

## Malformations et facteurs environnementaux

### Malformations and Environmental Factors

E. Amar

© Lavoisier SAS 2017

**Résumé** La relation entre l'exposition intra-utérine à des agents de l'environnement et la survenue de malformations congénitales a fait l'objet de nombreuses études avec des résultats parfois peu concluants. À ce jour, de nombreuses inconnues subsistent tant sur la proportion de malformations congénitales attribuables aux effets de l'environnement que sur la nature des substances susceptibles d'augmenter le risque de leur survenue. Cet article propose de réaliser un état des connaissances de cette question. Une fois les concepts de malformation, d'environnement, d'effets mutagènes et tératogènes définis, les sources actuelles d'informations utilisées pour les étudier sont recensées (registres de malformations, cohortes Pélagie, ELFE et Sépages, règlement REACH). L'accent est mis sur les critères reconnus comme conditionnant la validité des études qui visent à évaluer les associations, tels que pouvoir disposer d'une bonne définition et d'une bonne mesure des malformations étudiées et des expositions et coexpositions, ainsi que disposer de données biologiques. Un état des lieux est enfin dressé, qui concerne les facteurs physiques et chimiques les plus saillants en matière de risque reprotoxique avéré ou présumé : perturbateurs endocriniens, solvants, polluants atmosphériques, pesticides et champs électromagnétiques.

**Mots clés** Malformation · Environnement · Tératogène · Mutagène · Exposition intra-utérine

**Abstract** The relationship between intrauterine exposure to environmental agents and the occurrence of congenital malformations has been the subject of numerous studies, leading to sometimes inconclusive results. To date, there are still many unknowns about the proportion of congenital malformations attributable to the effects of the environment and the nature of the substances likely to increase their occurrence. This article proposes to assess the current knowledge on this question. Once the concepts of “malformation”, “environ-

ment”, “mutagenic and teratogenic effects” have been defined, the article takes a census of the current sources of information used to study them (malformations registries, Pélagie cohorts, ELFE and Sépages cohorts, REACH regulation). An emphasis is placed on the criteria that are recognized as being decisive in the validation of studies aiming at evaluating these associations, such as using correct definitions, using an accurate measure of the malformations studied, as well as the exposure, co-exposure and biological data used. Finally, the article establishes an assessment of the most salient physical and chemical factors, in terms of known or suspected reprotoxic risk: endocrine disruptors, solvents, atmospheric pollutants, pesticides and electromagnetic fields.

**Keywords** Malformation · Environment · Teratogen · Mutagen · Intrauterine exposure

### Introduction

Évoquer simultanément le sujet des malformations et des facteurs environnementaux revient à poser la question des liens qui peuvent exister entre une exposition à une substance présente dans l'environnement maternel au cours de la grossesse et la survenue d'une malformation chez l'enfant à naître. Si les différents Plans nationaux santé environnement ont pour ambition de réduire l'impact des expositions environnementales délétères pour la santé des personnes vulnérables notamment (femmes enceintes et enfants), on dispose de peu d'études sur les niveaux d'exposition et sur les relations dose-effet des différents facteurs environnementaux potentiellement toxiques pour la reproduction. Le but de cet article est d'établir un état des lieux de ces liens tantôt avérés, tantôt probables, mais aussi très souvent, seulement suspectés.

---

E. Amar (✉)

Registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA)  
7, rue Sainte-Catherine, F-69001 Lyon, France  
e-mail : emmanuelle.amar@remera.fr

## Définitions

### Malformation congénitale

Une malformation correspond à toute anomalie morphologique de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une région du corps, qui résulte d'un processus anormal du développement au cours de la formation de l'embryon ou du fœtus. Ce phénomène, qui entraîne parfois une série d'anomalies consécutives, se déroule au cours de la période embryonnaire. C'est au cours de cette période que tous les organes se forment selon un calendrier précis qui s'achève à la fin de la huitième semaine d'aménorrhée. La période embryonnaire correspond donc à une période de sensibilité majeure aux tératogènes (du grec *teratos* : monstre), alors même que souvent, la femme ne se sait pas encore enceinte.

Ainsi, même si elle n'est diagnostiquée qu'au cours de la petite enfance ou même plus tard, une malformation est, par définition, toujours présente à la naissance, donc toujours « congénitale ». Les erreurs innées du métabolisme, qui ne sont pas associées à des anomalies structurales, ne sont pas considérées comme des malformations et ne sont pas recensées par les registres de malformation. Ces derniers ne recensent pas non plus les défauts mineurs présents à la naissance, à moins que plusieurs d'entre eux ne soient retrouvés simultanément chez un même enfant, car ils peuvent révéler un syndrome polymalformatif grave. Hormis ces cas, toutes les malformations sont recensées par les registres de malformations, quels que soient le terme et l'issue de la grossesse : enfant vivant, interruption médicale de grossesse (IMG), mort fœtale in utero (MFIU) et enfant né sans vie. Ces précisions sur les critères d'enregistrement des malformations sont importantes, car elles permettent d'expliquer en partie les disparités géographiques observées pour certaines de leurs prévalences. Il faut ainsi rester prudent dans l'interprétation des comparaisons internationales, car les données produites sont également conditionnées par la législation sur l'IMG (interdite dans certains pays, autorisée jusqu'à 24 semaines dans la plupart des autres pays européens, possible jusqu'au terme en France s'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic) et par les importantes disparités qui existent au sein des différents systèmes de santé, en Europe et dans le Monde, notamment en matière d'accessibilité financière au suivi des grossesses, de qualité du dépistage, de diagnostic et d'enregistrement des malformations.

### Environnement

L'environnement auquel il sera fait référence tout au long de ce chapitre renvoie à la définition qu'en donnait A. Einstein : « *L'environnement, c'est tout ce qui n'est pas moi* ». Autre-

ment dit, tout ce qui renvoie à des expositions volontaires et à des comportements individuels (consommation d'alcool, drogues, médicaments, tabac) sera exclu du propos. Parce qu'ils occupent une place particulière, les agents infectieux potentiellement tératogènes ne seront pas non plus évoqués. La notion d'environnement abordée ici concernera donc « ce qui relève de nos milieux de vie », naturels, domestiques ou professionnels et particulièrement les facteurs exogènes physiques et chimiques les plus saillants, soit parce qu'ils occupent une place importante au sein des tératogènes, soit parce qu'ils sont l'objet de suspicions ou de débat.

## Causes des malformations

### Encore beaucoup d'inconnues

Le temps où l'on confondait « congénital » avec « héréditaire » n'est pas si éloigné de nous et parfois même quelques réminiscences subsistent ; en témoignent les réactions qui suivent l'annonce d'un diagnostic de malformation. Une fois le moment de sidération passé, il s'agit de comprendre, de donner un sens. Les futurs parents se demandent ainsi qui, dans la famille, a bien pu véhiculer cette anomalie. Et quand rien ne vient confirmer l'hypothèse d'une transmission génétique identifiée, ils repassent le film de la grossesse depuis la conception : quelle substance a pu contaminer l'enfant in utero ? Les croyances qui voulaient que l'effroi d'une femme enceinte causé par la vue d'un lapin pouvait modeler un bec-de-lièvre chez son fœtus, ou qu'une incoercible envie de café ou de vin pouvait imprimer des tâches aux couleurs de ses « envies » sur la peau du nourrisson, se sont transformées. Ce que l'on nommait autrefois les mauvaises « impressions » maternelles capables de marquer le corps du fœtus pourrait s'apparenter à ce que l'on nomme désormais un « stress environnemental », c'est-à-dire ce qui désigne à la fois une cause extérieure capable de provoquer la réaction d'un organisme et la réaction de cet organisme. Et cela n'est pas infondé : certaines malformations sont bien dues à des causes exogènes auxquelles certains organismes, pas tous, sont particulièrement sensibles. Dans quelles proportions ? On l'ignore. Des causes génétiques (géniques ou chromosomiques) sont ainsi retrouvées dans près de 20 % des cas de malformations. Les causes environnementales (au sens large : facteurs nutritionnels, médicaments, agents infectieux, etc.) représenteraient moins de 10 % des malformations et dans près de 20 % des cas, une cause multifactorielle peut être évoquée. Plus de la moitié des malformations ont ainsi une cause précise inconnue. Parmi ces dernières, des causes polygéniques et l'interaction synergique entre plusieurs facteurs ont été évoquées [1] : un ensemble plus ou moins bien caractérisé de facteurs externes exercerait une action tératogène sur un terrain maternel génétiquement prédisposé.

En résumé, les malformations peuvent résulter d'une erreur présente dans le code génétique (d'origine génétique et agent mutagène) ou d'une perturbation, postconceptionnelle, dans l'expression de ce code (agent tératogène).

### Effets mutagènes, effets tératogènes : un risque mais pas de certitude

Une mutation correspond à une altération du matériel génétique (ADN ou ARN) qui entraîne une modification durable de certains caractères du fait de la transmission héréditaire de ce matériel génétique. Un mutagène est donc un agent susceptible d'augmenter la fréquence des mutations. Les mutagènes semblent agir sans seuil de dose, avec des effets imprévisibles et non spécifiques. Si une substance modifie l'ADN des cellules germinales de la personne qui y a été exposée, alors son impact est le même pour sa descendance, quel que soit le sexe de la personne exposée. Cela étant, les effets mutagènes ne sont à rechercher que dans les trois mois précédant la conception pour les expositions paternelles (spermatogénèse : 74 jours), mais depuis le début de la vie utérine pour les expositions maternelles (la future mère disposait déjà de tous ses ovocytes pendant sa propre vie intra-utérine), soit des dizaines d'années avant la conception.

Un tératogène est un agent susceptible d'induire des malformations. L'effet d'un tératogène varie selon sa distribution dans les tissus en formation et son mode d'action au niveau cellulaire. Son action se restreint généralement à une période de développement et à un type d'ébauche, le spectre de malformations qu'il tend à produire étant assez spécifique. Les effets tératogènes sont ainsi à rechercher chez les femmes pendant une période définie, en tenant compte de la durée d'élimination de l'agent suspecté, ce qui fait parfois « remonter » l'historique des expositions aux deux mois qui ont précédé la conception, et en distinguant :

- la **période préembryonnaire** : aucune malformation ne peut être générée avant le 14<sup>e</sup> jour, les cellules embryonnaires ayant encore des capacités de régulation et de réparation des lésions (loi du « tout ou rien »). Une destruction cellulaire à ce stade, si elle n'est pas réparée, va empêcher la mise en place du troisième feuillet embryonnaire et aura pour conséquence la mort de l'embryon ;
- la **période embryonnaire**, où l'embryon est extrêmement vulnérable aux tératogènes. C'est au cours de cette période d'intense multiplication cellulaire que la plupart des malformations sont induites ;
- la **période fœtale** qui fait suite à l'organogenèse et permet la maturation du fœtus jusqu'à sa naissance. Il semble exister un continuum entre malformations et troubles fonctionnels : au cours de la période fœtale, le risque de malformations structurales majeures n'est plus à craindre,

mais des effets « fœtotoxiques » liés à des substances tératogènes induisant des altérations fonctionnelles des organes, notamment du système nerveux central et des organes génitaux, sont possibles. Ces altérations peuvent se révéler tardivement, comme on a pu le voir avec les expositions in utero à l'acide valproïque — Dépakine<sup>®</sup> (tératogène du comportement) ou au diéthylstilbestrol — Distilbène<sup>®</sup> (carcinogène).

Pour ce qui est des expositions liées au père, Friedler a pu établir chez l'animal que certaines expositions paternelles pouvaient induire des anomalies dans leur progéniture, en l'absence de mutation [2]. Néanmoins, aucun effet tératogène d'origine paternelle n'a encore été démontré chez l'homme.

En somme, qu'ils soient mutagènes ou tératogènes, ces agents *peuvent* provoquer une malformation : il s'agit d'un risque et non d'une certitude.

### Évaluation des expositions environnementales

En matière environnementale, l'évaluation du risque tératogène est d'autant plus difficile que des variables inconnues ou complexes interviennent : susceptibilité génétique des personnes exposées, expositions simultanées à plusieurs facteurs, modifications temporelles des expositions, effets des mélanges, niveaux d'exposition. En outre, du fait de l'absence d'analogies biologiques constantes entre l'homme et l'animal (une substance peut s'avérer tératogène pour une espèce et pas pour une autre) et de conditions d'expositions animales pas toujours transposables à l'humain, les informations les plus fiables concernant les effets tératogènes de certaines substances de l'environnement proviennent d'études épidémiologiques, en particulier des études de cohorte (prospectives) et d'essais randomisés (contrôlés). Dans les études observationnelles tout particulièrement, la présence de facteurs de confusion non contrôlés peut fausser l'association réelle entre une exposition et la survenue d'un effet toxique.

Ainsi, l'évaluation du risque tératogène nécessite des études de qualité comprenant une bonne définition de l'exposition *et* des malformations étudiées, un contrôle des facteurs de confusion et une puissance statistique suffisante. Ces trois derniers points sont nécessaires à l'établissement de preuves convaincantes de l'innocuité ou des effets délétères d'une substance, pour la reproduction. Or ces études sont rares.

En France cependant, des cohortes ont été mises en place pour évaluer les expositions des personnes vulnérables (femmes enceintes, enfants) aux contaminants de l'environnement : la cohorte Pélagie depuis 2002 (pour Perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la

grossesse, l'infertilité et l'enfance) — 3 500 couples mères-enfants habitant en Bretagne ; la cohorte ELFE (pour Étude longitudinale française depuis l'enfance) depuis 2011 avec des échantillons prélevés chez 8 000 mères et enfants, et enfin la cohorte Sépages couple-enfant à Grenoble — 700 familles. En plus de permettre un bon contrôle des facteurs de confusion qui, comme les expositions, sont bien documentés, ces cohortes ont l'intérêt de mesurer à long terme les effets des substances auxquels les enfants ont été exposés durant leur vie intra-utérine.

Enfin, on dispose depuis peu de données fiables caractérisant de nombreuses substances présentes dans l'environnement domestique ou professionnel, susceptibles de participer à l'augmentation de certaines maladies chroniques ou cancers mais aussi des malformations. Depuis 2006, l'Union européenne s'est en effet dotée d'un règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) pour protéger la santé et l'environnement des risques liés aux substances chimiques. Une Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a ainsi été instituée comme autorité de réglementation en matière de fabrication et d'utilisation des produits chimiques en Europe. Toutes les substances chimiques, y compris celles issues de substances naturelles, toutes les substances organiques et les métaux sont évalués (à l'état brut, en mélange ou encore lorsqu'elles entrent dans la composition d'objets comme les biberons, les textiles, etc.). Ces substances sont classées selon leurs propriétés CMR (cancérogènes, reprotoxiques et mutagènes) au sein de la classification européenne CLP (Classification, Labelling and Packaging), en fonction des catégories de danger et du niveau de preuve de l'effet CMR observé. Cependant, à raison d'une cinquantaine de substances chimiques « préoccupantes » évaluées par an sur les milliers de substances répertoriées, des inconnues subsistent sur la toxicité de nombreuses substances, notamment en physiologie de la reproduction.

Il reste que dans la population générale, près de 3,5 % des enfants naissent porteurs d'une malformation. Si les tératogènes participent à la survenue de 10 % des malformations, environ 2 800 naissances par an en France sont probablement concernées par leurs effets, pourtant évitables pour la plupart d'entre eux, à condition d'être bien évalués.

### Principaux facteurs environnementaux étudiés

Les radiations ionisantes restent sûrement l'agent le plus emblématique et le plus connu pour ses propriétés potentiellement nocives sur la reproduction. Leur action tératogène a été établie par Regaud en 1906 sur le rat, leur génotoxicité a ensuite été démontrée sur la mouche drosophile à la fin des années 1920. Mais ce sont essentiellement des catastrophes comme celles d'Hiroshima et Nagasaki qui ont permis de mesurer leurs effets tératogènes et de marquer les esprits.

L'histoire récente a montré que ce sont d'ailleurs souvent des catastrophes sanitaires qui ont été à la fois à l'origine d'observations sur les effets tératogènes de substances présentes dans l'environnement et d'une prise de conscience au sujet des effets délétères de certains produits de l'industrie chimique. On pense par exemple à l'accident de Seveso en Italie en 1976 (dioxine), à la suite duquel une diminution de la proportion de naissances de garçons issus principalement des pères exposés a été observée [3].

De nombreux facteurs environnementaux ont ainsi été étudiés au cours des dernières années pour leurs effets sur les issues de grossesse, mais peu d'études ont donné des résultats probants, le plus souvent du fait d'outils de mesures insuffisamment renseignés pour conclure sur la validité des études. Parfois cependant, le signal est fort et les critères de qualité requis pour l'étude sont présents, mais il n'est pas possible de conclure à un lien certain entre une exposition et une malformation. Il est important alors de rappeler que ne pas être en mesure de conclure ne signifie pas obligatoirement qu'il n'y a pas de risque.

### Perturbateurs endocriniens

Dans la catégorie des perturbateurs endocriniens (PE), on trouve des produits de combustion comme les dioxines, des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des produits industriels ou domestiques comme les phtalates ou le bisphénol A (BPA) utilisés dans les plastiques, les parabènes, utilisés dans les cosmétiques, les organochlorés (DDT, chlordécone...) utilisés dans les pesticides, mais aussi des dérivés utilisés dans les solvants. En théorie, les PE, en réalisant un blocage de l'action des androgènes ou un stimulus estrogénique à des moments précis de la grossesse, pourraient altérer le développement de l'appareil reproducteur mâle. Toutefois, l'identification des produits en cause tout comme la définition de la perturbation endocrinienne restent encore en débat [4]. Comme l'expose Barouki : « *Il ne s'agit pas seulement de montrer qu'une substance module les actions hormonales et qu'elle a des effets toxiques, mais il faut en plus montrer que ces effets toxiques sont bien liés aux effets endocriniens, ce qui n'est pas toujours simple à faire* » [5].

Lorsqu'il est question des PE, le BPA est sûrement l'exemple le plus souvent évoqué et médiatisé actuellement. Le BPA synthétisé à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle a été très étudié dans les années 1930, lors de la recherche systématique d'estrogènes de synthèse. On lui a préféré le diéthylstilbestrol (ou Distilbène<sup>®</sup>) pour son activité mimétique de l'estradiol, avec les effets tératogènes et cancérogènes transplacentaires à long terme malheureusement bien connus, qui ont conduit à son interdiction en 1977 en France. Le BPA est alors devenu une unité de base de la fabrication de divers matériaux plastique d'usage courant puis a été interdit en France

dans la fabrication des biberons, en 2010. Cela étant, si un risque malformatif existe pour l'embryon et le fœtus, cette interdiction n'aura pas d'effet, et la question que l'on se pose porte justement sur ce risque, en faveur duquel il n'existe pas à ce jour d'étude probante.

Une étude rétrospective réalisée en région niçoise sur 156 nouveau-nés (dont 46 cas), dosant le BPA dans le sang du cordon, n'a pas mis en évidence d'association entre les niveaux de BPA libre et les ectopies testiculaires des 46 cas. Cependant, la demi-vie du BPA étant très courte, un unique prélèvement ne suffit pas à caractériser l'exposition sur l'ensemble de la grossesse [6], plusieurs mesures sont nécessaires.

Une étude récente de biométrie [7] a mis en évidence un passage transcutané du BPA présent dans les tickets thermiques, avec une concentration significative de son excrétion urinaire chez les agents de caisse manipulant ces tickets. Mais l'étude n'indique pas dans quelle mesure l'exposition au BPA présente un risque pour les enfants des caissières exposées.

Le BPA actuellement classé reprotoxique de catégorie 3 pourrait cependant voir son classement révisé, l'agence européenne ECHA l'ayant ajouté à la liste des substances extrêmement préoccupantes (SVHC), en janvier 2017.

### **Solvants**

Très présents dans de nombreux produits (dégraissage, peintures, encres, détergents), ils sont utilisés seuls ou en mélange, à des fins domestiques ou dans le milieu de travail.

À propos des expositions domestiques, une étude réalisée à partir de la cohorte danoise des naissances en population générale a évalué les effets des émanations de peinture chez les enfants exposés in utero au cours du premier trimestre de grossesse (questionnaires administrés à 20 103 femmes enceintes). Après ajustement (âge maternel, tabac, alcool...), l'exposition à la peinture semblait associée à des anomalies du système nerveux, de la face et de l'appareil urinaire, mais de manière non significative [8].

En milieu professionnel, un risque augmenté de « malformations majeures » a été rapporté chez les enfants des employées de laboratoire en Suède, exposés in utero aux solvants aromatiques, au benzène notamment [9]. Une autre étude, dirigée par Cordier et al. (Inserm) portant sur plus de 3 000 femmes enceintes entre 2002 et 2006, a analysé les issues de grossesse en fonction de l'exposition professionnelle des mères. Ces dernières ont été évaluées selon trois stratégies différentes, dont l'analyse des métabolites urinaires. Des associations entre malformations majeures et expositions aux solvants en général, et plus particulièrement aux éthers de glycol et à des solvants chlorés, ont été retrouvées, avec notamment des fentes labiopalatines, des malforma-

tions des voies urinaires et de l'appareil génital masculin [10].

### **Polluants atmosphériques**

Les effets de la pollution atmosphérique sur la survenue de malformations ont souvent été évoqués. De nombreuses études ont cherché à mesurer les effets du monoxyde de carbone (CO), du dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), de l'ozone (O<sub>3</sub>), du dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et des microparticules en suspension d'un diamètre inférieur à 10 et à 2,5 µm (PM10 et PM2,5). Ces études sont complexes, car il est difficile de mesurer et de contrôler tous les facteurs de confusions pouvant entacher les résultats. Or, ces polluants peuvent être influencés par ceux qui sont présents à l'intérieur des locaux (chaudières, fumées, y compris tabac), et il est par ailleurs difficile de quantifier et caractériser les expositions maternelles (qui varient en fonction des temps de travail, des lieux de travail, de loisirs et sports). Cela étant, une étude réalisée au Texas a montré une augmentation du risque de tétralogie de Fallot pour le CO, de malformations de la cloison interventriculaire pour le SO<sub>2</sub> et de communication interauriculaire pour les PM10 [11]. Une méta-analyse de dix études épidémiologiques examinant le lien entre polluants atmosphériques et malformations a aussi conclu à un effet possible de ces polluants sur les malformations de l'aorte, les tétralogies de Fallot et les communications interauriculaires [12]. Une importante étude de cohorte portant sur 137 527 naissances en Israël a également mis en évidence une augmentation modérée des malformations cardiaques complexes associées aux PM10, mais cette association était inverse pour les PM2,5 [13]. Plus récemment, une étude cas-témoins réalisée à Taïwan a aussi établi un lien entre une exposition aux seuls O<sub>3</sub> et PM10 pendant le premier trimestre de grossesse et un risque augmenté d'anomalie des cloisons cardiaques et de persistance du canal artériel [14].

Concernant les malformations non cardiaques, une étude réalisée dans le New Jersey n'avait pas démontré de lien entre les expositions maternelles prénatales aux polluants de l'air ambiant et les fentes labiales, palatines et labiopalatines [15]. Par la suite, une étude effectuée dans quatre comtés de l'État de New York sur 4,7 millions de naissances (hors la ville de New York), ne prenant en compte que les concentrations en PM2,5 et en O<sub>3</sub> entre la cinquième et la dixième semaine de grossesse, a pu établir un lien entre l'exposition aux PM2,5 et les fentes palatines seules, avec un risque augmenté de 43 %. Aucun lien n'a été retrouvé entre l'exposition aux PM2,5 et les fentes labiales, avec ou sans fente palatine. En revanche, la concentration de l'air en O<sub>3</sub> ne semblait associée à aucune modification du risque de fente orofaciale [16].

L'exposition aux microparticules PM2,5 liée à la densité du trafic routier a aussi été étudiée dans le Massachusetts.

Des associations positives mais non significatives ont été retrouvées pour les malformations cardiaques en cas d'augmentation de la concentration en PM<sub>2,5</sub>, ainsi qu'une association inverse non significative pour les fentes orofaciales [17].

D'autres polluants de l'atmosphère, en concentration plus faible que ceux précédemment cités, ne sont pas mesurés en routine mais sont susceptibles de présenter un risque malformatif. C'est le cas notamment des dioxines et des métaux lourds, émis en particulier par les incinérateurs d'ordures ménagères, mais aussi par le trafic routier. Une étude écologique réalisée en Rhône-Alpes avait trouvé une association entre le risque de malformation de l'appareil urinaire et la résidence maternelle à proximité d'incinérateurs de déchets. Cette association a été vérifiée par une enquête cas-témoins en population générale réalisée à partir des données du registre de malformations en Rhône-Alpes, qui a montré un risque augmenté pour les mères exposées aux dioxines au-dessus de la médiane, au début de leur grossesse (OR : 2,95 ; IC 95 % : 1,47 à 5,92 pour les dépôts de dioxine) [18].

### **Pesticides**

Ils regroupent de nombreuses substances, appelées aussi produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques, qui agissent sur les organismes vivants, jugés nuisibles et dont les plus grandes classes représentées sont celles des herbicides, fongicides, insecticides et acaricides. Ils peuvent se trouver dans l'air, dans l'eau, le sol et par conséquent, dans les denrées alimentaires. Leur rémanence peut varier de quelques heures à plusieurs années pour les pesticides persistants (PP), mais la plupart de ces derniers sont désormais interdits d'usage en France. À l'heure actuelle, un peu plus de 300 substances sont autorisées en France. Une expertise collective de l'Inserm, publiée en 2013, a étudié les effets des pesticides pour les enfants à naître des mères exposées en milieu professionnel et à domicile [19]. Cette expertise rapporte une augmentation du risque de malformations du tube neural, de malformations cardiaques et d'hypospadias chez les enfants des femmes vivant près d'une zone agricole utilisant des pesticides non permanents. Une récente étude cas-témoins réalisée en Caroline du Nord a retrouvé une association entre la résidence maternelle à proximité d'une zone agricole utilisant des pesticides et certaines malformations, en particulier, les atrésies de l'œsophage : 1,98 ; (IC 95 % : 0,69–5,66), et les communications interauriculaires : 1,70 ; (IC 95 % : 1,34–2,14) [20].

Concernant les expositions professionnelles aux pesticides, une méta-analyse rapporte une augmentation du risque d'hypospadias plus modérée (et non significative) lors d'une exposition professionnelle paternelle (RR = 1,19 ; IC 95 % : 1,00–1,41) que maternelle (RR = 1,36 ; IC 95 % : 1,04–1,77) [21]. Pour les mères qui travaillent en milieu agricole,

horticole, dans des serres ou en médecine vétérinaire, un accroissement du risque de malformations a été observé dans la cohorte Pélagie, en particulier pour les fentes orales et les hypospadias [22]. À l'issue d'une étude transversale comportant de faibles effectifs de grossesse (110 grossesses), une augmentation du risque de cryptorchidie a été observée chez les enfants mâles des femmes travaillant dans des serres, au Danemark [23]. En France, une augmentation de risque de malformations génitales mâles (hypospadias, cryptorchidie, micropénis) a été observée dans les familles d'agriculteurs (OR = 4,41 ; IC 95 % : 1,21–16,0). Cette dernière observation a cependant été réalisée sur une série de 1 615 nouveau-nés mâles d'une seule maternité de Montpellier [24].

### **Champs électromagnétiques**

Le développement des technologies utilisant des champs électromagnétiques (CEM) s'est accompagné d'inquiétudes et d'interrogations sur leur innocuité vis-à-vis de la grossesse et des enfants à naître. Le spectre très vaste des ondes électromagnétiques s'étend des ondes extrêmement basse fréquence (ligne électrique) aux rayonnements ionisants. Les sources d'expositions aux CEM qui suscitent le plus d'inquiétudes pour nos contemporains sont celles qui proviennent de leur environnement immédiat : antennes relais et téléphones mobiles, réseau WI-FI, lignes à haute tension, fours micro-ondes. Dans ce domaine, les études épidémiologiques sont d'autant plus pertinentes qu'une mesure invasive visant à déterminer la réponse du corps humain à l'exposition aux CEM est impossible à réaliser sur l'embryon ou le fœtus. Lewis et al. ont effectué une analyse critique de la littérature portant sur les effets des expositions aux CEM sur la fertilité et les issues de grossesse, publiée entre 2002 et 2015 [25]. Les résultats de ces études divergent, certaines d'entre elles rapportant des associations avec des malformations, d'autres étant négatives. Une étude issue du registre des naissances de Norvège ne trouve pas d'augmentation du risque global de malformation associé aux expositions parentales professionnelles aux CEM (= 1 mG [milligauss] ou 0,1 µT [microtesla]), même à raison d'une exposition d'une durée moyenne de 24 heures par semaine. En revanche, un excès de cas de spina-bifida a été retrouvé chez les enfants dont les mères étaient professionnellement exposées aux CEM pendant 24 heures par semaine ou plus, alors que ces mêmes expositions semblaient jouer un rôle protecteur vis-à-vis des fentes orales. L'exposition professionnelle paternelle était, quant à elle, associée à un excès de cas d'anencéphalies [26]. Les auteurs ont ensuite utilisé les données du registre pour évaluer le risque en cas d'exposition parentale résidentielle en répartissant les 161 644 naissances en deux groupes : inférieur à 0,1 µT (non exposés) et supérieur ou égal à 0,1 µT (exposés). Là encore, aucun excès de

risque global n'a été retrouvé, mais un excès non significatif de cas d'anomalies de l'œsophage (OR ajusté : 2,5 ; IC 95 % : 1,0–5,9) et une association inverse pour les anomalies cardiaques et respiratoires ont été observés [27]. Dans un second temps, les mêmes auteurs ont réévalué plus précisément les expositions de 42 223 naissances issues de l'étude précédente et n'ont pas retrouvé les associations observées auparavant pour les expositions maternelles et paternelles [28]. Une récente étude italienne cas-témoins en population générale n'a pas montré d'excès de risque de malformations chez les enfants des mères résidant près des lignes à haute tension [29]. Pour ce qui est des études épidémiologiques chez l'homme qui se sont intéressées précisément aux effets des expositions intra-utérines aux ondes émises par les téléphones mobiles, il semble qu'aucun signal n'a permis de rechercher électivement l'association entre une exposition pendant la grossesse et la survenue de malformations. De fait, il n'existe à ce jour aucune preuve d'un effet malformatif causé par une exposition intra-utérine aux téléphones mobiles [30,31].

## Conclusion

Le champ de la recherche sur les conséquences de l'exposition humaine aux agents tératogènes auxquels les futures mères peuvent être exposées s'est ouvert dans la seconde moitié du xx<sup>e</sup> siècle essentiellement pour les substances relevant d'une exposition sinon volontaire, du moins individuelle : tabac, alcool, médicaments, rayonnements ionisants. Cela a sans doute appuyé l'idée qu'en « faisant attention », en ayant une bonne alimentation et hygiène de vie, les femmes mettaient toutes les chances de leur côté pour concevoir un enfant indemne de malformation. Si cela est toujours vrai, de nouveaux risques reprotoxiques ont émergé, qui ne dépendent plus des seuls comportements individuels : les études présentées dans cet article montrent qu'on peut être exposé sans le savoir à un agent tératogène présent dans l'environnement, professionnel ou domestique. La recherche s'est alors développée grâce à l'arrivée des biomarqueurs qui ont fait évoluer les niveaux de preuve des études, grâce aussi à la création et à la mise à disposition de cohortes (ELFE, Pélagie...) et de données issues des registres de malformations et enfin grâce aux outils mis en place au niveau national et européen qui permettent de caractériser les substances auxquelles les populations peuvent être exposées (REACH). Les études présentées ici ont été sélectionnées en fonction de leurs niveaux de preuve, mais il est vite apparu que la littérature reste limitée pour ce qui relève de l'estimation des expositions. Aussi, les résultats présentés sont toujours susceptibles d'évoluer : l'absence de preuve d'effet reprotoxique n'est pas synonyme de preuve d'absence d'effet.

En ce début de xxi<sup>e</sup> siècle, parallèlement au développement d'outils de mesure et de prévention, de dépistage et de diagnostic des malformations, un nouveau champ disciplinaire est apparu : l'exposome. Il va s'agir de mettre en évidence les expositions de nature chimique, physique ou biologique d'un individu, tout au long de sa vie et ainsi permettre de mesurer la toxicité différée, voire transgénérationnelle de certains facteurs environnementaux sur les produits de la conception. Ce nouveau champ devrait ouvrir la voie à de nouvelles recherches et à une meilleure prévention, notamment individualisée, des malformations.

**Liens d'intérêts :** L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Brent RL (2004) Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 113:957–68
2. Friedler G (1996) Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. *Pharmacol Biochem Behav* 55:691–700
3. Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, et al (2000) Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 355:1858–63
4. Zoeller RT, Bergman A, Becher G, et al (2014) A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environmental Health* 13:118
5. Barouki R (2016) Les perturbateurs endocriniens : 25 ans déjà. *Yearbook Santé et Environnement* <http://www.yearbook-ers.jle.com/download/ers-4324-WQs6Mn8AAQEAAAG9@G-TUAAAAB-a.pdf>
6. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, et al (2011) Variability and predictors of urinary bisphenol a concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect* 119:131–7
7. Ndaw S, Remy A, Jargot D, Robert A (2016) Occupational exposure of cashiers to bisphenol A via thermalpaper: urinary biomonitoring study. *Int Arch Occup Environ Health* 89:935–46
8. Hjortebjerg D, Nybo Andersen AM, Garne E, et al (2012) Non-occupational exposure to paint fumes during pregnancy and risk of congenital anomalies: a cohort study. *Environ Health* 11:54
9. Wennborg H, Magnusson LL, Bonde JP, Olsen J (2005) Congenital malformations related to maternal exposure to specific agents in biomedical research laboratories. *J Occup Environ Med* 47:11–9
10. Cordier S, Garlantézec R, Labat L, et al (2012) Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 23:806–12
11. Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, et al (2005) Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000. *Am J Epidemiol* 162:238–52
12. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, et al (2011) Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 119:598–606
13. Agay-Shay K, Friger M, Linn S, et al (2013) Air pollution and congenital heart defects. *Environ Res* 124:28–34

14. Hwang BF, Lee YL, Jaakkola JJK (2015) Air pollution and the risk of cardiac defects: a population-based case-control study. Zhu X (ed). *Medicine* 94:e1883
15. Marshall EG, Harris G, Wartenberg D (2010) Oral cleft defects and maternal exposure to ambient air pollutants in New Jersey. *Birth Defects Res* 88:205–15
16. Zhou Y, Gilboa SM, Herdt ML, et al (2017) Maternal exposure to ozone and PM<sub>2.5</sub> and the prevalence of orofacial clefts in four US states. *Environ Res* 153:35–40
17. Girguis MS, Strickland MJ, Hu X, et al (2016) Maternal exposure to traffic-related air pollution and birth defects in Massachusetts. *Environ Res* 146:1–9
18. Cordier S, Lehebél A, Amar E, et al (2010) Maternal residence near municipal waste incinerators and the risk of urinary tract birth defects. *Occup Environ Med* 67:493–9
19. Inserm (dir.) (2013) Pesticides : effets sur la santé. Rapport. Inserm, Paris, XII-1001 p. (expertise collective). <http://hdl.handle.net/10608/4820>
20. Rappazzo KM, Warren JL, Meyer RE, et al (2016) Maternal residential exposure to agricultural pesticides and birth defects in a 2003 to 2005 North Carolina birth cohort. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 106:240–9
21. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK (2009) Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol* 5:17–24
22. Chevrier C, Petit C, Limon G, et al (2009) Biomarqueurs urinaires d'exposition aux pesticides des femmes enceintes de la cohorte Pélagie réalisée en Bretagne (2002–2006). *BEH*, hors série
23. Andersen HR, Schmidt IM, et al (2008) Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect* 116:566–72
24. Gaspari L, Paris F, Jandel C, et al (2011) Prenatal environmental risk factors for genital anomalies in a population of 1,442 male French newborns: a nested case-control study. *Human Reprod* 26:3155–62
25. Lewis RC, Hauser R, Maynard AD, et al (2016) Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of infertility and adverse pregnancy outcomes: update on the human evidence and recommendations for future study designs. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 19:29–45
26. Blaasaas K, Tynes T, Irgens A, Lie R (2002) Risk of birth defects by parental occupational exposure to 50 Hz electromagnetic fields: a population based study. *Occup Environ Med* 59:92–7
27. Blaasaas KG, Tynes T, Lie RT (2003) Residence near power lines and the risk of birth defects. *Epidemiology* 14:95–8
28. Blaasaas KG, Tynes T, Lie RT (2004) Risk of selected birth defects by maternal residence close to power lines during pregnancy. *Occup Environ Med* 61:174–6
29. Malagoli C, Crespi CM, Rodolfi R, et al (2012) Maternal exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and the risk of birth defects. *Bioelectromagnetics* 33:405–9
30. Sudan M, Kheifets L, Arah OA, Olsen J (2013) Cell phone exposures and hearing loss in children in the danish national birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 27:247–57
31. Merhi ZO (2012) Challenging cell phone impact on reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet* 29:293–7