

REPRODUCTION

Sylvaine Cordier, Pierre Ayotte, Philippe De Wals, Béatrice Ducot, Sylvie Dodin, Marie-Josèphe Saurel-Cubizolles, Patrick Thonneau

La référence bibliographique de ce document se lit comme suit:

Cordier S, Ayotte P, De Wals P, Ducot B, Dodin S, Saurel-Cubizolles M-J, Thonneau P (2003)

Reproduction.

In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 641-667.

Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly É, rédacteurs.

Edisem / Tec & Doc, Acton Vale / Paris

Note : Ce manuel a été publié en 2003. Les connaissances ont pu évoluer de façon importante depuis sa publication.

REPRODUCTION

Sylvaine Cordier, Pierre Ayotte, Philippe De Wals, Béatrice Ducot, Sylvie Dodin, Marie-Josèphe Saurel-Cubizolles, Patrick Thonneau

- 1. Introduction**
- 2. Infertilité**
 - 2.1 Infertilité masculine
 - 2.2 Infertilité féminine
- 3. Avortements spontanés et mortalité périnatale**
- 4. Prématurité, retard de croissance intra-utérin**
- 5. Malformations congénitales**
- 6. Autres affections gynécologiques ou obstétricales**
 - 6.1 Endométriose
 - 6.2 Complications de la grossesse
- 7. Allaitement maternel**
- 8. Conclusion**

1. INTRODUCTION

Divers accidents de contamination toxique ont mis en évidence de façon indiscutable l'influence de l'environnement sur les perturbations du processus de reproduction (infertilité masculine résultant de l'exposition à un pesticide, le dibromochloropropane) ou les naissances d'enfants atteints de malformations du système nerveux central suite à une exposition *in utero* au méthylmercure.

Divers mécanismes d'action peuvent être impliqués à la suite d'expositions paternelle ou maternelle, aboutissant à un grand «spectre» d'effets observables (Joffe, 1992). Un aspect remarquable est l'absence de spécificité dans les relations observées: ainsi, une mutation dans une cellule germinale peut avoir pour effet une réduction de la fertilité, un avortement spontané, des cancers ou d'autres maladies de l'enfant. À l'inverse, un avortement spontané peut résulter d'anomalies chromosomiques, des mécanismes embryotoxiques ou fœtotoxiques. Au cours du développement embryonnaire et fœtal, les divers organes et systèmes se développent à différents stades, correspondant donc à des périodes de sensibilité différentes aux toxiques. C'est essentiellement au cours du premier trimestre de la grossesse que des malformations anatomiques majeures peuvent être induites. Les expositions plus tardives peuvent éventuellement induire des malformations mineures ou des anomalies fonctionnelles et des retards de développement.

La dose du toxique (niveau d'exposition) est également un paramètre important: en effet, d'après Wilson (1973), il existe un seuil en dessous duquel une substance donnée n'a pas de toxicité embryonnaire et au-delà duquel la gravité de l'effet augmente avec la dose, pouvant aboutir à la mort de l'embryon et entraînant un avortement spontané qui n'est pas toujours cliniquement décelé.

Ce chapitre présente successivement les diverses atteintes du système reproducteur: infertilité, avortements spontanés et morts périnatales, prématurité et retard de croissance intra-utérin, malformations congénitales, maladies gynécologiques diverses et perturbations de la grossesse, en faisant le point sur l'état des connaissances du rôle de l'environnement sur chacune de ces atteintes.

2. INFERTILITÉ

En France, une enquête réalisée en 1988-1989 a montré qu'environ 14 % des couples consultent au moins une fois au cours de leur vie pour des difficultés à concevoir (Thonneau et coll., 1991). Dans la majorité des situations, un facteur féminin a été mis en cause, mais une bonne proportion des problèmes de fertilité pourrait être causée par des perturbations de l'appareil reproducteur masculin.

2.1 Infertilité masculine

Facteurs affectant la fertilité masculine

On a estimé que jusqu'à 50 % de tous les problèmes de fertilité des couples pourraient être causés par des problèmes de l'appareil reproducteur masculin (Swerdloff et coll., 1985). Les maladies transmises sexuellement, une histoire de varicocèle, la cryptorchidie, la prise de médicaments antinéoplasiques et la consommation abusive d'alcool ont été associés à des problèmes de fertilité chez l'homme (Griffin et Wilson, 1998). De plus, des effets néfastes sur la fonction reproductrice masculine ont également été reliés à une exposition professionnelle à des radiations, à des températures élevées ainsi qu'à des produits chimiques comme le plomb, le chlordécone et le dibromochloropropane (DBCP) (Thomas, 1996).

Les paramètres servant à évaluer l'intégrité de la fonction reproductrice chez l'homme sont principalement la densité du sperme, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes. Au fil des ans, la densité de sperme normale sous laquelle les hommes sont jugés infertiles est revue à la baisse. Alors qu'une densité de 60 millions/mL était considérée comme normale au cours des années 1950-1960, ce chiffre a été ramené à 40 millions/mL dans les années 1970. Plus récemment, une densité de 20 millions/mL était considérée comme le seuil minimal de fertilité. De nos jours, on s'accorde à dire que la fertilité d'un homme est davantage influencée par la morphologie de ses spermatozoïdes que par la densité de son sperme (Golden et coll., 1998).

Parallèlement, durant la même période, on assistait à une contamination croissante des écosystèmes de la planète par les composés organochlorés tels les biphényles polychlorés (BPC) et toute une gamme d'insecticides

chlorés (DDT, chlordane, mirex, etc.). Durant les années 1970, des problèmes de reproduction causés par ces substances ont été notés dans diverses espèces animales, ce qui a entraîné le bannissement ou un contrôle sévère de l'utilisation des organochlorés dans la plupart des pays industrialisés. Malgré ces mesures, les organochlorés sont toujours présents dans l'environnement à cause de leur grande persistance, de leur utilisation dans les pays en développement et de modes d'élimination inadéquats dans les pays industrialisés.

Les recherches portant sur les effets délétères de contaminants de l'environnement sur la fonction reproductrice mâle se sont intensifiées au cours des dernières années et ont permis de démontrer des atteintes chez les sujets mâles de différentes espèces animales (Guillette et coll., 1994; Purdom et coll., 1994; Facemire et coll., 1995; Fry, 1995; Folmar et coll., 1996). Chez l'homme, la diminution de la qualité du sperme depuis les 50 dernières années (Carlsen et coll., 1992) de même que l'augmentation de l'incidence des affections testiculaires (Boyle et coll., 1987; Giwercman et coll., 1993; Adami et coll., 1994; Garcia-Rodriguez et coll., 1996) constituent la base de l'hypothèse voulant que des composés chimiques de l'environnement, capables de mimer les effets des hormones sexuelles endogènes, soient à l'origine de désordres de la fonction reproductrice mâle. De façon plus précise, des contaminants environnementaux œstrogéniques (certains organochlorés comme le DDT et les BPC, des alkylphénols, des phtalates) ou encore antiandrogènes (tel le *p,p'*-DDE, le principal métabolite du DDT) ont été évoqués comme causes possibles (Kelce et coll., 1995; Kavlock et coll., 1996; Griffin et Wilson, 1998). Comme nous allons le voir, il s'agit là d'une question faisant l'objet d'une forte controverse dans la littérature.

Effets des contaminants environnementaux perturbateurs de l'équilibre endocrinien sur la fonction reproductrice masculine

Des changements d'incidence des affections testiculaires ont été notés dans divers pays au cours du siècle dernier. L'incidence du cancer des testicules a augmenté de façon importante depuis les années 1940 dans les pays européens, l'augmentation allant de 50 % de 1959 à 1984 en Écosse (Boyle et coll., 1987) jusqu'à 300 à 400 % de

1943 à 1989 au Danemark (Giwercman et coll., 1993). Une étude portant sur neuf pays européens a conclu que l'incidence de cancer a augmenté de 2 à 3 % annuellement dans les pays nordiques et de 5 % annuellement en Allemagne et en Pologne (Adami et coll., 1994). De plus, ces trois études ont toutes rapporté que l'augmentation du taux de ce cancer était la plus forte chez les hommes jeunes (< 30 ans). Le seul facteur de risque actuellement connu pour le cancer des testicules est la cryptorchidie (Giwercman et coll., 1993). Des anomalies du développement *in utero* de l'appareil reproducteur mâle comme la cryptorchidie et les hypospadias ont été dénombrées plus souvent au cours des dernières années. Cependant, les critères de diagnostic de ces anomalies ont changé au fil des ans, de sorte que de telles statistiques doivent être interprétées avec prudence (Giwercman et coll., 1993).

L'aspect le plus controversé des changements de la fonction reproductrice masculine est sans aucun doute le déclin mondial de la qualité du sperme au cours des 50 dernières années, thèse découlant des résultats de plusieurs rapports parus durant les années 1980 et au début des années 1990 (James, 1980; Bostofte et coll., 1983; Benvold, 1989; Carlsen et coll., 1992). La plus médiatisée de ces études fut sans aucun doute la méta-analyse réalisée par Carlsen et coll. (1992). Ces auteurs rapportent des baisses de la densité du sperme (de 113 millions/mL à 66 millions/mL) et du volume de l'éjaculat (de 3,40 ml à 2,75 mL) entre 1940 et 1990.

Les études récentes dans différents pays confirment pour certaines et contredisent pour d'autres les résultats rapportés par Carlsen et coll. (1992). Des études rétrospectives impliquant des banques de sperme à Paris (Auger et coll., 1995) et à Gand en Belgique (Van Waelegem et coll., 1996) ainsi qu'une clinique de fertilité à Londres (Ginsburg et coll., 1994) et un laboratoire de recherche en Écosse (Irvine et coll., 1996) appuient l'hypothèse d'une baisse de la qualité du sperme. Toutefois, une autre étude française effectuée dans la région de Toulouse (Bujan et coll., 1996), deux études américaines (Fisch et coll., 1996; Paulsen et coll., 1996) et une étude finlandaise (Vierula et coll., 1996) n'ont pas révélé de baisses des paramètres du spermogramme.

En fait, un constat semble clair: il existe des variations géographiques importantes de la den-

site du sperme (Fisch et Goluboff, 1996; Swan et coll., 1997). Fisch et Goluboff ont procédé à une nouvelle analyse des données présentées par le groupe de Carlsen et concluent que de telles variations pourraient être responsables d'un biais dans cette étude. Les chercheurs se sont concentrés sur les 20 études les plus importantes en termes d'effectif (plus de 100 hommes), comprenant 91 % de tous les sujets inclus dans les études révisées par Carlsen et ses collaborateurs. Parmi les études réalisées avant 1970, 80 % étaient de l'Etat de New York. Ces études provenaient de régions dans lesquelles les densités de sperme sont les plus élevées au monde et ce, encore de nos jours (Fisch et coll., 1996; Fisch et Goluboff, 1996). Après 1970 toutefois, 80 % des études provenaient de régions non représentées précédemment, dont cinq de pays en voie de développement où les densités de sperme sont faibles.

Globalement, les données des études chez l'homme ne nous permettent pas de conclure à une baisse généralisée de la qualité du sperme au cours des dernières décennies. Les résultats de la méta-analyse de Carlsen et son équipe n'apportent pas une preuve solide d'une telle détérioration, compte tenu des biais de sélection des études sur une base géographique. Les études réalisées dans les banques de sperme de différents pays sont toutes de nature rétrospective et, malgré les efforts déployés par les chercheurs, l'absence de contrôle ou le contrôle inadéquat de facteurs de confusion comme l'âge, le tabagisme, la consommation de drogue et la durée de la période d'abstinence pourraient avoir influencé grandement les résultats (Sherins, 1995; Golden et coll., 1998). Des études prospectives sur cette question seraient préférables, mais de telles études seraient difficilement réalisables si, comme le veut l'hypothèse mise en avant par certains, l'exposition aux perturbateurs endocriniens (encadré 24.1) durant la période prénatale joue un rôle déterminant dans la fonction reproductrice à l'âge adulte (Sharpe, 1993; Sharpe et Skakkebaek, 1993).

2.2 Infertilité féminine

Les principales causes d'infertilité chez la femme sont les troubles de l'ovulation (32 % des couples vus en consultation), les anomalies tubaires (26 % des couples, les facteurs de risque étant les antécédents de salpingite et de maladie

sexuellement transmissible, ainsi que les grossesses extra-utérines dans le cas des infécondités secondaires), l'endométriase (4 % des couples) (Thonneau et coll., 1992).

Considérations méthodologiques

Différents indices, plus ou moins sensibles, mesurant l'infertilité d'un couple ont été proposés en vue de leur utilisation dans les études épidémiologiques: absence de grossesse au bout d'un ou deux ans de tentatives, nombre de naissances par couple, etc., mais l'indicateur le plus couramment utilisé actuellement est le «délai nécessaire à concevoir» (dnc). Celui-ci est défini comme le nombre de cycles mis par le couple pour obtenir une grossesse, c'est-à-dire le temps écoulé entre la date d'arrêt de toute méthode de contraception et la date de début de la grossesse (Baird et coll., 1986).

En pratique, il est possible d'utiliser le dnc comme indicateur de fertilité dans des recherches de type prospectif ou rétrospectif. Dans ce dernier type d'étude, un questionnaire permet de connaître le délai (exprimé en nombre de cycles ou en nombre de mois) mis par les femmes pour devenir enceintes ainsi que les éventuelles expositions de l'homme ou de la femme à des facteurs susceptibles d'avoir retenti sur leur fécondabilité. Ce type d'étude présente les difficultés habituelles inhérentes à toute recherche rétrospective, essentiellement les biais de classification concernant les éventuelles expositions survenues dans la période préconceptionnelle et de mémorisation tout particulièrement dans l'évaluation du dnc. Concernant ce dernier point, divers auteurs ont montré que le dnc était un critère fiable et valide pour évaluer l'histoire reproductive des couples, même si les informations demandées (date d'arrêt de la contraception, date du début de la grossesse) concernent des événements anciens, remontant à plusieurs années, voire décennies. (Joffe, 1989; Zielhuis et coll., 1992).

Le dnc a déjà été utilisé dans différentes enquêtes rétrospectives, en particulier pour étudier l'effet de certains facteurs professionnels sur la fertilité. On a ainsi mis en évidence une fréquence élevée de difficultés à concevoir chez les assistantes dentaires exposées au protoxyde d'azote (Rowland et coll., 1992), les travailleuses de la fabrication de semi-conducteurs (Correa et coll., 1996) et les coiffeuses (Kersemackers et coll., 1997).

Encadré 24.1 Perturbateurs endocriniens

L'hypothèse qu'une exposition à certains contaminants de l'environnement possédant la capacité d'imiter l'action des hormones endogènes puisse être responsable de divers effets néfastes chez l'humain a suscité beaucoup d'intérêt au cours des dernières années. De façon plus précise, on discute surtout à l'heure actuelle de la possibilité qu'une exposition *in utero* à des substances possédant des propriétés oestrogéniques puisse être à l'origine d'une grande variété d'effets adverses tels les cancers du sein, de la prostate et des testicules, certaines atteintes de la fonction reproductrice chez l'homme, l'endométriase, des problèmes de fertilité, des modifications du comportement sexuel, des retards d'apprentissage, ainsi que des effets adverses sur le système immunitaire et la fonction thyroïdienne. Ces effets délétères seraient causés par un stimulus hormonal se produisant à un moment inopportun du développement intra-utérin.

Cette hypothèse s'appuie en partie sur les effets néfastes qu'a provoqué l'administration de diéthylstilbestrol (DES), un oestrogène de synthèse, à plusieurs millions de femmes qui avaient des antécédents d'avortements spontanés. De nombreuses études ont porté sur les conséquences sur la santé de l'exposition *in utero* au DES chez les enfants de ces femmes ayant atteint l'âge adulte. Ces études ont révélé, chez les femmes, des adénocarcinomes du vagin, des malformations du col de l'utérus, du vagin, de l'utérus et des trompes de Fallope, de l'infertilité et des cycles menstruels irréguliers. Chez les hommes, on a rapporté kystes de l'épididyme, microphallus, cryptorchidie, hypoplasie testiculaire, réduction de la densité du sperme et pourcentage élevé de spermatozoïdes présentant des formes anormales (Golden et coll., 1998).

En théorie, un blocage de l'action des androgènes ou un stimulus oestrogénique à des moments inopportuns de la grossesse pourraient tous deux résulter en une altération du développement de l'appareil reproducteur mâle. Kelce et coll. (1995) ont rapporté que le principal métabolite du DDT, le p,p'-DDE, était un puissant antagoniste des androgènes chez le rat. Le p,p'-DDE bloque de façon compétitive les récepteurs des androgènes et, lorsque administré à des rates en gestation, a produit des signes d'un blocage androgénique chez les ratons mâles : distance ano-génitale réduite et présence de mamelons thoraciques. Une exposition postnatale de ratons mâles au p,p'-DDE a par ailleurs retardé l'apparition de la puberté, tandis que l'exposition des animaux adultes a provoqué une réduction de poids des vésicules séminales et de la prostate ventrale (Kelce et coll., 1995). La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), un agoniste du récepteur AH (aryl hydrocarbon), lorsque administré à une dose aussi faible que 64 ng/kg le 15^e jour de la gestation, a produit une diminution du poids de l'épididyme et de la production journalière de sperme chez les rats mâles âgés de 120 jours (Mably et coll., 1992). Enfin, l'o,p'-DDT dont les propriétés oestrogéniques ont été mises en évidence il y a 30 ans (Bitman et coll., 1968) et de nombreux autres composés pour lesquels des propriétés similaires ont récemment été découvertes (chlordécone, dieldrin, endosulfan, S-hexachlorocyclohexane, p,p'-méthoxychlor, alkylphénols) pourraient aussi perturber le développement de l'appareil reproducteur mâle tel que le suggère l'exemple du DES décrit précédemment. Cependant, le plus puissant de ces xéno-oestrogènes, l'o,p'-DDT, possède une puissance 1000 fois moins élevée que celle démontrée par le 17- β oestradiol lors du test classique d'augmentation du poids de l'utérus chez la rate immature (Bitman et coll., 1968). Le DES montre pour sa part une puissance au moins 1000 fois plus grande que celle du DDT lors de tests *in vitro* et *in vivo* (Golden et coll., 1998). Jusqu'à présent, bien que l'hypothèse soit plausible d'un point de vue biologique, il n'existe pas de preuve solide à l'effet que l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens puisse être à l'origine de désordres de la reproduction chez l'humain.

Facteurs environnementaux

Hormis les facteurs environnementaux directement ou indirectement liés à des expositions professionnelles, deux facteurs, le stress et la nutrition, paraissent susceptibles d'entraîner des perturbations des fonctions reproductives chez la femme.

Stress

Il est bien établi que l'axe hypothalamo-hypophysaire, et plus particulièrement la composante corticotrope, joue un rôle majeur dans les diverses réponses de l'organisme au stress (Moghisi et

Wallace, 1983). Expérimentalement, on a pu montrer l'influence directe de l'hormone corticotrope sur la production de LH-RH (Petraglia et coll., 1987) ainsi que l'effet inhibiteur des hormones corticotropes sur le niveau de LH et de FSH (Barbarino et coll., 1989). Il semble donc exister une influence, de type freination, des hormones corticotropes sur la fonction ovarienne.

Chez la femme, plusieurs auteurs ont aussi retrouvé des taux élevés de Cortisol chez des patientes présentant des aménorrhées avec, de plus, de notables modifications du rythme circadien (Negro-Vilar, 1993/ Barnea et Tal

(1991), arguant du fait que les hormones liées au stress étaient aussi présentes dans le placenta, ont aussi évoqué le rôle potentiel du stress dans les échecs précoces de la grossesse.

Wright et coll. (1989), dans une revue de la littérature, ont mis en avant le rôle du stress comme facteur d'infécondité. Par ailleurs, un nombre élevé de couples en état de stress important a été noté parmi les couples présentant des difficultés à concevoir.

Le stress lié à des contraintes mentales au travail a également été étudié. Dans une étude multicentrique européenne, un excès de risque faible mais constant d'infécondité (mesuré par le délai nécessaire à concevoir) a été trouvé chez les femmes amenées à travailler selon des horaires variables (Bisanti et coll., 1996). Par ailleurs, dans une étude menée chez des sages-femmes suédoises travaillant par roulement, des résultats semblables ont été trouvés (un ratio de fécondabilité inférieur à 1) (Ahlborg et coll., 1996).

Nutrition

Plusieurs auteurs ont, au cours des dernières décennies, mis de l'avant une relation entre certains troubles alimentaires majeurs et l'infécondité féminine. Une explication avancée serait une diminution des «pulses» de LH-RH et, par voie de conséquence, des sécrétions de gonadotrophine.

En réalisant une analyse historique originale de la fertilité des populations hollandaises au cours de la famine survenue en Hollande en 1944-1945, Stein et Susser (1975) ont mis en évidence une diminution de la fertilité chez les personnes les plus affectées par la privation alimentaire. Plus récemment, Pirke et coll. (1986) ont montré une relation entre régime végétarien et troubles ovulatoires. À l'opposé, il a été aussi clairement établi que la fertilité des femmes obèses, comparée à celle de femmes présentant un poids standard, était plus basse, à la fois dans les programmes de fécondation *in vitro* et lors de grossesses naturelles (Chong et coll., 1986; Hamilton-Fairley et coll., 1992; Zaadstra et coll., 1993; Crosignani et coll., 1994). Dans une étude récente sur le rôle possible d'une cure d'amaigrissement sur la fertilité, Clark et coll. (1995) ont mis en évidence le rôle potentiellement bénéfique de ce traitement sur la normalisation des cycles ovulatoires et l'obtention de grossesses.

3. AVORTEMENTS SPONTANÉS ET MORTALITÉ PÉRINATALE

Selon la définition de l'OMS, la mortalité périnatale inclut les morts fœtales tardives (au delà de 22 semaines de gestation), les mortinatalités et les morts néonatales précoces, avant le 8^e jour. On désigne par avortements spontanés les morts fœtales intervenues plus tôt dans la grossesse. On estime habituellement que 10 à 20 % des grossesses reconnues se terminent par un avortement spontané, la mortalité périnatale était de l'ordre de 8,2 pour 1000 naissances en France en 1991 (La Santé en France, 1994).

Trente à 50 % des avortements spontanés sont porteurs d'une anomalie chromosomique du produit de conception, contre seulement 6 % des morts périnatales et moins de 1 % des naissances (Kline et coll., 1989). Parmi les conceptions ayant un caryotype normal, deux catégories de facteurs peuvent aboutir à une mort fœtale: les facteurs responsables d'anomalies morphologiques de l'embryon nuisant à sa survie et ceux qui provoquent l'interruption du développement *in utero* d'un fœtus normal. Un certain nombre de facteurs de risque sont connus, mais il n'est pas toujours facile de distinguer par quel mécanisme ils agissent. Le rôle des facteurs environnementaux sur les avortements spontanés devrait *a priori* être plus facilement mis en évidence sur les avortements à caryotype normal qui constituent la majorité des avortements cliniquement reconnus.

Parmi les facteurs de risque reconnus ou fortement suspectés d'avortements spontanés et de morts périnatales, on peut citer l'âge maternel (le risque augmentant après 35 ans), les antécédents d'avortement spontané ou de mortinatalité, la parité, des facteurs médicaux comme une forte fièvre pendant la grossesse, et la consommation de tabac et d'alcool (Kline et coll., 1989; Armstrong et coll., 1992; Wilcox, 1993). Une étude récente suggère par ailleurs un rôle protecteur de la prise de suppléments vitaminiques, réduisant le risque d'avortement spontané chez des femmes ayant fumé pendant la grossesse (Wu et coll., 1998).

Des connaissances ont pu être acquises grâce au suivi des femmes enceintes soumises à un certain nombre de *catastrophes écologiques* qui ont engendré, entre autres polluants, une forte exposition aux dioxines (Seveso), au méthyl-

isocyanate (Bhopal) ou aux radiations ionisantes (Japon, Tchernobyl). Les rapports anciens faisant suite à l'explosion nucléaire de Nagasaki (Yamazaki et coll., 1954) ou plus récemment aux accidents de Tchernobyl (Kulakov et coll., 1993) et Bhopal (Bajaj et coll., 1993) ont montré un accroissement du nombre d'avortements spontanés et de morts périnatales chez les femmes enceintes au moment de l'accident, mais un doute subsiste sur la qualité des informations recueillies et sur le rôle de la toxicité maternelle ou du stress, présent dans de telles circonstances, qui rend difficile l'interprétation de ces observations. Les études ayant tenté d'évaluer l'effet de ces expositions dans des zones plus éloignées de l'accident, et donc moins soumises aux problèmes cités précédemment, n'ont pas permis de conclure à un effet direct de ces diverses expositions.

Dès les années 1970, plusieurs études en milieu médical ont suggéré un accroissement du risque d'avortement spontané chez les femmes exposées professionnellement aux *gaz anesthésiants*. Ce risque, s'il a existé, semble avoir été considérablement réduit par une utilisation adéquate d'aspiration en milieu de travail (Boivin, 1997). L'exposition professionnelle à l'*oxyde d'éthylène*, gaz utilisé dans la stérilisation de l'équipement médical et puissant toxique pour la reproduction chez l'animal, a été associée à plusieurs reprises à une augmentation de la fréquence des issues de grossesse défavorables, en particulier les avortements spontanés, chez les femmes exposées (Rowland et coll., 1996).

Le rôle de la contamination chimique de l'eau du robinet dans l'incidence des avortements spontanés a été étudié surtout aux États-Unis. La présence de *trihalométhanes* (THM) (dérivés de la chloration) a été associée à une augmentation du risque dans plusieurs études (Savitz et coll., 1995; Waller et coll., 1998). Ces études, souvent récentes, continuent d'améliorer leur précision en définissant des indices d'exposition de plus en plus fiables, et les dernières trouvent les risques les plus élevés et des associations avec diverses issues de grossesse (Swan et Waller, 1998). Pourtant, dans une étude prospective californienne, l'existence d'une relation entre la quantité d'eau du robinet consommée et le risque d'avortements spontanés, non complètement expliquée par la présence de THM, suggère que d'autres contaminants peu-

vent également être impliqués (Swan et coll., 1998; Williams et Weiss, 1998). D'autres contaminants sont potentiellement présents dans l'eau de boisson: contaminants organiques (solvants, pesticides), inorganiques (métaux), microbiologiques ou composés radioactifs. Leurs effets sont traités dans les sections correspondantes.

Les effets de la *pollution de l'air* sur la mortalité intra-utérine sont plausibles, compte tenu des effets reconnus du tabagisme maternel. Une étude de séries chronologiques des morts fœtales tardives (> 28 semaines) pendant une période de deux ans, en relation avec diverses mesures quotidiennes de la pollution de l'air, s'est déroulée à São Paulo, Brésil (Pereira et coll., 1998). Elle a mis en évidence une association et une relation dose-effet entre mortalité intra-utérine et un indice de pollution de l'air et plus particulièrement le NO₂. Par analogie avec les effets de la pollution de l'air observés chez l'adulte et chez l'enfant, et compte tenu du court temps de latence observé (5 jours), les auteurs suggèrent que la pollution de l'air, aux niveaux observés à São Paulo, pourrait avoir un effet «promoteur» sur des fœtus déjà à risque de mort imminente.

Les effets de l'exposition maternelle au *plomb* à des niveaux élevés sur le risque d'avortement spontané et de mortalité périnatale sont connus depuis plus d'un siècle. Pourtant, la nature des effets de l'exposition au plomb à des niveaux plus faibles sur la mortalité fœtale est encore débattue, les effets les plus sensibles portant sur le développement de l'enfant *in utero* (Winder, 1993). Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus sur un effet de l'exposition professionnelle des parents à des vapeurs de *mercure* sur la mortalité foetale (OMS, 1991). Quant aux composés organiques du mercure, plus particulièrement le *méthylmercure*, son effet sur le développement de l'enfant après une exposition prénatale est si important que les autres effets ont rarement été rapportés (OMS, 1990). Une évaluation récente des évidences animales concernant la toxicité de l'*arsenic* pour la reproduction a conclu à des effets toxiques de l'arsenic à la fois chez la mère et chez le fœtus, les derniers ne résultant *a priori* pas de la toxicité maternelle (Golub, 1994).

Les évidences concernant les liens entre *pesticides* et morts fœtales ou périnatales proviennent pour beaucoup, en particulier lorsqu'il s'agit

d'expositions paternelles, d'études en milieu professionnel. Le plus souvent, l'exposition à des classes individuelles de pesticides n'est pas définie ou mesurée avec précision, sauf pour des classes de pesticides particulièrement persistants comme les organochlorés, et l'exposition est souvent réduite à une description des produits présents dans les diverses situations professionnelles ou environnementales (Arbuckle et Sever, 1998).

Le *phénoxy herbicide 2,4,5-T* (et son contaminant la 2,3,7,8-TCDD dioxine) a été abondamment étudié suite à son utilisation lors des épandages d'herbicides pendant la guerre du Vietnam en tant que composant de l'Agent Orange. Il n'y a pas d'élément permettant d'établir un lien entre exposition paternelle au 2,4,5-T aux doses rencontrées et risque de mort fœtale (Wolfé et coll., 1995). Les rapports provenant des observations faites sur les populations vietnamiennes elles-mêmes sont difficiles à évaluer, compte tenu de nombreuses incertitudes sur la qualité des informations recueillies.

La plupart des études sur les expositions aux pesticides en général ont porté sur les expositions professionnelles maternelles et ont rapporté des associations positives avec le risque de mortalité intra-utérine (Arbuckle et Sever, 1998). Les études ayant recherché une relation dose-effet ont démontré une augmentation du risque avec le nombre de pesticides utilisés ou avec l'absence d'équipement protecteur. Cependant, l'absence de précision dans la nature des produits rend l'interprétation de ces études difficile.

Les effets des *composés organochlorés* ont été spécifiquement et intensivement étudiés, compte tenu de leur grande utilisation et de leur forte persistance et bio-accumulation. Plusieurs études dans les pays en voie de développement (Inde, Soudan) ont associé une exposition maternelle ou paternelle aux *pesticides organochlorés* en combinaison avec d'autres, à un accroissement du risque de mortinatalité plus particulièrement. Pourtant, les études menées dans les pays industrialisés ne confirment pas ces observations, et on considère qu'actuellement il n'y a aucune évidence que l'exposition au DDT ou à ses métabolites, aux *polychlorobiphényles* (BPC) ou aux *dioxines* soit liée à une augmentation du risque d'avortements spontanés (Longnecker, 1997). Les observations

faites à Taiwan, lors d'une exposition forte *in utero* à un mélange de BPC et de furanes, ont montré une importante mortalité à la naissance ou pendant les premières années de vie (Hsu et coll., 1985). Il semble cependant que pour les BPC, comme pour les métaux précédemment, les principaux effets d'une exposition *in utero* soient observés sur le développement de l'enfant.

La réévaluation récente des conséquences de l'explosion atomique d'Hiroshima (Otake et coll., 1990) ou l'étude des issues de grossesse suivant des expositions diagnostiques ou thérapeutiques aux *radiations ionisantes* n'indique pas de fortes altérations génétiques dues à une exposition maternelle avant la conception et pouvant résulter en une augmentation de la mortalité fœtale ou périnatale (Kline, 1998). De même, il n'existe actuellement pas de preuves convaincantes que l'exposition aux *champs électromagnétiques* (professionnelle ou domestique) ou l'utilisation de terminaux à écran puisse accroître le risque d'avortement spontané chez les femmes exposées ou chez les épouses des hommes exposés (Shaw et Croen, 1993).

Un grand nombre de travaux ont été consacrés à l'investigation d'agrégats d'issues de grossesse défavorables dans des populations vivant autour de *décharges* ou de *sites polluants*. Compte tenu de la grande diversité des polluants présents et du faible excès de risque attendu, ces études n'ont en général pu conclure à un lien causal entre la résidence à proximité d'un site polluant et une augmentation du risque de mortalité fœtale ou périnatale. Toutefois, compte tenu des fortes demandes de la population et des difficultés méthodologiques particulières à ce type d'investigation, des groupes de travail ont émis un certain nombre de recommandations pour améliorer les études futures (Savitz et coll., 1997; Scialli et coll., 1997).

Les études portant sur un lien entre avortements spontanés et *charge physique* (en particulier port de charges lourdes) donnent des résultats contradictoires, et leur interprétation est difficile (Ahlborg et coll., 1995). En l'état actuel des connaissances, il ne semble pas que ce facteur contribue de façon importante au risque d'avortement spontané. De même, une association entre *stress* pendant la grossesse (soit au travail, soit dans la vie personnelle) et risque d'a-

vortement a été mise en évidence dans la plupart des études où la mesure du stress était réalisée de façon rétrospective (Brandt et Nielsen, 1992; Neugebauer et coll., 1996; Schenker et coll., 1997), mais n'est pas confirmée lorsque la mesure du stress est antérieure à l'avortement, en début de grossesse (Fenster et coll., 1995). L'étude rétrospective de Neugebauer avait pris en compte l'éventualité d'un biais de mémorisation en constituant deux groupes de comparaison en fonction du caryotype de l'avortement (normal ou non).

Les infections maternelles sont des causes connues de fausses couches tardives et sont probablement responsables également d'avortements précoces (Simpson, 1996). *Ureaplasma urealyticum* et *Chlamydia trachomatis* ont plus particulièrement été impliquées dans les fausses couches à répétition.

La diversité des mécanismes pouvant aboutir à une mort fœtale fait de cette issue de grossesse un indicateur peu spécifique d'une influence de l'environnement. Pourtant, sa fréquence relative élevée par rapport à d'autres perturbations de la reproduction explique qu'il ait néanmoins été employé dans de nombreuses études épidémiologiques. Ceci, allié à de nombreuses imprécisions sur la nature et le niveau des expositions environnementales, rend l'interprétation des connaissances actuelles encore hésitante. Les études les plus solides pourraient suggérer, pour certains polluants, une action s'ajoutant à des déficiences fœtales existantes et pouvant aboutir à une mort fœtale tardive ou à une mort périnatale.

4. PRÉMATURITÉ, RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN

La prématurité et le retard de croissance intra-utérin, avec les malformations congénitales, constituent les principales causes de mortalité et de morbidité périnatales et de déficiences à plus long terme.

La prématurité est définie comme un accouchement survenant avant 37 semaines révolues d'aménorrhée. En France, en 1995, le taux de prématurité a été estimé à 5,9 % (Blondel et coll., 1997). Le retard de croissance intra-utérin est défini par un poids à la naissance inférieur à une valeur seuil dépendant de l'âge gestationnel et du sexe du nouveau-né. Le plus souvent, ce seuil correspond au dixième ou

cinquième percentile de la distribution des poids de naissance de la population générale. Cette définition conduit à ne pas pouvoir considérer comme informative la prévalence de cette pathologie, puisqu'elle est voisine de 10 % ou 5 % selon les échantillons. Elle permet, en revanche, de comparer des groupes de la population en fonction de facteurs de risque potentiels.

Pendant longtemps, en épidémiologie périnatale, le poids de naissance moyen a été utilisé comme indicateur de prématurité. Sa mesure est beaucoup plus aisée que celle de l'âge gestationnel, elle l'était encore plus avant les mesures échographiques. Cependant, ce procédé entretenait la confusion entre les mécanismes conduisant à ces deux «pathologies» bien distinctes.

Certaines causes de prématurité sont de nature médicale, concernant la femme ou la grossesse, comme les anomalies de l'utérus, du placenta ou des membranes fœtales. Les grossesses multiples sont un facteur de risque très important de prématurité. Des facteurs liés à la pauvreté, des conditions de vie difficiles, des conditions de travail physiquement exigeantes, des situations d'isolement social et de stress ont été décrits comme associés à un excès de naissances prématurées. Des travaux plus récents suggèrent que des infections urinaires et vaginales, même asymptomatiques, sont plus fréquentes en cas d'accouchement prématuré (INSERM, 1997).

Même si certains facteurs de risque apparaissent communs à la prématurité et au retard de croissance fœtale - ceci est de plus en plus vrai dans la mesure où des retards de croissance diagnostiqués en cours de grossesse peuvent conduire à déclencher médicalement un accouchement prématuré -, l'étiologie des deux «pathologies» est distincte (Kramer, 1987; Lang et coll., 1996). Les facteurs liés au retard de croissance fœtale sont l'hypertension gravidique, le diabète maternel, la consommation de tabac durant la grossesse, comme tous les éléments qui peuvent altérer la circulation utéro-placentaire. Les femmes de faible poids ont un risque accru d'avoir un enfant hypotrophique. Le rôle de la consommation de café ou d'alcool a été évoqué, mais des résultats contradictoires ne permettent pas une conclusion formelle.

Les études et leurs principaux résultats sur le rôle des toxiques de l'environnement sont résumés sous forme de tableaux.

Tableau 24.1 Exposition aux trihalométhanes dans l'eau consommable et issue de la grossesse

Lieu	Exposition	Issue de la grossesse	Résultats
Iowa, É.-U. (Kramer et coll., 1992)	Données sur la concentration de l'eau obtenues par une enquête «qualité de l'eau»: chloroforme, dichlorobromométhane, dibromochlorométhane et bromoforme Estimations pour chaque sujet à partir du lieu de résidence	À partir des certificats de naissances dans 151 villes de 1000 à 5000 habitants: protocole 1 cas/5 témoins parmi les naissances uniques et vivantes, 1989-90 Prématurité: âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée, n = 342 Poids de naissance inférieur à 2500 g, n= 159 RCIU: inférieur au 5 ^e percentile, n = 187	Excès significatif de RCIU* lié à l'exposition au chloroforme, effet dose-réponse Excès non significatif de RCIU lié au dichlorobromométhane, avec une tendance d'effet dose-réponse Pas de différence de RCIU selon l'exposition au dibromochlorométhane et au bromoforme Pas de différence de prématurité ni de faible poids de naissance.
New Jersey, É.-U. (Bove et coll., 1995)	Données sur la concentration de l'eau en trihalométhanes totaux (TTHM) obtenues auprès des compagnies de distribution dans 75 villes: estimations mensuelles pour chaque sujet à partir du lieu de résidence	80 938 naissances uniques vivantes, 1985-88 Prématurité: âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée RCIU: inférieur au 5 ^e percentile	Excès significatif de RCIU lié à l'ensemble des trihalométhanes, effet dose-réponse Aucune différence de prématurité
Colorado, É.-U. (Gallagher et coll., 1998)	Données sur la concentration de 4 substances: chloroforme, dichlorobromométhane, dibromochlorométhane et bromoforme Estimations pour chaque sujet aux dates correspondant à chaque trimestre de la grossesse à partir du lieu de résidence	1893 naissances uniques, 1990-1993 Poids de naissance inférieur à 2500 g parmi les enfants nés à terme Prématurité: âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée	Excès significatif de faible poids de naissance dans les zones à concentration élevée après ajustement sur le niveau d'études et la surveillance prénatale. Le tabac, la parité, l'âge maternel, le statut marital et l'emploi pendant la grossesse ne confondaient pas la relation Aucune différence de prématurité

* Retard de croissance intra-utérine

Le tableau 24.1 présente trois études qui testent l'hypothèse d'un effet sur l'issue de la grossesse des THM, sous-produits résultant de la chloration de l'eau. Dans ce cas, la contamination de l'eau n'est pas accidentelle mais volontaire et soulève la question des produits utilisés et de leur dose. Les trois études sont concordantes pour montrer des excès significatifs de retard de croissance intra-utérine avec des effets dose. Aucun excès de prématurité n'est décrit. Les produits sont absorbés par les femmes soit par ingestion soit par contact (bain, douche).

À propos des *pesticides*, la convergence des résultats est plutôt en faveur d'un rôle défavorable sur la croissance fœtale alors qu'aucun élément ne suggère un effet sur la prématurité (tableau 24.2). L'étude norvégienne sur les familles d'agriculteurs rapporte une augmentation significative des avortements tardifs (de 16 à

27 semaines). Cette association est isolée et ne se retrouve pas pour les accouchements très prématurés (de 28 à 32 semaines). Les auteurs suspectent un effet des mycotoxines liées à la culture des céréales. Dans ces études, l'exposition aux pesticides provenait de traitements aériens des sols à cultiver ou de traitements de surfaces boisées dans lesquelles les femmes enceintes vivaient ou travaillaient. Les pesticides pouvaient aussi être concentrés dans l'eau consommable.

À propos des *solvants*, les résultats suggèrent également un rôle défavorable sur la croissance foetale, même si toutes les études publiées qui ont testé cette hypothèse ne peuvent pas la confirmer (tableau 24.3). En revanche, aucune association avec la durée gestationnelle n'est proposée. Dans ces études, la voie d'exposition aux solvants était principalement l'eau. De même, on peut penser que les mécanismes conduisant à

Tableau 24.2 Exposition aux pesticides ou herbicides dans l'environnement et issue de la grossesse

Lieu	Exposition	Issue de la grossesse	Résultats
Californie, É.-U. (Grether et coll., 1987)	Malathion (organophosphate) Données sur les campagnes de traitement aérien conduites par le département agro-alimentaire de Californie Estimation mensuelle par zone géographique à partir du lieu de résidence	22 465 naissances exposées en 1982 comparées à 17 050 naissances non exposées en 1982 et à 37 854 naissances non exposées en 1981 Poids de naissance inférieur à 2500 g	Aucune différence de faible poids de naissance
Californie du Sud, É.-U. (Willis et coll., 1993)	Pesticides à travers l'activité ou la résidence dans des zones agricoles Auto-déclaration de l'exposition et mesures de l'activité cholinestérase dans le sang environ une fois par trimestre	377 naissances, 1987-89 Prématurité: âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée Poids de naissance inférieur ou égal à 2500 g	Aucune différence de prématurité Aucune différence de faible poids de naissance
Allemagne (Karmaus et Wolf, 1995)	Fongicides: femmes travaillant dans des jardins d'enfants dont les structures en bois, intérieures et extérieures, avaient été protégées par des produits contenant du pentachlorophenol (PCP), de l'hexachlorocyclohexane (HCH), des polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDDs) et des dibenzofuranes (PCDFs) Mesure de la concentration en PCP dans le bois dans 24 jardins d'enfants en 1986	32 naissances vivantes exposées et 386 non exposées, 1987-88 Poids de naissance moyen Taille moyenne à la naissance Ajustement sur l'âge gestationnel	Poids moyen et taille moyenne significativement plus faibles dans le groupe exposé. Différences significatives après ajustement sur l'âge gestationnel, l'âge maternel, le sexe, la consommation de tabac et d'alcool et des pathologies de la grossesse Pas de différence d'âge gestationnel
Iowa, É.-U. (Munger et coll., 1997)	Herbicides dans l'eau consommable: atrazine, metolachlor, cyanazine Enquête comparant une zone contaminée à plusieurs zones non contaminées	9551 naissances uniques vivantes, 1984-94 Prématurité: âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée RCIU : inférieur au 10 ^e percentile	Excès significatif de RCIU Aucune différence de prématurité
Norvège (Kristensen et coll., 1997)	Exposition dans les fermes: pesticides, mycotoxines d'origine végétale. <i>toxoplasma</i> au contact de porcins ou ovins infectés Connexion des données d'état civil et des données de recensement Comparaison des familles d'agriculteurs à d'autres familles dans des zones agricoles	Plus de 200 000 accouchements ou terminaisons de grossesse de 16 semaines ou au-delà, 1967-91 Âge gestationnel Prématurité: âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée Poids de naissance inférieur à 2500 g RCIU: inférieur au 10 ^e percentile	Aucune différence de prématurité Aucune différence de faible poids de naissance Aucune différence de RCIU Excès significatif d'avortements tardifs, avant 28 semaines après ajustement sur l'année de naissance, l'âge maternel, la région et la consanguinité parentale

ce que la pollution des sols (Stockbauer et Hoffman, 1988) altère l'issue des grossesses passent par la voie alimentaire, l'eau ou les produits agricoles.

Une étude sur la pollution en provenance d'une usine de traitement de déchets industriels et commerciaux rapporte une diminution significative de la durée gestationnelle et des poids moyens liée à l'intensité de l'exposition. Toutefois, cette étude, décrite au bas du tableau 24.3, ne donne aucun élément sur la nature chimique des toxiques évacués par l'usine.

Concernant l'exposition *au plomb*, les résultats sont inconstants (tableau 24.4): une étude rapporte un excès de prématurité mais pas de différence sur la croissance fœtale, tandis qu'une autre décrit un moindre croissance foetale; la troisième étude ne retrouve aucune association, ni pour l'âge gestationnel ni pour la croissance foetale. Dans ces trois études, l'exposition au plomb était environnementale; les femmes résidaient dans des régions polluées par des fonderies pendant leur grossesse. Par contre, la mesure individuelle de l'exposition était dif-

Tableau 24.3 Exposition aux solvants, organochlorés et autres polluants dans l'environnement, et issue de la grossesse

Lieu	Exposition	Issue de la grossesse	Résultats
Californie, É.-U. (Deane et coll., 1989)	Trichloroéthane dans l'eau consommable par pollution d'une nappe phréatique Enquête comparant une zone exposée et une zone non exposée	327 naissances vivantes, 1980-81 Poids de naissance inférieur à 2500 g	Aucune naissance de faible poids dans la zone exposée
Californie, É.-U. (Wrench et coll., 1990)	Solvants dans l'eau consommable par pollution d'une nappe phréatique Même événement que l'étude précédente Exposition décelée à partir du lieu de résidence Enquête comparant une zone exposée et une zone non exposée, à deux périodes consécutives	3380 naissances uniques vivantes, 1980-85 Poids de naissance inférieur à 2500 g	Aucune différence significative
Missouri, É.-U. (Stockbauer et coll., 1988)	Dioxines : TCDD dans le sol Contamination de 9 zones résidentielles (par vaporisation de substances huileuses pour combattre les poussières) Estimation pour chaque sujet selon la distance entre l'adresse personnelle et les lieux contaminés	410 naissances exposées et 820 témoins, 1972-82 Poids de naissance inférieur à 2500 g RCIU. poids inférieur à 2500 g pour un âge gestationnel supérieur à 36 semaines	Excès non significatif de poids de naissance inférieur à 2500 g après ajustement sur le niveau d'études, le statut marital, la consommation de tabac, la parité, les antécédents obstétricaux, le poids maternel et le sexe de l'enfant Pas de différence de RCIU
Suède (Rylander et coll., 1995)	Composés organochlorés par consommation alimentaire de poisson gras: contamination de la mer baltique (côte est de la Suède) Enquête auprès d'un groupe d'épouses de pêcheurs sur les côtes est et ouest Comparaison aux données des populations régionales Interviews sur les habitudes alimentaires d'un échantillon aléatoire des sujets exposés et témoins	3553 naissances sur la côte ouest et 1501 naissances sur la côte est dans des familles de pêcheurs, 1973-91 Poids de naissance inférieur à 2500 g et à 3000 g	Excès non significatif de poids de naissance inférieur à 2500 g et excès significatif de poids inférieur à 3000 g sur la côte est comparée à la côte ouest, après ajustement sur l'âge, la parité, le statut marital et la consommation de tabac Aucune différence entre les naissances de pêcheurs et les données de population régionale à l'Est comme à l'Ouest
Californie, É.-U. (Kharrazi et coll., 1997)	Usine de traitement de déchets Analyse écologique sur les indicateurs d'activité de l'usine: quantité de déchets traités classés dangereux, niveau de chlorure de vinyle mesuré par trois stations dans le périmètre de l'usine, distribution des plaintes d'odeurs nauséabondes, données météorologiques et topographiques détaillées, distance par rapport au lieu le plus intoxiqué de l'usine Estimation pour chaque sujet par des coordonnées géographiques auxquelles était associé un niveau d'exposition	25 216 naissances, 1978-86 Âge gestationnel Poids de naissance Combinaison de prématurité (âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée) et de poids de naissance (moins de 1500 g ; moins de 2500 g)	Réduction significative de la durée gestationnelle et du poids moyens dans les zones où les plaintes d'odeurs étaient les plus fréquentes, après ajustement sur l'âge maternel, le niveau d'études, les revenus du ménage, la parité, l'ethnie, le sexe et la surveillance prénatale Excès non significatif de poids de naissance inférieur à 1500 g dans ces zones

férente: concentration dans le sang, dans le placenta ou dans les os maternels. L'étude ayant classé les femmes en fonction de la concentration en plomb dans les os (tibia) disposait également des mesures dans le sang: les auteurs décrivent un

lien entre la croissance fœtale et la concentration de plomb dans l'os, tandis qu'ils ne retrouvent aucune association avec la mesure dans le sang. Ils avancent l'hypothèse que la mobilisation du plomb osseux pendant la grossesse peut cons-

Tableau 24.4 Exposition au plomb dans l'environnement et issue de la grossesse

Lieu	Exposition	Issue de la grossesse	Résultats
Port Pirie, Australie (McMichael et coll., 1986)	À partir du lieu de résidence: Port Pirie, ville où est installée une ancienne et grande fonderie de plomb, et zones voisines utilisées comme zones témoins Mesures dans le sang maternel	749 naissances, 1979-82 Prématurité: âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée RCIU: inférieur au 10 ^e percentile	Excès significatif de prématurité en lien avec la mesure de plomb dans le sang maternel après ajustement sur l'âge maternel, la gestité, la position sociale, le rapport à l'emploi et la consommation de tabac, avec effet dose-réponse Pas de différence significative de RCIU selon le dosage de plomb dans le sang maternel
Villes de l'ex-Yougoslavie (Loiacono et coll., 1992)	À partir du lieu de résidence : Titova Mitrovica, ville où est installée une fonderie de plomb, et Pristina, ville témoin Mesures de plomb et de cadmium dans le placenta	161 naissances uniques, vivantes, de mères non fumeuses en 1986 Durée gestationnelle Poids de naissance	Aucune association entre le poids de naissance et l'âge gestationnel, et les mesures de plomb ou de cadmium dans le placenta
Mexico, Mexique (Gonzalez-Cossio et coll., 1997)	Mesures de plomb dans le sang maternel et le cordon ombilical, et estimation de la charge osseuse de la mère par radiographie (fluorescence par rayon K-XRF)	272 naissances vivantes à terme (dates non précisées) Poids de naissance moyen, ajustement sur l'âge gestationnel	Réduction significative du poids moyen en lien avec la charge osseuse de la mère en plomb après ajustement sur la parité, le niveau d'études, l'âge gestationnel et la consommation de tabac, effet dose-réponse Pas de différence avec la mesure du plomb dans le sang maternel

tituer une réelle exposition fœtale, puisque le plomb demeure stocké dans les os bien longtemps après que l'exposition maternelle environnementale eut décliné. Si cette hypothèse était confirmée, le plomb osseux serait un meilleur marqueur de l'exposition *in utero* au plomb que la concentration sanguine.

Le *tabac* consommé par les femmes enceintes constitue un toxique de l'environnement du fœtus, au même titre que l'alcool, les médicaments ou d'autres substances; certains évoquent «le tabagisme passif du fœtus». Une abondante littérature montre le rôle indiscutable du tabac fumé par les femmes pendant la grossesse sur le retard de croissance fœtale, avec des effets-dose bien établis (US Department of health, 1979). L'effet du tabac, et notamment de fortes doses, sur la prématurité est soupçonné, bien qu'il soit moins systématiquement retrouvé que l'effet sur la croissance fœtale (Berkowitz, 1993). Des articles, moins nombreux et plus récents, posent la question de la toxicité pour le fœtus du tabagisme passif des femmes enceintes. La mesure de l'exposition est difficile: les sources possibles sont multiples (domicile, lieu de travail, lieux publics); les concentrations dans l'atmosphère

ambiante où les femmes évoluent peuvent être très variables. Tous ces phénomènes rendent imprécise l'estimation de la dose d'exposition. Néanmoins, les résultats sont plutôt en faveur d'un effet du tabagisme passif sur le retard de croissance fœtale, correspondant à celui obtenu avec un faible niveau de consommation directe de tabac par la femme enceinte (Seidman et Mashiach, 1991; Ahlborg et Bodin, 1991; Rebagliato et coll., 1995; Dejin-Karlsson et coll., 1998). Les résultats disponibles sur l'effet du tabagisme passif sur la prématurité sont insuffisants pour pouvoir conclure.

La littérature épidémiologique sur le rôle des toxiques de l'environnement sur ces deux pathologies de la grossesse est récente, peu abondante et produit, dans l'état actuel, des résultats fragiles. La plus grande difficulté de ce domaine de recherche réside dans la mesure de l'exposition. Le procédé le plus couramment utilisé consiste à attribuer un niveau d'exposition à chaque femme enceinte à partir de cartes (ou plans) comportant des zones à niveau d'exposition contrasté, en utilisant le lieu de résidence précis des femmes pendant la grossesse. Ce procédé conduit nécessairement à des approximations sur le

niveau réel d'exposition puisqu'il suppose une distribution uniforme dans l'espace, à l'intérieur de chaque zone du plan, et dans le temps, au cours de la grossesse ou dans les derniers mois. En outre, la durée de présence dans les zones d'habitation peut être très variable selon les femmes et les périodes de l'année.

5. MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Une malformation congénitale est une anomalie morphologique qui résulte d'une défectuosité du processus de morphogenèse (embryogenèse et organogenèse). L'incidence des malformations congénitales, c'est-à-dire leur fréquence parmi l'ensemble des produits de conception, n'est pas connue. En effet, on estime qu'un tiers des conceptions se terminent en avortement spontané, les plus précoces n'étant pas décelées cliniquement (Modvig et coll., 1990). Par ailleurs, obtenir et examiner des produits de fausses couches du premier trimestre de gestation est très difficile (Laurini, 1990). De façon générale, les malformations sont d'autant plus fréquentes, plus importantes et plus souvent associées à des anomalies du caryotype que la fausse couche est précoce (Rushton, 1985). Les malformations retrouvées chez les morts fœtales tardives (20 semaines de gestation et plus) et chez les enfants nés vivants ne constituent donc que la partie cliniquement reconnue, et on parle de prévalence à la naissance pour désigner leur fréquence.

Les malformations congénitales peuvent résulter d'une erreur présente dans le code génétique (origine génétique et agent mutagène) ou d'une perturbation dans l'expression de ce code (origine environnementale au sens large et agent tératogène). Chez l'humain, la morphogenèse se déroule, essentiellement, entre le 20^e et le 55^e jour après la conception (soit entre le 35^e et le 70^e jour après les dernières menstruations). Au cours de cette période, les divers systèmes et organes se différencient à des temps différents, ce qui fait que le moment de survenue de la perturbation influence son expression morphologique. La sensibilité d'un organe aux influences nocives est maximale durant la phase la plus active de sa morphogenèse. Le développement du système nerveux central est particulièrement complexe et se poursuit jusqu'après la naissance, ce qui explique sa sen-

sibilité particulière aux effets nocifs de l'environnement.

Les agents mutagènes semblent agir sans qu'existe un seuil de dose, alors qu'il existe un seuil en dessous duquel un agent tératogène n'a pas d'effet perceptible et au-delà duquel la gravité de l'effet augmente avec la dose, pouvant aboutir à la mort de l'embryon ou du fœtus. L'effet d'un agent mutagène est imprévisible et non spécifique, le type et la localisation de l'anomalie génétique déterminant le type et la gravité de l'anomalie phénotypique. Au contraire, l'effet d'un agent tératogène est conditionné par sa distribution dans les tissus fœtaux et son mode d'action au niveau cellulaire. Un agent tératogène perturbe certains des nombreux processus de la morphogenèse (multiplication, migration et différenciation cellulaire, mort cellulaire programmée, adhérence et moulage tissulaire, pressions mécaniques, vascularisation et nutrition tissulaire) et a tendance à produire un spectre de malformations relativement spécifique. La spécificité de cause à effet n'est cependant pas absolue, car une même malformation peut résulter de mécanismes pathogènes très différents.

Brent et Beckman (1990) estiment qu'entre 20 et 25 % des malformations ont une origine génétique. L'anomalie chromosomique (5 % des cas) ou génique (de 15 à 20 % des cas) peut être présente dans les cellules somatiques parentales ou il peut s'agir d'une anomalie *de novo* affectant une cellule germinale. Dans tous les cas, la cause initiale de l'anomalie chromosomique ou génique est inconnue. Dans moins de 10 % des cas de malformation congénitale, un agent tératogène connu peut être décelé. Il peut s'agir d'une maladie de la mère ou d'un traitement par un médicament tératogène (4 % des cas), d'une infection (3 % des cas), d'un problème mécanique ou vasculaire intra-utérin, ou de l'effet d'un agent tératogène présent dans l'environnement et affectant la mère (< 1 % des cas). Il est probable qu'une proportion importante des malformations résulte d'une interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs de l'environnement encore inconnus. Les résultats d'expériences chez l'animal indiquent que certaines expositions paternelles sont susceptibles d'induire des anomalies dans la progéniture, sans qu'interviennent des mutations (Friedler, 1996). Toutefois, l'existence d'un effet téra-

togène d'origine paternelle n'a pas encore été démontrée chez l'homme.

De tous les agents potentiellement nocifs de l'environnement, les *radiations ionisantes* sont certainement ceux dont l'effet sur la reproduction est le mieux connu. Ainsi, une fréquence élevée de microcéphalie associée à un retard mental a été observée chez les enfants exposés *in utero* à Hiroshima et Nagasaki, le risque étant maximal entre 8 et 15 semaines de gestation et augmentant en fonction de la dose reçue (Otake et Schull, 1984). Il persiste une incertitude quant au niveau du seuil d'effet tératogène, ce qui explique les controverses sur les dangers associés à l'exposition à de faibles doses (Mettler et Upton, 1995). Les données sur le risque mutagène sont beaucoup plus fragiles. L'étude la plus intéressante a été réalisée à partir d'un groupe de plus de 70 000 enfants conçus après les deux explosions au Japon (Otake et coll., 1990). Une relation positive, mais non statistiquement significative, a été observée entre le taux combiné de malformations congénitales et des décès périnataux de toutes causes et la somme de la dose reçue par les deux parents.

L'hyperthermie est tératogène chez l'animal (Edwards et coll., 1995), et plusieurs études épidémiologiques ont montré une association entre la survenue d'une maladie fébrile, l'usage de bains chauds ou de saunas, l'utilisation d'une couverture électrique et un risque accru de diverses anomalies congénitales du système nerveux central (Edwards et coll., 1995; Shaw et coll., 1998). L'ensemble des données dont on dispose sur l'effet des ultrasons, des rayonnements électromagnétiques et des écrans vidéo permet d'affirmer qu'un effet tératogène est très peu vraisemblable (Shepard, 1995).

Les agents chimiques de l'environnement dont l'effet tératogène est prouvé chez l'humain sont peu nombreux (Schardein, 1993; Shepard, 1995), et leur histoire mérite d'être contée. En 1956, une épidémie de maladie neurologique évoquant la polyomyélite fut rapportée dans le village côtier de Minamata au Japon (Harada, 1995). Outre les cas survenant chez des adultes et des enfants, on notait une prévalence élevée d'encéphalopathie congénitale se manifestant par un retard mental, des troubles neurologiques variés et une microcéphalie dans 25 % des cas (Schardein, 1993). Ce n'est qu'en 1963 que le *méthylmercure*, contaminant les

produits de la mer, fut formellement reconnu comme l'agent responsable et que le mécanisme pathogène fut élucidé. Par la suite, plusieurs épisodes de contamination de farines par du méthylmercure sont survenus en Iraq, et l'étude des enfants exposés *in utero* a permis d'établir une relation quantitative entre le risque d'anomalie neurologique et la concentration du toxique dans les cheveux de la mère (Watanabe et Satoh, 1996).

La preuve de l'effet tératogène des BPC a été apportée suite à deux épisodes d'ingestion accidentelle d'huile de riz contaminée, le premier accident étant survenu au Japon en 1968 (*Yusho*) et le second, à Taiwan en 1979 (*Yucheng*). Les enfants nés de mères ayant ingéré une grande quantité d'huile présentaient une pigmentation brunâtre de la peau et des ongles (syndrome du bébé «cola»). Un retard de croissance intra-utérin était fréquemment noté, ainsi qu'un retard mental. Ce syndrome semble avoir été causé par les polychlorodibenzofuranes, présents dans le contaminant. De nombreuses études épidémiologiques en milieu de travail ou domestique indiquent que l'exposition *in utero* aux BPC peut entraîner un retard de la croissance et du développement neurologique, mais pas de malformation congénitale majeure (Swanson et coll., 1995; Jacobson et Jacobson, 1997).

Récemment, des découvertes importantes ont été faites quant à l'interaction de facteurs génétiques et de l'environnement. Ainsi, une alimentation maternelle pauvre en folate et des réserves tissulaires diminuées sont associées à un risque accru de conception d'un fœtus porteur d'une anencéphalie ou d'une méningo-myélocèle (Bower et Stanley, 1989; Werler et coll., 1993; Shaw et coll., 1995; Daly et coll., 1995). Il est apparu que le risque de malformation du tube neural était de 3 à 7 fois plus élevé chez les individus homozygotes pour une mutation du gène codant l'enzyme 5,10 méthylène tétrahydrofolate réductase, qui joue un rôle dans la synthèse de l'ADN (Whitehead et coll., 1995; Ou et coll., 1996). Un autre exemple concerne l'association relativement faible entre le tabagisme maternel et la conception d'un fœtus porteur d'une fente labio-palatine (Källén, 1997; Wyszynski et coll., 1997). Il est établi que la prévalence des fentes labio-palatines est plus élevée chez les individus porteurs d'un allèle rare

(C2) du gène codant le facteur alpha de transformation de la croissance ($TGF\alpha$), une protéine qui semble intervenir dans le processus de fermeture de la voûte palatine (Beaty et coll., 1997). Deux études ont montré que l'effet tératogène du tabagisme maternel était élevé chez les enfants porteurs de l'allèle C2 et faible ou nul chez les autres (Hwang et coll., 1995; Shaw et coll., 1996). Il n'existe pas encore de preuve de l'existence de telles interactions en ce qui concerne les expositions environnementales chez l'homme, mais les exemples de susceptibilité génétique au sein d'une même espèce sont fréquents chez l'animal (Schardein, 1993).

Très souvent, il n'existe pas de données épidémiologiques chez l'humain, ou les données disponibles sont discordantes ou de mauvaise qualité (rapports de cas, études écologiques, études de cohorte ou cas-témoin comportant une mauvaise définition de l'exposition ou un mauvais contrôle des facteurs de confusion, manque de puissance statistique). Cela est particulièrement vrai pour les études ayant évalué le risque de malformation résultant d'une résidence située à proximité d'un site d'enfouissement de produits dangereux, de la consommation d'eau contaminée par diverses substances, du travail dans des lieux pollués ou de manipulation de produits chimiques. À l'heure actuelle, il n'existe pas de preuve convaincante d'un risque de malformation congénitale attribuable à une exposition environnementale aux métaux, le méthylmercure excepté, aux pesticides, aux solvants, aux teintures, aux plastiques et aux phytotoxines. L'évaluation du risque doit alors se faire à partir des données expérimentales chez l'animal. Parmi les 3301 substances chimiques étudiées à ce jour, 7 % sont clairement tératogènes, 21 % le sont probablement et 9 % possiblement (Schardein, 1993). Des revues concernant les agents potentiellement tératogènes de l'environnement ont été publiées dans des journaux (Brent et Beckman, 1990; Cordier et Goujard, 1994), des manuels (Persaud, 1990) et des catalogues régulièrement mis à jour (Schardein, 1993; Shepard, 1995).

Comme les résultats d'expérimentations animales sont toujours difficilement transposables à l'humain et aux conditions d'exposition qu'il rencontre, les informations les plus fiables proviennent d'études épidémiologiques. La recherche et l'investigation systématique des agrégats spatio-temporels de malformations con-

génitales n'est pas une approche à privilégier (De Wals et coll., 1996). Il faut des études partant d'hypothèses bien définies et comportant des mesures précises d'exposition du fœtus durant la période critique de développement embryonnaire. La collecte et la conservation systématiques d'échantillons biologiques prélevés lors des visites de suivi de la grossesse, les interruptions médicales de grossesse et les accouchements sont une piste à suivre. Il est également indispensable de bien spécifier les malformations étudiées. Les grandes catégories anatomiques (les malformations cardiaques ou les malformations des membres, par exemple) sont très hétérogènes d'un point de vue étiologique et pathogénique, et il y a intérêt à classer les malformations en catégories morphologiques très détaillées et à procéder ensuite à des regroupements en fonction de mécanismes pathologiques communs (Khoury et coll., 1992). Si possible, il faut tenir compte de la susceptibilité génétique qui peut modifier de façon majeure la courbe dose-réponse d'une substance (Yang et Khoury, 1997). Finalement, il est indispensable de contrôler l'effet de maladies de la mère, de sa nutrition, de sa consommation de médicaments et de drogues douces et dures.

Lorsqu'une femme enceinte est exposée, ou risque d'être exposée, à un agent potentiellement tératogène, il est légitime de prendre des mesures pour prévenir ou réduire l'exposition. Ainsi, des programmes de retrait préventif des travailleuses enceintes ont été mis en place dans certains pays. Malheureusement, le diagnostic de grossesse et la première consultation médicale se font bien après le début de la morphogénèse. De tels programmes peuvent avoir un impact sur les atteintes fœtales associées à des expositions du deuxième et troisième trimestre (McDonald, 1994), mais non sur la plupart des malformations congénitales majeures dont l'origine est plus précoce.

6. AUTRES AFFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES OU OBSTÉTRICALES

6.1 Endométriose

Généralités

L'endométriose est une maladie gynécologique bénigne caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Quoique la prévalence et l'incidence de l'endo-

métriose dans la population générale soient très difficiles à établir puisque le diagnostic d'endométriose requiert une visualisation directe de la cavité péritonéale, on estime cependant qu'environ 7 à 10% des femmes préménopausées seraient atteintes d'endométriose. Selon les études, de 20 à 50 % des femmes ayant eu une laparoscopie pour infertilité portent des lésions endométriosiques à des degrés divers (Olive et Schwartz, 1993; Matorras et coll., 1995).

La physiopathologie de l'endométriose est encore inconnue. La principale théorie implique une exposition au flux menstruel et aux œstrogènes. Le reflux de tissu endométrial par les trompes lors des menstruations (menstruation rétrograde) jouerait un rôle clé dans la physiopathologie de l'endométriose (Matorras et coll., 1995). Quoique les mécanismes impliqués dans le maintien et le développement des cellules ayant migré soient encore inconnus, l'implantation ectopique des cellules endométriales pourrait être facilitée par une réponse immunitaire défectueuse (Steele et coll., 1984). Une perturbation de la réponse immunitaire ou de la réponse tissulaire locale pourrait entraîner une incapacité à détruire les débris menstruels reflusés et augmenter le risque d'endométriose.

Des observations cliniques et expérimentales suggèrent le rôle des œstrogènes dans le processus pathogénique, même si le mécanisme exact de cette dépendance hormonale des implants d'endométriose est encore inconnu (Dizerega et coll., 1980).

Organochlorés et endométriose

Certains contaminants, et plus particulièrement les organochlorés, possèdent des propriétés immunotoxiques et peuvent entraîner des perturbations endocriniennes en modifiant par exemple l'activité des récepteurs hormonaux.

Certains organochlorés, notamment quelques congénères de BPC et l'o,p'-DDT possèdent des propriétés œstrogéniques, bien que leur potentiel œstrogénique soit plus faible que celui de l'oestradiol (Ireland et coll., 1980). Ces organochlorés induisent chez la rate immature des augmentations du poids de l'utérus (Ireland et coll., 1980; Jansen et coll., 1993). L'o p'-DDT se lie aux récepteurs œstrogéniques utérins (Korach et coll., 1988). Les organochlorés, et plus spécifiquement la dioxine, inhibent la fonction du lymphocyte T, mo-

duisent l'expression génétique du cytochrome P450 et de l'interleukine 1 (Whitlock, 1990). Les organochlorés dont la demi-vie est très longue s'accumulent dans l'organisme. En raison de leurs propriétés œstrogéniques et immunotoxiques (Vos et Luster, 1989; Ahlborg et coll., 1992; Ahlborg, 1995; Kimbrough, 1995), certains d'entre eux pourraient donc être impliqués dans la physiopathologie de l'endométriose.

Données expérimentales

Deux études réalisées chez les guenons Rhésus suggèrent un lien entre une exposition expérimentale aux organochlorés et l'endométriose (Campbell, 1985; Rier et coll., 1993). Ces études n'ayant cependant pas été conçues dans le but précis d'étudier l'association entre l'endométriose et l'exposition aux organochlorés, il s'agit donc de découvertes fortuites. Les résultats de l'étude de Rier et coll. (1993), chez 24 guenons exposées à une dose orale de dioxine pendant 4 ans, suggèrent une association entre la prévalence de l'endométriose et l'exposition à la TCDD. De même, la gravité de la maladie est reliée à la dose administrée ($p < 0,001$).

La deuxième étude rapportait une incidence accrue d'endométriose chez des guenons préménopausées exposées à des doses successives et décroissantes de BPC pendant trois ans (Campbell et coll., 1985, 1986). Cependant, après une nouvelle analyse récente et complète des données disponibles, les auteurs réfutent leurs résultats préliminaires et concluent qu'il n'existe aucune association entre l'incidence et la gravité des lésions d'endométriose chez les guenons Rhésus et la quantité d'Aroclor 1254 administrée (Arnold et coll., 1996).

Données épidémiologiques

Quatre études épidémiologiques ont évalué la relation entre les organochlorés et l'endométriose. La première rapporte des concentrations de BPC supérieures chez les femmes présentant une endométriose ($n = 28$) comparativement aux témoins ($n = 441$) ($p < 0,05$) (Gerhard et Runnebaum, 1992). La population à l'étude et la sélection des sujets ne sont pas clairement décrites. D'autre part, les femmes incluses dans l'étude présentaient des irrégularités hormonales et différaient vraisemblablement des femmes souffrant d'endométriose. Ces résultats sont cependant en accord avec les

travaux préliminaires de Mayani et coll. (1997) publiés récemment. Les concentrations sanguines de TCDD ont été mesurées chez 44 femmes infertiles souffrant d'endométriose et 35 femmes, appariées pour l'âge et le statut socioéconomique et présentant une infertilité tubaire (groupe témoin). Huit femmes avec endométriose (18 %) et une femme du groupe-témoin (1 %) étaient reconnues «dioxines positives» ($p = 0,04$). Les concentrations de dioxine n'étaient pas associées à la gravité de la maladie. La petite taille de l'échantillon et le manque d'information détaillée sur les méthodes de mesure des concentrations de dioxine limitent beaucoup l'interprétation des résultats. Les auteurs ne définissent pas le seuil de détection de la dioxine, et aucune information n'est disponible sur les niveaux de concentration de la dioxine chez les sujets «dioxine négatifs». Les résultats de Boyd et coll. (1995) et de Lebel et coll. (1998) contredisent les deux études précédentes. Les concentrations de dioxine et de BPC ont été analysées chez 15 femmes atteintes d'endométriose confirmée par laparoscopie et 15 témoins (Boyd et coll., 1995). Aucune association significative n'est observée entre la présence d'endométriose et les concentrations de différents contaminants étudiés. Lebel et coll. (1998) ont évalué l'association entre la présence d'endométriose à la laparoscopie et l'exposition aux organochlorés. Quatre-vingt-six cas et 70 témoins ont été inclus dans l'étude. Après avoir contrôlé pour les principaux biais possibles, aucune différence significative dans les concentrations moyennes des divers organochlorés n'était observée entre les cas et les témoins. Les concentrations de dioxine n'ont pas été mesurées. Cependant, les niveaux plasmatiques d'organochlorés peuvent être considérés comme un bon marqueur de l'exposition à la dioxine. En effet, dans la population générale, la consommation de gras animal constitue la principale source d'exposition aux organochlorés, incluant la dioxine. D'autre part, une forte corrélation a été rapportée entre les BPC et la dioxine (Koopman-Esseboom et coll., 1994). Finalement, dans la population étudiée, les concentrations plasmatiques d'organochlorés étaient peu élevées, et ces résultats ne peuvent s'appliquer à des populations ayant été exposées à des doses beaucoup plus fortes.

Conclusion

Selon les données actuelles de la littérature, l'hypothèse d'une relation entre l'exposition aux organochlorés (plus spécifiquement les BPC et les pesticides chlorés) et la physiopathologie de l'endométriose ne peut être établie, du moins dans des populations faiblement exposées. Le lien entre l'exposition aux dioxines et la présence d'endométriose à la laparoscopie soulevé par l'étude de Mayani et coll. (1997) ne peut pas être rejeté, mais ces résultats préliminaires devraient être confirmés par une étude de plus grande envergure. Finalement, l'hypothèse d'une relation entre l'exposition aux organochlorés et l'endométriose devrait être vérifiée dans des populations fortement exposées. Cependant, les faibles prévalences de la maladie et de l'exposition rendent ce type d'étude difficilement réalisable du point de vue méthodologique.

6.2 Complications de la grossesse

Parmi les complications apparaissant au cours de la grossesse, une des plus graves est l'hypertension gravidique (HTG): il s'agit d'hypertension apparaissant chez la femme enceinte sans antécédents d'hypertension ou de maladie rénale, au cours de la deuxième moitié de la grossesse (après 20 semaines) et disparaissant après l'accouchement. Cette hypertension peut être compliquée de protéinurie et de convulsions.

L'incidence d'HTG a été évaluée à environ 5 à 9% des femmes primipares. Cette incidence est beaucoup plus faible (4 à 5 fois) chez les multipares (Zhang et coll., 1997). Le risque d'HTG augmente avec l'âge de la mère et son degré d'obésité. Parmi les facteurs environnementaux (au sens large), le *tabac* a une place particulière puisque l'ensemble des études disponibles montrent un risque d'HTG diminué chez les fumeuses comparées à des non-fumeuses. Les femmes ayant arrêté de fumer avant la grossesse ont encore un risque diminué comparé aux non-fumeuses (Marcoux et coll., 1989). Le mécanisme biologique pouvant expliquer cette association reste inconnu (Zhang et coll., 1997). *L'altitude* est un facteur de risque d'HTG: des études épidémiologiques, confirmées par des études animales, ont mis en évidence des relations dose-effet entre la fréquence

d'HTG, de protéinurie et d'œdèmes et l'altitude. La *charge physique*, le stress ou des horaires chargés au travail ont été associés à une augmentation du risque d'HTG et de pré-éclampsie (Klebanoff et coll., 1990). Par contre, une *activité physique de loisirs* pendant la grossesse a été associée à une diminution du risque de pré-éclampsie dans quelques études. Une méta-analyse de plusieurs essais thérapeutiques randomisés a mis en évidence l'effet protecteur d'une supplémentation en *calcium* pendant la grossesse sur le risque d'HTG (Bucher et coll., 1996). Malheureusement, un essai randomisé récent, limité aux primipares, n'a pas confirmé ce résultat.

L'hyperémèse gravidique est caractérisée par d'importantes nausées et des vomissements incoercibles apparaissant en général au cours des 22 premières semaines de la grossesse. Certains facteurs de risque (parité, consommation de tabac, poids corporel, etc.) ont été évoqués (Klebanoff et coll., 1985), mais non confirmés. Des travaux récents ont mis en évidence le rôle possible d'une alimentation riche en graisses (plus particulièrement les graisses saturées) avant la grossesse dans le risque d'hyperémèse gravidique (Signorello et coll., 1998). L'hypothèse sous-jacente est liée au rôle des graisses alimentaires saturées dans la production et le métabolisme des œstrogènes.

7. ALLAITEMENT MATERNEL

Il est maintenant bien établi que l'apport nutritionnel du lait maternel est optimal dans l'alimentation des nouveau-nés, mais que le lait peut être porteur d'un certain nombre de contaminants ainsi transférés de la mère à l'enfant avec des conséquences possibles sur le développement de l'enfant (Golding, 1997).

Le groupe de contaminants le mieux connu est celui des composés organochlorés, très rémanents dans l'environnement et lipophiles, tels

que le DDT, les BPC et les dioxines. On retrouve également dans le lait maternel des métaux lourds, des pesticides (autres que le DDT) et divers solvants (Sonawane, 1995). On a par ailleurs pu établir que la durée de l'allaitement maternel était un facteur déterminant de la charge corporelle en divers organochlorés de l'enfant et du jeune adulte (Jacobson et coll., 1989; Patandin et coll., 1999), établissant ainsi l'allaitement maternel comme source de contamination.

8. CONCLUSION

Pour la clarté de l'exposé, les différentes altérations du processus de reproduction ou de la croissance intra-utérine ont été présentées séparément. Il convient cependant d'insister sur le fait que l'évaluation du potentiel toxique d'un produit ne peut se faire qu'en examinant simultanément les conséquences sur les différents stades du processus de reproduction et de développement, puisqu'il est établi que selon la dose et la période d'exposition un même toxique peut provoquer différentes atteintes. Cette absence de spécificité s'ajoute aux difficultés inhérentes aux études environnementales, en particulier en ce qui concerne la mesure de l'exposition, dont la précision est d'autant plus nécessaire qu'ici le paramètre temporel est crucial.

La diversité des associations évoquées dans ce chapitre montre que malgré l'apport des expérimentations animales la prévention des risques pour la reproduction et le développement est difficile. Certains toxiques avérés chez l'homme n'avaient pu être détectés chez l'animal à cause des différences dans la susceptibilité génétique des espèces, ou encore de seuils de toxicité beaucoup plus bas chez l'homme. La vigilance et la surveillance sont donc particulièrement pertinentes pour la mise en évidence et le contrôle de ces risques.

Bibliographie

- Adami, H. O. et coll. «Testicular cancer in nine northern European countries», *Int J Cancer*, 59, 1994, p. 33-38.
- Ahlborg, G. et L. Bodin. «Tobacco smoke exposure and pregnancy outcome among working women», *Am J Epid*, 133, 1991, p. 338-347.
- Ahlborg Jr, G. «Physical work load and pregnancy outcome», *J Occup Environ Med*, 37, 1995, p. 941-944.
- Ahlborg, G., G. Axelsson et L. Bodin. «Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives», *Int J Epid*, 25, 1996, p. 783-90.
- Ahlborg, U. G., A. Hanberg et K. Kenne. «Risk assessment of polychlorinated biphenyls (BPCs)», Copenhagen Stockholom, Nordic Council of Ministers. The Nordic Council, Nordic Environmental Corporation, 1992, 99 p.
- Ahlborg, U. G. et coll. «Organochlorine compounds in relation to breast cancer, endometrial cancer, and endometriosis: An assessment of the biological and epidemiological evidence». *Crit Rev Toxicol*, 25, 1995, p. 463-531.
- Arbuckle, T. E. et L. E. Sever. «Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature», *Crit Rev Toxicol*, 28, 1998, p. 229-270.
- Armstrong, B. G., A. D. McDonald et M. Sloan. «Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortions», *Am J Public Health*, 82, 1992, p. 85-87.
- Arnold, D. L. et coll. «Prevalence of endometriosis in rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys ingesting BPC (Aroclor 1254): review and evaluation», *Fund Appl Toxicol*, 31, 1996, p. 42-55.
- Auger, J. et coll. «Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years», *New Engl J Med*, 332, 5, 1995, p. 281-285.
- Baird, D. D., A. J. Wilcox et C. R. Weinberg. «Use of time of pregnancy to study environmental exposures», *Am J Epid*, 124 3, 1986, p. 470-480.
- Bajaj, J. S. et coll. «Environmental release of chemicals and reproductive ecology», *Envi Health Perspect*, 101, 1993, p. 125-130.
- Barbarino, A., C. De Mariuis, A. Tofani, S. Delia Casa, C. D'amico, A. Mancini, S. M. Corsello, R. Scinto et A. Barini. «Corticotropin releasing hormone inhibition of gonadotropin release and the effect of opioid blockade», *J Clin Endocrinol Metab*, 68, 1989, p. 523-528.
- Barnea, E. R. et J. Tal. «Stress-related reproductive failure», *J In Vitro Fertil Embryo Transfer*, 8, 1991, p. 15-23.
- Beaty, T. H. et coll. «Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland 1992-1996», *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 34, 5, 1997, p. 447-454.
- Benvold, E. «Semen quality in Norwegian men over a 20-year period», *Int J Fertil*, 34, 1989, p. 401-404.
- Berkowitz, G. S. et E. Papiernik. «Epidemiology of preterm birth», *Epidemiol Rev*, 15, 1993, p. 414-443.
- Bisanti, L., J. Olsen, O. Basso, Thonneau et coll. «Shift work and subfecundity: a European multicenter study», *J Occup Environ Med*, 4, 1996, p. 352-358.
- Bitman, J. et coll. «Estrogenic activity of *o,p'*-DDT in the mammalian uterus and avian oviduct», *Science*, 162, 851, 1968, p. 371-372.
- Blondel, B., G. Breart, C. Du Mazaubrun, G. Badeyan, M. Wcislo, A. Lordier et N. Matet. «La situation périnatale en France. Evolution entre 1981 et 1995», *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 26, 1997, p. 770-780.
- Boivin, J.-E «Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis», *Occup Environ Med*, 54, 1997, p. 541-548.
- Bostofte, E., J. Serup et H. Rebbe. «Has the fertility of Danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972», *Int J Fertil*, 28, 1983, p. 91-95.
- Bove, F. J., M. C. Fulcomer, J. B. Klotz, J. Esmart, E. M. Dufficy et J. E. Savrin. «Public drinking water contamination and birth outcomes», *Am J Epidemiol*, 141, 1995, p. 850-862.
- Bower, C. et F. J. Stanley. «Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia», *Medical J Aust*, 150, 1989, p. 613-619.

- Boyd, J. A. et coll. «Endometriosis and the environment: biomarkers of toxin exposure», Conference on endometriosis 2000 in National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, 15-17 mai 1995.
- Boyle, P., S. B. Kaye et A. G. Robertson. «Changes in testicular cancer in Scotland», *Eur J Cancer Clin Oncol*, 23, 1987, p. 827-830.
- Brandt, L. P. A. et C. V. Nielsen. «Job stress and adverse outcome of pregnancy: a causal link or recall bias?», *Am J Epidemiol*, 135, 1992, p. 302-311.
- Brent, R. L. et D. A. Beckman. «Environmental teratogens», *Bull N Y Acad Med*, 66, 2, 1990, p. 123-163.
- Bucher, H. C. et coll. «Effects of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials», *JAMA*, 275, 1996, p. 1113-1117.
- Bujan, L. et coll. «Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992», *Brit Med J*, 312, 1996, p. 471-472.
- Campbell, J. S. et coll. «Is simian endometriosis an effect of immunotoxicity», Ontario Association of Pathologists Annual Meeting in London, Ont., edited by Prof. M. E. Kirk, Ontario Association of Pathologists Secretariat, Shoniker, T.J., 1985.
- Campbell, J. S. et coll. «Simian endometriosis... An immunotoxic effect?» (extrait), Congrès Canadien de Médecine de Laboratoire à Kingston, Ontario, 1986.
- Carlsen, E. et coll. «Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years», *Brit Med J*, 305, 1992, p. 609-613.
- Chong, A. P., R. W. Rafae et C. C. Forte. «Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin», *Fer Steril*, 46, 1986, p. 599.
- Clark, A. M., W. Ledger, C. Galletly, L. Tomlinson, F. Blaney, X. Wang et R. J. Norman. «Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women», *Human Reproduction*, 10, 1995, p. 2705-2712.
- Cordier, S., et J. Goujard. «Expositions professionnelles à des substances chimiques et anomalies congénitales: état des connaissances», *Rev Epidémiol Santé Publ*, 42, 1994, p. 144-159.
- Correa, A., R. H. Gray, R. Cohen, N. Rothman, F. Shah, H. Seacat et M. Corn. «Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility», *Am J Epidemiol*, 143, 1996, p. 707-717.
- Crosignani, P. G., G. Ragni, F. Parazzini, H. Wyssling, G. Lombroso et L. Perotti. «Anthropometric indicators and response to gonadotropin for ovulation induction», *Human Reproduction*, 9, 1994, p. 420-423.
- Daly, L. E. et coll. «Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention», *JAMA*, 274, 21, 1995, p. 1698-1702.
- Deane, M., S. H. Swan, J. A. Harris, D. M. Epstein R. R. Neutra. «Adverse pregnancy outcomes in relation to water contamination, Santa Clara County, California, 1980-1981», *Am J Epidemiol* 129, 1989, p. 894-904.
- Dejin-Karlsson, E., B. S. Hanson, P.-O. Ostergren, N.-O. Sjöberg et K. Marsal. «Does passive smoking in early pregnancy increase the risk of small-for-gestational-age infants?», *Am J Public Health*, 88, 1998, p. 1523-1527.
- De Wals, P., T. Niyonsenga et J. Laguë. «Investigation d'agrégats d'anomalies de la reproduction: théorie et pratique», *Arch Public Health*, 54, 1996, p. 43-58.
- Dizerega, G. S., D. L. Barber et G. D. Hodgen. «Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance, and suppression», *Fert Steril*, 33, 1980, p. 649-653.
- Edwards, M. J. et coll. «Hyperthermia and birth defects», *Reprod Toxicol*, 9, 5, 1995, p. 411-425.
- Facemire, C. E., T. S. Gross et L. J. Guillette. «Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture?», *Environ Health Perspect*, 103, suppl. 4, 1995, p. 79-86.
- Fenster, L. et coll. «Psychologic stress in the workplace and spontaneous abortion», *Am J Epidemiol*, 142, 1995, p. 1176-1183.
- Fisch, H. et coll. «Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality», *Fert Steril*, 65, 5, 1996a, p. 1009-1014.
- Fisch, H. et E. T. Goluboff. «Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality», *Fert Steril*, 65, 5, 1996b, p. 1044-1046.

- Folmar, I. C. et coll. «Vitellogenin induction and reduced serum testosterone major metropolitan sewage treatment plant», *Environ Health Perspect*, 104, 1996, p. 1096-1101.
- Friedler, G. «Paternal exposures: Impact on reproductive and developmental outcome. An overview», *Pharmacol Biochem Behav*, 55, 4, 1996, p. 691-700.
- Fry, D. M. «Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals», *Environ Health Perspect*, 103, 1995, p. 165-171.
- Gallagher, M. D., Nuckols Jr, L. Stallones et D. A. Savitz. «Exposure to trihalomethanes and adverse pregnancy outcomes», *Epidemiology*, 9, 1998, p. 484-489.
- Garcia-Rodriguez, J. et coll. «Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association», *Environ Health Perspect*, 104, 10, 1996, p. 1090-1095.
- Gerhard, I. et B. Runnebaum. «Fertility disorders may result from heavy metal and pesticide contamination which limits effectiveness of hormone therapy», *Zentralbl Gynakol*, 114, 1992, p. 593-602.
- Ginsburg, J. et coll. «Residence in the London area and sperm density», *Lancet*, 243, 1994, p. 230.
- Giwercman, A. et coll. «Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis: a review», *Environ Health Perspect*, 101, suppl. 2, 1993, p. 65-71.
- Golden, R. J. et coll. «Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence», *Crit Rev Toxicol*, 28, 2, 1998, p. 109-227.
- Golding, J. «Unnatural constituents of breast milk-medication, lifestyle, pollutants, viruses», *Early Human Development*, 49, Suppl., 1997, p. S29-S43.
- Golub, M. S. «Maternal toxicity and the identification of inorganic arsenic as a developmental toxicant», *Reprod Toxicol*, 8, 1994, p. 283-295.
- Gonzalez-Cossio, T., K. E. Peterson, L. H. Sanin et coll. «Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden». *Pediatrics*, 100, 1997, p. 856-862.
- Grether, J. K., J. A. Harris, R. Neutra et K. W. Kizer. «Exposure to aerial malathion application and the occurrence of congenital anomalies and low birthweight», *Am J Public Health*, 77, 1987, p. 1009-1010.
- Griffin, J. E. et J. D. Wilson. «Disorders of the testes and the male reproductive tract», *Williams textbook of endocrinology*, 9^e édition, édité par J.D. Wilson et coll., Philadelphie, W. B. Saunders Company, 1998, p. 819-876.
- Guillette, I. J. et coll. «Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida», *Environ Health Perspect*, 102, 8, 1994, p. 680-688.
- Hamilton-Fairley, D., D. Kiddy, H. Watson, C. Paterson et S. Franks. «Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin», *Br J Obstet Gynaecol*, 99, 1992, p. 128-31.
- Harada, M. «Minamata disease: Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution», *Crit Rev Toxicol*, 25, 1, 1995, p. 1-24.
- Hsu, S.-T. et coll. «Discovery and epidemiology of BPC poisoning in Taiwan: a four-year follow-up», *Environ Health Perspect*, 59, 1985, p. 5-10.
- Hwang, S.-J. et coll. «Association study of transforming growth factor alpha (TGF α) TaqI polymorphism and oral clefts: Indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects», *Am J Epidemiol*, 141, 7, 1995, p. 629-636.
- INSERM. «Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque». Expertise Collective INSERM, Paris, 1997.
- Ireland, J. S. et coll. «Stimulation of uterine desoxyribonucleic acid synthesis by 1, 1, 1-trichloro-2-(p-chlorophenyl)-2-(o-chlorophenyl) ethane (o,p'-DDT)», *Biochem Pharmacol*, 29, 1980, p. 1469-1474.
- Irvine, S. et coll. «Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years», *Br Med J*, 312, 1996, p. 467-471.
- Jacobson, J. L., H. E. B. Humphrey, S. W. Jacobson et coll. «Determinants of polychlorinated biphenyls (PCBs), polybrominated biphenyls (PBBs), and dichlorodiphenyl trichlorethane (DDT) levels in the sera of young children». *Am J Public Health*, 79, 1989, p. 1401-1404.

- Jacobson, J. L. et S. W. Jacobson. «Teratogen update: Polychlorinated biphenyls», *Teratology*, 55, 1997, p. 338-347.
- James, W. H. «Secular trend in reported sperm counts», *Andrologia*, 12, 1980, p. 381-388.
- Jansen, H. T. et coll. «Estrogenic and antiestrogenic actions of BPCs in the female rat: in vitro and in vivo studies», *Reprod Toxicol*, 7, 1993, p. 237-248.
- Joffe, M. «Male and female mediated reproductive effects of occupation: the use of questionnaire methods», *J Occup Med*, 31, 1989, p. 974-979.
- Joffe, M. «Epidemiology of occupational reproductive hazards: methodological aspects», *Rev Epidemiol Santé Publ*, 40, 1992, p. S17-S25.
- Källén, K. «Maternal smoking and orofacial clefts», *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 34, 1, 1997, p. 11-16.
- Karmaus, W. et N. Wolf. «Reduced birthweight and length in the offspring of females exposed to PCDFs, PCP and Lindane», *Environ Health Perspect*, 103, 1995, p. 1120-1125.
- Kavlock, R. J. et coll. «Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop», *Environ Health Perspect*, 104, suppl. 4, 1996, p. 715-740.
- Kelce, W. R. et coll. «Persistent DDT metabolite *p,p'*-DDE is a potent androgen receptor antagonist», *Nature*, 375, 1995, p. 581-585.
- Kersemakers, W., N. Roeleveld et G. Zielhuis. «Reproductive disorders among hairdressers», *Epidemiology*, 8, 1997, p. 396-401.
- Kharrazi, M., J. Behren, M. Smith, T. Lomas, M. Armstrong, R. Broadwin, E. Blake, B. McLaughlin, G. Worstell et L. Goldman. «A community-based study of adverse pregnancy outcomes near a large hazardous waste landfill in California», *Toxicol Ind Health*, 13, 1997, p. 299-310.
- Khoury, M. J. et coll. «The interaction between dysmorphology and epidemiology: methodologic issues of lumping and splitting», *Teratology*, 45, 1992, p. 133-138.
- Kimbrough, R. D. «Polychlorinated biphenyls (BPCs) and human health: an update», *Crit Rev Toxicol*, 25, 2, 1995, p. 133-163.
- Klebanoff, M. A. et coll. «Epidemiology of vomiting in early pregnancy», *Obstet Gynecol*, 66, 1985, p. 612-616.
- Klebanoff, M. A., P. H. Shiono et G. G. Rhoads. «Outcomes of pregnancy in a national sample of resident physicians», *N Engl J Med*, 323, 1990, p. 1040-1045.
- Kline, J., Z. Stein et M. Susser. *Conception to Birth: Epidemiology of Prenatal Development*, New York, Oxford University Press, 1989, 434 p.
- Kline, J. «Does maternal exposure to radiation before conception affect reproduction?», *Epidemiology*, 9, 1998, p. 231-232.
- Koopman-Esseboom, C. et coll. «BPC and dioxin levels in plasma and human milk of 418 dutch women and their infants. Predictive value of BPC congener levels in maternal plasma for fetal and infant's exposure to BPCs and dioxins», *Chemosphere*, 28, 9, 1994, p. 1721-1732.
- Korach, K. S. et coll. «Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes», *Molec Pharmacol*, 33, 1988, p. 120-126.
- Kramer, M. S. «Intrauterine growth and gestational duration determinants», *Pediatrics*, 80, 1987, p. 502-511.
- Kramer, M. D., C. F. Lynch, P. Isacson et J. W. Hanson. «The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation», *Epidemiology*, 3, 1992, p. 407-413.
- Kristensen, P., L. M. Irgens, A. Andersen, A. S. Bye et L. Sundheim. «Gestational age, birth weight and perinatal death among births to norwegian farmers, 1967-1991», *Am J Epidemiol*, 146, 1997, p. 329-338.
- Kulakov, V. I. et coll. «Female reproductive function in areas affected by radiation after the Chernobyl power station accident», *Environ Health Perspect*, 101, 1993, p. 117-123.
- La Santé en France*, annexe: travaux des groupes thématiques, Paris, La Documentation Française, 1994, 576 p.
- Lang, J. M., E. Lieberman et A. Cohen. «A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth», *Epidemiology*, 7, 1996, p. 369-376.
- Laurini, R. N. *Abortion from a morphological viewpoint*, in: *Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Early Pregnancy Failure, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990, 264 p.
- Lebel, G. et coll. «Organochlorine exposure and the risk of endometriosis», *Fert Steril*, 69, 1998, p. 221-228.

- Loiacono, N. J., J. H. Graziano, J. K. Kline et coll. «Placental cadmium and birthweight in women living near a lead smelter», *Arch Environ Health*, 47, 1992, p. 250-255.
- Longnecker, M. P., W. J. Rogan et G. Lucier. «The human health effects of DDT (dichlorodiphenyl-trichloroethane) and BPCs (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health», *Annu Rev Public Health*, 18, 1997, p. 211-244.
- Mably, T. A. et coll. «In utero and lactational exposure of male rats to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: effects on spermatogenesis and reproductive capability», *Toxicol Appl Pharmacol*, 114, 1992, p. 118-126.
- Marcoux, S., J. Brisson et J. Fabia. «The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension», *Am J Epidemiol*, 130, 1989, p. 950-957.
- Matorras, R. et coll. «Epidemiology of endometriosis in infertile women», *Fert Steril*, 63, 1, 1995, p. 34-38.
- Mayani, A. et coll. «Dioxin concentrations in women with endometriosis», *Human Reproduction*, 12, 1997, p. 373-375.
- McDonald, A. D. «The «retrait préventif»: An evaluation», *Rev Can Santé Publique*, 85, 2, 1994, p. 136-139.
- McMichael, A. J., G. V. Vimpani, E. F. Robertson, P. A. Baghurst et P. D. Clark. «The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome», *J Epidemiol Comm Health*, 40, 1986, p. 18-25.
- Mettler, E. A. et A. C. Upton. *Medical effects of ionizing radiation*, 2^e édition, Philadelphie, W. B. Saunders Company, 1995, 430 p.
- Modvig, J., L. Schmidt et M. T. Damsgaard. «Measurement of total risk of spontaneous abortion: The virtue of conditional risk estimation», *Am J Epidemiol*, 132, 6, 1990, p. 1021-1038.
- Moghisi, K. S. et E. E. Wallach. «Unexplained infertility», *Fert Steril*, 391, 1983, p. 5-16.
- Munger, R., P. Isacson, S. Hu, T. Burns, J. Hanson, C. F. Lynch, K. Cherryholmes, P. Van Dorpe et W. J. Hansler. «Intrauterine Growth Retardation in Iowa Communities with herbicide-contaminated drinking water supplies», *Environ Health Perspect*, 105, 1997, p. 308-314.
- Negro-Vilar, A. «Stress and other environmental factors affecting fertility in men and women: overview», *Environ Health Perspect*, 101, suppl. 2, 1993, p. 59-64.
- Neugebauer, R. et coll. «Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion», *Am J Epidemiol*, 143, 1996, p. 588-596.
- Olive, D. L. et L. B. Schwartz. «Endometriosis», *The N Engl J Med*, 328, 24, 1993, p. 1759-1769.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). «International Programme on Chemical Safety», *Environmental Health Criteria* 101, Methylmercury, Genève, 1990, 144 p.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). «International Programme on Chemical Safety», *Environmental Health Criteria* 118, Inorganic Mercury. Genève, 1991, 168 p.
- Otake, M. et W. J. Schull. «In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment», *Br J Radiol*, 57, 1984, p. 409-414.
- Otake, M., W. J. Schull et J. V. Neel. «Congenital malformations, stillbirths, and early mortality among the children of atomic bomb survivors: a reanalysis», *Radiation Research*, 122, 1990, p. 1-11.
- Ou, C. Y. et coll. «5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism as a risk factor for neural tube defects», *Am J Med Genet*, 63, 1996, p. 610-614.
- Patandin, S., P. C. Dagnelie, P. G. H. Mulder et coll. «Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: a comparison between breast-feeding, toddler and long-term exposure», *Environ Health Perspect*, 107, 1999, p. 45-51.
- Paulsen, C. A., N. G. Berman et C. Wang. «Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform», *Fert Steril*, 65, 5, 1996, p. 1015-1020.
- Pereira, Luiz A. A. et coll. «Association between air pollution and intrauterine mortality in Sao Paulo, Brazil», *Environ Health Perspect*, 106, 1998, p. 325-329.
- Persaud, T V. N. *Environmental causes of human birth defects*, Springfield, Illinois, U.S.A., Charles C Thomas Publisher, 1990, 182 p.
- Petraglia, E., S. Sutton, W. Vale et P. Plotsky. «Corticotropin-releasing factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin-releasing hormone

- release into the hypophyseal portal circulation», *Endocrinology*, 120, 1987, p. 1083-8.
- Pirke, K. M., U. Schweiger, R. Laessle, B. Dickhaut, M. Schweiger et M. Waechter. «Dieting influences the menstrual cycle: vegetarian versus non-vegetarian diet», *Fert Steril*, 46, 1986, p. 1083-8.
- Purdum, C. E. et coll. «Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works», *Chem Ecol*, 8, 1994, p. 275-285.
- Rebagliato, M., C. du V. Florey, F. Bolumar. «Exposure to environmental tobacco smoke in nonsmoking pregnant women in relation to birth weight», *Am J Epidemiol*, 142, 1995, p. 531-537.
- Rier, S. E. et coll. «Endometriosis in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin», *Fund Appl Toxicol*, 21, 1993, p. 433-441.
- Rowland, A. S., D. D. Baird, C. R. Weinberg, D. L. Shore, C. M. Shy et A. J. Wilcox. «Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide», *N Engl J Med*, 327, 1992, p. 993-997.
- Rowland, A. S. et coll. «Ethylene Oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth», *Epidemiology*, 7, 1996, p. 363-368.
- Rushton, D. I. «The nature and causes of spontaneous abortions with normal karyotypes». *Issues and reviews in teratology*, 3, New York, Plenum Press, 1985, 300 p.
- Rylander, L., U. Strömberg et L. Hagmar. «Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds» *Scand J Work Environ Health*, 21, 1995, p. 368-75.
- Savitz, D. A., K. W. Andrews, et L. M. Pastore. «Drinking water and pregnancy outcome in Central North Carolina: source, amount and trihalomethane levels», *Environ Health Perspect*, 103, 1995, p. 592-596.
- Savitz, D. A. et coll. «Assessment of reproductive disorders and birth defects in communities near hazardous chemical sites. I. Birth defects and developmental disorders», *Reprod Toxicol*, 11, 1997, p. 223-230.
- Schardein, J. L. *Chemically induced birth defects*, 2^e édition, New York, Marcel Dekker, Inc., 1993, 902 p.
- Schenker, M. B. et coll. «Self-reported stress and reproductive health of female lawyers», *J Occup Environ Med*, 39, 1997, p. 556-568.
- Scialli, A. R. et coll. «Assessment of reproductive disorders and birth defects in communities near hazardous chemical sites. II. Female reproductive disorders», *Reprod Toxicol*, 11, 1997, p. 231-242.
- Seidman, D. S. et S. Mashiach. «Involuntary smoking and pregnancy», *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol*, 41, 1991, p. 105-116.
- Sharpe, R. M. «Declining sperm counts in men - is there an endocrine cause?», *J Endocrinol*, 136, 1993, p. 357-360.
- Sharpe, R. M. et N. E. Skakkebaek. «Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract?», *Lancet*, 341, 1993, p. 1392-1395.
- Shaw, G. M. et L. A. Croen. «Human adverse reproductive outcomes and electromagnetic field exposures: review of epidemiologic studies», *Environ Health Perspect*, 101, 1993, p. 107-119.
- Shaw, G. M. et coll. «Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects», *Epidemiology*, 6, 3, 1995, p. 219-226.
- Shaw, G. M. et coll. «Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants», *Am J Human Genet*, 58, 1996, p. 551-561.
- Shaw, G. M. et coll. «Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects», *Teratology*, 57, 1998, p. 1-7.
- Shepard, T. H. *Catalog of teratogenic agents*, 8^e édition, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1995, 542 p.
- Sherins, R. J. «Are semen quality and male fertility changing?». *Lancet*, 332, 2, 1995, p. 327.
- Signorello, L. B. et coll. «Saturated fat intake and the risk of severe hyperemesis gravidarum», *Epidemiology*, 9, 1998, p. 636-640.
- Simpson, J. L. «Fetal Wastage», *Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies*, Gabbe S. G., J. R. Niebyl et J. L. Simpson editors, Churchill Livingstone Inc., New York, 1996, p. 717-742.

- Sonawane, B. B. «Chemical contaminants in human milk: an overview». *Environ Health Perspect*, 103, Suppl. 6, 1995, p. 197-205.
- Steele, R. W., W. P. Dmowski et D. J. Marmer. «Immunologic aspects of human Endometriosis», *Am J Reprod Immunol*, 6, 1984, p. 33-36.
- Stein, Z. et M. Susser. «Fertility, fecundity, famine: food rations in the dutch famine 1944/5 have a causal relation to fertility, and probably to fecundity», *Human Biology*, 47, 1, 1975, p. 131-154
- Stockbauer, J. W., R. E. Hoffman, W. F. Schramm et L. D. Edmonds. «Reproductive outcomes of mothers with potential exposure to 2, 3, 7, 8 - tetrachlorodibenzo-p-dioxin», *Am J Epidemiol*, 128, 1988, p. 410-419.
- Swan, S. H., E. P. Elkin et L. Fenster. «Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data», *Environ Health Perspect*, 105, 11, 1997, p. 1228-1232.
- Swan, S. H. et K. Waller. «Disinfection by-products and adverse pregnancy outcomes: what is the agent and how should it be measured?», *Epidemiology*, 9, 1998, p. 479-481.
- Swan, S. H. et coll. «A prospective study of spontaneous abortion: relation to amount and source of drinking water consumed in early pregnancy», *Epidemiology*, 9, 1998, p. 126-133.
- Swanson, G. M., H. E. Ratcliffe et L. J. Fischer. «Human exposure to polychlorinated biphenyls (BPCs): A critical assessment of the evidence for adverse health effects», *Regul Toxicol Pharmacol*, 21, 1995, p. 136-150.
- Swerdlow, R. S. et coll. «UCLA conference. Infertility in the male», *Ann Intern Med*, 103, (6 Pt 1), 1985, p. 906-919.
- Thomas, J. A. «Toxic responses of the reproductive system», *Casarett and Doull's Toxicology-the basic science of poisons*, 5^e édition, édité par C.D. Klaassen, New York, McGraw-Hill, 1996, p. 547-582.
- Thonneau, P., S. Marchand, Tallec, M. L. Ferial, B. Ducot, J. Lansac, P. Lopes, J. M. Tabaste et A. Spira. «Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988-89)», *Hum Reprod*, 6, 1991, p. 811-916.
- Thonneau, P., S. Quesnot, B. Ducot, S. Marchand, A. Fignon, J. Lansac et A. Spira. «Risk factors for female and male infertility: results of a case-control study», *Hum Reprod*, 7, 1, 1992, p. 55-58.
- US Department of Health, Education, and Welfare. «Smoking and health: a report of the Surgeon General», Washington, DC: US Public Health Service 1979, (DHEW publication n° (PHS) 79-50066).
- Van Waeleghem, K. V. et coll. «Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men», *Hum Reprod*, 11, 2, 1996, p. 325-329.
- Vierula, M. et coll. «High and unchanged sperm counts of Finnish men», *Inter J Androl*, 19, 1996, p. 11-17.
- Vos, J. G. et M. I. Luster. «Immune alterations», *Halogenated Biphenyls, Terphenyls, Naphthalenes, Dibenzodioxins and Related Products*, ed. Krimbrough and Jensen, Bilthoven, Elsevier Science Publishers, 1989, p. 295-321.
- Waller, K. et coll. «Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion». *Epidemiology*, 9, 1998, p. 134-140.
- Watanabe, C. et H. Satoh. «Evolution of our understanding of methylmercury as a health threat», *Environ Health Perspect*, 104, suppl. 2, 1996, p. 367-379.
- Werler, M. M., S. Shapiro et A. A. Mitchell. «Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects», *JAMA*, 269, 10, 1993, p. 1257-1261.
- Whitehead, A. S. et coll. «A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects», *Q J Med*, 88, 1995, p. 763-766.
- Whitlock, J. P. «Genetic and molecular aspects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p dioxin action», *Ann Rev Pharmacol*, 30, 1990, p. 251-277.
- Wilcox, A. J. «Birth weight and perinatal mortality: the effect of maternal smoking», *Am J Epidemiol*, 137, 1993, p. 1098-1104.
- Williams, M. A. et N. S. Weiss. «Drinking water and adverse reproductive outcomes», *Epidemiology*, 9, 1998, p. 113-114.
- Willis, W. O., A. Peyster, C. A. Molgaard, C. Walker et T. Mackendrick. «Pregnancy outcome among women exposed to pesticides through work or residence in an agricultural area», *J Occup Med*, 35, 1993, p. 943-949.
- Wilson, J. G. *Environment and birth defects*. New York, NY, Academic Press, 1973.

- Winder, C. «Lead, reproduction and development», *Neurotoxicology*, 14, 1993, p. 303-318.
- Wolfe, W. H. et coll. «Paternal serum dioxin and reproductive outcomes among veterans of Operation Ranch Hand», *Epidemiology*, 6, 1995, p. 17-22.
- Wrensch, M., S. Swan, J. Lipscomb, D. Epstein, L. Fenster, K. Claxton, P. J. Murphy, D. Shusterman et R. Neutra. «Pregnancy outcomes in women potentially exposed to solvent-contaminated drinking water in San Jose, California», *Am J Epidemiol*, 131, 1990, p. 283-300.
- Wright, J., M. Allard, Lecours et S. Sabourin. «Psychological distress and infertility: a review of controlled research», *Int J Fert*, 34, 2, 1989.
- Wu, T., G. Buck et P. Mendola. «Maternal cigarette smoking, regular use of multivitamin/mineral supplements and risk of fetal death», *Am J Epidemiol*, 148, 1998, p. 215-221.
- Wyszynski, D. F., D. L. Duffy et T. H. Beaty. «Maternal cigarette smoking and oral clefts: A meta-analysis», *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 34,3, 1997, p. 206-210.
- Yamazaki, J. N., S. W. Wright et P. M. Wright. «Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki», *Am J Dis Child*, 87, 1954, p. 448-463.
- Yang, Q. et M. J. Khoury. «Evolving methods in genetic epidemiology. III. Gene-environment interaction in epidemiologic research», *Epidemiol Rev*, 19, 1, 1997, p. 33-42.
- Zaadstra, B. M., J. C. Seidell, P. A. H. Van Noord, E. R. Te Velde, J. D.F. Habbema, B. Vrieswijk, J. Karbaat. «Fat and female fecundity; prospective study of effect of body fat distribution on conception rates», *Br Med J*, 306, 1993, p.484-7.
- Zhang, J. et coll. «Epidemiology of pregnancy-induced hypertension», *Epidemiol Rev*, 19, 1997, p. 218-232.
- Zielhuis, G. A., M. E. Hulscher et E. I. Florack. «Validity and reliability of a questionnaire on fecundability», *Int J Epidemiol*, 21, 1992, 1151-1156.

