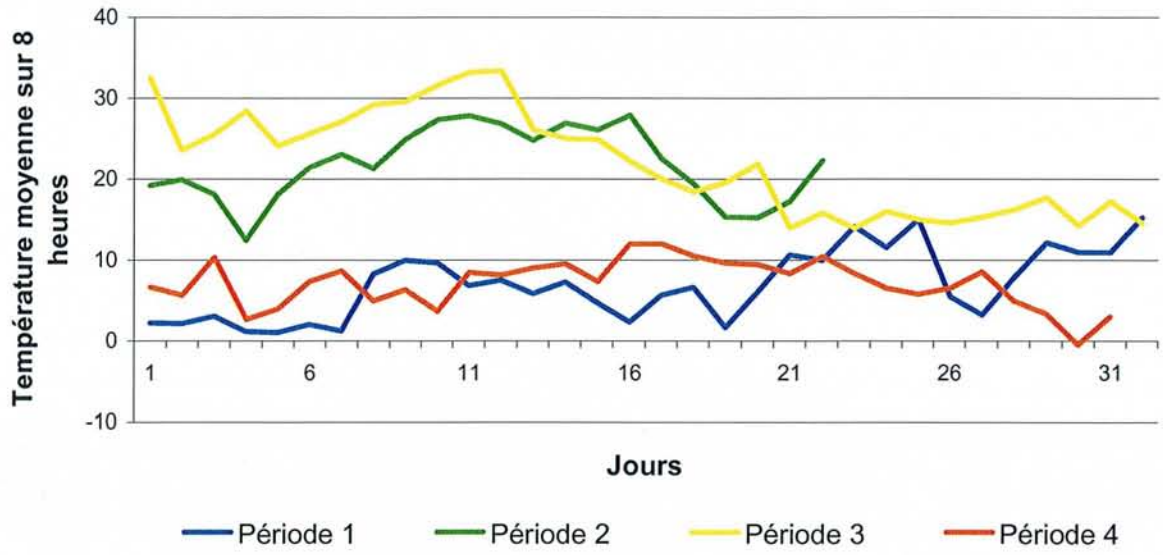


Figure 9 : Evolution des températures moyennes sur 8 heures au cours des quatre périodes.

- *L'exposition au tabac.*

Seuls 44% des enfants asthmatiques n'ont jamais été exposés au tabac durant les quatre périodes de l'étude. Plus d'un enfant sur dix a ainsi été exposé plus de 50 % des jours de recueil.

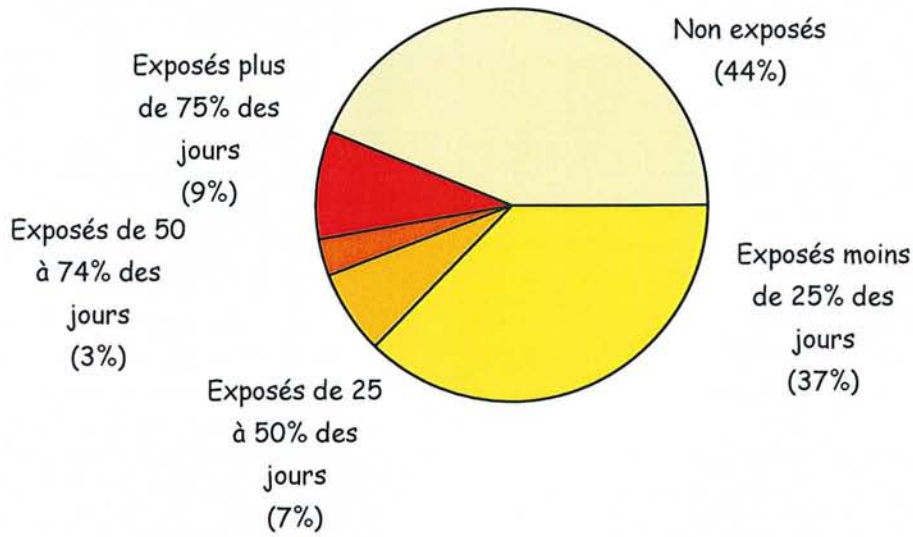


Figure 10: Répartition des enfants exposés au tabac sur l'ensemble de l'étude (%).

- Mode de chauffage.

La plupart des enfants habitent dans des logements chauffés au gaz (64,47%), le deuxième mode de chauffage prédominant étant électrique.

Tableau X : Répartition des modes de chauffages (%).

	Période	Collectif	Electrique	Fuel	Gaz	Non précisé	Sans
TYPE DE CHAUFFAGE	1	0	21,6	3,9	62,8	11,7	0
	2	1,6	14,5	11,3	66,2	6,4	0
	3	0	14,9	10,6	68,1	2,1	4,3
	4	0	16,2	10,8	59,5	13,5	0

1.4.2 Paramètres individuels.

- ***Affections respiratoires concomitantes.***

Les maladies respiratoires relevées au cours de l'étude sont essentiellement présentes en période d'automne et d'hiver et sont minimales en été (période 3). L'incidence reste faible sur l'ensemble de l'étude.

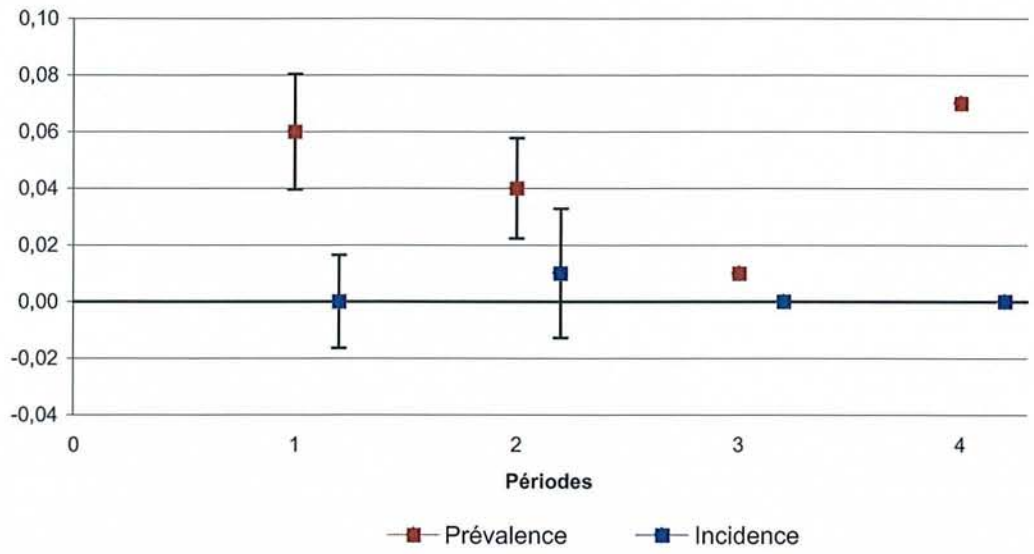


Figure 11 : Prévalence et incidence moyenne des affections respiratoires selon les périodes avec les écart types (%).

En étudiant l'apparition ou la majoration de l'un au moins des symptômes respiratoires retenus, on constate que l'incidence observée des symptômes respiratoires est importante et varie en moyenne de 10 à 17 % selon la période. Elle est minimale en été (période 3) et est partiellement expliquée par l'existence de maladies respiratoires concomitantes.

- Temps passé à l'extérieur.

Les enfants ont passé peu de temps à l'extérieur quelle que soit la période d'étude. Le nombre d'heures moyennes de sortie est de 1 heure 30 en hiver, et augmente en moyenne d'une heure de façon quasi équivalente au printemps et en été. Durant la période estivale le temps maximal passé à l'extérieur est de 15 heures.

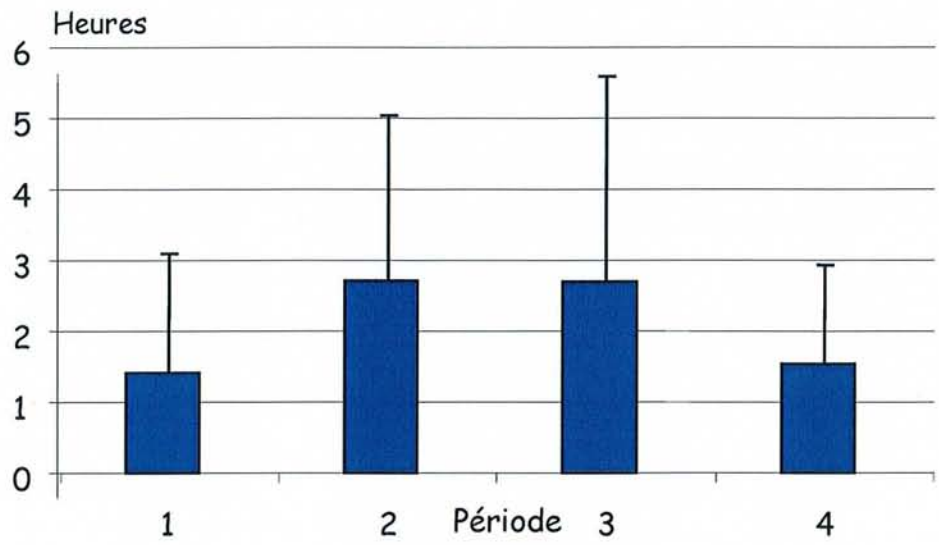


Figure 12 : **Temps moyen passé à l'extérieur selon la période d'étude** (en heure par jour).

- Terrain atopique, hyperréactivité bronchique et allergie.

On constate que la majorité des enfants sont allergiques : de 81% à 87% selon les périodes, la présence d'une hyperréactivité bronchique est rapportée pour 48% à 60% des enfants et qu'enfin la notion d'atopie est retrouvée chez 40% à 50% d'entre eux.

Tableau X : **Répartition des enfants allergiques, atopiques et présentant une hyperréactivité bronchique (%).**

	Période	Atopie %	Allergie %	Hyperréactivité bronchique %	Effectif
ATOPIE ALLERGIE HRB	1	47,0	86,3	60,8	51
	2	50	87,1	51,6	62
	3	42,5	87,2	53,2	47
	4	40,5	81,1	48,6	37

L'allergie rapportée à un agent identifié, concerne essentiellement par ordre de fréquence les acariens, les pollens puis les animaux et enfin les moisissures comme le montre le tableau XI.

Tableau XI : Répartition des types d'allergies (%).

	Période	Enfants allergiques	Allergie aux				
			Acariens	Pollens	Animaux	Moisissures	Autres
ALLERGIE	1	86,3	60,8	37,2	23,5	7,8	11,7
	2	87,1	54,8	46,8	24,2	4,8	8,1
	3	87,2	57,4	46,8	23,4	8,5	10,6
	4	81,1	51,3	37,8	27	5,4	16,2

- La prise médicamenteuse

Les traitements anti-asthmatiques recensés sur le calendrier ont été répartis en trois groupes selon leur mode d'action : on distingue des « traitements de crise », des « traitements de fond », et des « autres traitements » concernant essentiellement les symptômes, les désensibilisation et les traitements homéopathiques. Leur répartition est notée dans le tableau XIV.

La grande majorité des enfants suivis sont traités puisque, lors de la visite initiale, un traitement de crise est relevé pour 68% à 86% des enfants, et un traitement de fond concerne de 57% à 67% d'entre eux. Plus d'un tiers des enfants ont recours à d'autres traitements, tels que des antihistaminiques ou des fluidifiants bronchiques. On constate également une tendance à la diminution des traitements lors de la visite de fin de période qu'il s'agisse de traitements de crise, de fond ou d'autres médicaments.

Tableau XII: Répartition des traitements de crise et de fond à la visite initiale(%).

	Période	Traitement de fond (%)	Traitement de crise (%)	Traitement Autre (%)	Effectif
VISITE INITIALE	1	64,7	86,3	45,1	51
	2	67,2	75,8	53,2	62
	3	60,9	76,6	31,9	47
	4	57,2	67,6	35,1	37

Tableau XIII: Répartition des traitements de crise et de fond à la visite finale (%).

	Période	Traitement de fond (%)	Traitement de crise (%)	Traitement Autre (%)	Effectif
VISITE FINALE	1	47,1	56,9	23,5	51
	2	27,4	24,2	21	62
	3	21,3	21,3	17	47
	4	13,5	27	2,7	37

Tableau XIV : Liste et classement des différents traitements recensés: dénomination communes internationales suivies des noms commerciaux et de leur voie d'administration.

TRAITEMENT DE CRISE	**Bronchodilatateurs Bêta-2 agonistes d'action brève** Salbutamol : AIROMIR, ASMASAL clickhaler, VENTODISKS, VENTOLINE. voie inhalée Terbutaline : BRICANYL voie inhalée **Bronchodilatateurs anticholinergiques** Ipratropium bromure :ATROVENT voie inhalée
TRAITEMENT DE FOND	**Antileucotriènes** Montélukast SINGULAIR voie orale **Bronchodilatateurs Bêta-2 agonistes d'action prolongée** Formotérol :FORADIL voie inhalée Salmétérol :SEREVENT voie inhalée Bambutérol :OXEOL voie orale **Corticostéroïdes** Béclométasone : ASMABEC clickhaler, BECLOJET, BECLONE, BECOTIDE, BEMEDREX easyhaler, PROLAIR autohaler voie inhalée Budésonide : PULMICORT TURBUHALER, PULMICORT voie inhalée **Associations** Budésonide, formotérol SYMBICORT TURBUHALER voie inhalée Fluticasone, salmétérol SERETIDE DISKUS voie inhalée **Cromones** Nédocromil :TILADE voie inhalée
TRAITEMENT AUTRES	**Anti-histaminiques H1** Azélastine :ALLERGODIL voie nasale Cétirizine : VIRLIX, ZYRTEC voie orale Loratadine :CLARITYNE voie orale Méquitazine : PRIMALAN voie orale **Corticostéroïdes oraux** Bétaméthasone CELESTENE voie orale Pnednisolone : SOLUPRED voie orale **Corticostéroïdes locaux** Béclométasone BECONASE voie nasale Fluticasone FLIXONASE voie nasale Mométasone NASONEX voie nasale Tixocortol PIVALONE voie nasale Triamcinolone NASACORT voie nasale Bétaméthasone DIPROSONE voie cutanée Clobétasol DERMOVAL voie cutanée **Désensibilisation** **Fluidifiants bronchiques** Carbocistéine BRONKIREX Gé voie orale Acétylcistéine FLUIMUCIL voie orale Diacétylcistéine MUCOTHIOL voie orale **Homéopathie**

Le tableau XV présente la répartition de ces traitements selon les stades de sévérité de l'asthme déclarés et selon les périodes à la visite initiale. Les données des visites finales n'ont pas été exploitées compte tenu d'un nombre important de « non-réponse ». On constate que les traitements de crise utilisés sont des bronchodilatateurs de type bêta-2-mimétique de courte durée d'action. Le traitement de fond est d'autant plus présent que l'asthme est sévère et concerne surtout les corticoïdes inhalés. L'association d'un corticoïdes et d'un bronchodilatateur de longue durée d'action est aussi souvent utilisée. Le traitement par antileucotriène a été pris par 10 enfants sur l'ensemble des quatre période et concerne les asthmes de stades 3.

Tableau XV : Type de traitement à la visite initiale au cours des 4 périodes (%).

Période	Stade	Effectif	Traitement de crise	Traitement de fond			
			Bêta 2 agoniste d'action rapide	Corticoïde inhalé(1)	Bêta 2 agoniste d'action longue (2)	Association (1 et 2)	Antileucotriène
1	I	22	95,5	36,4	18,2	13,6	-
	II	17	100	88,2	64,7	58,8	-
	III	8	100	100	87,5	87,5	37,5
	Non précisé	4	-	-	-	-	-
2	I	28	82,1	39,3	17,9	17,9	-
	II	20	85	75	60	55	5,9
	III	7	100	100	85,7	85,7	40
	Non précisé	7	-	-	-	-	-
3	I	25	84	36	16	16	4
	II	15	86,7	73,3	60	53,3	6,7
	III	5	80	80	60	60	20
	Non précisé	2	-	-	-	-	-
4	I	21	66,7	28,6	14,3	14,3	9,5
	II	4	71,4	85,7	42,9	42,9	28,6
	III	5	80	80	100	80	60
	Non précisé	4	-	-	-	-	-

2. APPROCHE ANALYTIQUE.

2.1. Effet de la pollution par l'ozone sur le DEP.

Selon les méthodes d'analyses utilisées, aucun lien n'a été statistiquement retrouvé,sur les quatre périodes d'étude, entre l'exposition à l'ozone et l'écart moyen des valeurs de DEP du matin ou du soir. Il n'apparaît pas non plus de relation entre l'exposition à l'ozone et un effet retardé sur les DEP des trois jours suivants l'exposition.

On retrouve par contre une association entre la présence de maladies respiratoires et la diminution de l'écart moyen des débits expiratoires de pointe du matin et du soir, sur l'ensemble des périodes sauf en période 3 estivale ou l'incidence des pathologies infectieuses respiratoires est plus faible.

Il existe également un lien entre l'existence d'un traitement de crise et la baisse des écarts moyen de DEP en période 1, 3 et 4.

En période d'été, on note également une relation entre l'existence d'une hyperréactivité bronchique et la diminution des valeurs de mesure du peak - flow. L'allergie semble aussi être liée à une diminution des valeurs de Dep du soir en période automnale.

Les tableaux XVI à XIX ne présentent que les résultats de l'analyse des DEP pour lesquels les valeurs de p sont inférieures ou égales à 10%. dans un soucis de sensibilité : on y retrouve les valeurs estimées du coefficient bêta de la régression et celle de la probabilité p entre parenthèses. Les résultats significatifs (seuils de significativité alpha=5%) sont représentés en caractère gras.

Tableau XVI : Analyse des effets de l'ozone sur le DEP en période 1.

	Paramètres	Ecart moyen DEP du matin	Ecart moyen DEP du soir	LAG 1 DEP du soir	LAG 2 DEP du soir	LAG 3 DEP du soir
Période 1	Ozone	-	-	-0,0002 (P=0,09)	-	-
	Age	-	-	-	-	-
	Température	-	-	-	-	-
	Allergie	-	-	-	-	-
	HRB	-	-	-	-	-
	Maladie respiratoire	-0,482 (P=0,001)	-0,795 (P<0,0001)	-	-0,422 (P=0,03)	-
	Traitement de crise	-0,304 (P=0,02)	-0,239 (P=0,03)	-	-	-
	Heures passées à l'extérieur	-	0,045 (P=0,05)	-	-	-

Tableau XVII : Analyse des effets de l'ozone sur le DEP en période 2.

	Paramètres	Ecart moyen DEP du matin	Ecart moyen DEP du soir	LAG 1 DEP du soir	LAG 2 DEP du soir	LAG 3 DEP du soir
Période 2	Ozone	-	-	-	-	-
	Age	-	-	-	-	-
	Température	-	-	-	0,0252 (P=0,06)	-
	Allergie	-	-	0,4578 (P=0,09)	-	-
	HRB	-	-	-	-	-
	Maladie respiratoire	-0,528 (P=0,004)	-0,525 (P=0,004)	-0,5460 (P=0,004)	-	-
	Traitement de crise	-	-	-	-	-
	Heures passées à l'extérieur	-	-	-	-	-

Tableau XVIII : Analyse des effets de l'ozone sur le DEP en période 3.

	Paramètres	Ecart moyen DEP du matin	Ecart moyen DEP du soir	LAG 1 DEP du soir	LAG 2 DEP du soir	LAG 3 DEP du soir
Période 3	Ozone	-	-	-	-	-
	Age	-	-	-	-	-
	Température	-	-	-	-	-
	Allergie	-	-	-	-	-
	HRB	-0,404 (P=0,03)	-0,348 (P=0,05)	-0,472 (P=0,006)	-0,406 (P=0,02)	-0,427 (P=0,02)
	Maladie respiratoire	0,4716 (P=0,08)	-	-	0,808 (P=0,005)	0,5226 (P=0,10)
	Traitement de crise	-0,538 (P=0,0003)	-0,523 (P=0,0002)	-	-	-
	Heures passées à l'extérieur	-	0,034 (P=0,01)	-	0,046 (P=0,002)	-

Tableau XIX : Analyse des effets de l'ozone sur le DEP en période 4.

	Paramètres	Ecart moyen DEP du matin	Ecart moyen DEP du soir	LAG 1 DEP du soir	LAG 2 DEP du soir	LAG 3 DEP du soir
Période 4	Ozone	-	-	-	-	-
	Age	0,124 (P=0,01)	-	0,112 (P=0,03)	0,096 (P=0,04)	0,088 (P=0,07)
	Température	-	-	-	-	-
	Allergie	-	-0,814 (P=0,03)	-0,649 (P=0,05)	-0,679 (P=0,03)	-0,77 (P=0,02)
	HRB	-	-	-	-	-
	Maladie respiratoire	-1,465 (P<0,0001)	-1,002 (P=0,003)	-1,271 (P=0,0003)	-1,059 (P=0,003)	-1,031 (P=0,01)
	Traitement de crise	-0,438 (P=0,005)	-0,838 (P<0,0001)	-0,728 (P<0,0001)	-0,377 (P=0,02)	-0,371 (P=0,02)
	Heures passées à l'extérieur	-	-	-	-	0,13 (P=0,04)

2.2. Effet de la pollution par l'ozone sur les symptômes respiratoires.

On retrouve, en période 2, l'existence d'une association négative entre la présence d'un encombrement et l'exposition à l'ozone O3. En raison d'un effectif insuffisant, les analyses de certains symptômes respiratoires n'ont pu être effectuées. C'est le cas pour les sifflements quelques soient les périodes de l'étude et pour la gène respiratoire pour les périodes 3 et 4.

L'analyse des autres facteurs met en évidence un lien entre la fréquence accrue de l'ensemble des symptômes respiratoires et l'existence de maladies respiratoires mise à part pour la période d'été. On retrouve également un lien entre la majoration de la fréquence des différents symptômes et l'existence d'un traitement de crise en période d'automne et d'hiver.

Dans le même but que pour les tableaux des DEP, seuls les résultats de l'analyse des symptômes pour lesquels les valeurs de p sont inférieures ou égales à 10%. ont été précisés avec les valeurs estimées du coefficient bêta de la régression et celle de la probabilité p notée entre parenthèses. Les résultats significatifs (seuils de significativité alpha=5%) sont représentés en caractère gras.

Tableau XX : Analyse des effets de l'ozone sur les symptômes en période 1.

Paramètres	Encombrement	Gêne Respiratoire	Nez Bouché	Sifflements	Toux
Ozone	-	-	-	-	-
Age	-	0,334 (P=0,004)	-	-	-
Température	-	-	-	-	-
Allergie	-	-	-	-	0,732 (P=0,01)
HRB	-	-	-	-	-
Maladie respiratoire	1,648 (P=0,01)	1,319 (P=0,008)	1,299 (P=0,004)	-	2,142 (P=0,0008)
Traitement de crise	1,791 (P<0,0001)	1,781 (P=0,0004)	1,557 (P=0,0002)	-	1,899 (P=0,0001)
Exposition au tabac	-	-	0,924 (P=0,02)	-	-
Heures passées à l'extérieur	-	-	-	-	0,157 (P=0,03)

Tableau XXI : Analyse des effets de l'ozone sur les symptômes en période 2.

Paramètres	Encombrement	Gêne Respiratoire	Nez Bouché	Sifflements	Toux
Ozone	-0,0007 (P=0,02)	-0,0008 (P=0,080)	-	-	-
Age	-	-	-	-	-
Température	0,081 (P=0,03)	-	-	-	-
Allergie	-	-	-	-	-1,379 (P=0,02)
HRB	-	-	-	-	1,42 (P=0,01)
Maladie respiratoire	1,778 (P=0,0002)	2,005 (P<0,0001)	1,123 (P=0,10)	-	2,102 (P<0,0001)
Traitement de crise	-	-	-	-	-
Exposition au tabac	-0,964 (P=0,06)	-	-	-	-
Heures passées à l'extérieur	0,126 (P=0,03)	0,126 (P=0,06)	0,143 (P=0,06)	-	-

Tableau XXII : Analyse des effets de l'ozone sur les symptômes en période 3.

Paramètres	Encombrement	Gêne Respiratoire	Nez Bouché	Sifflements	Toux
Ozone	-	-	-	-	-
Age	-	-	-	-	-
Température	-0,159 (P=0,02)	-	-	-	-
Allergie	-1,413 (P=0,02)	-	-	-	-
HRB	1,782 (P=0,06)	-	-	-	-
Maladie respiratoire	-	-	-	-	-
Traitement de crise	-	-	-	-	-
Exposition au tabac	-	-	-	-	1,618 (P=0,002)
Heures passées à l'extérieur	-0,202 (P=0,09)	-	-	-	-0,104 (P=0,07)

Tableau XXIV :Analyse des effets de l'ozone sur les symptômes en période 4.

Paramètres	Encombrement	Gêne Respiratoire	Nez Bouché	Sifflements	Toux
Ozone	-	-	-	-	-
Age	-	-	-1,197 (P=0,006)	-	-0,291 (P=0,09)
Température	-	-	-	-	-
Allergie	-	-	-	-	-
HRB	-	-	-1,093 (P=0,0002)	-	-
Maladie respiratoire	3,484 (P=0,01)	-	1,198 (P=0,04)	-	2,777 (P=0,0005)
Traitement de crise	2,142 (P=0,003)	-	1,603 (P<0,0001)	-	1,618 (P<0,0001)
Exposition au tabac	- 0,967 (P=0,08)	-	-	-	-
Heures passées à l'extérieur	-	-	-	-	-

CINQUIEME PARTIE : DISCUSSION

1. DES MEDECINS GENERALISTES ACTEURS DE SANTE PUBLIQUE.

Le premier constat que nous pouvons faire est que l'étude AIRPOLE a permis aux médecins généralistes de finaliser leur projet. Ceux-ci ont en effet prouvé qu'ils peuvent être des acteurs de santé publique et se donner les moyens de réaliser une étude épidémiologique. L'objectif premier du projet AIRPOLE était en effet de développer une action de recherche clinique en médecine libérale, en sensibilisant et en formant les praticiens à l'évaluation des liens entre la santé et l'environnement. Médecin de premier recours, le médecin généraliste est parfaitement placé pour relever l'influence climatique sur la santé ou l'influence des phénomènes épidémiques.

L'étude a pu être réalisée grâce à l'initiative et l'implication de quelques médecins généralistes. Pour mettre à bien ce projet, ceux-ci ont organisé de nombreuses réunions de formation et ont su travailler en partenariat avec des experts de diverses compétences, tel qu'il l'est souhaité pour la réalisation de ce genre de travail.(46,107) Ils ont su créer des liens solides avec de nombreux partenaires et travailler avec eux en collaboration permanente, de l'organisation à la mise en place de cette enquête jusqu'à l'analyse des données. Malgré de nombreuses difficultés d'ordre méthodologiques, notamment lors de l'élaboration du protocole d'enquête et des documents de recueil des données, ils ont fait preuve de dynamisme et d'une grande mobilisation puisque 95 médecins étaient initialement prêts à participer à l'étude.

L'enquête AIRPOLE a aussi nécessité la mise en œuvre de moyens statistiques lourds et le recueil de données épidémiologiques précises sur la pollution et la météorologie auprès des services compétents, et de nombreuses données sanitaires: 2,1 millions d'informations ont ainsi été recueillies et traitées.

En évaluant les risques sanitaires liées aux nuisances environnementales, cette démarche s'inscrit aussi dans les objectifs de la loi sur l'air et plus récemment du PNSE(2).

2. POLLUTION DE L'AIR PAR L'OZONE ET MODULATION DE L'ASTHME.

L'autre objectif de ce projet était d'examiner les liens entre la santé respiratoire des enfants asthmatiques et la pollution atmosphérique ambiante. Selon la méthode statistique retenue, les résultats de l'étude AIRPOLE, qui tiennent compte des facteurs de confusion, ne mettent pas en évidence de lien entre les concentrations d'ozone et les valeurs de débit expiratoire de pointe ainsi que la survenue de symptômes respiratoires chez les enfants que nous avons suivis durant les quatre périodes.

L'analyse descriptive de l'étude AIRPOLE révèle une prédominance de garçons dans la population. Cette majorité masculine est confirmée dans la plupart des études sur les enfants asthmatiques, la prévalence de l'asthme est souvent rapportée comme plus élevée chez les garçons que chez les filles le sex ratio variant de 1,5 à 2/1. L'influence du sexe s'efface ensuite à l'âge adulte. (12,107,113)

Pour caractériser la sévérité de l'asthme des enfants, nous avons adopté la classification du troisième consensus international pédiatrique publié en 1998. La répartition de l'asthme en trois stades avait été évaluée après ce consensus à 75% d'asthme épisodique peu fréquent, 20% d' asthme épisodique fréquent et à 5% d'asthme persistant. Dans notre travail, les enfants présentent majoritairement une forme d'asthme peu sévère comme dans la plupart des études(107). Un asthme de stade 1 est retrouvé chez 43% à 57% des enfants à la visite initiale en fonction des périodes. Les asthmes sévères représentent 11% à 16% des enfants. Dans l'enquête AIRPOLE, les asthmes persistants et instables nécessitant une corticothérapie orale et des hospitalisations rapprochées faisaient partie des critères d'exclusion de l'étude. Au moment de la validation de l'inclusion, la classification de l'asthme des enfants et les éléments d'exclusion ont suscité de nombreuses interrogations et d'erreurs de la part des investigateurs. Tous les médecins avaient cependant bénéficié d'informations précises sur ces données au cours de différentes réunions. L'existence de plusieurs classifications a été source de confusion et a aussi favorisé les difficultés. Les critères employés pour définir la gravité de l'asthme varient en effet selon les études. Les recommandations de l'OMS et du GINA distinguent quatre stades comme chez l'adulte. Ces deux classifications prennent cependant en compte des critères identiques tels que les symptômes intercritiques, la surveillance du débit-mètre de pointe et la consommation hebdomadaire de béta2mimétiques.

Les récentes données sur la répartition des asthmes obtenues par l'évaluation du CREDES (12) chez les enfants âgés de 5 à 9 ans et de 10 à 14 ans semblent proches des valeurs retrouvées dans notre étude, bien que les comparaisons soient difficiles du fait de l'utilisation là encore de quatre stades de sévérité.

L'information recueillie ne permet pas de décrire les comportements thérapeutiques pour apprécier la conformité avec les consensus actuels. La plupart des enfants suivis dans cette étude possèdent un ou plusieurs traitements. L'étude de la répartition des traitements nous apprend qu'ils prennent un traitement de crise dans 68% à 86% des cas selon les périodes. Il s'agit le plus souvent d'une monothérapie et les broncho-dilatateurs inhalés de type béta2mimétique sont prioritairement employés pour le traitement de crise. Un traitement de fond est relevé pour 57% à 67% des enfants. Il correspond essentiellement aux asthmes de stades 2 et 3. Le traitement de fond comprend préférentiellement des corticoïdes inhalés et des broncho-dilatateurs inhalés d'action longue. Ces deux traitements sont d'ailleurs la plupart du temps associés. Contrairement aux résultats de l'étude AIRE (104), les corticoïdes inhalés sont souvent utilisés, on les retrouve chez plus de 75% des enfants déclarés en stade 2 et 3. Les autres traitements

comprenant notamment les anti-histaminiques H1 et parfois les corticoïdes locaux par voie nasale, sont aussi très présents quelque soit le stade de sévérité. Leur place dans le traitement de fond de l'asthme de l'enfant est retrouvé dans d'autres travaux(107) et correspond certainement au traitement de l'obstruction nasale dans la rhinite allergique qui est fréquemment associée à l'asthme chez l'enfant (114).

Plus de 80% des enfants sont décrits allergiques, la notion d'atopie est par contre présente chez moins d'un enfant sur deux environ et l'hyperréactivité bronchique est rapportée pour plus de la moitié des enfants. La réalité de ces données est cependant difficile à évaluer. Les items concernant l'hyperréactivité bronchique et l'atopie ont souvent été mal complétés par les médecins et ont suscité de nombreuses questions lors des réunions d'information. L'allergie n'était souvent pas décrite par des tests. De même la notion d'hyperréactivité bronchique est restée souvent subjective et non documentée par une spirométrie. On peut ici s'interroger sur la clarté des différents items choisis sur les fiche de visites initiale et finale, ceux-ci auraient pu être plus précis.

L'étude analytique des paramètres sanitaires montre que les enfants présentent des valeurs de débit expiratoire de pointe correspondants aux normes de leur poids et taille. En étudiant les courbe des valeurs de DEP au cours du temps, on constate une amélioration des mesures sur les quatre période correspondant à un effet de croissance. On retrouve également un effet d'apprentissage au début de chacune des quatre périodes. Ces effets ont été pris en compte dans les analyses des liens ozone et DEP. On note aussi que des valeurs de DEP plus faibles le matin que celles du soir. Ces données semblent cohérentes et confirment les connaissances actuelles de la littérature. L'étude de l'évolution des mesures de débit expiratoires moyens retrouve des valeurs plus élevées lors de la dernière période d'étude pouvant correspondre à une amélioration des asthmes et/ou de l'observance thérapeutique ou à une sélection des enfants les plus âgés en dernière période.

Par contre les résultats ne mettent pas en évidence d'effet statistiquement significatif de l'ozone sur les mesures de DEP des enfants quelques soient les périodes, que ce soit sur les effets de l'ozone de la veille sur les valeurs du DEP du matin ou ceux de l'ozone de la journée sur les valeurs de DEP du soir. Nous n'avons également pas retrouvé d'association santé - pollution, en examinant un possible délai d'apparition des effets sur les valeurs de DEP après une exposition à l'ozone. Les effets éventuels sur les valeurs de DEP du soir ont en effet été étudiés avec les concentrations en ozone des 24 heures, 48 heures et 72 heures précédentes.

Concernant les effets de la pollution en ozone sur l'incidence ou la prévalence des symptômes respiratoires retenus tels que la toux, les sifflements respiratoires, la gène respiratoire et le nez bouché, nous n'avons pas retrouvé de lien avec la pollution par l'ozone

chez les enfants inclus. Une association très faiblement significative a été notée entre la présence d'un encombrement et l'exposition à l'ozone en période d'été. Les analyses concernant les sifflements et la gène respiratoire n'ont pas pu être effectuées pour la plupart des périodes, fautes de données suffisantes. Les interprétations des résultats sont donc très difficiles et doivent rester prudentes. L'analyse des autres facteurs montre cependant un lien déjà retrouvé auparavant entre la fréquence accrue des symptômes et l'existence de maladies respiratoires.

Plusieurs premières hypothèses peuvent expliquer l'absence de lien entre les variations de concentrations en ozone et celles de l'état de santé respiratoire des enfants suivis.

La première est qu'il n'y a réellement pas d'effet de l'ozone chez ces enfants aux concentrations atmosphériques rencontrées dans notre étude. Cette hypothèse va cependant dans le sens inverse des données de la littérature, celles-ci relatant le plus souvent l'existence de lien entre ozone et exacerbations de la maladie asthmatique. La constance de ce lien dans les études publiées, semble très importante pour le polluant ozone, faisant évoquer une relation causale. D'autres hypothèses sont donc à évoquer. Les concentrations et les variations en polluants sont restées très modérées à l'intérieur d'une même période. L'analyse statistique choisie, ayant traité chaque période séparément, rend difficile la mise en évidence de lien entre santé et pollution du fait de l'absence de fluctuations importantes des concentrations. Il ne semble cependant exister pour l'ozone aucun effet seuil jusqu'à présent et d'autres travaux ont retrouvé des effets même à des concentrations atmosphériques moyennes.(75,91)

La deuxième hypothèse réside dans la possibilité d'un masquage des fluctuations du DEP par les traitements. Les éventuelles variations de DEP induites par la pollution atmosphérique seraient alors « effacer » par les effets des traitements antiasthmatiques. En effet il existe un traitement de fond chez 2 enfants sur 3 et un traitement de crise chez 3 enfants sur 4. La prise d'un traitement de crise antiasthmatique est aussi liée dans notre travail, à une baisse des valeurs de débit expiratoire de pointe sur la plupart des périodes. Cette donnée se retrouve dans d'autres études. La prise de médicaments semble avoir un effet protecteur et diminuer les effets de la pollution atmosphérique particulaire chez les enfants asthmatiques traités. Des études américaines ont cependant souligné une très grande différence entre le suivi du traitement tel qu'il est noté sur les carnets d'observance et le suivi réel tel qu'il est journellement indiqué par un mouchard disposé sur les flacons aérosols doseurs utilisés pour le traitement .Ainsi par crainte d'une crise les doses peuvent être triplées et en l'absence d'alerte la prise des traitements n'est pas toujours effectuée. D'autres travaux ont retrouvé des effets à des concentrations ambiantes en ozone chez des patients asthmatiques sévères malgré leur traitement. (91)

Enfin, on peut aussi supposer que l'importance de l'exposition à l'air extérieur sur ces mesures est minime par rapport aux expositions à l'air intérieur. Le temps passé à

l'extérieur est en effet très faible puisque les enfants sortent en moyenne 3 heures par jour en période printanière et en été. La plupart des enfants sont des citadins et sortent beaucoup moins que les enfants des zones rurales : Les enfants ont donc surtout été exposés à la pollution interne des locaux. On peut également se demander si l'évaluation du temps passé à l'extérieur n'a pas été difficile pour les familles : les trajets pour se rendre à l'école et les heures d'activités sportives faites en plein air ont-elles été prises en compte ? Nous ne pouvons malheureusement pas vérifier la qualité de ces données.

Notre étude retrouve également des éléments rapportés dans d'autres travaux, tels que l'effet délétère des maladies respiratoires intercurrentes sur les paramètres respiratoires, effet que l'on ne retrouve pas en été (Période 3) lorsque l'incidence des maladies respiratoires est faible.

3. LES LIMITES DE L'ETUDE.

Avec la méthode d'analyse choisie, les résultats de l'étude AIRPOLE ne mettent donc pas en évidence d'effet de l'ozone sur la santé respiratoire des enfants asthmatiques que nous avons suivis. Ces résultats semblent étonnants au vue des données actuelles de la littérature. Aussi nous discuterons ici la méthode utilisée dans ce travail et les limites auxquelles nous avons été confrontées.

3.1.Le type d'étude.

A court terme, le type d'étude que nous avons adopté, dite de panel, est adaptée pour l'étude des liens entre santé et pollution atmosphérique. Parmi les travaux menés sur ce sujet, les études de panel constituent des méthodes assez sensibles pour l'observation d'effets sanitaires à des niveaux faibles de pollution. Une revue de ces études souligne le caractère très cohérent des résultats de ce type de travaux concernant l'association entre l'exposition aux particules atmosphériques, l'ozone ou le dioxyde de soufre et la survenue de symptômes ou d'altérations respiratoires.(115)

3.2.Une faible puissance statistique.

L'effectif de la population est faible puisque seulement 77 enfants ont été inclus sur l'ensemble des quatre périodes. Avant la réalisation du projet, le nombre d'enfants nécessaire était évalué à 65 enfants par période. Après exclusion des données invalides ou

suspectes pour l'analyse des valeurs de DEP, on atteint les limites de faisabilité de l'étude avec un effectif global 64 enfants sur toute la durée de l'étude.

Une étude sur la prévalence de l'asthme chez les enfants de la vallée de la Moselle âgés de 6 à 13 ans aurait peut-être été souhaitable avant le lancement de l'étude ? On peut également se demander si les critères d'exclusion n'étaient pas trop limitant, puisque sur les 95 médecins investigateurs, seuls 53 ont finalement pu inclure un ou plusieurs patients. D'un autre côté l'importance de cette maladie est souvent sous-évaluée dans la population générale. De nombreux travaux montrent en effet que l'asthme est souvent insuffisamment diagnostiqué, notamment dans ses formes cliniques mineures (12, 46 ,107) Les médecins méconnaissent les formes atypiques de l'asthme, qu'ils ne dépistent pas systématiquement. Les parents et les personnes au contact des enfants ne sont pas suffisamment informés des signes évocateurs d'asthme. Le diagnostic d'asthme posé par le médecin reconnaît presque toujours de vrais asthmatiques mais laisse échapper quelques enfants présentant des formes légères ou atypiques. Les enfants asthmatiques correspondant à cette tranche d'âge « échappent » aussi souvent aux consultations des médecins spécialistes : les pneumologues voient surtout des adultes et les pédiatres consultent souvent des enfants en bas âge.

L'autre facteur limitant rencontré à l'inclusion était la nécessité d'une bonne compréhension des familles pour la réalisation et le suivi du recueil des données.

3.3 La durée de l'étude .

La période d'observation de notre étude est composée de quatre mois au cours des différentes saisons de l'année 2001. On peut se demander si la durée d'observation de notre étude n'était pas trop courte pour mettre en évidence des liens entre pollution de l'air et santé respiratoire. La plupart des études de panel se déroulent sur des périodes plus courtes que les autres études, en raison de la nécessité d'une bonne coopération des sujets inclus. Dans ce type d'étude, la distinction entre les effets de la pollution de l'air et ceux de facteurs rares et non mesurés influençant aussi la santé respiratoire serait plus difficile. Cette cause a été évoquée dans d'autres travaux, comme l'étude PEACE. (93)

La stratégie de segmentation du suivi en quatre courtes périodes a permis de limiter la durée d'observation des enfants. Cependant l'analyse séparée de ces périodes expose aussi à une diminution des contrastes des doses d'exposition pour un enfant puisque les variations en concentrations sont faibles à l'intérieur d'une période. Une alternative statistique aurait pu considérer l'analyse sur l'ensemble de la durée de l'étude en regroupant les quatre périodes et faire intervenir un paramètre « période » cette technique pourrait être reconsidérée à l'avenir.

3.4 Des asthmes peu sévères.

La plupart des enfants suivis présentent des asthmes intermittents de stade 1 et sont probablement moins sensibles aux variation de la pollution. Il existe ici certainement un biais de recrutement puisque les enfants recrutés sont aussi certainement les asthmatiques biens suivis et pris en charge par les médecins. L'implication des médecins généralistes dans un partenariat étroit avec les jeunes asthmatiques et leur famille conduit en effet à l'amélioration du suivi de ces patients et à une meilleure prise en charge au cabinet comme à la maison (116) Il est également possible comme il a été déjà supposé dans d'autres travaux qu'il existe des sous-groupes dans le panel d'enfants inclus qui ont des réponses très différentes à l'exposition en ozone. Il a été retrouvé en effet non seulement une variabilité de la réponse individuelle à l'ozone (56) mais aussi des sensibilités très différentes au sein des enfants asthmatiques.

3.5 Les méthodes de mesures.

- Les données d'exposition.

Il est très difficile d'évaluer la pollution à laquelle sont réellement soumis les enfants. La mesure de leur exposition utilise les données de concentration en ozone fournies par les stations fixes de surveillance de la qualité de l'air locales AERFOM. Ces données ne peuvent pas représenter de façon précise l'exposition personnelle des enfants, compte tenu de leur déplacements, du temps passé à l'intérieur des locaux, des variations climatiques influençant la dispersion des polluants dans l'air. Il existe ainsi un biais de mesure qui tend à sous-estimer la relation entre l'exposition et l'effet mesuré. On sait aussi que l'exposition personnelle à l'ozone est très hétérogène (72) et est généralement inférieure à celle mesurée à l'extérieur sur un capteur fixe. La corrélation des variations journalières de l'exposition personnelle à l'ozone et des niveaux mesurés à l'extérieur varie avec le nombre d'heures passées dehors (117). Ce phénomène peut expliquer la difficulté de mettre en évidence des relations statistiquement significatives entre santé et pollution de l'air. Des échantillonneurs ont été utilisés dans quelques travaux et permettent de mieux prendre en compte l'exposition réelle des sujets mais leur utilisation reste très onéreuse.

Dans le calcul de la « dose d'exposition journalière » nous tenons compte des valeurs enregistrées par les stations les plus proches et les plus représentatives des lieux de domicile et de scolarisation des enfants, ainsi que du temps passé proche de chacune d'elles. Le temps passé en plein air déclaré quotidiennement par les enfants a aussi été pris en compte dans les analyses.

- Les données sanitaires.

La mesure du débit-mètre de pointe et l'utilisation de calendriers de recueil des symptômes respiratoires sont des moyens largement utilisés en épidémiologie.

Chaque enfant participant a été muni d'un appareil de mesure identique lors de l'inclusion, les enfants mesurant plus de 1m40 ont obtenu un modèle adulte. L'apprentissage de l'utilisation du peak - flow au jeune patient a aussi été défini et standardisé dans le même but, par une grille d'évaluation avant l'inclusion. Les enfants dont les mesures de DEP semblaient de mauvaises qualités ont été éliminé de l'analyse mais ont participé à l'étude descriptive et à celle des symptômes.. Les erreurs qui subsistent dans la mesure et le relevé peuvent également introduire un biais de mesure, qui peut conduire à sous estimer la relation exposition - effet.

L'état de santé des enfants est également reflété par les symptômes respiratoires incidents et les symptômes prévalents relevés quotidiennement. Les éventuelles valeurs inventées sont malheureusement plus difficiles à détecter que pour les données chiffrées de DEP. L'analyse des symptômes s'est effectuée à partir des items du calendrier de recueil dont le remplissage et les réponses sont aussi soumises à de nombreux biais : manque de connaissance de l'enfant ou des parents pour interpréter les symptômes, terminologie peu précise ne permettant pas de classer le trouble observé (rhume ou mal de gorge interprété comme des maladies respiratoires par exemple) bien que le médecin investigateur soit chargé de reprendre les évènements lors de la visite.. En cas de publicité des épisodes de pollution atmosphérique, il existe aussi un risque de surdéclaration des symptômes ou pathologies respiratoires de la part des parents qui sont plus « sensibilisés » aux problèmes de la pollution de l'air. Ce biais de surestimation tendrait cependant à majorer le lien pollution - santé. Le remplissage du calendrier journalier a été effectué par les parents des enfants dans la plupart des cas et a pu être la source d'un biais d'information supplémentaire pouvant expliquer l'absence d'associations significatives dans notre travail. Le calendrier a aussi pu être complété seul par les enfants les plus âgés. Cependant la plupart des études de panel, retrouvent un effet de la pollution sur la santé respiratoire en utilisant le report parental des symptômes Une étude s'est intéressé à la validité des relevés de symptômes effectués par les parents pour leur enfant et conclue que si les enfants rapportent plus de symptômes que leur parent sur les mêmes périodes de recueil, les associations entre report de symptômes et atteinte de la fonction respiratoire restent sensiblement identiques. (118).

3.6 Les facteurs confondants.

Ces études sont particulièrement complexes en raison de l'existence de nombreux facteurs confondants environnementaux, météorologiques ou allergéniques notamment.

Le type de modèle utilisé dans l'analyse des données permet de prendre en compte l'hétérogénéité des différents sujets puisque chaque sujet est son propre témoin, ce qui permet de s'affranchir des paramètres individuels qui n'évoluent pas dans le temps. Notre travail prend également en considération les facteurs comme les données météorologiques (température journalière) ou les facteurs environnementaux pouvant agir sur la santé des enfants que nous avons suivis, comme l'exposition des enfants au tabac. Au cours du recueil un enfant asthmatique sur dix reste encore exposé plus de 50% du temps. On peut se demander d'autre part si l'analyse n'a pas été « surajustée » avec les facteurs confondants introduits, leur nombre élevés rendant les calculs plus difficiles et les relations éventuelles plus difficiles à mettre en évidence.

D'autres paramètres peuvent aussi intervenir dans les valeurs du débit mètre de pointe et les symptômes respiratoires, en particulier la présence de pollens et de moisissures dans l'air, leurs effets ont été démontrés chez les enfants asthmatiques (119) et de nombreuses études enregistrent désormais les données de comptes fongiques et polliniques. L'influence des pollens n'a pas été prise en compte pour l'analyse des résultats de la deuxième période de l'étude, les données de comptes polliniques n'étant pas disponibles pour la vallée de la Moselle. Sur les 80% des enfants déclarés allergiques, près de la moitié sont en effet allergiques aux pollens. Le rapport du Plan National Santé Environnement (2) rapporte la nécessité de renforcer la surveillance aérobiologique et le développement de la prévision des dates de pollinisation. La diffusion quotidienne des informations sur les pollens pourrait être couplée avec celles des polluants chimiques atmosphériques lors des périodes de forte production comme le printemps

Mise à part ces différents facteurs de confusion, les effets des polluants indépendamment les uns des autres sont difficiles à évaluer du fait de leurs importantes corrélations et interactions : des effets additifs ou des actions synergiques potentialisent les effets sanitaires de la pollution. Les effets de l'ensemble des polluants mesurés NO_2, SO_2, PS et O_3 sur les paramètres sanitaires relevés dans cette étude feront l'objet d'analyses complémentaires ultérieures.

En conclusion, notre travail n'a pas mis en évidence d'effet de la pollution atmosphérique par l'ozone sur la santé respiratoire des enfants que nous avons suivis. L'exploitation des données de l'étude AIRPOLE se poursuit actuellement pour l'ensemble et pour chacun des autres polluants mesurés. La principale limite de cette étude est sa faible puissance statistique, liée à des effectifs modestes pour la plupart des périodes. Nous aurions sans doute pu dans des stratégies statistiques alternatives mettre en évidence des relations entre santé et pollution de l'air. L'interprétation des résultats de ce travail doivent donc rester très prudentes.

SIXIEME PARTIE : CONCLUSION

Les effets sur la santé des polluants atmosphériques et de l'ozone sont depuis quelques années largement présents dans l'actualité. Devant l'augmentation constante des maladies allergiques respiratoires et notamment de l'asthme au cours de ces vingt dernières années, le rôle de la pollution atmosphérique est fortement suspecté comme élément contributif, sans être encore clairement démontré. De nombreuses études épidémiologiques se sont aussi intéressées aux liens entre les variations des niveaux de la pollution atmosphérique et la modulation de l'état de santé respiratoire. Ces travaux apportent des arguments convergents en faveur d'un rôle des polluants de l'air dans l'exacerbation des maladies asthmatiques préexistantes. La constance et la cohérence des résultats observés pour l'ozone plaident même en faveur d'une relation causale entre l'exposition et la diminution des performances ventilatoires ou l'apparition de symptômes respiratoires.

Alors qu'on a assisté à une amélioration considérable des niveaux de certains polluants, notamment d'origine industrielle, dans ces dernières décennies, la situation vis-à-vis de l'ozone reste préoccupante, comte tenu de la hausse des niveaux de fond et la présence croissante de dépassements des seuils réglementaires qui affectent tant les zones urbaines que rurales.

Dans ce travail, nous sous sommes proposés d'étudier les relations entre la pollution atmosphérique par l'ozone et la santé à partir des résultats de l'étude de panel AIRPOLE. Cette étude s'est intéressée aux covariations temporelles des niveaux de quatre polluants atmosphériques et de l'incidence des effets sanitaires à court terme potentiellement associés à ces polluants. 73 enfants asthmatiques âgés de 6 à 13 ans ont été recrutés dans la patientèle de médecins libéraux du sillon mosellan. Durant quatre périodes d'un mois réparties sur les quatre saisons de l'année 2001, ces enfants ont reporté sur un calendrier journalier leur état de santé évalué par la survenue de symptômes respiratoires, de maladies infectieuses, la prise de traitements antiasthmatiques et leur fonction ventilatoire mesurée par trois valeurs de débit expiratoire de pointe le matin et le soir.

Les concentrations quotidiennes dans l'atmosphère en dioxyde d'azote, dioxyde de soufre, particules en suspension et ozone ont été relevées par les capteurs fixes de l'association AERFOM. Ces données ont permis d'évaluer de façon concomitante le niveau d'exposition des enfants aux polluants atmosphériques.

Les résultats de cette étude concernant l'ozone ne retrouvent aucune association significative entre les variations de DEP du matin ou du soir et les concentrations d'ozone du jour même ou des deux jours précédents, quelles que soient les périodes d'étude. Il n'existe pas non plus de lien entre pollution par l'ozone et incidence ou prévalence des symptômes respiratoires relevés c'est à dire la survenue de toux, de gène respiratoire, de sifflements, la sensation d'obstruction nasale ou d'encombrement bronchique. Ces résultats tiennent compte de l'existence de facteurs confondants comme l'exposition au tabac, la température extérieure, la survenue de maladies respiratoires.

Les principales limites rencontrées dans notre étude reposent sur une faible puissance statistique liée à un effectif modeste, des variations de concentration en ozone peu élevées pendant la période de l'étude et l'absence de prise en compte de l'influence des concentrations en pollens dans notre analyse, faute de données disponibles. Les difficultés viennent aussi, en partie, de l'impossibilité de mesurer de façon précise l'exposition au niveau individuel qui résulte d'une combinaison de l'exposition à la pollution atmosphérique ambiante et de la pollution interne des locaux.

Les maladies allergiques sont particulièrement complexes puisqu'elles font intervenir une réponse spécifique IgE et une réaction de l'organe cible sous la dépendance de facteurs environnementaux et génétiques. L'étude des relations entre les pathologies allergiques, et notamment l'asthme, et les niveaux de pollution atmosphérique ambiante sont également difficiles et complexes en raison de l'existence de nombreux facteurs confondants : allergènes, mode de vie des enfants, qui peut conditionner l'exposition à des facteurs de risques spécifiques, tels que l'exposition à des polluants non mesurés. Le problème est aussi de pouvoir étudier l'action synergique des différents polluants et des polluants avec les facteurs météorologiques. Il ressort de cette étude que les problèmes de santé environnementale sont multidisciplinaires et impliquent une étroite collaboration entre notamment épidémiologistes, biologistes, toxicologues, médecins mais aussi ingénieurs de la métrologie. Ces difficultés méthodologiques rendent une généralisation des résultats et des conclusions délicates. La méthodologie statistique utilisée dans ce travail étant discutable, on peut aussi se demander si l'adoption d'autres stratégies d'analyse n'auraient pas pu mettre en évidence l'existence de liens significatifs.

L'étude AIRPOLE répond aussi aux besoins de connaissance sur la pollution de l'air et la santé, soulignées par la loi sur l'air de 1996 et plus récemment le PNSE, d'autres travaux de recherches sont bien sûr nécessaires pour affiner les informations dans ce domaine et développer des mesures de prévention.

Ce travail présente aussi d'autres intérêts puisqu'il s'agit d'une démarche originale initiée et menée à bien par des médecins généralistes. Ceux-ci ont prouvé leur capacité à mettre en place un projet de santé publique à l'échelon local. L'étude a aussi permis la création de liens et d'une réelle coopération entre les médecins et les différents partenaires de l'étude. Cette enquête, unique en Lorraine, peut aussi être considérée comme une première étape dans l'approche des problèmes de santé environnementale en milieu libéral et servir de moteur pour la réalisation d'autres travaux futurs. Dans cette optique, AIRPOLE a par ailleurs fait l'objet d'une autre thèse de médecine générale qui s'est proposée d'évaluer la faisabilité des études épidémiologiques en milieu libéral.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie(LAURE)n : 96-1236 du 30 décembre 1996.

2. Momas I, Caillard JF, Lesaffre B, Plan National Santé et Environnement Rapport final de la Commission d'Orientation du 12 février 2004. agence française de sécurité sanitaire Environnementale(afsse).

3. Roemer W, Hoeck G, Brunekreef B. Effects of ambient winter air pollution on respiratory health of children with chronic respiratory symptoms. Am Rev Respir Dis.1993 ; 147:118-24.

4. Ba M, Elichegaray C. La pollution par l'ozone : des concentrations en hausse malgré des efforts à l'échelle européenne. Les données de l'environnement n°88, Institut français de l'environnement(Ifen) Nov 2003.

5. Rapport d'activité 1999, bilan de la qualité de l'air AIRLOR, juillet 2000.

6. Cordier JF. Définitions et limites de la pollution. Rev Mal Respir 1997 ;14 :6S9-6S10.

7. Bignon J. Nature et source des polluants. Rev Mal Respir 1997 ; 14 :6S11-6S13.

8. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Allergie respiratoire -asthme - environnement. Ministère des Affaires Sociales, de la santé et de la Ville, Juillet 1993.

9. Tayard A. De l'asthme à la maladie chronique. Rev Prat 2001; 51: 483-488.

10. Bousquet J, Demoly P, Vignola AM, Godard P, Michel FB, Comprendre la maladie asthmatique. Med Sci 1999, 15:823-32.

11. Humbert M, Pham S, Garcia G. Facteurs étiologiques. Rev Prat 2001 ; 51 :517-521.

12. Com-Ruelle L, Crestin B, Dusmesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. Paris : Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en économie de la Santé; n°1290, février 2000.

13. Daurès JP, Rahérisson C, Annesi-Maesano I, Berlier A, Lanteneaume A, Tayard A. Prévalence de l'asthme ou des symptômes évocateurs d'asthme chez l'adolescent (13-14ans) dans le cadre de l'étude ISAAC. Rev Mal Respir 1997;14 (4) :41-46.

14. Annesi-Maesano I. Epidémiologie de l'asthme de l'enfant. Mt Pédiatrie 1999 ; vol.2 n° 3, mai-juin.

15. Pin I, Pilenko-McGuigan C, Cans C, Gousset M, Pison C. Epidémiologie de l'allergie respiratoire de l'enfant. Arch Pédriatr 1999 ;6 Suppl 1 :6-13.

16. Hyndman SJ, Williams DRR, Merril SL, Lipscombe JM, Palmer CR. Rates of admission to hospital for asthma. Br Med J 1994; 308:1591-6.

17. Coorman J, Ségala C, Henry C, Neukirch F. Mortalité rapportée à l'asthme. Tendance pour la France de 1970 à 1987. Rev Mal Respir 1992 ;9 :495-501.

18. Charpin D, Raherison C, Dutau H, Tayard A. Epidemiologie des maladies respiratoires : données actuelles, Rev Mal Respir 2000 ; 17 : 139-158.

19. Thomas NS, Wilkinson P, Lio P, Doull I, Morton NE, Holgate ST. Facteurs génétiques impliqués dans l'asthme et l'atopie. Etudes dans les familles britanniques. Rev Mal Respir 2000 ; 17, 177-182.

20. Didier A. Asthme et atopie : quand la génétique s'en mèle ! Rev Mal Respir 2002 ; 19, 33-34.

21. Kaufmann F, Dizier MH, Oryszcyn MP,et coll. Etude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme, l'hyperréacivité bronchique et l'atopie (EGEA). Premiers résultats d'une étude multidisciplinaire. Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 63-72.

22. Karol Meryl H. Respiratory allergy: What are the uncertainties? Toxicology 2002;181-182: 305-310.

23. Lemanske Robert F. Issues in understanding pediatric asthma: Epidemiology and genetics. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:S521-S524.

24. Magnan A, Romanet S, Vervloet D. Asthme et allergie. Rev Prat 2001 ; 51 :511-516.

25. Humbert H. L'asthme intrinsèque existe-t-il? Rev Mal Respir 2000 ; 17 : 245-254.

26. Priftanji A, Strachan D, Burr M, Sinamati J, Shkurti A, Grabocka E, Kaur B, Fitzpatrick S. Asthma and allergy in Albania and the UK. Lancet 2001;358:1426-7.

27. Housset B.Contribution de la pollution atmosphérique extérieur en pathologie respiratoire Editorial. Rev Mal Repir 1997 ;14: 6S7- 6S8.

28. Von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Thieman HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit. Care Med.1994; 149:358-64.

29. Aubry C, Tedulescu D, Chau N, Viaggi MN, Pham QT, Manciaux M. Santé respiratoire des enfants et pollution atmosphérique I. Rev Mal Respir, 1989, 6 :215-220.

30. Tessier JF, Patois E, Lelouch J. Pollution atmosphérique et affections pulmonaires. Résultats de l'enquête nationale française. Conférence Internationale sur l'Environnement et les Maladies Respiratoires.Taormina1983, 22-27mars.

31. Fritzsch C, Von Mutius E, Weiland SK. Prevalence of asthma and allergic diseases in school children. Pediart Pulmonol 1993; 15:68-74.

32. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, Momas I, Sahraoui F, Just J, Le moullec Y, Bremont F, Cassadou S, Reungoat P, Albertini M, Lauvergne N, Chiron M, Labbe A; Vesta investigators. Traffic related air pollution and incidence of childhood asthma: results of the Vesta case-control study. J Epidemiol Community Health 2004; 58(1): 18-23.

33. Mc Connell R, Berhane K, London S, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. Lancet 2002; 359-91.

34. Aubier M. Pollution atmosphérique et asthme allergique. Rev Mal Respir 2000, 17 :159-165.

35. Crater S, Platts-Mills T. Searching for the cause of increase in asthma. Current Opinion in Pediatrics 1998; 10:594-599.

36. Dutau G. Le fléau du tabagisme passif du nourrisson et de l'enfant. J Pédiatr Puerriculture 1997;10 :459-65.

37. Cook DG, Strachan DP. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. Thorax 1999; 54:357-66.

38. Dubus JC, Bodion AC, Millet V. Allergie Respiratoire de l'enfant et le tabagisme passif. Arch Pédiart1999 ;6 Suppl 1 :35-8.

39. Juchet A, Chabbert-Broué A, Piot M, Données actuelles sur l'asthme de l'enfant et l'environnement. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002; 42:402-9.

40. De Blay F, Lieuter-Colas F, Krieger P, Casel S, Pauli G. Asthme, allergie et polluants de l'habitat (à l'exception du tabac). Rev Fr Allergol Immunol Clin 2000; 40:193-215.

41. Custovic A, Woodcock A. Indoor environment and asthma. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54 (6): 465-469.

42. Jones AP. Asthma and the Home Environment. Journal of Asthma 2000; 37 (2):103-124.

43. Peat JK, Tovey ER, Toelle BG et al, House dust mite allergens: a major risk factor for childhood asthmain australia. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 152:144-146.

44. Matsui E, Wood R, Rand C, Kanchanaraksa S, Swartz L, Curtin-Brosnan J Eggleston P. Cockroach allergen exposure and sensitization in suburban middle-class children with asthma.J Allergy Clin Immunol 2003;112:87-92.

45. Platts-mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. Lancet 2001; 357:752-6.

46. Molina C. Qualité de l'air et allergie. Revue française des laboratoires janvier 2003, n°349 :35-42.

47. Leynaert B, Neukirch Cet coll. Does living on a farm during childhood protect against asthma , allegic rhinitis and atopy in childhood, Am Resp Crit Care Med 2001 ;164 : 1829-1833

48. Ploin D, Foucaud P, Lemaire JP, Chevalier B, Langue J, Chapuis FR,, Bloch J, de Blic J, Dommergues JP. Antécédents de bronchiolite précoce et asthme du grand enfant : étude cas-témoins chez es asthmatiques de 4 à 12 ans. Arch de Pédriatrie 2002 ; 9 :1025-1030.

49. Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, Krupick A, Harrington W. Air pollution and respiratory morbidity among adults in southern California. Am J Public Health 1993 ; 137 :691-700.

50. Momas I, Festy B. L'expérimentation humaine contrôlée et l'approche épidémiologique dans l'étude des effets de la pollution atmosphérique : exemple de l'ozone. Poll Atmosphérique 1995 ; juillet septembre.

51. Koenig J, Covert D, Marschall S, Van Belle G, Pierson W. The effects of ozone and nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy and asthmatic adolescents. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1152-1157.

52. Folinsbee LJ, Bedi FJ, Horvath SM. Pulmonary function changes after 1 hour continuous heavy exercise in 0.21ppm ozone. J Appl Physiol 1981; 57(4):984-988.

53. Horstman D, Folinsbee L, Ives P, Adbul-Salaah S, Mc Donnel W. Ozone concentration and pulmonary response relationship for 6.6 hours exposures with five hours of moderate exercice to 0.08, 0.10 and 0.12 ppm. Am Rev Respir Dis1990; 142:1158-63.

54. Folinsbee L.J.,Mc Donnell W.F., Horstman D.H. Pulmonary function and symptom responses after 6.6 hours exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise. J.A.P.C.A. 1988; 38: 28-35.

55. McDonnell W, Horstman D, Hazucha M. Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: dose response characteristics. J Appl Physiol 1983; 54:1345-52.

56. Mc Donnell W, Horstman D, Hazucha M, Abddul-Salaam S, House D. Reproductibility of individual responses to ozone exposure. Am Rev Respir Dis 1985; 131:36-40.

57. Hazucha M, Folinsbee L, Seal E. Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function. Am Rev Respir Dis 1992; 146:1487-93.

58. Mc Donnell W, Stewart P, Andreoni S, Smith M. Proportion of moderately exercising individuals responding to low level, multi-hour ozone exposure. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:589-96.

59. Devlin R, Mc Donnel W, Mann R, Becker S, House D, Schreinemachers D, et al. Exposure of humans to ambiant levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. Am J Respir Cell Mol Biol 1991; 4:72-81.

60. Koren HS, Devlin RB, Graham DE et al. Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. Am Rev Respir Dis1989; 139:407-15.

61. Beckett WS, Mc Donnel WF, Holztman DH, House DE. Role of parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. J Appl Physiol 1985;59:1897-1883.

62. Janssen LJ, O'Byrne PM, Daniel EE, Mechanism underlying ozone-induced in vitro hyperresponiveness in canine bronchi. Am J Physiol 1991;261: L55-L62.

63. Linn W, Medway D, Anzar U, Valencia L, Spier C, Tsao F, et al. Persitence of adaptation to ozone in volunteers exposed repeatedly for six weeks. Am Rev Respir Dis 1993; 147:818-25.

64. FolinsbeeLJ.,Bedi JF.,Horvath SM. Respiratory responses in humans repeatedly exposed to low concentrations of ozone. Am Rev Respir Dis 1980; 121:431-439.

65. Koenig J, Covert D, Hanley Q, Van Belle G, Pierson W. Prior exposure to ozone potentiates subsequent response to sulfur dioxyde in adolescent asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1990 ; 141 :377-80.

66. Devalia J, Rusznak C, Herdman M, Trig C, Tarraf H, Davies R. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatics to allergen inhalation. Lancet 1994;344:1668-71.

67. Rusznak C, Devalia J, Davies R. Exposure to the combinaison of 200 ppb sulphur dioxide and 400 ppb nitrogen dioxide increases the airway response of mild asthmatics to allergen inhalation in a time-lagged manner. Eur Respir J 1995; 8:572s.

68. Higgins ITT, D'Arcy JB, Gibbons DI, Avol EL, Gross KB. Effect of exposures to ambient ozone on ventilary lung function in children . Am Rev Resp Dis1990; 141:1136-1146.

69. Sektor DM,Lippman M, Lioy PJ. Effects of ambient ozone on respiratory function in active normal children. Am Rev Respir Dis 1989;38:28-35.

70. Kinney PL, Thurston GD, Raizenne M. A meta-analysis of repeated FEV 1 data from six summer camp studies: mean effect of ozone and response heterogeneity. Am Rev Respir Dis 1993;147, A636 -642.

71. Castillegros M, Gold DR, Dockery D, Tolsteson T, Baum T, Speizer FE. Effects of ambient ozone on respiratory function of children in the Netherlands. Am Rev Respir Dis 1992; 145:276-82.

72. Hoek G, Fischer P, Brunekreef B, Lebret E, Hofschreuder P, Mennen MG. Acute effects of ambient ozone on pulmonary function of children in the Netherlands. Am Rev Respir Dis 1993; 147:111-7.

73. Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, Lebowitz MD. Relation of Peak expiratory flow rates and symptoms to ambient ozone. Arch Env Health 1995 ; 47/107-115.

74. Mortimer KM, Tager IB, Dockery DW, Neas LM, Redline S.The Effect of Ozone on Inner-City Children with Asthma Identification of Susceptible Subgroups. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1838-45.

75. Declercq C, Macquet V, Effet à court terme de l'ozone sur la santé respiratoire d'enfants d'Armentières, Nord de la France. Rev Epidém et Santé Publ 2000 ;48 :2S37-2S43.

76. Castillegros M, Gold DR, Damokosh AJ,Serrano P, Allen G, Mc Dounel WF et al. Acute effects of ozone on the pulmonary function of exercising schoolchildren from Mexico City. Am J Respir Crit Care Med 1995; 1 52:1501-7.

77. Fischer T, Kuehr J, Pullwitt A, Meinert R, Forster J, Studnicka M, Koren H, Ambient ozone causes upper airways inflammation in children, Am Rev Respir Dis 1993 ;148 :961-964

78. Higgins BG, Francis HC, Yates C, Warburton CJ, Fletcher AM, Pickering CAC, Woodcock AA. Environmental exposure to air pollution and allergens and peak flow changes. Eur Respir J 2000; 16:61-66.

79. Kinney PL, Oazkaynak H. Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles County. Environ Res 1991; 54:99-120.

80. Kinney PL, Oazkaynak H. Associations between ozone and daily mortality in Los Angeles and New York City. Am Rev Respir Dis1992;145,A95

81. Delfino JR, Murphy-Moulton AM, Burnett RT, Brook JR, Becklake MR. Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:568-76.

82. Sandström T. Respiratory effects of air pollutants : experimental studies in humans. Eur Respir J 1995;8:976-95.

83. Schmitzberger R, Rhomberg K, Kemmler G. Chronic exposure to ozone and respiratory health of children. *1992 ;339 : 881-882.*

84. Künzli N, Lurmann F, Segal M, Ngo L, Balmes J, Tager IB. Association between lifetime ambient ozone exposure and pulmonary function in college freshmen-results of a pilot study. Environ Research 1997; 72:8-23.

85. Galizia A, Kinney PL. Long-term residence in areas of high ozone : associations with respiratory health in a nationwide sample of nonsmocking young adults. Environ Health Perspect 1999; 107:675-9

86. McDonnell W, Abbey D, Nishino N, Lebowitz M. Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults :the Ashmog study. Environ Research Section 1999 ; 80 :110-121.

87. Principaux acquis et suites du programme ERPURS, Evaluation des Risques de la Pollution URbaine pour la Santé . *Rapport de l'Observatoire régional de santé d'Ile de France. Paris, décembre 1997*

88. ERPURS, Evaluation des Risques de la Pollution URbaine pour la Santé. 1987-2000. *Rapport de l'Observatoire régional de santé d'Ile de France. Paris, 2003*

89. Le Tertre A, Quenel P, Eilstein D, Medina S, Prouvost H, Pascal L, Boumghar A, Saviuc P, Zeghnoun A, Fillreul L, Declercq c, Cassadou S, Le Goaster C. Short-term effect of air pollution on mortality in nine French cities : a quantitative summary. Arch Environ Health. 2002;57(4):311-9.

90. Quénel P, Zmirou D, Médina S et al. Impact sur la santé de la pollution atmosphérique en milieu urbain : synthèse des résultats de l'étude APHEA(Air Pollution and Health : an European Approach). Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 2 :5-7.

91. Desqueyroux Hélène, Pujet JC, Prosper M, Squinazi F, Momas I. Short term effects of low level air pollution on respiratory health of adults suffering from moderate to severe asthma. Environ resarch section 2002, A89 :29-37.

92. Roemer W, Hoeck G, Brunekreef B, Schouten JP, Baldini G, Clench-Aas J, et al. Effect of short-term changes in urban air pollution on the respiratory health of children with chronic respiratory symptoms- The PEACE project: Introduction. Eur Resp Rewiew 1998; 8: 52, 4-11.

93. Roemer W, Hoeck G, Brunekreef B, Schouten JP, Baldini G, Clench-Aas J, et al. The PEACE project: general discussion. Eur Resp Rewiew 1998; 8:52,125-130.

94. Hoeck G, Brunekreef B. Effect of photochemical air pollution on acute respiratory symptoms in children. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:27-32.

95. Patris A, Chau N, Teculescu D, Marchand F, Aubry C, Pham Q.T, Henquel J.C, Manciaux M. La pollution atmosphérique dans la platte forme de Carling en 1984. Pol Atmo 1987; oct-dec : 373-381.

96. Tedulescu D, pham QT, Aubry C, Chau N, Viaggi MN, henquel JC, Manciaux M. Santé respiratoire des enfants et pollution atmopshérique II fonction ventilatoire. Rev Mal Respir, 1989 ; 6 :221-228.

97. Magnussen H,Holz O, Jörres RA. Is ozone really important? Eur Respir Rev 1998 ;53,141-4.

98. A-Duvillier P.Médicaments antiasthmatiques. Rev Prat 2001; 51: 523-31.

99. Ernst P. Faut-il avoir peur des bêta-2-agonistes de courte et de longue durée d'action chez l'enfant ? Rev Fr allergol Immunol Clin 2001 ; 41 : 615-9.

100. Delacourt D. faut-il avoir peur des corticoïdes inhalés chez l'enfant ? Rev Fr allergol Immunol Clin 2001 ; 41 : 609-14.

101. Bousquet J, Demoly P, Godard P. Recommandations pour la prise en charge de l'asthme. Rev Prat 2001; 51: 533-7.

102. Global Initiative for asthma;Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 1995; 02-3659:1-176.

103. Service des recommandations et références professionnelles de l'ANAES. Education thérapeutique de l'enfant asthmatique, Juin 2002 Rev Prat 2002 Dec ;16,594 :1759-62.

104. Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, De Blic J, Scheinmann P. Etude AIRE : analyse des données recueillies chez 753 enfants asthmatiques en Europe. Rev Mal Respir 2002 ; 19 : 585-592.

105. Le Louarn A,Haan MC, Donato L. l'asthme chez les enfants scolarisés en grande section d'école maternelle en Alsace en 1998 : prévalence et prise en charge médicale. Arch Pédriatr 9 2002 ; 1017-1024.

106 . RAMSES I. Investigation sur les relations entre la pollution atmosphérique et la survenue de symptômes cliniques recueillis par le Réseau Alsace des Médecins pour la Surveillance des relations entre l'Environnement et la Santé en 1996 et 1997. GRES Alsace, juin 1999 :67p.

107. Dab W, Festy B, Sommer M. Effets de l'ozone troposphérique chez l'enfant. Pollution atmosphérique1995 ; 144, Numéro spécial Extrapol N°1 : 1-16.

108. Warner JO, Naspitz CK. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. Pediatric pulmonology 1998; 25:1-17.

109. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B, et al. Effect of short-term changes in urban air pollution on the respiratory health of children with chronic respiratory symptoms : the PEACE project. European Respiratory Review 1998; 8(52): 4-11.

110 Mortimer KM, Neas LM, Dockery DW, Redline S, Tager IB. The effect of air pollution on inner-city children with asthma. Eur Respir J 2002; 19:699-705.

111. Cotes JE. Lung Function assessment and application in medicine; 1993; Fifth edition. London: Blackwell Scientific Publications.

112. Godfrey S, Kamburoff PL, Nairn JR. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. Br J Dis Chest 1970; Jan 64(1):15-24.

113. Moreau D, Ledoux S, Choquet M, Annesi-Maesano I. Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, 4: 639-648.

114. Donato L, Kuhn P, Cerveau C, Charles X, Chognot D. Médicaments anti-allergiques et pathologies respiratoires de l'enfant. Arch Pédiart 1999 ;6 (1) :98-104.

115. Desqueyroux H, Momas I. Pollution atmosphérique et santé : une synthèse des études longitudinales de panel publiées de 1987 à 1998. Rev Epidém et Santé Publ 1999 ; 47 : 361-375.

116 Clarck NM, Gong M, Schorkma MA, Evans D, Roloff D et coll. Impact of education for physicians on patient outcomes. *Pediatrics* 1998, 101 : 831-836.

117. Hoeck G, Fischer P, Brunekreef B, Kosterink P, van den Berg R, Hofschreuder P. Effect of ambient ozone on peak expiratory flow of exercising children in the Netherlands. Arch Environ Health 1993 ;48 :27-32.

118. Hoeck G, Wypij D, Brunekreef B. Self-reporting versus parental reporting of acute respiratory symptoms of children and their relation to pulmonary function and air pollution. Int J epidemiol 1999; 28(2):293-9.

119. Schwartz J, Wypij D, Dockery D et al. Daily diaries of respiratory symptoms and air pollution : methodological issues and results. Environ Health Perspect 1991; 90: 181-7.

ANNEXE

1. PLANS DE LA LOI SUR L'AIR

PRQA : PLAN REGIONAL POUR LA QUALITE DE L'AIR
Conditions : obligatoire et pas de délai fixé
Objectifs : fixer les orientations permettant d'atteindre des objectifs de qualité de l'air, de prévenir ou de réduire la pollution atmosphérique ou d'en atténuer ses effets
Moyens : inventaire des émissions et évaluation de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé
Le PRQA devra être élaboré par le préfet de région.

PPA : PLAN DE PROTECTION DE L'ATMOSPHERE
Conditions : obligatoire pour les agglomérations de plus de 250 000 habitants et à réaliser dans les 18 mois
Objectifs : ramener dans les agglomérations de plus de 250 000 habitants la concentration en polluants dans l'atmosphère à un niveau inférieur aux valeurs limites et définir les modalités des procédures d'alerte .Ils sont élaborés par les préfets

PDU : PLANS DE DEPLACEMENT URBAINS
Conditions : obligatoire pour les agglomérations de plus de 100 000 habitants et à réaliser dans un délai de 2 ans
Objectifs : définition des principes de l'organisation des transports de personnes et de marchandises, de la circulation et du stationnement, en prenant compte la protection de l'environnement et de la santé .Ils sont élaborés à l'initiative de l'autorité compétente pour l'organisation des transports urbains sur l'agglomération concernée.

2. TYPOLOGIE DES STATIONS.

Actuellement la classification recommandée des stations regroupe les stations trafic, industrielle, urbaine, périurbaine, rurale régionale ou nationale, et d'observations spécifiques. Ces sept classes de stations sont divisées en deux groupes : les stations dites de fond (urbaine, périurbaine, rurale régionale et nationale) et les stations de proximité (trafic, industrielle) répondant à des critères définis dans le tableau ci -après.
(*résultats des mesures de la qualité de l'air de 2000, AERFOM.)*

Classes des stations	Objectifs	Polluants
Trafic	Fournir des informations sur les concentrations mesurées dans des zones représentatives du niveau maximum d'exposition auquel la population située en proximité d'une infrastructure routière est susceptible d'être exposée.	Polluants recommandés : polluants réglementés d'origine automobile comme le CO, NO_x,PM_{10}, FN, composés organiques toxiques. Polluants optionnels sous conditions de niveaux pertinents :SO_2 Pb
Industrielle	Fournir des informations sur les concentrations représentatives du niveau de pollution induit par des phénomènes de panache ou d'accumulation issu d'une source industrielle.	Polluants recommandés polluants réglementés d'origine industrielle comme le SO_2, COV,HAP, métaux lourds, Nox sous conditions de niveaux pertinents Non recommandés :O_3 et CO
Urbaine	Suivi du niveau d'exposition moyen de la population aux phénomènes de pollution atmosphérique dits « de fond » dans les centres urbains .	Polluants recommandés :les polluants réglementés Nox , PM_{10}, FN, O_3, SO_2 et composés organiques volatils . Toutefois la mesure systématique de tous les polluants en continu en station fixe est sous conditions de niveaux pertinents.
Périurbaine	Suivi du niveau d'exposition moyen de la population aux phénomènes de pollution atmosphérique dits « de fond » à la périphérie du centre urbain.	Polluants recommandés : NOx, O_3, précurseurs photochimiques Polluants optionnels sous condition de niveaux pertinents : SO_2, PM_{10} , autres polluants.
Rurale régionale	Surveillance de l'exposition des écosystèmes et de la pollution atmosphérique de « fond » notamment photochimique à l'échelle régionale . Elles participent à la surveillance de la qualité de l'air à longue distance notamment transfrontalière.	Polluants recommandés : NOx, O_3, précurseurs photochimiques ou analyse de retombées sèches ou humides , suivi de phénomènes de pollution locale (ammoniac par exemple)
Rurale nationale	Surveillance des zones rurales de la pollution atmosphérique dites de fond issue des transports de masses d'air à longue distance notamment transfrontalière.	Polluants recommandés : NO_2, O_3, précurseurs photochimiques ou analyse de retombées sèches ou humides.
Observations spécifiques	Stations utilisées pour des besoins spécifiques tels que l'aide à la modélisation ou la prévision .	Selon l'objet de la station.

3. RECOMMANDATIONS NATIONALES

Les critères nationaux de qualité de l'air résultent du décret, n°2002-213, du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites. Pour l'ozone de nouveaux seuils ont été défini par le décret du 12 novembre 2003 afin de mettre en œuvre progressivement les mesures d'urgences en cas de dépassement des seuils d'alerte. Les principales valeurs existantes sont fournies dans le tableau ci-après.

	Valeurs limites	**Objectifs de qualité**	**Seuil de recommandation et d'information**	**Seuil d'alerte**
NO_2	En moyenne annuelle : **2001** : 58 µg/m³, décroissant linéairement au cours du temps. **2010** : 40 µg/m³. En moyenne horaire : **2001** : 290 µg/m³ (décroissant linéairement au cours du temps) à ne pas dépasser plus de 0,2 % du temps. **Jusqu'en 2010** : 200 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 2 % du temps. **2010** : 200 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 0,2 % du temps.	En moyenne annuelle: 40 µg/m³.	En moyenne horaire : 200 µg/m³.	En moyenne horaire : 400 µg/m³. 200 µg/m³ en moyenne horaire si dépassement de ce seuil la veille, et risque de dépassement de ce seuil le lendemain.
SO_2	En moyenne annuelle (pour les écosystèmes) : 20 µg/m³. En moyenne journalière : 125 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 0,8 % du temps. En moyenne horaire : **2001** : 470 µg/m³ (décroissant linéairement au cours du temps) à ne pas dépasser plus de 0,3 % du temps. **2005** : 350 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 0,3 % du temps. En moyenne hivernale (pour les écosystèmes) : 20 µg/m³.	En moyenne annuelle: 50 µg/m³.	En moyenne horaire : 300 µg/m³	En moyenne horaire :500 µg/m³ sur 3 heures consécutives.
PM_{10}	En moyenne annuelle : **2001** : 46 µg/m³, décroissant linéairement au cours du temps **2005** : 40 µg/m³. En moyenne journalière : **2001** : 70 µg/m³ (décroissant linéairement au cours du temps) à ne pas dépasser plus de 9,6 % du temps. **2005** : 50 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 9,6 % du temps.	En moyenne annuelle: 30 µg/m³.		
O_3		**Seuil de protection de la santé :** En moyenne sur 8 heures : 110 µg/m³. **Seuil de protection de la végétation :** En moyenne sur 24 heures : 65 µg/m³. En moyenne horaire : 200 µg/m³ .	En moyenne horaire : 180µg/m³	En moyenne horaire 1er et 2ème seuil : 240µg/m³ et 300µg/m³ dépassé pendant 3 h consécutives 3ème seuil : 360 µg/m³.

4. AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE DE FRANCE RELATIF AUX CONDUITES A TENIR EN CAS D'EPISODES DE POLLUTION ATMOSPHERIQUE. SEANCE DU 18 AVRIL 2000

Groupes	Activités	Dépassement du seuil d'information	Dépassement du seuil d'alerte
Enfants âgés de moins de 6 ans (Crèches, écoles maternelles)	Déplacements habituels (domicile lieu de garde ou école)	Pas de modification des déplacements habituels.	Pas de modification des déplacements indispensables mais éviter les promenades.
	Récréation ou temps équivalent	Laisser les enfants s'aérer et ne pas modifier les activités prévues sauf pour les sujets connus comme étant sensibles ou qui présenteraient une gène à cette occasion il faut alors éviter les exercices physiques intenses, privilégier les activités calmes.	Eviter les activités à l'extérieur.
Enfants âgés de 6 à 15 ans (écoles primaires, collèges, centres aérés,...)	Déplacements habituels (domicile lieu de garde ou école)	Pas de modification des déplacements habituels.	Pas de modification des déplacements habituels.
	Récréation ou temps équivalent sans activité sportive organisée	Laisser les enfants s'aérer normalement.	Eviter les activités à l'extérieur.
	Activités sportives	Ne pas modifier les activités sportives sauf pour les sujets connus comme étant sensibles ou qui présenteraient une gène à cette occasion il faut alors privilégier les exercices physiques moins intenses, voire suspendre leur activité.	Eviter les sports extérieurs et privilégier, à l'intérieur des locaux, les exercices physiques d'intensité moyenne ou faible. NB : un exercice physique d'intensité moyenne n'oblige pas à respirer par la bouche.
	Compétitions sportives	Ne pas modifier les compétitions, sauf pour les sujets connus comme étant sensibles ou qui présenteraient une gêne à cette occasion ; il leur est recommandé de s'abstenir de concourir.	Reporter toute compétition, qu'elle soit prévue à l'extérieur ou à l'intérieur des locaux.
Adolescents et adultes	Déplacements	Pas de modification des déplacements prévus.	Pas de modification des déplacements prévus.
	Activités sportives	Ne pas modifier les activités sportives sauf pour les sujets connus comme étant sensibles ou qui présenteraient une gène à cette occasion il faut alors privilégier les exercices physiques moins intenses, voire suspendre leur activité.	Eviter les activités sportives violentes et les exercices d'endurance à l'extérieur des locaux et privilégier les activités sportives dans les gymnases. pour les sujets connus comme étant sensibles ou qui présenteraient une gène à cette occasion adapter ou suspendre l'activité physique en fonction de la gène ressentie.
	Compétitions sportives	Ne pas modifier les compétitions, sauf pour les sujets connus comme étant sensibles ou qui présenteraient une gêne à cette occasion ; il leur est recommandé de s'abstenir de concourir.	Déplacer dans la mesure du possible, les compétitions prévues à l'extérieur des locaux. NB : il incombe aux sportifs de haut niveau de juger de l'opportunité de leur participation à la compétition en fonction de leur expérience et de l'avis de leur médecin.

5. CONSENSUS SUR LE TRAITEMENT DE FOND DE L'ENFANT

Consensus

sur le traitement de fond

de l'asthme de l'enfant

Pediatric Pulmonology 1998 ; 25 : 1-17
Méd. Thérap. Péd. 1999 ; 3 : 195-202

Pour chacun des stades de sévérité* croissante, l'accent est mis sur la qualité de l'état intercritique

L'évaluation du degré de sévérité* de l'asthme permettra d'ajuster les moyens thérapeutiques à chaque enfant et, chez un même enfant, d'une période à l'autre.

BIE : bronchospasme induit à l'exercice

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

Δ DEP : Variation circadienne du DEP

$ß_2$: $Béta_2$ inhalé de courte durée d'action

$ß_2$ L.A : $Béta_2$ inhalé de longue durée d'action

PERSISTANT ou stade 3

- **Crises > 1 par semaine et/ou corticothérapie orale**
- **symptômes intercritiques (diurnes, nocturnes) et $ß_2$ > 3 par semaine**
- **BIE net pour efforts mineurs, peu prévenu par $ß_2$**
- **Sd. obstructif à l'EFR, DEP < 60%, Δ DEP > 30%**

Corticoïdes inhalés (800 –1000 µg/j)
↑↓ ± $ß_2$ LA ou Antileucotriènes
Corticoïdes inhalés (500 µg/j)

Contrôle de l'environnement

EPISODIQUE FREQUENT ou Stade 2

- **Crises > 1 toutes les 4 à 6 semaines**
- **symptômes intercritiques : 2 à 3 par semaine**
- **BIE net pour efforts modérés, prévenu par $ß_2$**
- **DEP entre 60%et 80%, Δ DEP entre 20 et 30%, EFR subnormales.**

Corticoïdes inhalés (<500 µg/j)
↑ Si échec
Cromones

Contrôle de l'environnement

EPISODIQUE PEU FREQUENT ou Stade 1

- **Crises < 1 toutes les 4 à 6 semaines**
- **Pas de symptômes intercritiques**
- **BIE minime pour efforts intenses et prolongés**
- **EFR normales entre les crises**

$ß_2$ à la demande

6. LISTE DES COMMUNES PAR ZONE D'ETUDE

SECTEUR 1 : agglomération de Thionville

Thionville	Manom
Cattenom	Terville
Distroff	Yutz
Hettange Grande	

SECTEUR 2 : zone urbaine de la basse région de l'Orne à la vallée industrielle

Algrange	Illange
Amneville	Knutange
Bertrange	Maizière
Florange Ebange	Marange Silvange
Ennery	Mondelange
Fameck	Moyeuvre Grande
Fontoy	Nilvange
Gandrange	Richemont
Guenange	Rombas
Hagondange	Seremange
Hauconcourt	Talange
Hayange	Tremery
	Uckange

SECTEUR 3 : agglomération de Metz

Augny	Moulin les Metz
Ban St Martin	Plappeville
Chatel St Germain	Rozerieulles
Jussy	Sainte Ruffine
Lessy	Saint Julien les Metz
Longeville les metz	Scy Chazelles
Marly	Vantoux
Metz	Vaux
Montigny les Metz	Woippy

7. CALENDRIER DE L'ETUDE AIRPOLE.

PERIODE DE SELECTION	SOIREE AERFOM	INCLUSION	SOIREE AERFOM	PREMIERE PERIODE		SOIREE SERES	DEUXIEME PERIODE		SOIREE ASTHME ET POLLEN	TROISIEME PERIODE		SOIREE APPA	QUATRIEME PERIODE	
				Du 15/01/2001 au 15/02/2001			Du 15/05/2001 au 15/06/2001			Du 15/08/2001 au 15/09/2001			Du 15/11/2001 au 15/12/2001	
		Entretien de début d'étude		**Consultation Initiale CI**	**Consultation Finale CF**		**Consultation Initiale CI**	**Consultation Finale CF**		**Consultation Initiale CI**	**Consultation Finale CF**		**Consultation Initiale CI**	**Consultation Finale CF**
		Information des parents et de l'enfant		Remise du dossier de l'enfant et de 4 fiches d'observation	Anamnèse sur d 'éventuelles pathologies intercurrentes		Examen clinique et remplissage de la fiche de CI	Anamnèse sur d 'éventuelles pathologies intercurrentes		Examen clinique et remplissage de la fiche de CI	Anamnèse sur d 'éventuelles pathologies intercurrentes		Examen clinique et remplissage de la fiche de CI	Anamnèse sur d 'éventuelles pathologies intercurrentes
		Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion		Remise du Peak Flow et des conseils d'utilisation	Examen médical de l'enfant et remplissage de la fiche de CF		Remise des 4 fiches d'observation de la deuxième période	Examen médical de l'enfant et remplissage de la fiche de CF		Remise des 4 fiches d'observation de la troisième période	Examen médical de l'enfant et remplissage de la fiche de CF		Remise des 4 fiches d'observation de la quatrième période	Examen médical de l'enfant et remplissage de la fiche de CF
		Demande de numéro d'inclusion		Explications complémentaires	Prise de RDV pour les consultations de la deuxième période			Prise de RDV pour les consultations de la deuxième période			Prise de RDV pour les consultations de la deuxième période			Prise de RDV pour les consultations de la deuxième période
		Prise de RDV pour les visites de la première période		Examen clinique et remplissage de la fiche de CI	Récupérer et envoyer les 4 fiches d'observation avec les fiches de CI et CF au SERES			Récupérer et envoyer les 4 fiches d'observation avec les fiches de CI et CF au SERES			Récupérer et envoyer les 4 fiches d'observation avec les fiches de CI et CF au SERES			Récupérer et envoyer les 4 fiches d'observation avec les fiches de CI et CF au SERES
		Signature de la fiche de consentement			Envoyer les feuilles de soins à la CPAM avec la mention AIRPOLE			Envoyer les feuilles de soins à la CPAM avec la mention AIRPOLE			Envoyer les feuilles de soins à la CPAM avec la mention AIRPOLE			Envoyer les feuilles de soins à la CPAM avec la mention AIRPOLE
					Envoyer les notes de frais au médecin coordinateur			Envoyer les notes de frais au médecin coordinateur			Envoyer les notes de frais au médecin coordinateur			Envoyer les notes de frais au médecin coordinateur

SOUTIEN AU RECUEIL

8. VARIABLES DE L'ETUDE

Données individuelles recueillies

Information	Mode de recueil	Responsabilité du recueil	Motif
Date de naissance	Visite initiale	Médecin	Validation inclusion
Sexe	Visite initiale	Médecin	Description population
Poids	Visite initiale	Médecin	Description population
Taille	Visite initiale	Médecin	Description population
Commune de résidence	Visite initiale	Médecin	Validation exposition
Commune de scolarisation	Visite initiale	Médecin	Validation exposition
Mode de chauffage	Visite initiale	Médecin	Facteur de confusion
Antécédents asthmatiques	Visite initiale	Médecin	Description population

Paramètres sanitaires recueillis

Indicateur	Mode de recueil	Responsabilité du recueil	Type de variable
Peak-flow (x3) matin et soir	Mesure	Enfant et famille	quantitative
Symptômes respiratoires : toux, encombrement, sifflement respiratoire audible par l'entourage, gène respiratoire avec sensation d'oppression, nez bouché	Fiche hebdomadaire d'observation	Enfant et famille	qualitative
La prise de médicaments contre l'asthme	Fiche hebdomadaire d'observation	Enfant et famille	qualitative
Existence d'une consultation et/ou d'une hospitalisation pour motif respiratoire	Visite finale	Enfant et famille Médecin	qualitative

Paramètres d'exposition

Indicateurs	Mode de recueil	Responsabilité du recueil	Type de variable
Concentrations en polluants dans l'air extérieur	Mesure	AERFOM	quantitative
Temps passé en plein air	Fiche hebdomadaire d'observation	Enfant et famille	quantitative

Recueil des facteurs de confusion

Facteurs de confusion	Mode de recueil	Responsabilité du recueil	Type de variable
Exposition à la fumée de tabac	Fiche hebdomadaire d'observation	Enfant et famille	qualitative
Saison	Fiche hebdomadaire d'observation	Médecin	qualitative
Température ambiante extérieure	Mesure	AERFOM	quantitative
Autres pathologies respiratoires	Fiche hebdomadaire d'observation	Enfant et famille Médecin	qualitative

9. FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

1. Nous acceptons que notre enfant prenne part à l'étude intitulée « AIRPOLE » qui consiste à rechercher un lien entre la pollution atmosphérique ambiante et l'apparition de symptômes respiratoires chez les enfants asthmatiques.

2. Nous avons reçu de la part du médecin investigateur une explication sur la nature, les buts et la durée de l'étude, et sur ce que nous aurons à faire, notre enfant et nous.

3. Nous acceptons de coopérer totalement avec le médecin investigateur responsable et de lui signaler si notre enfant souffre d'un quelconque symptôme inattendu ou inhabituel.

4. Nous sommes libres de quitter l'étude à tout moment, sans avoir à nous justifier et sans mettre en jeu la qualité des soins médicaux que notre enfant recevra ensuite.

5. Nous acceptons que les résultats de l'étude soient communiqués aux autorités concernées. Cependant le nom de notre enfant ne sera jamais divulgué. Nous acceptons que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, de publications médicales et scientifiques. Nous avons bien noté que le droit d'accès prévu par la Loi « Informatique et Libertés » (article 40) s'exerce à tout moment auprès de l'AMMPPU. Nous pourrons exercer notre droit de rectification auprès du médecin investigateur.

6. Nous sommes informés que cette étude sera conduite conformément à la législation française en vigueur.

7. Nous confirmons que nous avons reçu une copie de ce formulaire de consentement.

Nom de la famille: Prénom de l'enfant: .. Date de naissance:

Date : Signature du représentant légal :

Nom du médecin investigateur:

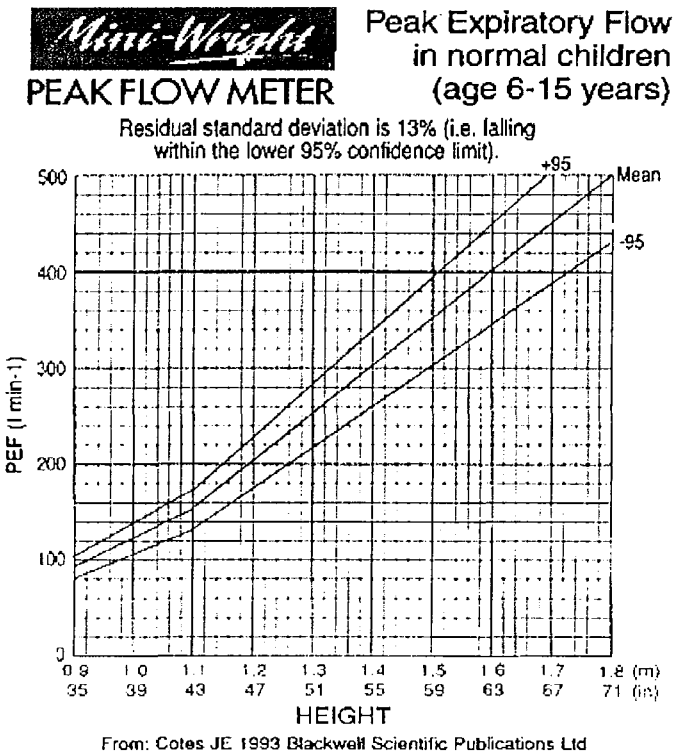
Date : Signature :

(Faire signer les deux exemplaires, en donner un à la famille, garder l'autre dans le classeur)

10. LISTE DES STATIONS DE REFERENCE SELON LES COMMUNES DE RESIDENCE ET DE SCOLARITE.

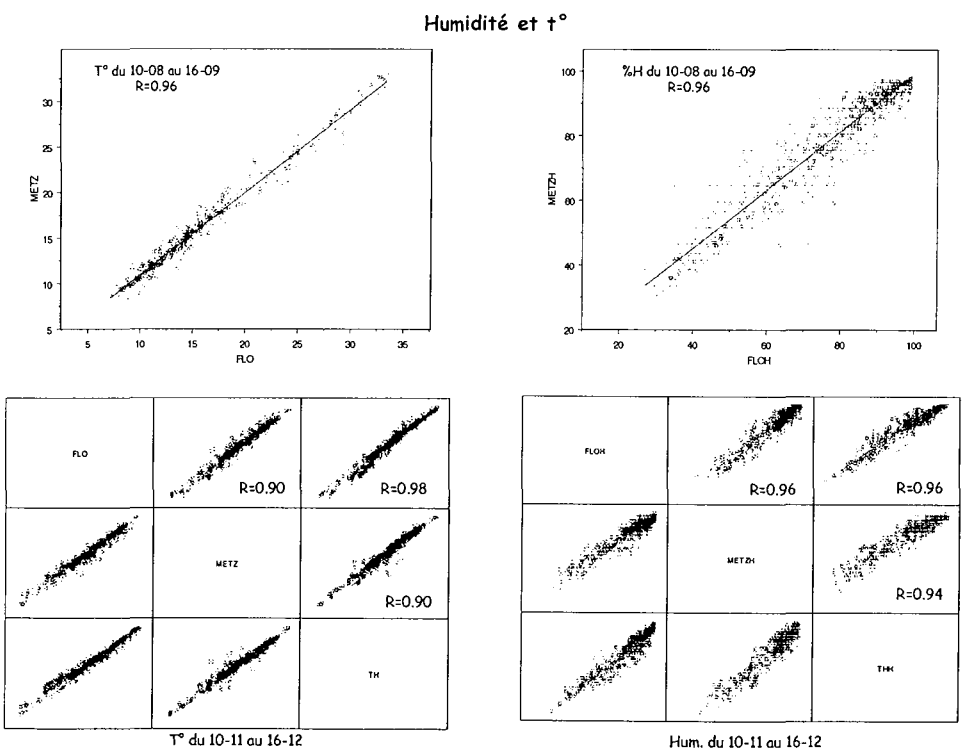
Commune de résidence	Station de résidence	Commune de scolarisation	Station de scolarisation
AMANVILLERS	SCY CHAZELLE ET METZ	AMANVILLERS	SCY CHAZELLE ET METZ
AMNEVILLE	GANDRANGE	AMNEVILLE	GANDRANGE
ARGANCY	METZ	ARGANCY	METZ
ARS SUR MOSELLE	SCY CHAZELLE ET METZ	BAN ST MARTIN	METZ
BAN ST MARTIN	METZ	BERTRANGE	FLORANGE THIONVILLE
BERTRANGE	FLORANGE ET THIONVILLE	FAMECK	HAYANGE FLORANGE
FAMECK	HAYANGE FLORANGE	FLORANGE	FLORANGE
FLORANGE	FLORANGE	HAGONDANGE	GANDRANGE
HAGONDANGE	GANDRANGE	HAYANGE	HAYANGE
HAYANGE	HAYANGE	HAYANGE KONACKER	HAYANGE
HAYANGE MARPISCH	HAYANGE	JUSSY	SCY CHAZELLE ET METZ
KNUTANGE	HAYANGE	KNUTANGE	HAYANGE
MANOM	THIONVILLE GARCHE	MANOM	THIONVILLE GARCHE
MARANGE SILVANGE	MOYEUVRE	MARANGE SILVANGE	MOYEUVRE
METZ	METZ	METZ	METZ
METZ BORNY	METZ BORNY	METZ BORNY	METZ BORNY
METZ DVT LES PONT	METZ	METZ DVT LES PONT	METZ
METZ QUEULEU	METZ	METZ QUEULEU	METZ
MONDELANGE	GANDRANGE	MONDELANGE	GANDRANGE
MONTIGNY LES METZ	METZ SABLON	MONTIGNY LES METZ	METZ SABLON
MOULINS LES METZ	SCY CHAZELLES	MOULINS LES METZ	SCY CHAZELLE ET METZ
NILVANGE	HAYANGE	PLESNOIS	METZ
PLESNOIS	METZ	ROZERIEULLES	SCY CHAZELLE ET METZ
SAINT JULIEN LES METZ	ST JULIEN	STE RUFFINE	SCY CHAZELLE ET METZ
STE RUFFINE	SCY CHAZELLE	TALANGE	MOYEUVRE
TALANGE	MOYEUVRE	TERVILLE	THIONVILLE
TERVILLE	THIONVILLE	THIONVILLE	THIONVILLE
THIONVILLE	THIONVILLE	UCKANGE	FLORANGE
UCKANGE	FLORANGE	WOIPPY	METZ
VOLKRANGE	THIONVILLE	YUTZ	THIONVILLE
WOIPPY	METZ		
YUTZ	THIONVILLE		

11. EVOLUTION DES DEP EN FONCTION DU POIDS DES ENFANTS AGES DE 6 A 16 ANS



U-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

12. CORRELATION HUMIDITE ET TEMPERATURE



VU

NANCY, le **13 avril 2004**
Le Président de Thèse

Professeur **D. ZMIROU-NAVIER**

NANCY, **16 avril 2004**
Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **20 avril 2004**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE LA THESE

Si le rôle de la pollution atmosphérique n'est pas démontré dans l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques, de nombreux arguments convergent en faveur d'un rôle des polluants de l'air dans l'exacerbation des maladies asthmatiques préexistantes.

L'étude de panel AIRPOLE (Asthme Infantile et Retentissement de la POllution de L'Environnement) a été initiée par un groupe de médecins généralistes mosellans et s'est proposée d'évaluer les effets respiratoires aigues de l'exposition à la pollution atmosphérique ambiante chez 73 enfants asthmatiques âgés de 6 à 13 ans. Leur état de santé a été évalué par les mesures de débit expiratoire de pointe le matin et le soir et la survenue de symptômes respiratoires pendant quatre périodes d'un mois durant les quatre saisons de l'année 2001. Les résultats qui tiennent compte de facteurs de confusion ne mettent en évidence aucune association significative entre les variations de l'état de santé de ces enfants et les variations des concentrations en ozone.

Les principales limites reposent sur des variations de concentrations en ozone modérées, la non prise en compte de l'influence des pollens faute de données disponibles. La faible puissance statistique de l'étude rend l'interprétation des résultats difficile.

Ce travail qui montre la complexité des problèmes de santé environnementale a permis aux médecins libéraux de réaliser une démarche de santé publique et de créer des liens avec des partenaires multidisciplinaires.

TITRE EN ANGLAIS

ATMOPSHERIC POLLUTION BY OZONE AND INFANTILE ASTHMA
RESULTS OF THE AIRPOLE STUDY (ASTHME ET RETENTISSEMENT DE LE POLLUTION DE L'ENVIRONNEMENT)

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2004

MOTS CLEFS : POLLUTION ATMOSPHERIQUE -OZONE -ASTHME - ENFANT -DEBIT EXPIRATOIRE DE POINTE-

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
9 AVENUE DE LA FORET DE HAYE
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX