HAL
open science

L'impact de l'environnement sur la grossesse et le développement : données de la littérature

Rémi Béranger

▶ **To cite this version:**

Rémi Béranger. L'impact de l'environnement sur la grossesse et le développement : données de la littérature. La Revue Sage-Femme, 2017, 16 (4), pp.238-242. 10.1016/j.sagf.2017.06.004 . hal-01647157

HAL Id: hal-01647157

https://univ-rennes.hal.science/hal-01647157

Submitted on 19 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'impact de l'environnement sur la grossesse et le développement : données de la littérature

Impact of the environment on the pregnancy and the development: literature data

Rémi Béranger [1]

1. IRSET – INSERM U1085, équipe 9 (*Epidemiological research on environment, reproduction and development*), Rennes, France

Correspondance :

Rémi BERANGER

IRSET – Equipe 9

9 Avenue du Pr. Léon Bernard

35000 Rennes

Téléphone : 02.23.23.70.29

Email : remi.beranger@univ-rennes1.fr

Introduction : L'impact de l'environnement sur la grossesse semble maintenant bien établi. Certaines expositions à des agents chimiques, mais aussi biologiques et physiques peuvent impacter le déroulement de la grossesse tout comme le développement du fœtus. Cet article a pour but de synthétiser les connaissances sur le sujet. **Méthode** : Une revue de la littérature a été conduite à partir d'une recherche ciblée sur la base de données Medline. **Résultats** : Les données de la littérature font état de risques de malformations, de troubles de la croissance, ou encore de troubles du développement neurologique. Les répercussions des expositions subies au cours de la grossesse peuvent se ressentir à la naissance, durant l'enfance, mais aussi pendant la vie adulte, voire sur les générations suivantes. **Discussion** : Des moyens de préventions peuvent être mis en place pour limiter certaines expositions domestique, professionnelles ou comportementales. Tout en insistant sur ces moyens de prévention, il est nécessaire de bien rappeler que la fréquence d'issues défavorables de la grossesse reste faible, au regard de l'exposition quasi systématique des femmes à un large panel d'agents reprotoxiques.

Mots clés : Exposition maternelle ; exposition environnementale ; perturbateurs endocriniens ; issue de la grossesse

Introduction: Adverse effect of environmental exposures on the pregnancy is now clearly stated in the literature. Chemical, biological, or physical agents are susceptible to influence the onset of the pregnancy, as well as the fetal development. This paper aims to summarize basic knowledge on the topic. **Methods**: A literature review was conducted based on a targeted search on the Medline database. **Results**: Literature data suggested increased risk of congenital malformation, fetal growth, or impaired neurodevelopment. Adverse environmental effects can be observed during the pregnancy, at birth, during the childhood, during the adulthood, and possibly on the next generation. **Discussion**: Prevention tools can be used to limit several domestic, occupational or lifestyle exposures. While emphasizing the importance of the prevention, it is necessary to remind to pregnant women that frequency of adverse pregnancy outcomes remain uncommon, considering the systematic exposures to a large panel of reprotoxicant.

Keywords: Maternal exposure; environmental exposure; endocrine disruptors; pregnancy outcomes.

I. Introduction

L'environnement est un concept large, et parfois difficile à cerner. D'après Santé Publique France, l'environnement inclus tout ce qui est « externe » à l'organisme, par « *opposition aux facteurs « internes » (causes héréditaires, congénitales, fonctionnelles, lésionnelles, psychosomatiques, etc.)* » (1). La distinction est souvent faite entre les expositions environnementales liées à la contamination des milieux (pollution, etc.) et des expositions liées aux conditions de vie (tabac, alcool, alimentation, médicaments, activité physique, etc.). Par définition, l'environnement expose l'ensemble de la population, et peut prendre différentes formes. Les expositions chimiques, physiques, biologiques, ou encore socio-économiques en font partie.

L'idée que certaines expositions à des agents chimiques, biologiques ou physiques puissent avoir des effets délétères sur la grossesse et le développement de l'enfant est maintenant bien établie. Certains exemples connus, comme le diéthylstilbestrol (DES), sont capable d'induire des malformations chez l'enfant à naître, ou des fausses couches spontanées (2). Certaines expositions à des agents biologiques au cours de la grossesse, comme le virus de la rubéole, sont connues de longue date pour pouvoir causer des malformations fœtales (3). Certaines expositions à des agents physiques, comme la température, semblent également pouvoir impacter négativement la grossesse (4). Enfin, certains composés considérés comme « perturbateurs endocriniens », qu'ils soient d'origine synthétique ou naturelle (mycotoxines produites par les moisissures, dioxines etc.), peuvent mimer ou influencer les niveaux, l'expression ou l'efficacité des hormones permettant de diriger le développement normal du fœtus. Ils peuvent pénétrer dans l'organisme par contact, par inhalation, ou par ingestion, et un certain nombre sont capables de passer la barrière hémato-placentaire. Ils sont à ce titre considérés comme potentiellement délétères pour le développement (5).

Cependant, les connaissances concernant l'effet de l'environnement sur la grossesse et le développement restent très limitées au vu de la multitude d'expositions subies. A titre d'exemple, plus de 100 000 molécules chimiques ont été commercialisées au cours du 20ème siècle, et la grande majorité de ces composés n'ont pas fait l'objet d'essais toxicologiques (6). Le récent appel de la FIGO (*International Fédération of Gynecology and Obstetrics*) pour développer la recherche sur l'impact des expositions « aux toxiques chimiques » présent dans l'environnement illustre bien la préoccupation des milieux médicaux et scientifiques autours de cette thématique (7).

La question de l'environnement est souvent un sujet anxiogène pour les parturientes, et les professionnels de la périnatalité sont généralement en première ligne pour répondre à leurs questions, alors que la plupart d'entre eux n'ont pas été formés à la question. Cet article traite la question de l'impact de l'environnement sur la grossesse et le développement, de manière synthétique et vulgarisée.

II. Méthodes

La recherche n'ayant pas pour but l'exhaustivité, je me suis limité à une sélection d'articles emblématique de la discipline, identifiés manuellement. Certains articles ont également été inclus à partir de recherche sur mots clés, en se limitant aux articles les plus récents et portés par des équipes de recherche référentes en épidémiologie environnementale. La recherche dans la littérature a été effectuée à partir de la base de données Medline, en se limitant aux articles en français et en anglais. Pour les recherches par mots clés, la sélection s'est faite sur la base du titre, du nom des auteurs et du résumé. La définition de l'environnement qui a été

utilisée englobe toute les expositions exogènes (chimiques, physiques ou biologiques), par opposition aux expositions endogènes.

III. Résultats

Impact de l'environnement sur la grossesse et la formation du fœtus

D'une manière générale, l'impact de l'environnement peut se matérialiser de différentes manières, en influant le déroulement de la grossesse, la santé de la mère ou le développement du fœtus. La pollution atmosphérique est une des expositions qui a été la plus documenté dans ce contexte. L'exposition aux particules fines semble capable d'influer sur la fonction placentaire et endothéliale, ce qui va avoir des répercussions à la fois sur la santé de la mère (symptômes respiratoires, inflammation, effet cardiovasculaires) et sur le fœtus, avec une augmentation du risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin (RCIU), de faible poids de naissance et de mort fœtale *in utero* (8).

A titre d'exemple, certains pesticides (en particulier les organochlorés, comme le chlordécone (9)) ont également été associés à un excès de risque de prématurité. Certain métaux lourds comme le cadmium ont été associés à un excès de risque de pré-éclampsie (10). D'autres composés organiques persistants, les polychlorobiphényles (PCB), ont quant à eux été associés à un excès de risque de diabète gestationnel (11).

Outre les exemples cités en introduction, diverses expositions ont été associés aux risques de malformation congénitales au cours des dernières décennies, qu'ils s'agissent d'exposition chimiques (comme par exemple, les solvants (12)) ou biologiques (comme le virus Zika (13)). Les perturbateurs endocriniens, capable d'interférer avec le système hormonal, sont

également suspectés de pouvoir favoriser l'apparition de malformations génitales, en particulier chez le petit garçon (14).

Impact des expositions prénatales sur le développement de l'enfant

On considère souvent qu'aucune malformation ne peut être causée avant 14 jours de gestation, car une altération à ce stade conduirait à des fausses couches spontanées (loi du « tout ou rien »). Les malformations physiques seraient plutôt liées à des altérations au cours du premier trimestre, et les altérations plus fine du fonctionnement de certains organes, comme les troubles du développement neurologique, seraient plutôt la conséquence de phénomènes survenant au cours de la vie fœtale (15).

Très documenté, le syndrome d'alcoolisation fœtale illustre clairement la possibilité d'un risque pour le développement neurologique lié à certaines expositions in utero (16). De nombreuses autres expositions environnementales ont également été suggérées – dans une moindre mesure – comme également à risque pour le neurodéveloppement, et tout particulièrement certains métaux lourds (plomb, mercure), composés organochlorés (PCB), retardateurs de flammes bromés, ou pesticides (chlorpyriphos) (17).

Outre les problèmes de développement neurologique, d'autres pathologies susceptibles d'être liées à des expositions prénatales peuvent apparaitre au cours de l'enfance. Certaines associations ont ainsi été mises en évidence – de manière plus ou moins constante – avec la leucémie chez l'enfant (exemple : pesticides (18)), avec l'autisme (exemple : pollution de l'air (17)) ou certain troubles respiratoire associés à l'asthme (exemple : pesticides organophosphorés (19)).

Impact des expositions prénatales sur la santé de l'adulte

L'idée que certaines pathologies de l'enfant, mais aussi de l'adulte puissent être favorisées ou directement induites par des expositions prénatales remonte à la fin des années 80, suite aux travaux réalisés par le docteur David Barkers. Ces hypothèses sont regroupées sous le terme « DOHaD », pour « *developmental origin of health and diseases* », et occupent un champ de plus en plus important de la recherche en périnatalité.

Des expositions prénatales pourraient favoriser l'apparition de troubles métaboliques (et indirectement d'obésité et de diabète) et cardio-vasculaires au cours de la vie (14). Des études expérimentales sur le rats ont également pu montrer que des expositions intra-utérines au bisphénol A favorisaient le développement de cancer du sein, même si le bisphénol A ne semble pas être directement cancérigène (20). Une origine développementale de certains troubles de la fertilité chez l'homme a également été suggérée, avec l'hypothèse d'un « syndrome de dysgénésie testiculaire » : certains troubles de la fertilité, les hypospades, les cryptorchidies et les cancers du testicule chez l'homme jeune, seraient tous liés à des expositions prénatales, probablement au cours du 1er trimestre de grossesse (21). Les études animales montrent également une atteinte possible de la réserve ovarienne chez la femelle en cas d'exposition prénatale à certains toxiques, laissant craindre un risque accru d'insuffisance ovarienne prématurée (parfois appelée « ménopause précoce ») (22).

Vers un effet trans-générationel ?

Enfin, de récent travaux ont démontré l'existence d'effets trans-générationnels dans le cadre de l'exposition au DES chez l'humain, avec notamment un excès de risque d'hypospade chez les petits-fils de femme exposés (2). Ce phénomène pourrait être lié à des mutations

génétiques, mais aussi à des modifications épigénétiques (modification de la lecture, mais pas du code ADN en lui-même).

IV. Discussion

Les données de la littérature établissent clairement un impact de l'environnement pendant la période prénatale sur la grossesse, le développement du fœtus et de l'enfant, et sur la santé de l'adulte. La liste des expositions potentiellement délétère est longue et n'est pas arrêtée. En pratique, il est cependant difficile de définir avec exactitude l'impact d'une exposition spécifique sur le développement de l'humain, du fait de la multitude des expositions subies au cours de la grossesse, des interactions possibles entre les expositions (effet de synergie, d'addition ou de compétition), et des différences existantes entre les humains et les rongeurs concernant le système reproductif (difficulté d'extrapoler les données animales à l'humain).

Si la prévention la plus efficace se fait souvent au niveau du législateur, l'exemple du bisphénol A caractérise la difficulté d'interdire et de remplacer les composés d'utilisation courante. Pour des raisons économiques, d'une part, mais aussi pour des raisons de sécurité, dans la mesure où les substituts, potentiellement peu étudiés, peuvent également présenter un risque pour la santé. Dans le cas présent, les premières études montrent que les principaux substituts du bisphénol A, les bisphénols S, AF et F, semblent également induire des effets de type perturbateur endocrinien *in vitro* (23).

Certaines mesures de prévention peuvent être mises en place oralement avec les femmes enceintes ou en désir de grossesse, pour réduire efficacement certaines expositions, que ce soit dans le cadre professionnel (changement de poste, via le médecin du travail) ou domestique

(réduction de l'utilisation de cosmétique, solvants, ou pesticides). Concernant les expositions professionnelles, l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) à produit différent documents et ouvrages pour limiter le risque chimiques chez la femme enceinte ou en âge de procréer. Certains documents produits par l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME) peuvent servir support pour identifier les sources d'expositions domestiques et limiter l'exposition des femmes (24), d'autant que l'air intérieur est généralement plus pollué que l'air extérieur.

Cet effort de prévention prend toutefois du temps, et il conviendra de prioriser les mesures de prévention en fonction du niveau de risque et du niveau de preuve scientifique (par exemple, prioriser le tabac et alcool, par rapport aux expositions non professionnelles aux pesticides ou aux composés plastiques). Il faut également garder à l'esprit que de nombreuses expositions sont difficilement évitables, soit par méconnaissance des sources, soit parce qu'elles sont ubiquitaires et ne peuvent être évitées (ex : particules fines). De plus, ces mesures prises au moment de la grossesse ne suffisent pas toujours à protéger les femmes et leurs enfants des composés toxiques pour la reproduction. Certains composés pouvant être stockés dans le corps – dans les graisses (ex : organochlorés) ou la matrice osseuse (ex : plomb) – et être relargué dans le système circulatoire au moment de la grossesse. D'autres peuvent être stockés dans l'environnement des femmes (poussières domestiques, matériaux de construction, mobilier) et être relargué de manière chronique dans l'habitat. Enfin, certaines expositions peuvent être véhiculés par le père (transport de particules contaminées jusqu'au foyer), ou induire des modifications épigénétiques au niveau des lignées germinales de celui-ci, impliquant une transmission à la descendance (25). Dans le cas de certaines femmes particulièrement à risque, le projet de grossesse devra être discuté avec le couple en amont, et certains traitements pourront être envisagés pour limiter un risque (ex : chélateur de plomb,

supplémentation en acide folique, etc.). Certaines expositions, comme les expositions biologiques sont également souvent négligées au profil d'autres expositions chimiques, alors qu'elles peuvent avoir de graves conséquences.

Si l'énumération des risques liés aux expositions environnementales combinée à la fréquence des expositions peut paraitre inquiétante, il faut garder à l'esprit que les femmes et les enfants restent en bonne santé dans la très grande majorité des cas. Le corps humain dispose de moyens de défenses efficaces, et les études environnementales portent le plus souvent sur de faible niveaux de risque. Cela ne doit cependant pas occulter l'importance de la prévention. Un certain nombre d'altération se font de manière infra-clinique et passent généralement inaperçue car le sujet reste dans les limites de ce qui est considéré comme la physiologie. Mais même si ces altérations n'ont pas forcement d'impact significatif à l'échelle de l'individu, elles peuvent représenter un fardeau important – économique et sanitaire – une fois rapporté à l'ensemble de la population.

V. Conclusion

La thématique des perturbateurs endocriniens et des agents toxiques pour le développement rencontre un large écho dans la presse et dans la population, et peut provoquer de vives inquiétudes chez les patientes, parfois sans lien avec le niveau de risque réel ou sans preuve scientifique établie d'une dangerosité (ex : ondes radios). Il incombera parfois au professionnel de santé de rationnaliser et de contextualiser les choses auprès des femmes enceintes, que ce soit au cours des consultations ou au cours des séjours dans les centres de soins. Tout en insistant sur les moyens de prévention, il est nécessaire de bien rappeler que la prévalence de prématurités, de malformations et d'issues de grossesses défavorables restent

faibles, au regard de l'exposition systématique et quotidienne à une large gamme de composés perturbateurs endocriniens et tératogènes au cours de la grossesse.

Conflit d'intérêt : L'auteur ne déclare aucun lien d'intérêt.

Références bibliographiques :

1. Santé-Publique France. Acceuil Santé - Environnement [Internet]. 2017 [dernier accès : 14 mars 2017]. Disponible sur: http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/sante_environnement/index.asp

2. Reed CE, Fenton SE. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: a legacy of heritable health effects. Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev. juin 2013;99(2):134‑46.

3. Best JM. Rubella. Semin Fetal Neonatal Med. juin 2007;12(3):182‑92.

4. Mathew S, Mathur D, Chang AB, McDonald E, Singh GR, Nur D, et al. Examining the Effects of Ambient Temperature on Pre-Term Birth in Central Australia. Int J Environ Res Public Health. 4 févr 2017;14(2).

5. Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? BMJ. 21 févr 2004;328(7437):447‑51.

6. Jouzel J, Lascoumes P. Le règlement REACH, une politique européenne de l'incertain. Polit Eur. 2011;33(1):185‑214.

7. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. déc 2015;131(3):219‑25.

8. Backes CH, Nelin T, Gorr MW, Wold LE. Early life exposure to air pollution: how bad is it? Toxicol Lett. 10 janv 2013;216(1):47‑53.

9. Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thomé J-P, Multigner L, et al. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. Am J Epidemiol. 1 mars 2014;179(5):536‑44.

10. Laine JE, Ray P, Bodnar W, Cable PH, Boggess K, Offenbacher S, et al. Placental Cadmium Levels Are Associated with Increased Preeclampsia Risk. PloS One. 2015;10(9):e0139341.

11. Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, Rantakokko P, Kiviranta H, Fthenou E, et al. Persistent organic pollutants in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Environ Int. janv 2017;98:89‑95.

12. Cordier S, Garlantézec R, Labat L, Rouget F, Monfort C, Bonvallot N, et al. Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. Epidemiol Camb Mass. nov 2012;23(6):806‑12.

13. Kapogiannis BG, Chakhtoura N, Hazra R, Spong CY. Bridging Knowledge Gaps to Understand How Zika Virus Exposure and Infection Affect Child Development. JAMA Pediatr. 20 févr 2017;

14. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. déc 2015;36(6):E1‑150.

15. Moore K, Persaud T. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 6th éd. Philadelphia: Saunders; 1998.

16. Bakoyiannis I, Gkioka E, Pergialiotis V, Mastroleon I, Prodromidou A, Vlachos GD, et al. Fetal alcohol spectrum disorders and cognitive functions of young children. Rev Neurosci. 2014;25(5):631‑9.

17. Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. Int J Hyg Environ Health. juill 2016;219(4‑5):331‑42.

18. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, Clavel J, Lightfoot T, Kaatsch P, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. Int J Cancer. 1 déc 2015;137(11):2644‑63.

19. Raanan R, Harley KG, Balmes JR, Bradman A, Lipsett M, Eskenazi B. Early-life exposure to organophosphate pesticides and pediatric respiratory symptoms in the CHAMACOS cohort. Environ Health Perspect. févr 2015;123(2):179‑85.

20. Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol a increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. Environ Health Perspect. juin 2009;117(6):910‑5.

21. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod Oxf Engl. mai 2001;16(5):972‑8.

22. Béranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, Bonneterre V. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: a critical analysis of the literature. Reprod Toxicol Elmsford N. juin 2012;33(3):269‑79.

23. Feng Y, Jiao Z, Shi J, Li M, Guo Q, Shao B. Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. Chemosphere. mars 2016;147:9‑19.

24. ADEME. Un air sain chez soi [Internet]. 2012 [dernier accès : 14 mars 2013]. Disponible sur: https://ile-de-france.ademe.fr/sites/default/files/files/DI/Air/guide-qualite-air-chez-soi.pdf

25. Soubry A, Hoyo C, Jirtle RL, Murphy SK. A paternal environmental legacy: evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol. avr 2014;36(4):359‑71.