

Pathologies de la grossesse, environnement professionnel et général

Dr Fleur Delva

4^{ème} journée de l'Institut Santé-Travail Paris-Est (IST-PE)

29 novembre 2018



Identification des FDR reprotoxiques

- Définition de la **reprotoxicité**
 - La fonction sexuelle, fertilité ♂ et ♀ adultes
 - Le développement des descendants (prénatal → maturité)
- Informations diffuses :
 - **Classifications existantes :**
 - ✓ Règlementaires
 - ✓ Non règlementaires
 - **Autres sources**
- Informations partielles
 - Absence d'évaluation

LISTE prioritaire FDR reprotoxiques avérés ou présumés		LISTES COMPLÉMENTAIRES FDR reprotoxiques « suspectés »	
		Liste n°1 : identifiés dans plusieurs classements	Liste n°2 : identifiés dans un seul classement
Listes réglementaires	CLP (R)	R1A et R1B <i>20 substances R1A</i> <i>145 substances R1B</i>	R2 <i>28 substances</i> R2 <i>99 substances</i>
	CLP (M)	<i>2 substances</i>	M1B <i>8 substances</i> M1B <i>414 substances</i>
	OEHHA	<i>38 substances</i>	Impact sur la fertilité ou le développement foetal <i>64 substances</i> Impact sur la fertilité ou le développement foetal <i>46 substances</i>
Listes non réglementaires	DEMETER	Preuves suffisantes d'un danger (animal), limitées d'un effet (Homme) <i>37 substances</i>	Preuves limitées d'un danger chez l'animal <i>3 substances</i> Preuves limitées d'un danger chez l'animal <i>19 substances</i>
	PE (CE)	<i>14 substances</i>	Effet PE avéré, Homme possiblement exposé <i>60 substances</i> Effet PE avéré, Homme possiblement exposé <i>103 substances</i>
	NTP-CERHR	Effets sur les animaux de laboratoires avérés <i>12 substances</i>	<i>0 substance</i>
Au total		<i>81 substances</i>	<i>668 substances³</i>

Exemples de facteurs de risque (FDR) sur la reproduction

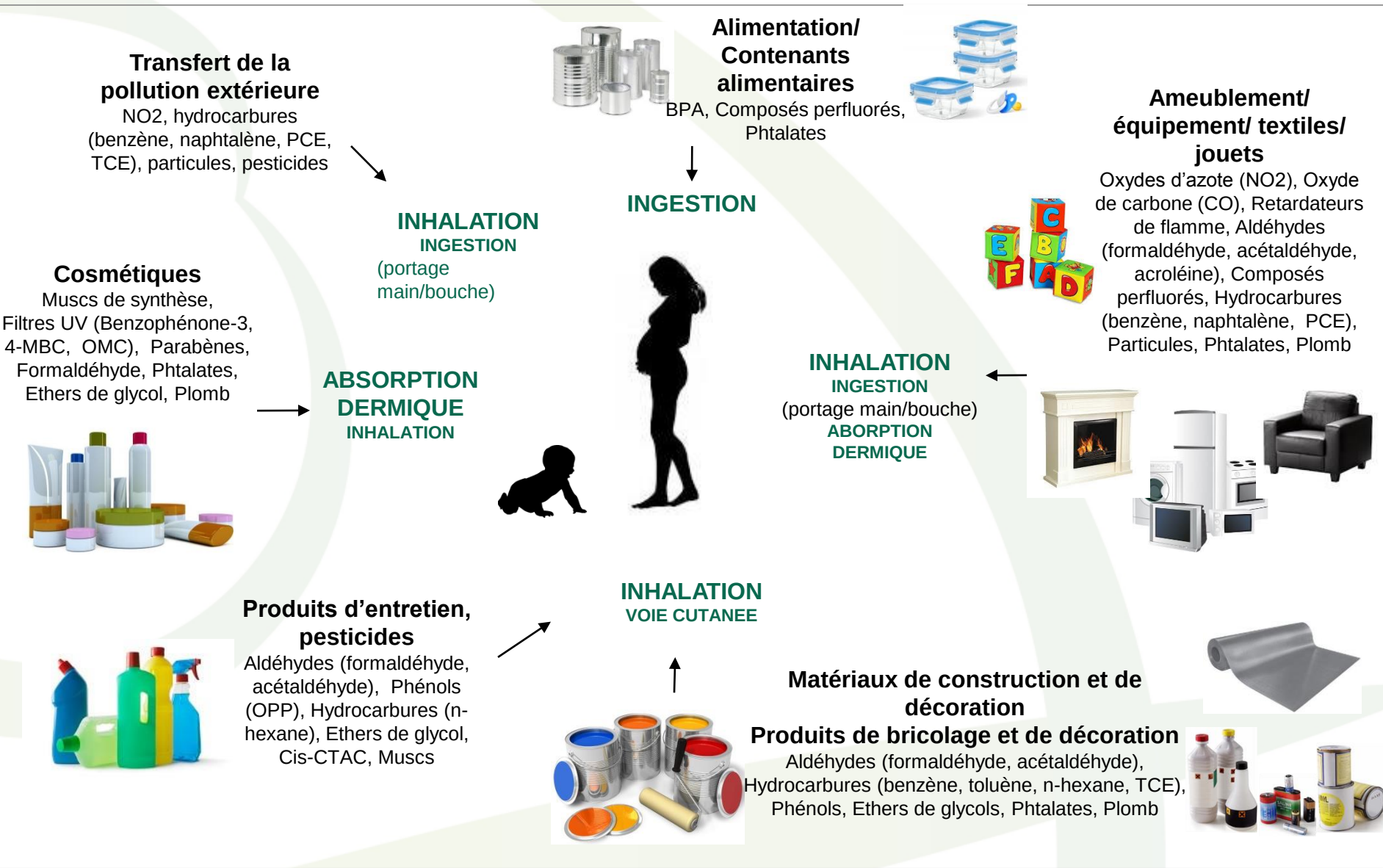
FDR chimiques

- Métaux et métalloïdes
- Composé perfluorés
- Pesticides
- Solvants organiques
- Agents de synthèse ou agents libérés lors des procédés industriels
- Médicaments
- Autres substances

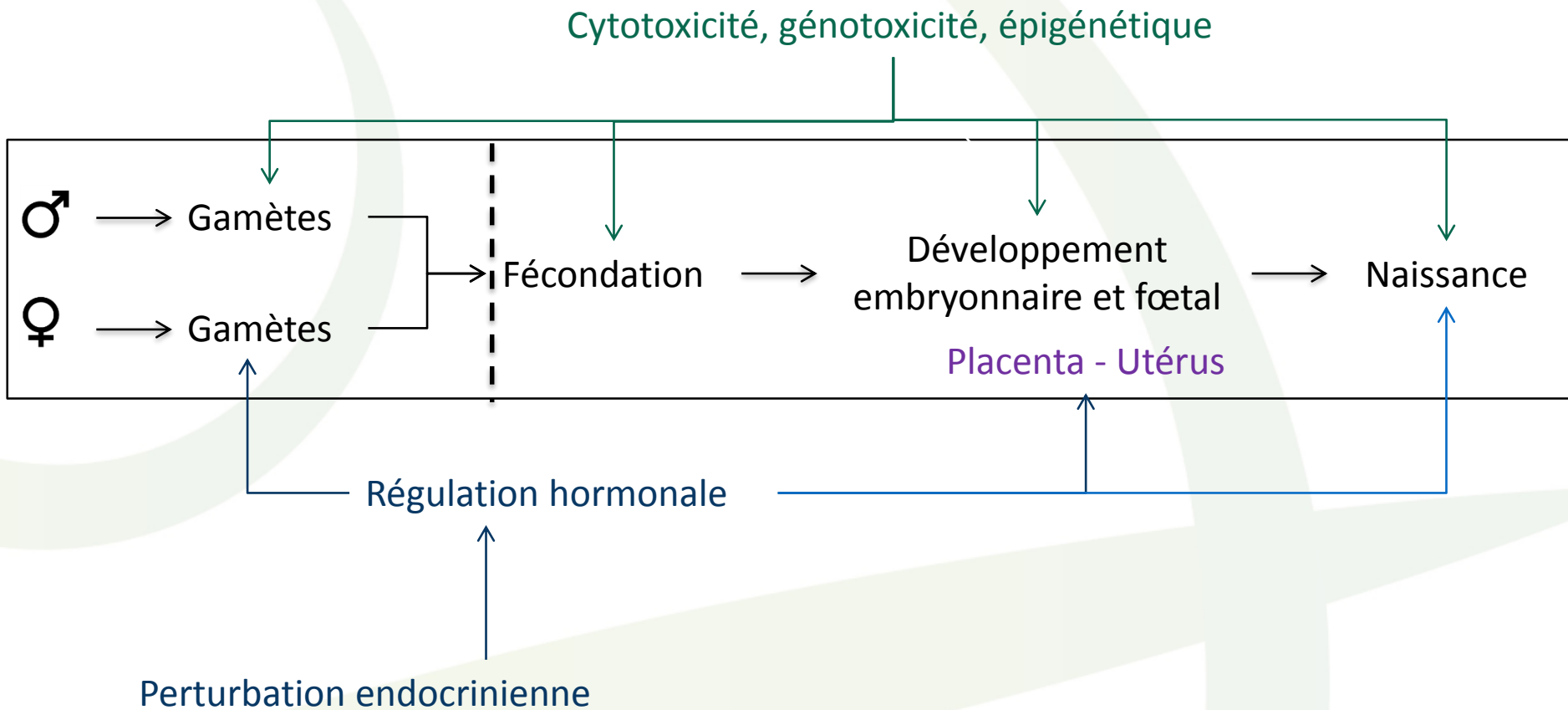
FDR physiques

- Chaleur
- RI
- Hypoxie (♂)
- Port de charge –
Contraintes posturales –
Position debout
prolongée – Travail de
nuit (♀)
- Posture assise prolongée
(♂)

Schéma conceptuel d'exposition du fœtus et du jeune enfant à la pollution intérieure

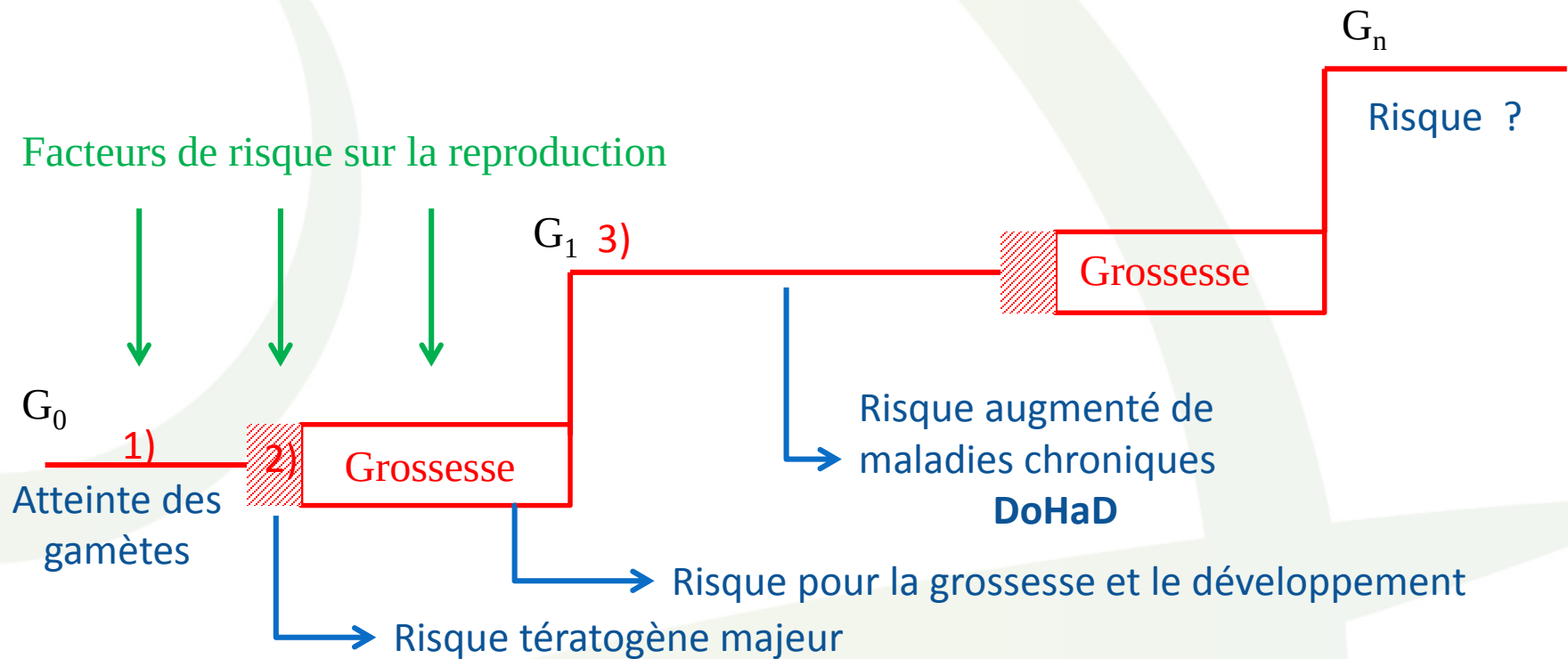


Les mécanismes d'action



Les périodes critiques

- Variables selon les événements de santé étudiés



- 1) Pré-conceptionnelle
- 2) Péri-conceptionnelle
- 3) Allaitement

Les circonstances d'exposition

Ex : Substance



Milieu professionnel

Niveau d'exposition élevé

Fréquence d'exposition discontinue

Protection collective et individuelle

Effet cocktail



Milieu extra-professionnel

Niveau d'exposition faible

Fréquence d'exposition continue

Absence de protection

Effet cocktail

Facteurs de risque environnementaux et prématurité

- Mécanismes d'action potentiels des facteurs de risque chimiques (Ferguson et al. 2017)

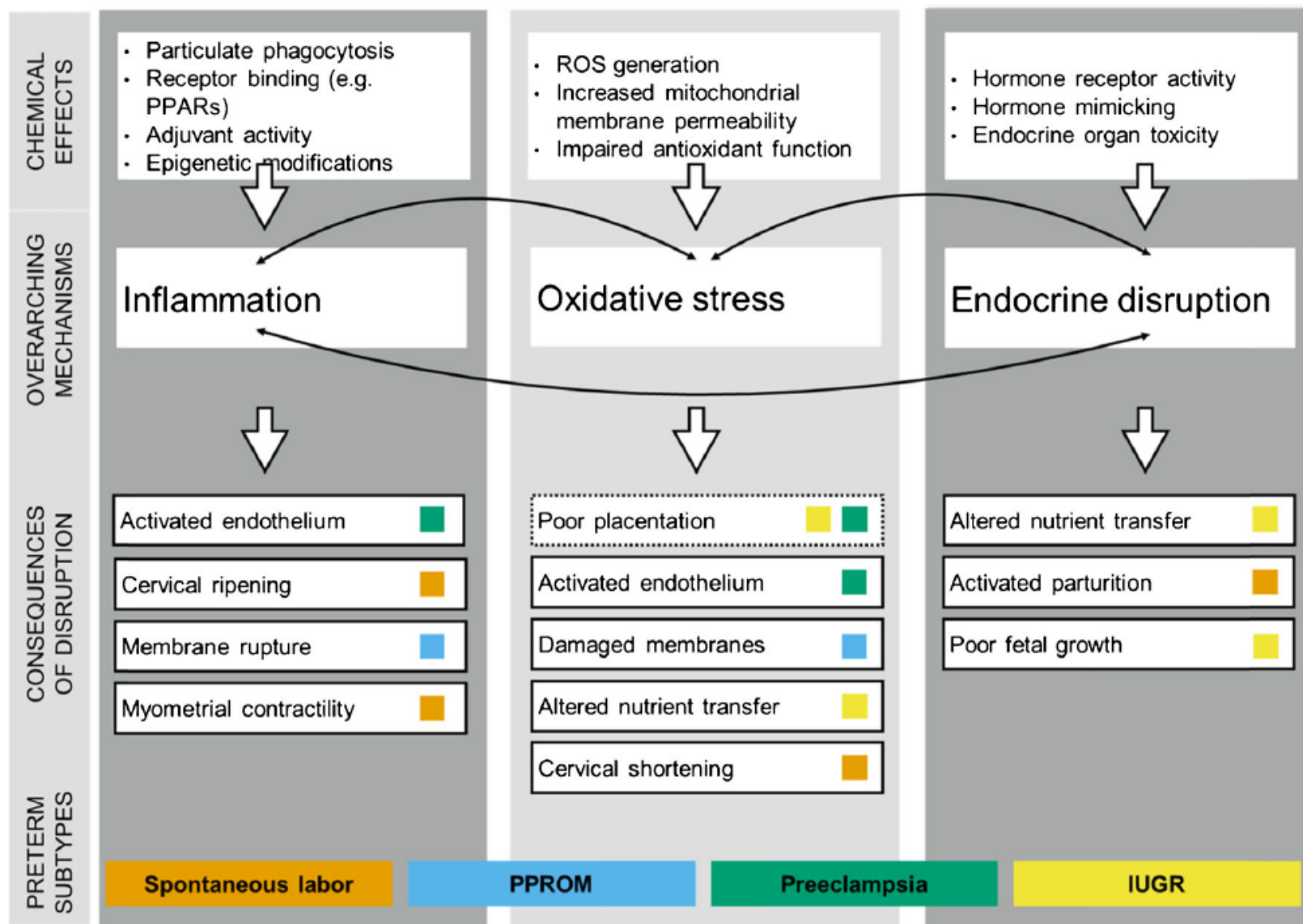


Fig. 1 Potential mechanisms of environmental chemical action in the path to preterm birth. Under ‘Consequences of disruption’, *dashed borders* represent biological changes that may be sensitive to exposures early in pregnancy, while *solid borders* reflect middle to late pregnancy

windows of susceptibility. *PPARs* peroxisome proliferator-activated receptors; *ROS* reactive oxygen species; *PPROM* preterm premature rupture of the membranes; *IUGR* intrauterine growth restriction

Plomb

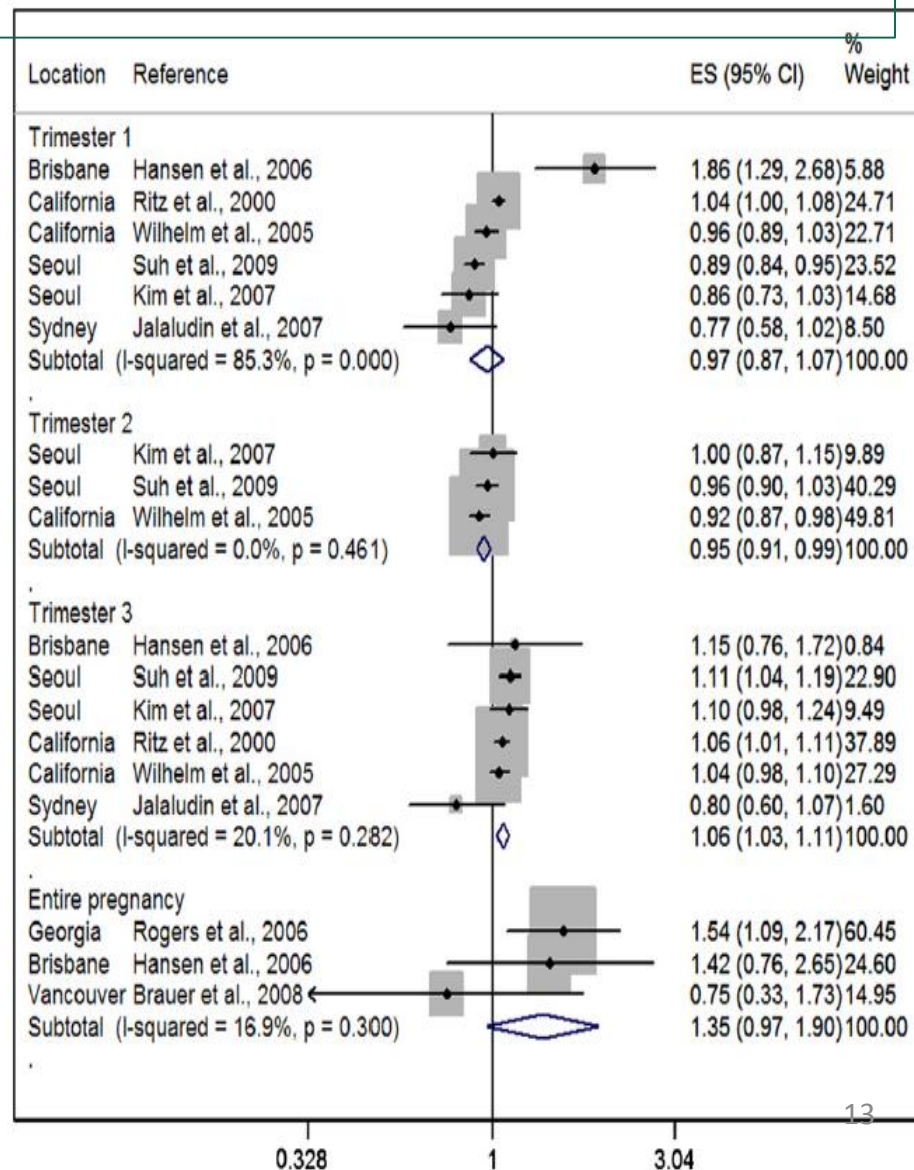
- Mécanismes physiopathologiques
 - Influence sécrétion hormonale par
 - Altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire
 - ⇒ Altération de la sécrétion *corticotropin releasing hormone* (CRH) : pouvant être impliquée dans le mécanisme de prématurité (Sokol et al. 2002; Cantonwine et al. 2010)
 - Augmentation de la sécrétion de LH et FSH
 - ⇒ Altération de la sécrétion d'œstrogène et progestérone (Ronis et al. 1996)
 - Induit la production de ROS (Vigeh et al. 2011)

Plomb

- Revue de la littérature – 1996 (*Andrews et al. 1996*)
 - Niveau de preuve avérée d'une association entre une exposition élevée au plomb et la survenue d'une prématurité
- Pour des niveaux d'exposition plus faibles
 - Niveau d'exposition au 1^{er} trimestre de grossesse (*Vigeh et al. 2011*)
 - Femmes ayant accouché à terme : $Pb_m = 3,42 \mu\text{g/dl}$
 - Femmes ayant accouché prématurément : $Pb_m = 4,24 \mu\text{g/dl}$
 - ⇒ Différence significative
 - Après ajustement : OR = 1,41 IC95% [1,08 – 1,84]
 - Deux autres études montrent des résultats similaires (*Cantonwine et al. 2010; Taylor et al. 2011*)
 - Etudes évaluant l'exposition au plomb sur toute la grossesse
 - Non significatif
 - Atténuation de l'effet par les mesures du plomb réalisées sur l'ensemble de la grossesse (*Perkins et al. 2014; Zhu et al. 2010*)

Pollution atmosphérique

- PM_{10}
 - Pour $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ sur la période d'exposition
 - Valeur recommandée par l'OMS $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ sur la période d'une journée



Acute Impact of Hourly Ambient Air Pollution on Preterm Birth

Shanshan Li, Yuming Guo, and Gail Williams

School of Public Health, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

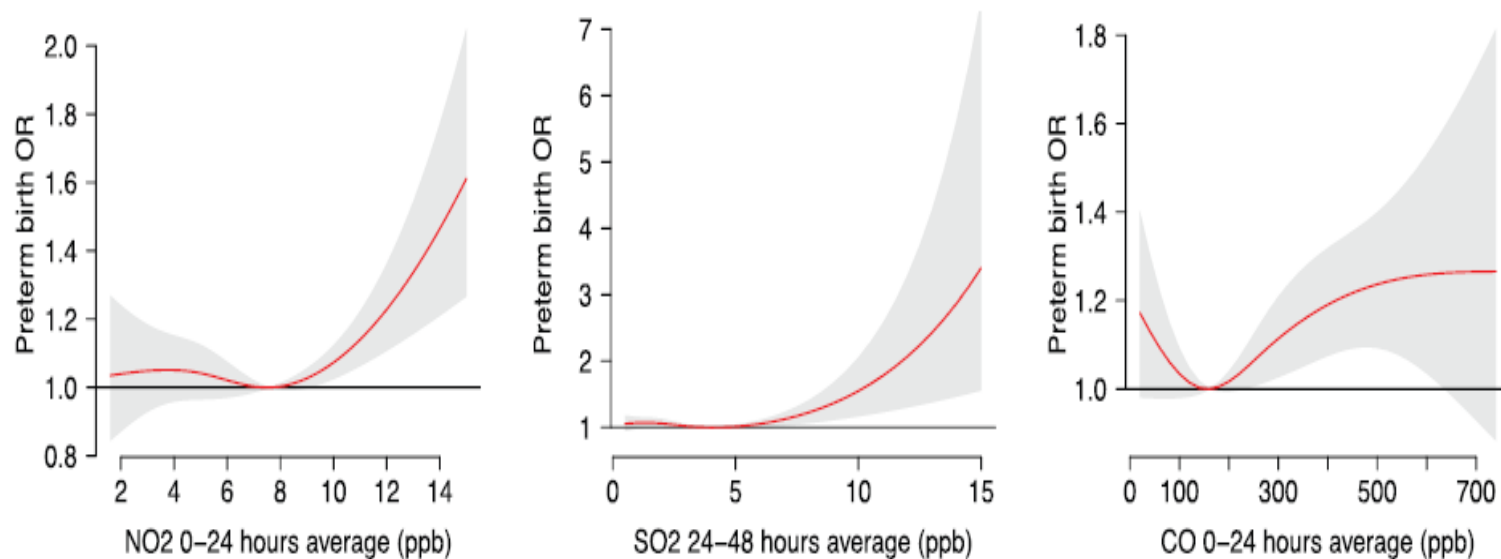


Figure 1. The relationships between air pollutants and preterm birth in single-pollutant models with 3 degrees of freedom natural cubic splines for air pollutants. Abbreviations: CO, carbon monoxide; NO₂, nitrogen dioxide; OR, odds ratio; ppb, parts per billion; SO₂, sulfur dioxide.

Pesticides

Données de biométrie

- Cohorte PELAGIE *Chevrier et al. 2014*
 - ✓ Exposition aux herbicides des femmes enceintes
 - Probablement liée présence de champ ou consommation
- Cohorte ELFE *Dereumeaux et al. 2016*
 - ✓ Pesticides étudiés rarement présents dans les urines sauf pyréthréinoïdes
 - Présence de cultures agricoles => augmentation du niveau d'imprégnation

ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-017-00349-2

OPEN

Agricultural pesticide use and adverse birth outcomes in the San Joaquin Valley of California

Ashley E. Larsen¹, Steven D. Gaines¹ & Olivier Deschênes²

- Exposition résidentielle aux pesticides durant la grossesse
 - ✓ Groupe d'exposition le plus élevé (95^{ème} percentile ~ 4200 kg appliqué sur l'ensemble de la grossesse)
 - Augmente de ~ 8 % la probabilité de prématurité
 - ✓ Absence d'effet pour des niveaux d'exposition plus faibles

Conclusion

- Niveau de preuve élevé
 - Particule fine - PM_{2,5}
 - Plomb
 - DDT
- Niveau de preuve suspecté
 - Pour les autres substances chimiques
 - ⇒ Faible nombre d'études
 - ⇒ Résultats contradictoires

Risques physiques

Facteur de risque	Littérature	Prévention
Vibrations	Peu de littérature Peu probante Plausibilité biologique	Limiter l'exposition en début et fin de grossesse Prudence au moment du retour au travail
Postures et dimensions du poste de travail	Prématurité Petit poids de naissance	Travail debout sans bouger < 30 mn en fin de grossesse Pauses de 15 mn toutes les 4 h durant la grossesse
Contraintes thermiques	Absence d'association en milieu professionnel Réalité du risque tératogène démontré chez les animaux	Prudence au cours des deux premiers mois de grossesse (période de fermeture du tube neural)
Fatigue	Prématurité	Non spécifique au travail

Risques physiques

Facteur de risque	Littérature	Prévention
Vibrations	Peu de littérature Peu probante Plausibilité biologique	Limiter l'exposition en début et fin de grossesse Prudence au cours du retour au travail
Postures et dimensions du poste de travail	Prématurité Petit poids de naissance	Eviter de rester debout sans bouger < 30 mn en fin de grossesse Pauses de 15 mn toutes les 4 h durant la grossesse
Contraintes thermiques	Absence d'association en milieu professionnel Réalité du risque tératogène démontré chez les animaux	Prudence au cours des deux premiers mois de grossesse (période de fermeture du tube neural)
Fatigue	Prématurité	Non spécifique au travail

Cumul de contraintes => indicateurs précoces de grossesse à risque



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



COMMITTEE OPINION

Number 575 • October 2013

Reaffirmed 2016

The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women

American Society for Reproductive Medicine Practice Committee

The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment

This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee with the assistance of the University of California, San Francisco (UCSF) Program on Reproductive Health and the Environment. The Program on Reproductive Health and the Environment endorses this document. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. This information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

Exposure to Toxic Environmental Agents

- Sur les 15 dernières années
 - **Preuve scientifique robuste**
 - Exposition préconceptionnelle et prénatale
 - Effet sur la santé reproductive
- Appel à
 - Identifier et réduire les expositions environnementales
 - Intégrer la santé environnementale dans les soins
 - **Plaider pour des politiques de préventions des expositions environnementales**

Centre ARTEMIS

Plateforme de prévention de la santé environnementale chez des patients présentant des troubles de la reproduction

Objectifs

- Prise en charge individuelle des couples avec un diagnostic environnementale et des préconisations ciblées
- Contribution à l'acquisition de connaissance en couplant l'approche clinique à la recherche
- Transmission de l'information

Critères de prise en charge

- Troubles de la fertilité
- > 3 fausses couches spontanée
- Retard de croissance intra-utérin
 - ✓ Né avant 34 SA
 - ✓ RCIU < 5ème percentile
- Mort fœtale in utéro
- Prématurité avant 32 SA
- Malformations congénitales isolées

Pathologies de grossesse

Exposition professionnelle actuelle

316 patientes et 303 conjoints

- 265 hommes et 221 femmes actifs
 - Au moins une exposition professionnelle à un facteur de risque sur la reproduction
 - ✓ Hommes actifs : 41 %
 - ✓ Femmes actives : 47 %

	Pathologies de grossesse			
	Patientes (n = 103)		Conjoints (n = 101)	
	n	%		
Posture assise prolongée	1	1,0	9	8,3
Piétinement, port de charge	61	59,2	--	--
Contraintes organisationnelles	12	11,7	--	--
Agents physiques	2	1,9	7	6,5
Pesticides	10	9,7	15	13,9
Médicaments	13	12,6	1	0,9
Solvants	5	4,9	27	25,0
Agents biologiques	4	3,9	3	2,8
Fumées complexes	2	1,9	5	4,6
HAP	5	4,9	24	22,2
Réactifs chimiques	1	1,0	--	--
Monoxyde de carbone	1	1,0	2	1,9
Métaux	--	--	6	5,6

Pathologies de grossesse

Exposition extra-professionnelle actuelle

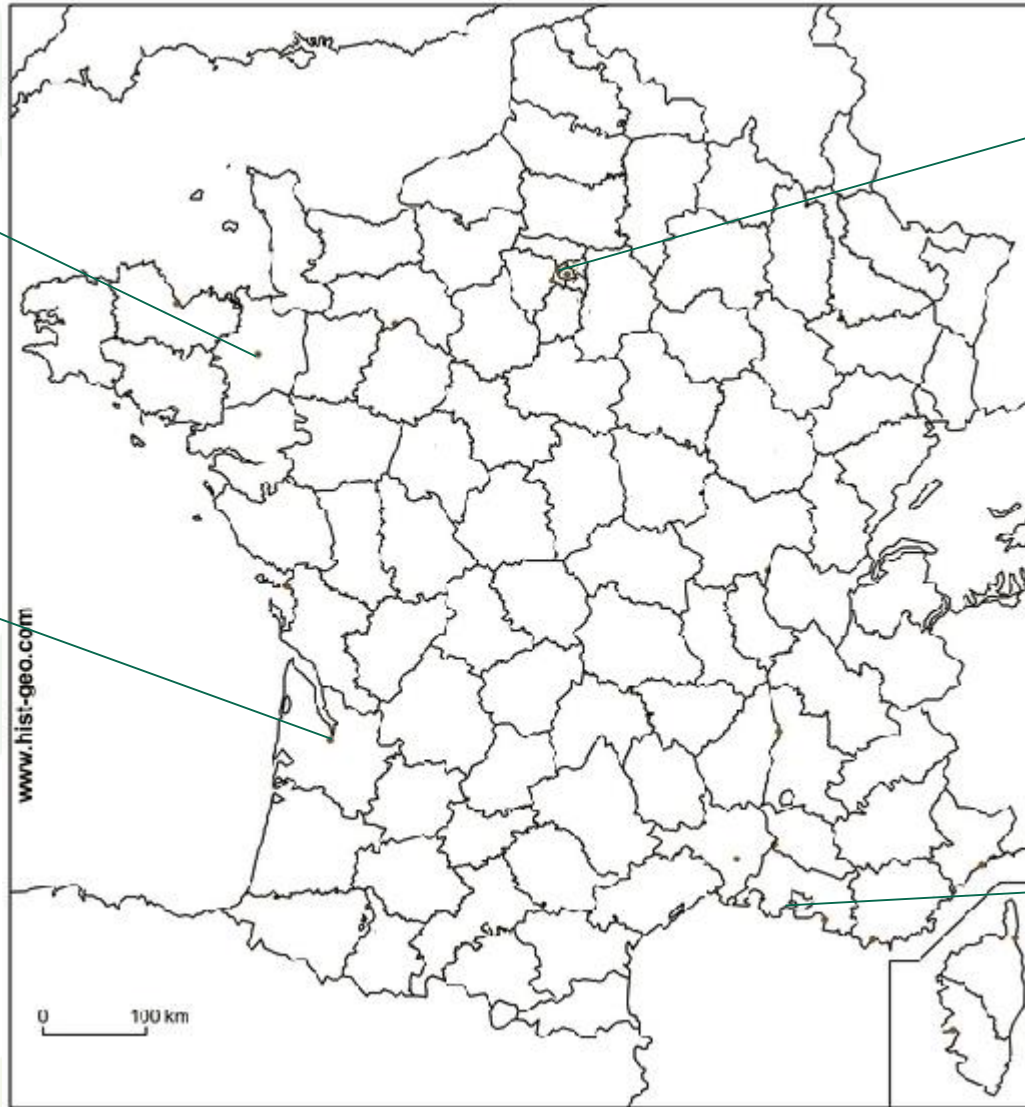
316 patientes

	Patientes	
	n	%
Environnement résidentiel		
Zone agricole	126	39,9
Zone industrielle	11	3,5
Trafic routier	16	5,1
Habitudes de vie		
Alimentation	13	4,1
Bricolage	34	10,8
Chauffage	26	8,2
Cosmétiques-hygiène	9	2,8
Habitat	30	9,5
Loisirs	16	5,1
Ménage-entretien	198	62,7
Parfum d'ambiance	190	60,1
Pesticides	224	70,9
Travaux	98	31,0

Les plateformes PREvention ENvironnement & Reproduction PREVENIR

Rennes
Pré2B

Bordeaux
ARTEMIS



AP-HP Fernand Widal
CHIC Créteil
MATER-EXPO
REPROTOXIF

Marseille
CREER