



HAL
open science

Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales

Ronan Garlantézec

► **To cite this version:**

Ronan Garlantézec. Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA11T003 . tel-01020810

HAL Id: tel-01020810

<https://theses.hal.science/tel-01020810>

Submitted on 8 Jul 2014

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

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

UNIVERSITE PARIS XI
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS-SUD

Année 2011

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

Spécialité : Epidémiologie et intervention en Santé Publique

présentée et soutenue publiquement
par

Ronan GARLANTEZEC

le 27 janvier 2011

EXPOSITION PROFESSIONNELLE MATERNELLE AUX
SOLVANTS ORGANIQUES ET MALFORMATIONS
CONGENITALES

Directeur de thèse : Mme Sylvaine CORDIER

JURY

M. Denis HEMON
Mme Elisabeth ROBERT-GNANSIA
M. Denis ZMIROU-NAVIER
Mme Christine FRANCANNET
Mme Virginie MIGEOT
Mme Marie-Josèphe SAUREL-CUBIZOLLES
M. Babak KHOSHNOOD
Mme Sylvaine CORDIER

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Examineur

Remerciements

Sylvaine, je tiens bien évidemment à te remercier en premier lieu. Un grand merci pour la confiance témoignée lorsque tu m'as proposé ce sujet. J'ai été très honoré d'avoir travaillé avec toi et profité de ta connaissance et de ton expérience en épidémiologie. Je souhaite également te remercier pour ta disponibilité et la qualité des échanges que nous avons eus malgré la distance (Rennes /Brest/Québec).

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à monsieur le directeur de l'unité Inserm U625, Bernard JEGOU, pour son accueil, son enthousiasme, sa 'bretonnitude' et bien sûr aussi son sens de l'humour.

Je remercie Denis HEMON qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je remercie sincèrement Elisabeth ROBERT-GNANSIA et Denis ZMIROU-NAVIER pour avoir bien voulu consacrer du temps en cette fin d'année 2010 à l'évaluation de ce travail. Leurs commentaires m'ont été très précieux.

Je remercie Christine FRANCANNET, Virginie MIGEOT, Marie-Josèphe SAUREL-CUBIZOLLES et Babak KHOSHNOOD d'avoir accepté de participer à ce jury.

Cette thèse s'appuie sur l'analyse de données issues de la cohorte PELAGIE. Je souhaite remercier l'ensemble des femmes ayant participé à cette étude ainsi que les médecins et les sages-femmes qui les ont incluses.

La mise en place et le suivi de cette cohorte a été (et reste) un travail colossal. Je tiens bien sûr à remercier Sylvaine, mais aussi Christine MONFORT, Véronique VILLALON et Florence ROUGET. Cela a été un régal de travailler avec vous dans la joie et la bonne humeur et même (c'est dire !!) d'explorer les différentes maternités bretonnes.

Merci à ma vieille 106 blanche de m'avoir baladé sur différentes routes menant à ces maternités.

Un grand merci aux différents professionnels (sages-femmes, obstétriciens, néonatalogistes, cardiopédiatres, chirurgiens pédiatriques, anathomo-pathologistes, généticiens) que nous avons contactés pour obtenir des informations complémentaires sur les naissances.

Je tiens à remercier Florence ROUGET pour le codage des malformations congénitales et pour nos discussions sur celles-ci.

Je souhaite également remercier madame Catherine DE VIGAN pour l'aide qu'elle nous a apporté pour le codage et le classement des malformations congénitales.

Je souhaite également remercier le département Santé Travail de l'InVS pour la mise à disposition des matrices emplois-expositions spécifiques aux solvants chlorés et aux solvants pétroliers. Un grand merci à Brigitte DANANCHE et à Joëlle FEVOTTE pour leurs conseils et leur disponibilité pour discuter de l'utilisation et de l'interprétation de ces matrices.

Je tiens à remercier Laurence LABAT et son équipe du laboratoire de Toxicologie et de Génopathie du CHRU de Lille pour la détermination des métabolites urinaires d'éthers de glycol et de solvants chlorés.

Je remercie Nathalie BONVALLOT toujours prête à répondre à nos questions toxicologiques avec rigueur et sympathie.

Luc MULTIGNER a également beaucoup contribué à la discussion sur les expositions aux éthers de glycol. Merci à toi Luc pour cela mais aussi pour tes relectures et tes commentaires toujours critiques et constructifs.

Je tiens par ailleurs à remercier les médecins du service de Santé au Travail du CHRU de Brest pour les discussions sur les expositions professionnelles aux solvants, particulièrement Richard POUUNET, Bénédicte Sawicki et Jean-Dominique DEWITTE.

Un grand merci à Nathalie COSTET pour ses conseils sur l'analyse des correspondances multiples et quelques bavardages toujours joyeux et sympathiques.

Je tiens à remercier les membres de l'équipe d'épidémiologie de l'unité Inserm U625 pour les échanges épidémiologiques (ou statistiques) mais aussi pour les moments partagés durant cette thèse. Merci à Cécile CHEVRIER (pour son sens critique, son bureau et aussi ses taquineries !), Laurence GULDNER (pour sa bonne humeur, son enthousiasme et son TOBIT or not TOBIT), Jean Rodrigue NDONG (vive le foot et le Gabon), Claire PETIT (vive la danse et j'attends toujours tes macarons), Fabienne PELE et Tania SERANNO.

Je tiens à remercier Benoist LEJEUNE pour sa bienveillance et ses encouragements au cours de cette thèse. Je remercie également Raoul BARON pour les discussions et les cafés partagés lors des derniers mois de cette thèse. Merci aussi aux autres membres du service de Santé Publique du CHRU de Brest ainsi qu'à Filou et Marc pour les moments partagés et les pauses gourmandes contribuant à mon embonpoint naturel.

Je tiens à remercier Marion et Elizabeth pour les relectures de cette thèse.

Un grand merci à Marion d'être à mes côtés et d'avoir été si patiente tout au long de cette thèse.

Je remercie aussi Simon, Ty Zef né le 29 novembre 2010, qui a attendu bien sagement que son Papa rende sa thèse aux rapporteurs avant de pointer son joli petit minois...

Merci à Marie, à mes parents, à mes sœurs, à ma famille ainsi qu'à mes amis morlaisiens, brestois, rennais, niortais, ou d'ailleurs (certains seront sûrement contents d'apprendre que je n'ai plus de carte d'étudiant !)

Valorisations scientifiques issues du travail de thèse

ARTICLE ACCEPTE

Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S.

Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup Environ Med*. 2009 Jul;66(7):456-63.

ARTICLE EN REVISION

Garlantézec R, Multigner L, Labat L, Bonvallet N, Pulkkinen J, Dananché B, Monfort C, Rouget F, Cordier S. Urinary biomarkers of exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy: determinants of exposure and comparison with indirect methods of exposure assessment (en révision *Occup Environ Med*).

ARTICLE SOUMIS

Cordier S, Garlantézec R, Labat L, Bonvallet N, Pulkkinen J, Rouget F, Monfort C, Multigner L

Exposure to glycol ethers and chlorinated solvents during pregnancy and the risk of congenital malformations.

COMMUNICATIONS ORALES

Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S.

Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales : premiers résultats de la cohorte PELAGIE. Association Des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF). Paris, septembre 2008. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, Volume 56, Issue 5, Supplement 1, September 2008, Pages 277-278.

Garlantézec R, Rouget F, Guldner L, Monfort C, Cordier S.

Expositions environnementales et grossesse : premiers résultats de la cohorte PELAGIE en Bretagne. Entretiens de Bichat sage-femme. Paris, septembre 2008.

Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S.

Exposition aux solvants pendant la grossesse : étude PELAGIE.

30ème congrès national de Médecine et Santé au Travail. Tours, juin 2008.

Archives des maladies professionnelles et de l'environnement. Vol 69, Issue 2, Mai 2008, Pages 272-275.

Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S.

Exposition aux solvants pendant la grossesse et malformations congénitales : étude PELAGIE.

Club Francophone de Médecine Fœtale. Dinard, mai 2008.

Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S.

Exposition aux solvants pendant la grossesse, malformations congénitales et restrictions de croissance : étude PELAGIE. 13ème Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie. Toulouse, décembre 2007.

POSTER

Garlantézec R, Monfort C, Labat L, Multigner L, Cordier S.

Exposure to glycol ethers during pregnancy in the general population: a biomonitoring Pilot study.

Conférence Internationale d'Epidémiologie et d'Exposition Environnementale (ISEE/ISEA). Paris, septembre 2006.

Epidemiology. 17(6) Suppl:S296, November 2006.

COMMUNICATIONS AUPRES DES PROFESSIONNELS DE LA PERINATALITE OU DU GRAND PUBLIC

Garlantézec R, Rouget F, Guldner L Monfort C, Cordier S.

Expositions environnementales et grossesse : premiers résultats de la cohorte PELAGIE.

Journée du réseau 'Périnatalité Bretagne Occidentale'. Quimper, février 2009.

Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S.

Exposition professionnelle aux solvants et anomalies du développement intra utérin : premiers résultats de la cohorte PELAGIE. Journées sensibilisation aux CMR. Brest, novembre 2008.

Rouget F, Garlantézec R, Guldner L Monfort C, Cordier S.

Expositions environnementales et grossesse : premiers résultats de la cohorte PELAGIE.

Journée du réseau Périnatal Côtes d'Armor 'ADEPAFIN'. Saint-Brieuc, septembre 2008.

Garlantézec R, Rouget F, Guldner L Monfort C, Cordier S.

Expositions environnementales et grossesse : premiers résultats de la cohorte PELAGIE.

Journée du réseau 'Bien Naître en Ille et Vilaine'. Rennes, avril 2008.

Sommaire

Abréviations	9
1 Introduction générale.....	11
1.1 Les malformations congénitales.....	13
1.1.1 Définitions.....	13
1.1.2 Fréquence.....	15
1.1.2.1 Prévalence.....	15
1.1.2.2 Variations temporelles de la prévalence.....	16
1.1.2.3 Variations géographiques de la prévalence.....	16
1.1.2.4 Conséquences et impact de santé publique.....	17
1.1.3 Etiologies des malformations congénitales.....	18
1.1.3.1 Les malformations d'origine chromosomique.....	18
1.1.3.2 Les malformations d'origine monogénique.....	19
1.1.3.3 Autres déterminants et facteurs de risque de malformations congénitales.....	19
1.2 Solvants.....	31
1.2.1 Définitions-présentation.....	31
1.2.2 Présentation des principales familles de solvants.....	31
1.2.2.1 Les solvants oxygénés.....	32
1.2.2.2 Les solvants pétroliers et apparentés.....	43
1.2.2.3 Les solvants halogénés.....	45
1.2.3 Données sur l'exposition professionnelle aux solvants organiques en France.....	49
1.2.3.1 Etude SUMER.....	49
1.2.3.2 Travaux de l'INRS.....	49
1.3 Exposition maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales.....	53
1.3.1 Etude de la relation entre les solvants organiques et les malformations congénitales chez l'animal.....	53
1.3.1.1 Solvants oxygénés.....	53
1.3.1.2 Solvants pétroliers.....	55
1.3.1.3 Solvants halogénés.....	56
1.3.2 Etudes réalisées chez l'Homme.....	58
1.3.2.1 Expositions professionnelles aux solvants organiques.....	58
1.3.2.2 Expositions environnementales ou domestiques aux solvants.....	85
1.3.2.3 Résumé.....	87
1.3.3 Méthodes utilisées pour définir l'exposition professionnelle aux solvants en épidémiologie.....	88
1.3.3.1 Méthodes directes.....	88
1.3.3.2 Méthodes indirectes.....	92
2 Objectifs de la thèse.....	97
3 Présentation de la cohorte PELAGIE.....	99
3.1 Type d'étude.....	99
3.2 Population d'étude.....	99
3.3 Données recueillies.....	100
3.4 Définitions de l'exposition maternelle professionnelle aux solvants.....	101
3.4.1 Exposition aux solvants 'en général'.....	101
3.4.2 Exposition aux solvants spécifiques.....	102
3.4.2.1 Exposition aux EG.....	102
3.4.2.2 Exposition aux solvants chlorés.....	103
3.4.2.3 Exposition aux solvants pétroliers.....	104
3.5 Définition des malformations congénitales.....	106
4 Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales : utilisations des méthodes indirectes de définition de l'exposition à partir d'une cohorte mère enfant.....	107
4.1 Matériel et méthodes.....	107
4.1.1 Population d'étude.....	107
4.1.2 Définitions de l'exposition.....	107
4.1.3 Analyses statistiques.....	107

4.2	Résultats.....	109
4.2.1	Description de la population d'étude.....	109
4.2.2	Description des issues de grossesses.....	111
4.2.3	Description des malformations.....	111
4.2.4	Description de l'exposition.....	112
4.2.5	Relation entre l'exposition maternelle professionnelle aux solvants et malformations congénitales.....	117
4.3	Discussion.....	123
4.3.1	Population d'étude.....	123
4.3.2	Mesure de l'exposition.....	125
4.3.3	Comparaison avec les données de la littérature.....	127
5	Biomarqueurs d'exposition aux éthers de glycol, au trichloroéthylène et au perchloroéthylène pendant la grossesse : déterminants de l'exposition et comparaison avec les méthodes de définitions indirectes.....	131
5.1	Matériel et méthodes.....	132
5.1.1	Population d'étude.....	132
5.1.2	Dosages de biomarqueurs de l'exposition aux solvants.....	132
5.1.3	Définitions par des méthodes indirectes de l'exposition professionnelle et non professionnelle aux solvants.....	132
5.1.4	Analyses statistiques.....	133
5.2	Résultats.....	135
5.2.1	Description de la population d'étude.....	135
5.2.2	Description des niveaux urinaires des métabolites de solvants.....	135
5.2.3	Relations entre métabolites urinaires et activité professionnelle.....	137
5.2.4	Relations entre métabolites urinaires et produits manipulés.....	142
5.2.5	Relations entre métabolites urinaires et mesures indirectes de l'exposition aux solvants.....	146
5.3	Discussion.....	149
6	Exposition maternelle aux EG et aux solvants chlorés et risque de malformations congénitales : analyse cas- témoins dans la cohorte PELAGIE.....	153
6.1	Matériel et méthodes.....	153
6.1.1	Définitions des cas et des témoins.....	153
6.1.2	Analyses biochimiques.....	153
6.1.3	Analyses statistiques.....	154
6.2	Résultats.....	156
6.3	Discussion.....	161
7	Discussion générale et conclusion.....	165
7.1	Principaux résultats.....	165
7.2	Avantages et limites de notre étude.....	166
7.3	Perspectives.....	168
7.3.1	Concernant l'impact des résultats de PELAGIE en termes de santé publique.....	168
7.3.2	Concernant l'amélioration des moyens de gestion des risques.....	168
7.3.3	Concernant les futures études sur la relation entre malformations congénitales et exposition maternelle aux solvants.....	169
7.3.4	Concernant l'étude de la relation entre l'exposition maternelle aux solvants et les autres anomalies du développement.....	170
	Bibliographie.....	172

Abréviations

ADH : Alcool déshydrogénase
ALDH : Aldéhyde déshydrogénase
BAA: Acide 2-Butoxyacétique
CV: Coefficient de variation
CYP 450 : cytochrome P 450
DEGBE : Diethylene glycol butylether
DEGBEA : Diethylene glycol butylether acetate
DEGEE : Diethylene glycol ethylether
DPGME : Dipropylene glycol methylether
DPGMEA : Dipropylene glycol methylether acetate
DPGnBE : Dipropylene glycol n-butylether
EAA: Acide éthoxy acétique
EEAA: Acide éthoxy-éthoxy acétique
EG: Éthers de glycol
EGEE: Ethylène glycol éthyl éther
EGBE : Ethylene glycol butylether
EGBEA : Ethylene glycol butylether acetate
EGHE : Ethylene glycol hexylether
EGIPE : Ethylene glycol isopropylether
EGME: Ethylène glycol méthyl éther
EGPhE : Ethylene glycol phenylether
EUROCAT: European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
GC-MS: Chromatographie en phase gazeuse couplée à spectrométrie de masse
LD: Limite de détection
MAA: Acide méthoxy acétique
MEAA: Acide méthoxy-éthoxyacétique
2-MPA: Acide méthoxy-propionique
MTBE : oxyde de tert-butyle et de méthyle
NADPH : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase
PERC: Perchloroéthylène
PGME : Propylene glycol methylether
PGMEA : Propylene glycol methylether acetate
PGnPE : Propylene glycol n-propylether
PGPhE : Propylene glycol phenylether
PhAA: Acide phenoxy-acétique acid
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PrAA: Acide propoxyacétique
TCAA: Acide trichloroacétique
TCE: Trichloroéthylène
TCOH: Trichloroéthanol
TEGEE: Triethylene glycol ethylether
TEGDME : Triethylene glycol dimethylether
TEGME : Triethylene glycol methyl ether
THF : Tétrahydrofurane
TPGnBE : Tripropylene glycol n-butyl ether

1 Introduction générale

Dans l'enquête nationale périnatale 2003, 66 % des femmes déclaraient avoir travaillé pendant leur grossesse. Le travail peut être à l'origine d'expositions spécifiques (entre autres chimiques, physiques ou encore biologiques). L'exposition aux solvants est l'exposition chimique la plus fréquente chez les salariés à l'heure actuelle. Certains solvants ont été reconnus comme toxiques pour le développement chez l'animal. Cependant, compte tenu de la multiplicité des expositions et du caractère rétrospectif de l'évaluation dans les études épidémiologiques, la nature exacte de la relation entre l'exposition aux solvants et les anomalies du développement intra-utérin est toujours discutée. Pour pallier ces inconvénients, une cohorte a été mise en place avec pour objectif l'étude de cette relation. Nous nous sommes limités pour cette thèse à utiliser cette cohorte pour l'étude de la relation entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et les malformations congénitales.

1.1 Les malformations congénitales

1.1.1 Définitions

Une malformation congénitale est définie comme un «défaut morphologique d'un organe ou d'une région du corps, résultant d'un processus intrinsèque anormal de développement» [1]. C'est au cours de la phase de morphogenèse (entre le début de la 4^{ème} et la fin de la 8^{ème} semaine après la conception) que la plupart des organes se forment (Figure 1) et donc qu'apparaissent la plupart des malformations. Cette phase de morphogenèse est incluse dans la période d'embryogénèse (entre le début de la 2^{ème} et la fin de la 8^{ème} semaine après la conception). Celle-ci sera suivie de la période fœtale (depuis la 9^{ème} semaine jusqu'à la naissance).

D'un point de vue clinique et quelles que soient leurs étiologies, on distingue les malformations isolées ou multiples [1, 2]. Parmi les malformations multiples, on distingue :

- Les anomalies d'un champ morphogénétique. Une cause unique est ici à l'origine d'anomalies multiples appartenant à un même champ morphogénétique. L'holoprosencéphalie, est l'exemple le plus connu chez l'homme. Elle est due à une division incomplète du prosencéphale. La forme complète associe une absence de faux du cerveau, un ventricule unique et une fusion des masses thalamiques.
- Les séquences malformatives qui sont dérivées d'une même anomalie initiale. Un exemple classique est le syndrome de Pierre Robin où la glossoptose et la fente palatine sont des conséquences d'une hypoplasie mandibulaire avant la 9^{ème} semaine.
- Les syndromes malformatifs qui sont un ensemble de malformations dues à une cause unique, ne dérivant pas d'un même champ morphogénétique et ne constituant pas une séquence possible. Des exemples classiques sont le syndrome de Turner (anomalie chromosomique 45 X) ou le syndrome d'alcoolisation fœtale.
- les associations malformatives qui sont l'association de plusieurs malformations sans qu'il s'agisse ni d'anomalies d'un champ morphogénétique, ni de séquences malformatives, ni de syndromes malformatifs.

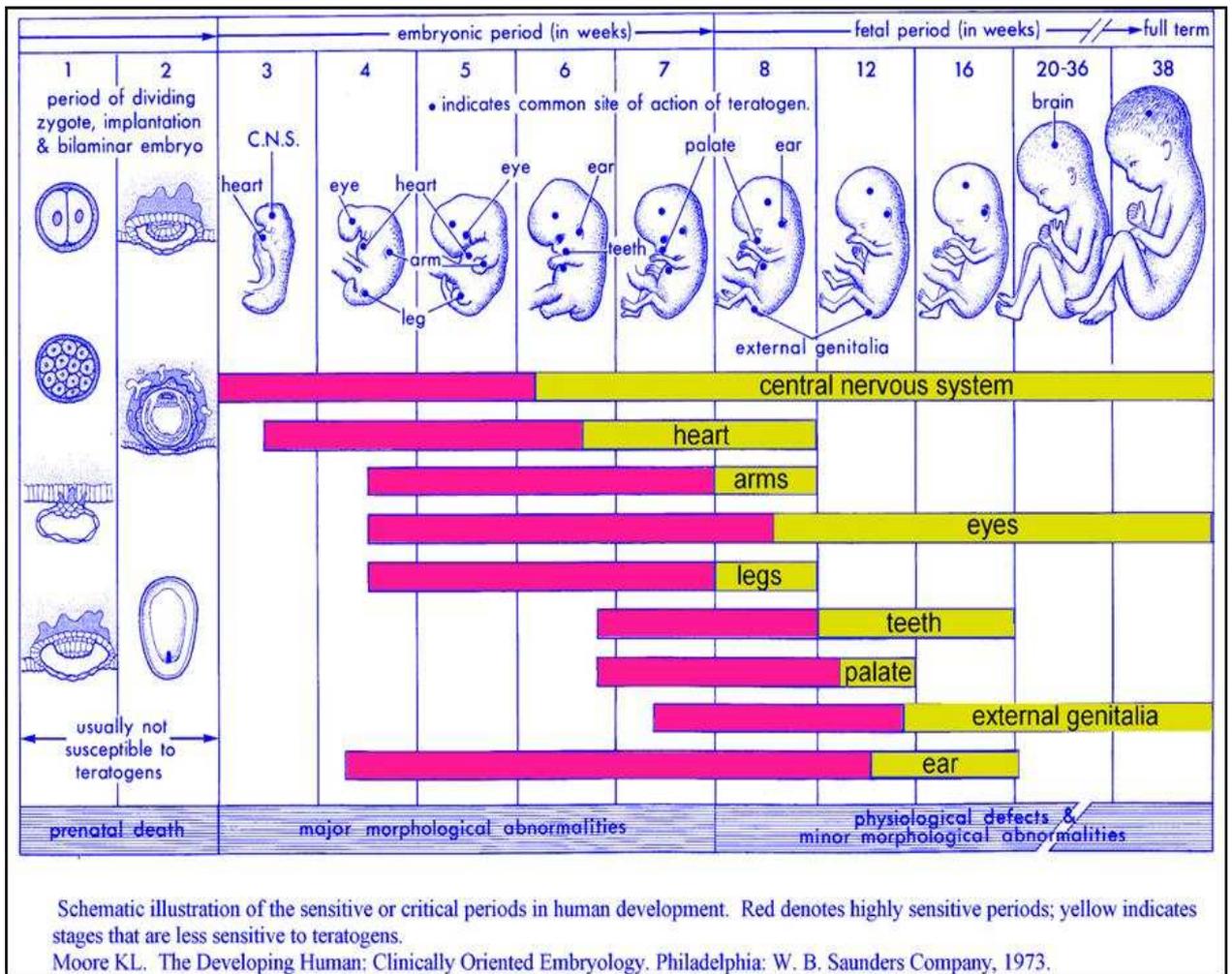


Figure 1 : Périodes critiques du développement pour différents organes (d'après Moore KL 1973[3]).

1.1.2 Fréquence

1.1.2.1 Prévalence

Le taux de morbidité des malformations congénitales est décrit classiquement sous forme de taux de prévalence à la naissance plutôt que de taux d'incidence. L'incidence des malformations sur l'ensemble des produits de conception est en effet impossible à définir compte tenu de l'absence d'éléments concernant les malformations pour tous les produits de la conception [1]. Un produit de la conception sur deux est perdu dans les trois semaines suivant la procréation [4, 5]. Pour ces derniers comme pour les fausses couches avant 20 semaines d'aménorrhée (SA) peu de données sont disponibles concernant la fréquence et le type de malformations. Une étude des caryotypes de 1500 produits de fausses couches spontanées (FCS) entre 1966 et 1972 a montré que plus de la moitié d'entre eux étaient porteurs d'anomalies chromosomiques [6]. Les malformations congénitales chez les mort-nés et les enfants nés vivants ne constituent donc qu'une partie de l'ensemble des malformations congénitales. C'est pourquoi on parle plus volontiers de prévalence que d'incidence des malformations congénitales.

Les données actuelles de prévalence reposent sur les résultats des registres de malformations. En France quatre registres de malformations congénitales existent (Paris, Alsace, Auvergne, Rhône-Alpes) [7], tous participant au niveau européen au réseau EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins). La prévalence des malformations congénitales est calculée comme le nombre de malformations diagnostiquées pour les naissances vivantes, les mort-nés et les IMG sur le nombre de naissances vivantes, les mort-nés et les IMG. Malgré une méthodologie largement commune [8], certaines différences existent entre les registres EUROCAT, notamment concernant la définition des mort-nés (après 22 SA pour les registres français, à partir de 24 ou 28 SA pour d'autres registres et / ou un poids supérieur ou égal à 500 g) et l'âge maximum au diagnostic de malformations (une semaine après la naissance pour le registre parisien et jusqu'à 5 ans pour le registre de Strasbourg ou celui de Dublin).

La prévalence des malformations congénitales se situe entre 2 et 4 % (des naissances vivantes et mort-nés) selon les registres des malformations [9, 10]. Les malformations congénitales les plus fréquentes sur la période 2004-2008 pour l'ensemble des registres participant à EUROCAT sont :

- Les malformations cardiaques (6,2 pour 1000 naissances vivantes et des mort-nés)
- Les malformations d'un membre (3,6 pour 1000)
- Les malformations d'origine chromosomique (3,6 pour 1000)

- Les malformations de l'appareil urinaire (2,8 pour 1000)
- Les malformations du système nerveux (2,2 pour 1000)
- Les fentes orales (1,4 pour 1000).

Certaines malformations ne sont cependant pas enregistrées de façon systématique par les registres. C'est le cas par exemple pour les cryptorchidies qu'EUROCAT considère comme des malformations mineures. Les registres participants peuvent toutefois enregistrer des malformations supplémentaires selon des modalités propres. Des difficultés dans l'interprétation des taux de prévalence de ces anomalies entre différentes régions ou dans le temps peuvent en résulter [11, 12].

1.1.2.2 Variations temporelles de la prévalence

Des variations de prévalence ont été observées dans le temps. Une étude à partir du registre des malformations de Paris a ainsi montré une augmentation de la prévalence des malformations congénitales dans leur ensemble entre 1981 et 2000 [9]. L'explication à cette observation n'est pas simple. Pour une partie des malformations, il semble que l'amélioration des pratiques de dépistage ait pu augmenter l'exhaustivité du recueil. C'est le cas notamment des malformations pas toujours détectables à la naissance comme les malformations cardiaques [13]. Pour les malformations chromosomiques, outre l'amélioration des dépistages, l'augmentation de l'âge maternel est un facteur expliquant l'augmentation de la prévalence de ces malformations [14].

Une étude réalisée à partir de 5 registres de malformations congénitales britanniques entre 1991 et 1999 montrait une augmentation significative du nombre des malformations d'origine chromosomique et une diminution significative des malformations non-chromosomiques [15]. Les auteurs soulignaient que sur la période une diminution significative de la prévalence des malformations du tube neural était observée. Ils faisaient l'hypothèse d'un impact probable de la politique de supplémentation en folates sur la période concernée.

Pour d'autres types de malformations congénitales comme les fentes orales il ne semble pas y avoir de tendance ni à l'augmentation ni à la diminution. Le registre danois des fentes orales qui enregistre des données de façon continue depuis 1936; rapporte une légère augmentation des fentes orales jusqu'en 1961 puis une prévalence constante entre 1962 et 1987 [16].

1.1.2.3 Variations géographiques de la prévalence

Des variations de prévalence de certaines malformations entre différents pays ou entre différentes régions ont été observées. Les différences de politique de dépistage et de méthode

d'enregistrement des cas entre registres ne suffisent pas pour expliquer ces variations géographiques. Parmi les malformations pour lesquelles des variations géographiques ont été observées, nous évoquerons deux exemples : les fentes orales et les malformations du tube neural.

Pour les fentes labiopalatines (FL/P), il existe en Europe un gradient nord-sud avec des prévalences supérieures à 10/10 000 en Norvège, Danemark, Suède, des prévalences moyennes en Europe centrale et plus faibles (inférieures à 7/10 000) en Europe du sud. Des variations de prévalence des fentes palatines sont observées entre pays et à l'intérieur des pays où des enregistrements sont réalisés. La prévalence des fentes orales est élevée en Asie. A l'inverse, les rares études réalisées sur le continent africain estiment des prévalences faibles de fentes labiales et de fentes palatines.

Pour les malformations du tube neural, des prévalences différentes sont observées entre l'Irlande, le Pays de Galles et le reste du Royaume-Uni avec une tendance à l'augmentation de la prévalence entre le Sud-Est et le Nord-Est des îles britanniques [2, 17]. De la même façon, en Chine, le nord du pays a un taux de prévalence de malformations du tube neural plus important que le sud.

Les hypothèses concernant ces observations sont une susceptibilité génétique différente entre les différentes régions d'étude, une différence de distribution de facteurs de risque (supplémentation en acide folique par exemple) voire une interaction entre ces deux déterminants.

1.1.2.4 Conséquences et impact de santé publique

En France, les malformations congénitales sont la deuxième cause de décès néonataux [18]. Il semble que parmi les mort-nés, la proportion de décès en rapport avec les malformations congénitales soit en augmentation [19]. Entre 1970 et 1997, une étude américaine rapporte que 60 % des décès en rapport avec des malformations sont dus aux malformations du système nerveux central, aux malformations cardiaques, ou aux malformations du système respiratoire [19]. Selon leur type, les malformations congénitales peuvent être à l'origine d'un handicap, de défaillances fonctionnelles (hypospades, fentes orales), psychologiques ou esthétiques. Les enjeux financiers sont également majeurs. Une étude réalisée aux Etats-Unis en 1992 rapporte un coût des malformations congénitales variant de 75 000 pour les atrésies intestinales à 505 000 dollars pour certaines malformations cardiaques [20].

1.1.3 Etiologies des malformations congénitales

Compte tenu de la complexité du développement embryonnaire, il n'est pas étonnant que les malformations congénitales aient des étiologies multiples.

Les malformations d'origine chromosomique ou monogénique (transmission autosomique dominante ou récessive ou lié au sexe) représenteraient 20 à 25 % des causes de malformations congénitales [1, 2, 4, 21]. Moins de 10 % des malformations seraient dues à des causes environnementales au sens large du terme.

On considère [1, 2, 4, 21] que pour plus de 60 % des malformations, la cause précise est inconnue. Parmi ces causes inconnues, les causes polygéniques, les interactions gène-environnement, les erreurs spontanées du développement et enfin l'interaction synergique entre plusieurs facteurs ont été évoquées [2, 4, 21].

1.1.3.1 Les malformations d'origine chromosomique

Les anomalies chromosomiques correspondent à diverses anomalies comme une duplication entière ou d'une partie d'un chromosome ou au contraire une disparition d'une partie ou d'un chromosome entier.

Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes sont les trisomies où un chromosome supplémentaire est présent. Une trisomie peut affecter tous les chromosomes mais elle affecte certains plus que d'autres. La plus fréquente trisomie est la trisomie 16 mais elle aboutit rapidement à la mort embryonnaire. Les trisomies les plus fréquentes selon les registres de malformations congénitales sont les trisomies 21, 18 et 13. Les enfants atteints présentent des malformations congénitales multiples qui dépendent du type de trisomie.

Les conséquences des aberrations des chromosomes sexuels sont souvent moins sévères que celles atteignant les chromosomes autosomiques. Les formes les plus connues sont le syndrome de Klinefelter (47 XXY) et le syndrome de Turner (45 X). Les autres aberrations des chromosomes sexuels (47 XXX et 47 XYY) n'ont le plus souvent pas d'impact sur le phénotype.

Il existe une association constante d'un pays à l'autre entre l'âge maternel supérieur à 35 ans et la survenue de malformations chromosomiques [22] notamment avec les trisomies 21 mais aussi avec les trisomies 13 et 18 [23].

A part l'âge maternel, peu de facteurs ont été associés à des malformations chromosomiques. Les résultats des études existantes divergent concernant la relation entre malformations chromosomiques et l'exposition maternelle aux rayonnements ionisants [24] [25] et la consommation maternelle de tabac [26].

1.1.3.2 Les malformations d'origine monogénique

Une mutation d'un gène peut être à l'origine de malformations : il s'agit dans ce cas de malformations d'origine monogénique. Pour ces anomalies, le plus souvent les malformations ne sont pas isolées et surviennent dans le cadre d'un syndrome. Le syndrome de Meckel se manifeste par exemple par un encéphalocèle, une polydactylie, et une polykystose rénale.

Ces désordres sont le plus souvent hérités et peuvent être autosomiques dominants, récessifs, ou liés au sexe [2].

Dans le cadre d'anomalies autosomiques dominantes, les manifestations sont présentes à l'état hétérozygote : c'est-à-dire quand une seule copie du gène atteint est touchée. Un individu atteint a alors un parent atteint et a 50 % de probabilité de le transmettre à sa descendance [2].

Dans le cadre d'anomalies autosomiques récessives, les manifestations apparaissent quand les deux copies du gène sont atteintes. Une copie est reçue de chaque parent, tous les deux étant porteurs mais non atteints [2].

Dans le cas de l'hérédité liée au sexe, la maladie est transmise par l'un des deux chromosomes sexuels. La forme la plus fréquente est la forme récessive liée à l'X. Dans ce cas, seuls les hommes sont atteints et ils transmettent l'anomalie à leurs filles qui deviennent porteuses [2].

1.1.3.3 Autres déterminants et facteurs de risque de malformations congénitales

1.1.3.3.1 Le sexe

Des variations de prévalence des malformations existent selon le sexe. Les anomalies du tube neural sont par exemple plus fréquentes chez les filles, tout comme les malformations de hanches et les fentes palatines. En revanche, les fentes labiales sont plus fréquentes chez les garçons.

1.1.3.3.2 L'âge maternel

Pour les malformations non chromosomiques, une étude réalisée à partir des données de 23 registres participant à EUROCAT ne trouvait pas d'association entre les malformations non chromosomiques analysées dans leur ensemble et l'âge élevé de la mère [27]. Il semblait cependant qu'une association significative avec un âge élevé de la mère était retrouvée dans certains pays comme l'Allemagne et la Pologne et pour certains types de malformations : les syndromes d'alcoolisation fœtale, les encéphalocèles, les atrésies de l'œsophage. Dans cette même étude, l'âge maternel inférieur à 20 ans par rapport à l'âge maternel de référence (25-29 ans) était associé avec une augmentation du risque de malformations non chromosomiques.

C'était particulièrement le cas pour certains pays (la France, l'Irlande et le Portugal) et pour certains types de malformations (gastroschisis, infection maternelle, atrésie tricuspide, anencéphalie et anomalies du système digestif). D'autres études retrouvaient un excès de malformations non chromosomiques chez les mères jeunes [28, 29]. L'interprétation de ces observations est délicate. L'âge jeune de la mère est souvent associé à un plus faible niveau socio-économique qui peut lui-même être associé à une origine géographique différente (avec potentiellement une susceptibilité génétique différente), et à des modes de vie différents (tabac, alcool, supplémentation vitaminique par exemple). Au contraire l'âge élevé de la mère est souvent associé à un niveau d'études élevé ou une parité élevé.

1.1.3.3.3 Le niveau socio-économique

Le niveau socio-économique de la mère a été étudié en relation avec la survenue de malformations congénitales [30-37]. Les résultats de ces études divergent et la mesure même du niveau socio-économique est différente d'une étude à l'autre (approché par le niveau d'études, la catégorie professionnelle, le revenu du foyer ou des mesures plus complexes). Les associations le plus souvent rapportées pour les niveaux socio-économiques bas concernent les fentes orales [30, 31] et les malformations du tube neural [33, 34].

Les explications possibles concernant l'association entre bas niveau socio-économique et malformations peuvent être un mode de vie différent, des expositions professionnelles ou domestiques différentes.

1.1.3.3.4 Antécédents obstétricaux

1.1.3.3.4.1 Antécédents de FCS

Certains auteurs ont retrouvé une association entre malformations congénitales et antécédent de FCS [38, 39]. Une étude rapportait une augmentation du risque de malformation congénitale pour les grossesses ultérieures uniquement pour la survenue de malformations multiples, de trisomie 21, d'anencéphalie, de *spina bifida*, et de luxation congénitale de la hanche [38]. Une autre étude a rapporté une augmentation du risque de malformation congénitale uniquement au delà de 3 antécédents de FCS [39]. Ces résultats mériteraient d'être confirmés par d'autres études. Si un antécédent de FCS et une malformation congénitale sur une grossesse suivante ont une ou des causes communes (mode de vie maternelle, expositions chimiques par exemple), en ajustant sur cet antécédent pour l'étude de la relation entre malformation et l'exposition d'intérêt, on risque de surajuster sur l'exposition d'intérêt.

1.1.3.3.4.2 Parité

La primiparité est associée à la survenue des luxations congénitales de hanche [40, 41]. Pour les autres malformations les résultats étaient divergents [42, 43].

1.1.3.3.5 Pathologies maternelles

1.1.3.3.5.1 Diabète maternel

Les diabètes de type 1 et 2 ont été associés à une augmentation du risque de malformations congénitales [44]. Dans plusieurs études, le diabète maternel a été associé à la survenue de malformations cardiaques, de syndromes de régression caudale et à des malformations du tube neural [2, 45]. La sévérité de l'atteinte semble associée au niveau de contrôle de la glycémie [10]. Les données existantes ne semblent pas associer diabète gestationnel et malformations congénitales.

1.1.3.3.5.2 Epilepsie

L'épilepsie de la mère est associée avec un doublement du risque de malformations congénitales dans leur ensemble. Cet excès de risque concerne principalement 4 sous-groupes de malformations : les fentes orales, les *spina bifida*, les malformations cardiaques et les hypospades [46].

Il est cependant difficile d'étudier l'effet propre de la maladie épileptique sur le risque de malformations congénitales de façon indépendante de la prise médicamenteuse antiépileptique. En effet, peu de patients épileptiques peuvent vivre sans traitement et chez ces derniers le diagnostic même d'épilepsie est incertain.

Différents traitements antiépileptiques ont été associés aux risques de malformations congénitales comme l'acide valproïque, le phénobarbital, la phénantoïne, la carbamazépine [46]. Certains auteurs suggèrent un mécanisme de dégradation des folates par certains antiépileptiques [47-49]. Une analyse poolée de 8 études de cohorte européenne sur le risque de malformations en rapport avec la prise maternelle en monothérapie d'acide valproïque, rapportait des associations significatives pour 6 sous-groupes de malformations sur 14 étudiés par rapport à l'absence de traitement : *spina bifida*, malformation du septum atrial, fentes palatines, hypospades, polydactylie et craniosynostoses [50]. Pour 5 de ces 6 sous-groupes (toutes sauf les craniosynostoses) les auteurs rapportaient une augmentation du risque chez les mères prenant de l'acide valproïque en monothérapie par rapport à celles prenant d'autres thérapeutiques antiépileptiques.

1.1.3.3.5.3 Hypertension artérielle

Entre 5 et 10 % des femmes présentent une hypertension artérielle (HTA) au cours de leur grossesse [51]. Même si l'HTA maternelle n'est pas habituellement considérée comme

un facteur de risque de malformations cardiaques [52], des études récentes ont rapporté de telles associations [51, 53]. Les études existantes sont cependant délicates d'interprétation compte tenu de l'utilisation concomitante maternelle de médicaments anti-hypertenseurs dont certains ont été associés à une augmentation du risque de malformations cardiaques [51, 53]. Certaines de ces études ont été par ailleurs critiquées en raison de l'absence de prise en compte de facteurs de confusion potentiels (diabète maternel, obésité) [54, 55].

Certaines autres études récentes ont rapporté une association entre HTA maternelle et survenue d'hypospades [42, 56]. Ces résultats devront être confirmés par la suite.

1.1.3.3.5.4 Phénylcétonurie

La phénylcétonurie est une maladie génétique autosomique récessive où l'enzyme phénylalanine hydroxylase est absente. Si un régime adéquat n'est pas adopté, il existe une accumulation de phénylalanine dans le sang. L'excès de phénylalanine dans le sang chez la mère durant la grossesse a été associé à la survenue de microcéphalie, micrognathie, et de malformations cardiaques [2]. Le maintien d'un niveau de phénylalanine bas chez les mères atteintes est nécessaire pour prévenir ces malformations.

1.1.3.3.6 Infections pendant la grossesse

1.1.3.3.6.1 Rubéole

La rubéole est une maladie éruptive le plus souvent bénigne liée à un virus. Seule une primo-infection en cours de grossesse est grave [57].

Les malformations observées dépendent de la période d'infection : avant 10 SA il s'agit de malformations cardiaques et de cataracte. Entre 10 et 16 SA, il s'agit de rétinopathie et de perte de l'audition [2].

Entre 1997 et 2006, en France, 324 infections maternelles au virus de la rubéole ont été diagnostiquées. Elles ont été à l'origine de la naissance de 33 enfants atteints de rubéoles congénitales malformatives et de 86 interruptions médicales de grossesse [58].

1.1.3.3.6.2 Varicelle - Zona

La varicelle et le zona sont deux maladies liées au même virus (varicelle-zoster virus ou VZV). Le risque pour la survenue de malformations congénitales est plus important entre 13 et 20 SA avec le syndrome de varicelle congénitale qui regroupe diverses anomalies et malformations : microcéphalie, hydrocéphalie, microphthalmie et autres atteintes oculaires (choriorétinite, cataracte), hypoplasie des membres [2, 57].

En s'appuyant sur une étude américaine, l'InVS estime qu'en France il y aurait actuellement entre 350 et 500 varicelles *per* gravidiques par an dont 1 à 7 avec atteintes congénitales.

1.1.3.3.6.3 Cytomégalovirus

Le cytomégalovirus est à l'origine de la plus fréquente des infections maternofoetales. En France on estime à 277 le nombre d'infections congénitales annuelles liées à ce virus dont 30 conduisent à une interruption médicale de grossesse.

Cette infection peut alors être à l'origine d'hydrocéphalie, de calcifications péri-ventriculaires et de troubles neurologiques divers chez l'enfant [2, 57].

1.1.3.3.6.4 Toxoplasmose

La toxoplasmose est due à l'infection par un parasite le *Toxoplasma gondii*. Les malformations associées à une infection maternelle sont l'hydrocéphalie, la microcéphalie, les calcifications cérébrales [2, 57].

En 2000 le nombre de cas annuels estimés par l'InVS était compris entre 400 et 800 dont 100 à 200 avec des séquelles.

1.1.3.3.6.5 Autres

Deux autres infections ont été décrites pour être à l'origine de malformations congénitales. La fièvre équine vénézuélienne peut être à l'origine d'anencéphalie, de microphthalmie et de luxation congénitale de la hanche [21]. Par ailleurs, une augmentation modérée du risque de malformations est décrite pour les infections par le parvovirus B19 [4, 57].

1.1.3.3.7 Facteurs nutritionnels

1.1.3.3.7.1 Obésité

L'obésité est définie comme un indice de masse corporel (correspondant au poids sur la taille au carré) supérieur ou égal à 30 kg/m². Une revue de la littérature rapportait un excès de risque de malformations congénitales pour les femmes obèses surtout pour les sous-groupes *spina bifida*, omphalocèle, malformations cardiaques et malformations multiples [59]. Une méta-analyse publiée récemment confirmait ces résultats pour les *spina bifida*, et les malformations cardiaques et retrouvait une augmentation de risques significative pour les hydrocéphalies, les fentes orales, les atrésies anorectales et les réductions des membres. En revanche une diminution du risque de gastrochisis était rapportée pour ces femmes [60].

Il semble également exister un excès de risque de malformations cardiaques et de malformations multiples pour les femmes en surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m²) par rapport à celles ayant un poids normal [59].

1.1.3.3.7.2 Dénutrition

Une association a été rapportée entre la dénutrition liée à la famine en Hollande après la deuxième guerre mondiale et une augmentation des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie et malformations du tube neural) [61]. Une hypothèse possible pour expliquer ces résultats est le rôle de carences notamment vitaminiques.

1.1.3.3.7.3 Carence vitaminique et supplémentation

Beaucoup d'études se sont intéressées à la relation entre carence ou supplémentation vitaminique et survenue de malformations. L'intérêt a beaucoup porté sur l'acide folique (vitamine B9) en raison de son rôle prédominant dans la prolifération cellulaire et donc potentiellement sur le développement embryonnaire.

La plupart des études sur le sujet sont des études cas-témoins avec des difficultés dans la comparaison des études compte tenu des différences dans l'évaluation de l'utilisation maternelle de multivitamines (interview, questionnaire, ou enregistrement médical), dans la définition des périodes de prise (premier trimestre de grossesse plus ou moins période péri conceptuelle), le mode de prise (régulière ou irrégulière), la composition en multivitamines et la dose de prise.

Les résultats des études existantes montrent une diminution des malformations du tube neural associée à la supplémentation en acide folique notamment pour un essai d'intervention [61, 62]. Plusieurs études ont également rapporté des associations entre suppléments vitaminiques et diminution du risque de fentes orales, de malformations cardiaques et de malformations urinaires ou des membres [61]. Des résultats divergents ont cependant été rapportés [61].

Enfin, des études ont testé des interactions entre prise de multivitamines et certains polymorphismes génétiques sur la survenue de malformations congénitales, avec là aussi des résultats divergents [63].

1.1.3.3.7.4 Autres apports nutritionnels

Le zinc a été associé avec la diminution du risque de malformations du tube neural dans certaines études mais les résultats d'autres études sont divergents [61]. Parmi les rares études s'étant intéressées à la relation entre consommation maternelle de thé ou de café et survenue de malformations congénitales, aucune n'a rapporté d'association statistiquement significative [61].

1.1.3.3.8 Mode de vie

1.1.3.3.8.1 Consommation maternelle d'alcool

La consommation maternelle d'alcool est associée à la survenue du syndrome d'alcoolisation fœtal. Ce syndrome associe : une dysmorphie faciale (avec des fentes alvéolaires étroites, un étage moyen de la face plat, un philtrum bombé), une microcéphalie, une déficience mentale avec des troubles du développement moteur, des troubles de la coordination oculomotrice et une surdité centrale.

Différentes études ont testé spécifiquement la relation entre la consommation maternelle d'alcool et certains sous-groupes de malformations congénitales. C'est le cas par exemple pour les fentes orales : plusieurs études rapportent des associations positives surtout pour les fentes labiopalatines [64-67] et moins pour les fentes palatines [68]. Les accroissements de risque observés et les doses d'alcool ingérées par la mère sont très variables d'une étude à l'autre, rendant délicates les comparaisons. Toutes les études ne semblent cependant pas concordantes [69-71]. Enfin des études d'interaction ont été réalisées entre certains variants ou polymorphismes génétiques (TGFA, TGFB3, MSX1, ADH1C) et la consommation d'alcool et la survenue de fentes orales [67, 71, 72].

Des études récentes rapportent également une association significative entre cryptorchidie et consommation maternelle d'alcool [73].

1.1.3.3.8.2 Consommation maternelle de tabac

La consommation maternelle de tabac a été associée dans de nombreuses études à la survenue de malformations congénitales [26].

Pour les fentes orales, différentes études ont rapporté des associations avec la consommation maternelle de tabac [67, 68, 74-76]. Certaines d'entre elles suggéraient une relation dose dépendante entre consommation maternelle de tabac et risque de fentes orales [67, 68, 75, 76]. A l'inverse certaines études ne rapportaient pas d'association [70, 77, 78]. Deux méta-analyses rapportaient une augmentation du risque de FL/P et de FP pour la consommation maternelle de tabac [79, 80]. Des études d'interaction entre certains variants génétiques ou polymorphismes (TGFA, TGFB3, BLC3, MSX1, CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, NAT1, NAT2) et consommation maternelle de tabac en rapport avec la survenue de fentes orales avient des résultats divergents [67, 71, 81-84].

D'autres malformations ont été associées à la consommation maternelle de tabac comme les gastroschisis, les malformations des membres, les malformations cardiaques, les malformations urinaires et les cryptorchidies [26, 43, 85-87]. Les résultats des études existantes ne sont cependant pas toujours concordants [26, 88]. Enfin, concernant les

anomalies de fermeture du tube neural et les hypospadias, il ne semble pas exister d'association [26].

Les discordances observées entre les résultats de différentes études peuvent être en partie expliquées par des méthodes de recueil différentes (le recueil de la consommation de tabac en début de grossesse étant certainement plus fiable que le recueil rétrospectif) ou des niveaux d'exposition différents [26].

1.1.3.3.9 Médicaments

La prise de certains médicaments pendant la période de susceptibilité de l'organogénèse a été associée à la survenue de malformations congénitales [89]. Parmi les médicaments reconnus pour être à l'origine de malformations, nous ne présenterons que les plus connus.

1.1.3.3.9.1 Le thalidomide

Le thalidomide était un médicament fréquemment utilisé comme antiémétique chez la femme enceinte dans les années 1960. Des phocomélies chez des enfants ont été observées lorsqu'ils avaient été exposés *in utero* à la thalidomide entre le 22^{ème} et le 36^{ème} jour de gestation. D'autres types de malformations ont également été rapportés pour ce traitement : malformations du système nerveux central, fentes orales, atrésie de l'œsophage et du duodénum, malformations cardiaques et rénales [2, 4, 21].

1.1.3.3.9.2 Le diéthylstilbestrol

Le diéthylstilbestrol (distilbène) est un œstrogène de synthèse utilisé pour prévenir les fausses couches spontanées à répétition. La prise de distilbène pendant la grossesse a été associée à la survenue de malformations congénitales notamment des malformations vaginales et utérines chez les filles exposées *in utero*. Chez les garçons exposés *in utero* des malformations génitales (hypospades, hypotrophie testiculaire et cryptorchidie) ont été rapportées. Certaines études rapportaient par ailleurs un effet transgénérationnel du distilbène sur la survenue d'hypospades [90] tandis que d'autres études ne retrouvaient pas cette association [91].

1.1.3.3.9.3 Les médicaments anticonvulsivants

(Cf. 1.1.3.3.5.2)

1.1.3.3.9.4 L'acide rétinoïque

L'acide rétinoïque utilisé dans le traitement de l'acné a été associé à la survenue d'un syndrome polymalformatif associant des anomalies cranio-faciales (microtie, anomalie des pavillons et des conduits auditifs externes, fentes orales), des malformations du système

nerveux central (hydrocéphalie, microcéphalie) et des malformations cardiaques (tétralogie de Fallot et hypoplasie aortique) [2, 4, 21].

1.1.3.3.9.5 La warfarine

La warfarine (coumadine) est un anticoagulant qui a été associé à la survenue de malformations congénitales comme des hypoplasies du nez et des dernières phalanges. Des malformations du système nerveux central ont été rapportées. Ces dernières semblaient plus être en rapport avec des saignements que de véritables malformations [2, 4, 21].

1.1.3.3.9.6 Les médicaments anti-hypertenseurs.

(Cf. partie 1.1.3.3.5.3)

1.1.3.3.9.7 Autres

La prise maternelle de corticoïdes pendant la grossesse a été associée dans plusieurs études à la survenue de fentes orales [2, 4, 21].

Les traitements d'aide à la procréation ont été testés en association avec la survenue de malformations congénitales. Une méta-analyse des ces études rapportait une augmentation significative du risque de malformations congénitales [92].

1.1.3.3.10 Facteurs physiques

1.1.3.3.10.1 Hyperthermie

Des associations ont été rapportées entre épisodes d'hyperthermie maternelle et survenue de malformations du tube neural (anencéphalie, microcéphalie), microphthalmie, fentes orales et sténose de l'artère pulmonaire. Il est cependant difficile de distinguer les effets des agents infectieux à l'origine de cette fièvre et de cette fièvre elle-même. Les données concernant la relation entre la prise de bain chaud et de sauna sur la survenue de malformations congénitales semblent peu concluantes [2].

1.1.3.3.10.2 Radiations ionisantes

Dans les suites des bombardements atomiques à Hiroshima et Nagasaki, une augmentation des microcéphalies a été observée. Ces malformations étaient associées à un nombre important de mort-nés, de retard mentaux, de retard de croissance intra-utérin et d'altération du sexe ratio [24].

Concernant des expositions à doses plus faibles, des associations avec une augmentation du risque de trisomie 21 ont été observées sans que toutes les études soient concordantes, y compris les études faisant suite à la catastrophe de Tchernobyl [24, 25].

1.1.3.3.11 Expositions chimiques

Les produits chimiques sont très présents dans l'environnement domestique ou professionnel. Cependant peu de choses sont connues concernant leur impact sur la survenue de malformations congénitales [93]. Les premières descriptions concernant l'impact des produits chimiques sur la survenue de malformations congénitales sont liées à des catastrophes sanitaires.

1.1.3.3.11.1 Quelques exemples historiques

Le méthylmercure est un exemple bien connu. 6 % des enfants nés entre 1955 et 1959 dans le village japonais de Minamata présentaient une microcéphalie avec un retard mental. Ce village était proche d'une usine qui utilisait de l'oxyde de mercure comme catalyseur pour la production d'acétaldéhyde. Elle rejetait à la mer les résidus de ce catalyseur. Ce n'est qu'en 1963 que la responsabilité du méthylmercure, contaminant des produits de la mer a été reconnue [4, 21, 94].

L'ingestion maternelle accidentelle d'huile de riz contaminée par des polychlorobiphényles (PCB) au Japon et en Iraq a été associée à une pigmentation brunâtre de la peau et des ongles. Cette présentation a été appelée syndrome du bébé cola [4, 94].

1.1.3.3.11.2 Solvants

La revue de la littérature entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformations congénitales sera réalisée au paragraphe 1.3.

1.1.3.3.11.3 Autres produits chimiques

L'exposition maternelle à d'autres produits chimiques a été testée en relation avec la survenue de malformations, c'est le cas de l'exposition aux dioxines, aux pesticides, aux sous-produits de la chloration de l'eau et également aux perturbateurs endocriniens. Les résultats de ces études divergent et ils ont fait l'objet d'une bonne revue de la littérature [95].

1.1.3.3.12 Autres facteurs retrouvés dans la littérature

1.1.3.3.12.1 Contraintes mécaniques

Certaines malformations congénitales peuvent être dues à des contraintes mécaniques *in utero* [4]. Les malformations touchant les pieds, les membres, la fermeture du tube neural, la peau, la face ou les oreilles peuvent avoir pour origine des contraintes mécaniques. Ces contraintes peuvent être l'oligoamnios (déficit en liquide amniotique), une malformation utérine (utérus bifide par exemple), des anomalies d'implantation du cordon ou des brides amniotiques ou ombilicales [4].

La malformation ayant été le plus souvent associée à ce type de facteurs est sans doute la luxation congénitale de hanche. Elle est associée fréquemment à l'oligoamnios et à la présentation par le siège [40, 41]. Un poids de naissance de l'enfant supérieur à 4 kg ou une macrosomie, sont aussi associés à une augmentation du risque de ce type de malformation [40, 41].

1.1.3.3.12.2 Retard de croissance intra-utérin et prématurité

La prématurité et le retard de croissance intra-utérin ont été associés dans plusieurs études à la survenue d'hypospades et de cryptorchidies [42, 43, 96-99]. Une hypothèse possible pour ces associations serait un facteur commun à ces pathologies. Par ailleurs, la migration testiculaire se poursuivant jusqu'à la naissance une relation causale entre prématurité et cryptorchidies est également possible.

1.2 Solvants

1.2.1 Définitions-présentation

L'INRS définit un solvant comme 'un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans provoquer de modification chimique de ces substances et sans lui-même se modifier' [100]. Ils représentent une grande variété de molécules que l'on classe le plus souvent en 3 grandes familles chimiques : les solvants oxygénés, les solvants halogénés, les solvants pétroliers.

Leurs propriétés physico-chimiques rendent leur présence indispensable dans de nombreux produits utilisés tant au niveau professionnel (industriel ou non) que domestiques : encres, peintures, colles, produits d'entretien, ou encore cosmétiques.

1.2.2 Présentation des principales familles de solvants

Nous nous sommes appuyés pour ce chapitre sur les fiches toxicologiques de l'INRS [101-150], des fiches de l'INERIS [151, 152], des références en toxicologie [153, 154] et d'une expertise de l'AFSSET concernant les EG [155].

Ces données ont également permis de décrire les principaux éléments de toxicinétique des solvants. Pour la distribution des solvants dans l'organisme nous nous sommes naturellement intéressés au passage transplacentaire. Ce dernier se fait le plus souvent par diffusion passive. La possibilité du passage transplacentaire des molécules se fait en fonction de particularités propres (poids moléculaire, caractère lipophile, ionisation et transfert protéique) [156]. Il est classiquement admis que compte tenu de leur propriété chimique (faible poids moléculaire et lipophilie), les solvants organiques traversent le placenta [157]. Pour chaque type de solvants nous avons vérifié à partir de la littérature précédemment citée et en utilisant les fiches DEMETER de l'INRS [158-168] si des études existantes rapportaient un transfert effectif de chacun des solvants à travers cette barrière.

1.2.2.1 Les solvants oxygénés

1.2.2.1.1 Les alcools

1.2.2.1.1.1 Présentation et utilisations

Les alcools sont une famille de solvants organiques largement utilisée (Tableau 1) et dans des secteurs très différents. Ils sont caractérisés chimiquement par la présence sur une chaîne hydrocarbonée d'un ou plusieurs groupements alcool (composé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'hydrogène : OH).

Tableau 1 : Utilisations des alcools selon les fiches toxicologiques de l'INRS

Produits ou secteurs	Types d'alcool utilisés
Industrie peinture, vernis, encres	Ethanol, isopropanol, méthanol, propylène glycol, isobutanol
Industrie matières plastiques	Ethanol, éthylène glycol
Industrie adhésifs	Ethanol, méthanol
industrie textile	n-butanol, propylène glycol
Fabrication condensateur électronique	Ethylène glycol
Fabrication de résines naturelles ou synthétiques	n-butanol, propylène glycol, isobutanol, n-propanol, alcool furfurylique
Nettoyage	n-butanol, isopropanol, isobutanol, n-propanol
Produits dégraissants	n-butanol, isopropanol
Produits désinfectants	Ethanol, n-propanol
Parfums	Ethanol
Cosmétiques	Ethanol, propylène glycol, n-propanol
Produits pharmaceutiques	Ethanol, propylène glycol, n-propanol
Liquide réfrigération	Ethylène glycol, propylène glycol
Liquide hydraulique	Ethylène et propylène glycol
Liquide frein	n-butanol, n-propanol
Antigel	Ethylène glycol, propylène glycol
Carburant	Ethanol (bioéthanol), méthanol (carburants spéciaux)
Explosifs	Ethanol, éthylène glycol
Matière première ou intermédiaire de synthèse	Ethanol (EG), n-butanol (esters butyliques), isobutanol (esters butyliques) isopropanol (acétone et autres dérivés), méthanol (fabrication d'aldéhyde formique et d'acide acétique, et nombreux dérivés méthylés), n-propanol (acétate de n-propyle...), alcool furfurylique (esters et dérivés furfuryliques)
Extraction et purification	n-butanol (huiles végétales, gommes, cires, parfums) ; isopropanol (huile, gommes, cires...), méthanol (purification des essences, des huiles, des graisses, de produits pharmaceutiques)
Agent de déshydratation	Isopropanol, éthylène glycol

1.2.2.1.1.2 Eléments de toxicocinétique

Les voies d'absorption principales des alcools sont les voies respiratoires et orales. Cependant pour certains d'entre eux la voie cutanée est possible (Tableau 2). Ils se répartissent de façon ubiquitaire dans l'organisme et peuvent traverser la barrière placentaire.

Les voies métaboliques principales de ces produits sont l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Les composés excrétés sont principalement les alcools sous formes inchangées, ou sous forme de CO₂ (Tableau 3).

Tableau 2 : Résumé de la toxicocinétique des alcools

Alcool (numéro CAS)	Absorption	Distribution	Voie métabolique	Excrétion
Ethanol (64-17-5)	Orale et respiratoire (+++). Cutanée : très faible (1% dose d'exposition)	Dans tout l'organisme. Passage transplacentaire prouvé (éthanol et méthanol)	Voie majeure ADH et ALDH. Voie mineure : CYP 450 et catalase peroxydase	Majeure partie CO ₂ et eau. Faible partie en éthanol (2 à 3 %), ethylglucuronide dans l'air expiré et urine
n-butanol (71-36-3)	Voie orale, respiratoire et cutanée		Voie majeure ADH et ALDH. Voie mineure : conjugaison avec acide glucuronique ou sulfate	Majeure partie sous forme CO ₂ . Moins de 1 % sous forme inchangée
Isobutanol (78-83-1)	Voie orale, respiratoire cutanée		Voie majeure ADH et ALDH. Voie mineure : conjugaison avec acide glucuronique ou sulfate	Acide isovalérique, acide isobutyrique, acétone, acétaldéhyde
Isopropanol (67-30-0)	Voie orale et respiratoire. Voie cutanée (très faible).		Voie majeure : ADH et ALDH. Voie Mineure : conjugaison acide glucuronique	Inchangé Acétone
n-propanol (71-23-8)	Voie orale et respiratoire. Voie cutanée (très faible).		ADH et ALDH	Inchangé Propionyl-carnitine. Propyl-glucuronide
Méthanol (67-56-1)	Voie respiratoire, digestive, cutanée		ADH, ALDH	Inchangé Acide formique CO ₂
Ethylène glycol (107-21-1)	respiratoire, digestive et cutanée		ADH, ALDH	Inchangé (+++) acide glycolique et oxalique
Alcool Furfurylique (98-00-0)	Respiratoire, digestive et cutanée		ADH	Furoyl-glycine
Propylène glycol (57-55-6)	?		ADH, ALDH	Acide lactique. Inchangé

ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase ; CYP 450 : cytochrome P 450

1.2.2.1.2 Les esters

1.2.2.1.2.1 Présentation et utilisations

Les esters sont caractérisés par la présence d'un groupement carboxyle (-COO) au sein d'une chaîne de carbones et d'hydrogène plus ou moins longue et complexe. Ils sont très largement utilisés (Tableau 3)

Tableau 3 : Principales utilisations des esters selon les fiches toxicologiques de l'INRS

Produits ou secteurs	Types d'esters utilisés
Industrie peinture, vernis, encres	Acétate d'éthyle, acétate de n-butyl, acétate d'isobutyl, acétate de propyle et d'isopropyle, acétate de méthyle, lactate d'éthyle
Industrie colles	Acétate de n-butyl, acétate d'isobutyl, acétate de propyle et d'isopropyle
Industrie plastiques	Acétate de n-butyl, acétate de propyle et d'isopropyle
Solvant de la nitrocellulose	Acétate d'éthyle, acétate de propyle et d'isopropyle, acétate de méthyle, lactate d'éthyle
Fabrication de poudre sans fumée, de cuir artificiel	Acétate d'éthyle, acétate de méthyle
Fabrication de film photographique	Acétate d'éthyle
Industrie des parfums	Acétate d'éthyle, acétate de n-butyl, acétate d'isobutyl, acétate de propyle et d'isopropyle, acétate de méthyle, lactate d'éthyle
Industrie Pharmaceutique	Lactate d'éthyle
Synthèse organique	Acétate d'éthyle, acétate de n-butyl, acétate d'isobutyl, acétate de méthyle

1.2.2.1.2.2 Eléments de toxicocinétique

Après une absorption majoritairement par voie orale et respiratoire, les esters sont hydrolysés en acide acétique et en l'alcool correspondant (Tableau 4).

Tableau 4 : Résumé de la toxicocinétique des esters

Esters (numéro CAS)	Absorption	Distribution	Voie métabolique	Excrétion
Acétate d'éthyle (141-78-6)	Voie respiratoire, orale, cutanée (?)	Dans tout l'organisme	Hydrolyse par estérase : acide acétique et éthanol	Ethanol et acétone
Acétate de n-butyl (120-86-4)	Voie respiratoire, orale et cutanée		Hydrolyse par estérase : acide acétique et n-butanol Cycle de krebs (acide acétique) ADH et ALDH (butanol)	Acide 4-hydroxy-3 méthoxy-alpha-mandélique
Acétate d'isobutyle (110-19-0)	Voie respiratoire, orale et cutanée		Hydrolyse par estérase : acide acétique et isobutanol Cycle de krebs (acide acétique) ADH et ALDH (isobutanol)	Acide isovalérique, acide isobutyrique, acétone, acétaldéhyde
Acétate de n-propyle ou d'isopropyle (108-21-4)	Voie respiratoire, orale et cutanée		Hydrolyse par estérase : acide acétique, n-propanol et isopropanol. Puis ADH ALDH	Propionyl-carnitine. Propyl-glucuronide
Acétate de méthyle (79-20-9)	Voie respiratoire, orale, cutanée (?)		Hydrolyse par estérase : acide acétique et méthanol	Méthanol
Lactate d'éthyle (97-64-3)	Voie orale, respiratoire ? cutanée		Hydrolyse par estérase : acide lactique et éthanol	Acide lactique Ethanol

CYP 450 : cytochrome P 450 ; ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : Aldéhyde déshydrogénase

1.2.2.1.3 Les cétones

1.2.2.1.3.1 Présentation et utilisations

Les esters sont caractérisés par la présence sur une chaîne hydrocarbonée d'un groupement carbonyle (=O). On les retrouve dans de nombreuses applications (Tableau 5)

Tableau 5 : Principales utilisations des cétones d'après les données des fiches toxicologiques de l'INRS

Produits ou secteurs	Types d'alcool utilisés
Industrie peinture, vernis, encres	Acétone, butanone, cyclohexanone, 4-Méthylpentan-2-one
Industrie matière plastique	Cyclohexanone, 4-Méthylpentan-2-one
Industrie pharmaceutique	4-Méthylpentan-2-one
Fabrication adhésif et revêtement	Butanone
Extraction produit alimentaire	Butanone
Agent de déparaffinage, des huiles de synthèse	Butanone, 4-Méthylpentan-2-one
Intermédiaire de synthèse	Acétone, butanone, cyclohexanone, 4-Méthylpentan-2-one
Solvant de laboratoire	Acétone, hexanone

1.2.2.1.3.2 Eléments de toxicocinétique

Après absorption, les cétones sont oxydées puis réduites. Elles sont éliminées principalement sous forme inchangée (Tableau 6).

Tableau 6 : notion de toxicocinétique des cétones.

Cétones (numéro CAS)	Absorption	Distribution	Voie métabolique	Excrétion
Acétone (67-64-1)	Voie respiratoire +++ cutanée +/-	Dans tout l'organisme. Passage transplacentaire prouvé (acétone)	Monooxygénase oxydation, réduction	Inchangé Métabolites : acide acéto- acétique acide B- hydroxybutyrique
Butanone (78-93-3)	Voie respiratoire cutanée+ Digestive ?			Inchangé Métabolites : 3 hydroxy 2 butanone, 2,3 butanediol
Cyclohexanone (108-94-1)	Voie respiratoire, cutanée et digestive			Inchangé, cyclohexanol et sous forme glucuroconjugée et sous forme cétone
4-Méthylpentan-2-one (MIBK) (109-10-1)	Voie respiratoire +, cutanée et digestive			Inchangé et métabolique : 4- méthyl-2- pentanol
Héxanone (591-78-6)	Voie respiratoire +, cutanée et digestive			Inchangé, CO ₂ , métabolites 5- hydroxy-2- hexanone et 2,5 hexanedione

1.2.2.1.4 Les éthers de glycol

1.2.2.1.4.1 Présentation et utilisations

Les EG représentent une famille d'environ 80 molécules dont une trentaine est régulièrement utilisée en France. Ils sont répartis en deux grandes catégories : les éthers du propylène glycol et les éthers de l'éthylène glycol. Ils ont à la fois la caractéristique d'être hydrosolubles et liposolubles. Cette caractéristique associée à leur faible toxicité aiguë explique leurs larges utilisations. Celles-ci ont débuté dans les années 1930 mais c'est à partir des années 1960 avec l'utilisation plus importante des produits dits à l'eau que leur consommation a considérablement augmenté. Jusqu'en 1990, les dérivés de l'éthylène glycol étaient les principaux EG employés. En milieu industriel, [169] les EG les plus fréquemment utilisés étaient par ordre décroissant le PGMEA, le PGME, le DPGME, le DEGBE. Le tableau 7 récapitule les différents EG retrouvés dans différents produits selon l'AFSSET [155].

Tableau 7 : Produits présentant des EG selon la synthèse de l'AFSSET 2008 [155].

Produits	EG
Peintures, vernis, encres d'imprimeries et produits connexes	PGME, PGMEA, DPGME, EGBE, EGBEA, DEGBE, DEGEE, EGIPE
Produits d'entretien ménagers	PGME, PGMEA, DPGMEA, DPGnBE, PGnPE, DPGME, PGBE, DEGEE, EGHE, EGPhE, DEGBE, EGBE, TEGDME, DEGME
Produits d'entretien industriels	PGME, PGBE, PGnPE, PGPhE, DPGME, DPGnPE, DPGnBE, TPGnBE, TPGME, DEGEE, DEGME, TEGME, TEGDME, EGHE, EGPhE, DEGBE, DEGBEA, EGBE, EGBEA
Produits biocides	DPGME, PGME, DEGBE, DEGEE, EGBE, EGPhE
Produits phytopharmaceutiques	EGBE, PGME, DPGME, DEGBE, DEGME
Cosmétiques	EGPhE, EGBE, DEGBE, DEGEE.
Médicaments	DEGEE, EGPhE

DEGBE : Diethylene glycol butylether, DEGBEA : Diethylene glycol butylether acetate, DEGEE : Diethylene glycol ethylether, DPGME : Dipropylene glycol methylether, DPGMEA : Dipropylene glycol methylether acetate, DPGnBE : Dipropylene glycol n-butylether, EGBE : Ethylene glycol butylether, EGBEA : Ethylene glycol butylether acetate, EGHE : Ethylene glycol hexylether, EGIPE : Ethylene glycol isopropylether, EGPhE : Ethylene glycol phenylether, PGBE : Propylene glycol butylether, PGME : Propylene glycol methylether, PGMEA : Propylene glycol methylether acetate, PGnPE : Propylene glycol n-propylether, PGPhE : Propylene glycol phenylether, TEGDME : Triethylene glycol dimethylether, TEGME : Triethylene glycol methyl ether, TPGnBE : Tripropylene glycol n-butyl ether.

1.2.2.1.4.2 Eléments de toxicocinétique

Les voies d'exposition les plus importantes des EG sont les voies cutanée et respiratoire (Tableau 8). Une fois dans l'organisme les EG accèdent dans tous les compartiments dans les minutes qui suivent l'absorption (et cela quelque soit la voie d'absorption). Après quelques heures, on note de fortes concentrations tissulaires très supérieures aux concentrations sanguines. Ces molécules peuvent passer à travers le placenta expliquant une distribution chez le fœtus. Certaines études ont montré des niveaux d'EG (EGME et DEGDME) en concentration plus importante chez les fœtus que chez la mère. Il y a peu ou pas d'élimination urinaire sous forme d'EG inchangés (moins de 10 %). La demi-vie plasmatique des EG est de l'ordre de 20 à 30 minutes mais elle varie selon les éthers et les espèces. Le métabolisme dépend de la position de l'alcool dans la chaîne des alkyls (Tableau 8).

Les EG qui possèdent une fonction alcool primaire (éthers d'éthylène glycol et dérivés de l'isomère bêta du propylène glycol) sont métabolisés majoritairement par des alcools et des aldéhydes déshydrogénases en acides alkoxy-carboxyliques qui sont ensuite éliminés dans les urines. Il existe par ailleurs une voie métabolique minoritaire qui transforme les EG en alcool puis en CO₂ *via* des mono-oxygénases des cytochromes P450. Les glymes (EGDME, DEGDME, TEGDME) sont des diéthers de l'éthylène, du diéthylène et du triéthylène glycol. La première étape de leur métabolisme est une désalkylation d'un groupement méthoxy aboutissant à la formation d'un éther monosubstitué. Ce dernier subit alors une voie métabolique commune aux dérivés monosubstitués [155, 170].

Les dérivés majeurs du propylène glycol qui ne possèdent pas de fonction alcool primaire sont principalement transformés en propylène glycol et en alcool sous l'action d'une désalkylation. Les alcools seront ensuite transformés en CO₂ [155, 170].

Les effets toxiques des EG semblent dépendants de la formation d'acide alkoxyacétique ou alkoxypropionique. L'élimination des métabolites se fait uniquement dans les urines ou les selles. La vitesse d'élimination urinaire des métabolites dépend de la longueur de la chaîne de la fonction éther (Tableau 9). Ainsi les métabolites acides à longue chaîne sont plus rapidement éliminés que les métabolites à chaînes courtes.

Il est par ailleurs important de noter que les systèmes enzymatiques de l'ADH et de l'ALDH sont des systèmes saturables. La quantité de molécules mères circulantes ainsi que l'exposition à d'autres molécules bénéficiant en partie de ces mêmes voies (alcool éthylique) expliquent la variabilité dans la vitesse d'élimination et dans le mode de transformation métabolique [170, 171].

Tableau 8 : Résumé de la toxicocinétique des EG.

Type d'EG	Absorption	Distribution passage placentaire	Voie métabolique	Excrétion
Série éthylénique	Voie orale, respiratoire et cutanée (+++)	½ vie plasmatique 20 à 30 minutes. Passage placentaire	Majoritaire : ADH et ALDH. Minoritaire : CYP 450	Acide alkoxyacétique Éthylène glycol Inchangé CO2
Série éthylénique Glymes			Majoritaire : ADH et ALDH. Minoritaire CYP 450	Acide alkoxyacétique Éthylène glycol Inchangé CO2
Série propylénique isomère mineur			Majoritaire : ADH et ALDH. Minoritaire : CYP 450	Acide alkoxypropionique Propylène glycol Inchangé CO2
Série propylénique isomère majeur			Majoritaire : CYP 450	Inchangé Propylène glycol CO2

CYP 450 : cytochrome P 450 ; ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : Aldéhyde déshydrogénase

Tableau 9 : Résumé des différents métabolites alkoxycarboxyliques, de leur demi-vie et de leurs EG sources.

Métabolites	demi-vie (H)	Ethers de glycol source
MAA : acide méthoxyacétique	71	EGME, EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME
MEAA : acide methoxy-ethoxyacétique	77,1	DEGME, TEGME
EAA : acide éthoxyacétique	24 à 42	EGEE, EGDEE, DEGEE, DEGDEE, TEGEE
EEAA : acide éthoxyéthoxyacétique	23,6	DEGEE, TEGEE
BAA : acide 2-butoxyacétique	6	EGBE, DEGBE, TEGBE
PhAA : acide phénoxyacétique	?	EGPhE et autres substances
PrAA : acide n-propoxyacétique	?	EGnPE
2-MPA : acide méthoxypropionique	?	1PG2ME (isomère béta du 2PG1ME)

DEGBE : Diethylene glycol butylether, DEGBEA : Diethylene glycol butylether acetate, DEGEE : Diethylene glycol ethylether, DPGME : Dipropylene glycol methylether, DPGMEA : Dipropylene glycol methylether acetate, DPGnBE : Dipropylene glycol n-butylether, EGBE : Ethylene glycol butylether, EGBEA : Ethylene glycol butylether acetate, EGHE : Ethylene glycol hexylether, EGPE : Ethylene glycol isopropylether, EGPhE : Ethylene glycol phenylether, PGBE : Propylene glycol butylether, PGME : Propylene glycol methylether, PGMEA : Propylene glycol methylether acetate, PGNPE : Propylene glycol n-propylether, PGPhE : Propylene glycol phenylether, TEGDME : Triethylene glycol dimethylether, TEGME : Triethylene glycol methyl ether, TPGnBE : Tripropylene glycol n-butyl ether.

1.2.2.1.5 Les éthers

1.2.2.1.5.1 Présentation et utilisations

Les éthers sont caractérisés par la présence d'un atome d'oxygène servant de lien entre deux chaînes carbonées plus ou moins complexes.

Les principales utilisations des éthers sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : utilisations des éthers d'après les fiches toxicologiques de l'INRS

Produits ou secteurs	Types d'éthers
Industrie peinture, vernis, encres	THF, 1-4 dioxane, diméthoxyméthane
Industrie matière plastique	THF, 1-4 dioxane
industrie cosmétique	1-4 dioxane, diméthoxyméthane
industrie des parfums	Diméthoxyméthane
Industrie pharmaceutique	THF, diméthoxyméthane, MTBE
Produits de nettoyage, détergents	1-4 dioxane
Insecticides, herbicides	1-4 dioxane
Solvants de graisses, huile, gomme et nitrocellulose	Oxyde de diéthyle
Fabrication de poudres sans fumée	Oxyde de diéthyle
Antiseptique	Oxyde de diéthyle
Fluide de démarrage	Oxyde de diéthyle
Essence automobile	MTBE
Agents d'extraction des huiles animales et végétales	1-4 dioxane
Matière première ou intermédiaire de synthèse	Oxyde de diéthyle, THF
Anesthésique pour animaux	Oxyde de diéthyle
Solvant de laboratoire	1-4 dioxane, diméthoxyméthane, MTBE
Stabilisant solvants chlorés	1-4 dioxane

THF : tétrahydrofurane ; MTBE : oxyde de tert-butyle et de méthyle

1.2.2.1.5.2 Eléments de toxicocinétique

Un résumé de la toxicocinétique des éthers est présenté dans le tableau 11.

Tableau 11 : notions de toxicocinétiques des éthers

Ethers (numéro CAS)	Absorption	Distribution	Voie métabolique	Excrétion
Oxyde de diéthylène (60-29-7)	Voie respiratoire, orale et cutanée	Dans tout l'organisme. Traverse la membrane placentaire	Peu métabolisé. CYP 450	Inchangé, CO2 et acétaldéhyde métabolites mineurs
THF (109-99-9)	Voie respiratoire, orale et cutanée	Peu de choses connues. Traverse la membrane placentaire		Gamma butyrolactone et acide gammahydroxybutyrique
1-4 Dioxane (123-91-1)	Voie respiratoire, orale et cutanée	Partout dans l'organisme. 1/2 vie 1 H		Métabolite majeur (99% de la dose) : Acide B-Hydroxyéthoxyacétique (HEAA) dans les urines.
Diméthoxyméthane (108-87-5)	Voie orale et cutanée	?		Méthanol et formaldéhyde
MTBE (1634-04-4)	Voie respiratoire, orale et cutanée	Partout dans l'organisme. 1/2 vie 5 H		Inchangé (+++) Métabolites : tert-butanol libre et conjugué, 2-méthyl-1,2-propanediol, acide alpha-hydroxyisobutyrique

THF : tétrahydrofurane ; MTBE : oxyde de tert-butyle et de méthyle ; CYP 450 : cytochrome P450

1.2.2.1.6 Les aldéhydes

1.2.2.1.6.1 Présentation et utilisations

Bien que les aldéhydes ne soient pas considérés comme solvants organiques par l'INRS, plusieurs références les classent comme tels [153]. Il s'agit d'un composé carbonyle dont l'un des atomes de carbone primaire (relié au plus à un atome de carbone) porte un groupement carbonyle. L'utilisation des aldéhydes est multiple (Tableau 12).

Tableau 12 : Utilisations des aldéhydes d'après les fiches toxicologiques de l'INRS

Produits ou secteurs	Types d'aldéhydes utilisés
Industrie peinture	Glyoxal
Industrie métallurgie	Formaldéhyde (anticorrosion)
Industrie plastique	Acétaldéhyde
Fabrication de résine	Furaldéhyde
Industrie photographique	Formaldéhyde (durcissant)
Industrie des cosmétiques	Formaldéhyde, acétaldéhyde, glyoxal
Industrie pharmaceutique	Formaldéhyde, glyoxal
Agent désinfectant, biocide	Formaldéhyde, glutaraldéhyde, acroléine, glyoxal, furaldéhyde
Agent de tannage du cuir	Glutaraldéhyde
Intermédiaire de synthèse	Formaldéhyde (nombreuses utilisations), Glutaraldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, glyoxal, furaldéhyde
Laboratoire histologie	Formaldéhyde (fixation des tissus)
Désodorisant dans l'industrie pétrolière et du gaz	Glyoxal
Solvants pour fabrications meules réfractaires	Furaldéhyde

1.2.2.1.6.2 Eléments de toxicocinétique

Les aldéhydes après leur absorption se répartissent de façon ubiquitaire dans l'organisme. Les voies métaboliques connues et les métabolites principaux sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Résumé de la toxicocinétique des aldéhydes

Aldéhyde (numéro CAS)	Absorption	Distribution	Voie métabolique	Excrétion
Formaldéhyde (50-00-0)	voie respiratoire, digestive. Cutanée +/-	Passage transplacentaire démontré (acétaldéhyde)	ALDH et glutathion	CO ₂ et acide formique
Glutaraldéhyde (111-30-8)				?
Acétaldéhyde (75-07-0)				?
Acroléine (107-02-8)				CO ₂ , acide S -2 carboxyéthyl mercapturique et Acide S -3 carboxyéthyl mercapturique
Glyoxal (107-22-2)				?
Furaldéhyde (98-01-1)				Acide furoïque ou 2-furoïque, furoylglycine

ALDH : aldéhyde déshydrogénase

1.2.2.2 Les solvants pétroliers et apparentés

1.2.2.2.1 Présentation

Les solvants pétroliers sont souvent présentés en deux classes : solvants pétroliers aromatiques ou non aromatiques.

Les solvants pétroliers aromatiques sont composés d'un ou plusieurs cycles benzéniques et ont un très bon pouvoir solvant. Parmi ces derniers on retient entre autres :

- le toluène
- le xylène
- le benzène
- le mésitylène
- le styrène
- Les naphthas aromatiques (ou coupes légères aromatiques qui sont composées en majorité (jusqu'à 90%) d'un mélange d'hydrocarbures aromatiques).

Les solvants pétroliers non aromatiques sont constitués en majorité d'hydrocarbures linéaires (ou aliphatiques) ou cycliques. Ces solvants ont un pouvoir solvant plus faible. Parmi ces derniers on retient :

- l'hexane
- l'heptane
- le cyclohexane
- le white-spirit qui est composé en grande majorité d'hydrocarbures paraffiniques et cycloparaffiniques. Ils peuvent toutefois renfermer des hydrocarbures aromatiques (traces de toluène, xylènes, éthylbenzène, triméthylbenzènes...).
- Les essences spéciales (appelées aussi naphthas non aromatiques) constituées en majorité d'hydrocarbures paraffiniques et alicycliques qui peuvent contenir un faible pourcentage d'hydrocarbures aromatiques.
- Le pétrole lampant (ou kérosène) est un mélange d'hydrocarbures dont les principaux constituants sont des hydrocarbures de C9 à C16, des hydrocarbures n- et iso-aliphatiques.

1.2.2.2.2 Utilisations

La grande majorité de ces produits est utilisée comme solvant et diluant (peintures, colles, etc.), agent de dégraissage (nettoyage de pièces métalliques etc.), comme carburant mais certains d'entre eux peuvent être aussi utilisés comme intermédiaires de synthèse (Tableau 14). Leurs utilisations en tant que solvant, diluant ou agent de dégraissage sont liées à leur pouvoir solvant qui augmente avec leur teneur en aromatiques.

Tableau 14 : utilisations principales des solvants pétroliers (d'après fiches toxicologiques de l'INRS)

Utilisations	Solvants pétroliers
Industrie peinture, vernis, encres	White-spirit, Cyclohexane, essences spéciales, xylène, toluène, hexane, heptane, pétrole lampant
Industrie colles	Cyclohexane, essence spéciales, toluène, hexane, heptane
Industrie caoutchouc	Xylène, hexane, heptane, essences spéciales
Industrie plastique	Heptane, styrène
Industrie textile	White-spirit
Industrie tannerie, Mégisserie	White-spirit, essences spéciales
Industrie pharmaceutique	Cyclohexane, xylène, toluène
Dégraissants pour métaux	White-spirit, pétrole lampant
Agent de nettoyage à sec	White-spirit, essence spéciales
Produits d'entretien	White-spirit (cirages, encaustiques), essences spéciales
Extraction huile essentielle et corps gras	White-spirit, cyclohexane, essences spéciales
Intermédiaire de synthèse	Cyclohexane, xylène, toluène, benzène, heptane, mésitylène
Carburants	Xylène, toluène, benzène, hexane, mésitylène
Fuel	Pétrole lampant

1.2.2.2.3 Eléments de toxicocinétique

Il est difficile de présenter la toxicocinétique de chacun des solvants pétroliers compte tenu qu'il s'agit pour plusieurs d'entre eux d'un mélange. Nous avons choisi de présenter ici les principaux éléments relatifs aux solvants pétroliers hors mélanges pour lesquels des fiches toxicologiques de l'INRS existaient (Tableau 15).

Tableau 15 : Résumé de la toxicocinétique des solvants pétroliers hors mélange d'après les fiches toxicologiques de l'INRS

Solvants (numéro CAS)	Voie absorption	Distribution	Voie métabolique majoritaire	Excrétion
Xylène (95-47-6)	Respiratoire et orale (++) cutanée +/-	Tous les tissus riches en graisse. Passage transplacentaire prouvé (xylène, toluène, cyclohexane, styrène, benzène)	CYP 450	Acide méthylhippurique.
Toluène (108-88-3)				Majeur : acide hippurique Mineur : Acide benzylglucuronique. Acide S-benzyl-mercapturique et s-p-toluyldmercapturique.
Benzène (71-43-2)				Acide S-phenyl marcapturique, acide trans, trans-muconique
Styrène (100-42-5)				Majeur : Acide mandélique et acide phénylglyoxylique Mineur : acide hippurique et acide benzoïque
Mésitylène (108-67-8)				Acide 3,5 diméthylhippurique. 2,4,6 Triméthylphénol
Hexane (110-54-3)				2-5 hexanedione
Heptane (142-82-5)				???
Cyclohexane (110-82-7)				1-2, cyclohexanediol, 1-4hexanediol, cyclohexanol inchangé ou CO2

CYP 450 : Cytochrome P450

1.2.2.3 Les solvants halogénés

Il s'agit d'hydrocarbures dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par des halogènes (chlore, fluor, brome ou iode). Les solvants chlorés sont les plus répandus suivis des fluorés et bromés.

1.2.2.3.1 Les solvants chlorés

1.2.2.3.1.1 Présentation et utilisations

Les principaux solvants chlorés utilisés en France à l'heure actuelle sont le chlorure de méthylène (ou dichlorométhane), le trichloréthylène (TCE), le perchloroéthylène (PERC), le chloroforme et le chlorobenzène (Tableau 16). Le tétrachlorure de carbone et le 1-1-1 trichloroéthane très présents autrefois ne sont plus utilisés en France depuis la fin des années 1990.

Tableau 16 : Utilisations rapportées par l'INRS pour les solvants chlorés

Secteur ou produit	Solvants chlorés
Industrie peinture, vernis, encres	Chlorure de méthylène, TCE, PERC
Industrie plastique	Chloroforme
Formulation adhésif	TCE, PERC
Fabrication de films et de fibres cellulosiques	Chlorure de méthylène
Nettoyage de matière textile	TCE, PERC, chlorure de méthylène
Dégraissage pièce métallique	TCE, PERC, chlorure de méthylène, chlorobenzène
Nettoyage de pièce électronique	TCE, chlorure de méthylène
Détachants moquettes	TCE
Nettoyant vitre	TCE
Propulseur d'aérosol	Chlorure de méthylène
Colle à froid	Chlorure de méthylène
Industrie pharmaceutique	Chlorure de méthylène, TCE, chloroforme
Intermédiaire de synthèse	TCE, PERC, chloroforme, chlorobenzène
Solvant ou réactif en laboratoire	Chloroforme
Extraction huiles et graisses	Chlorure de méthylène, PERC, chloroforme

TCE : trichloroéthylène ; PERC : perchloroéthylène

La présence de contaminations environnementales dans l'air et dans l'eau de TCE et de PERC à proximité de site industriel a été rapportée.

Une expertise concernant la proposition de valeur guide de l'air intérieur concernant le TCE, décrit plusieurs sources d'exposition spécifiquement intérieures en plus des sources extérieures [172]. Il s'agit de l'émission *via* des produits domestiques pouvant contenir du TCE (détachant moquette, nettoyant vitre par exemple), la volatilisation à partir de produits de construction dans la composition desquels peut intervenir du TCE (dalles de moquette, dalles PVC, colles etc...) et enfin volatilisation à partir d'eau contaminée.

1.2.2.3.1.2 Eléments de toxicocinétique

Un résumé de la toxicocinétique des solvants chlorés est présenté dans le tableau 17.

Tableau 17 : Résumé de la toxicocinétique concernant les solvants chlorés

Solvants chlorés (numéro CAS)	Voie absorption	Répartition	Voie métabolique	Excrétion
Chlorure de méthylène (75-09-2)	Voie respiratoire +++ orale +/- cutanée+/-	Partout dans l'organisme surtout tissu adipeux. Passage placentaire prouvé (chlorure de méthylène, TCE, PERC, chloroforme)	Voie glutathion et voie CYP 450	Inchangé +++. Aldéhyde formique (voie glutathion) et CO ₂ (CYP 450)
TCE (79-01-6)			Voie glutathion et voie CYP 450	Métabolites principaux : Trichloroéthanol (TCOH) et Acide trichloroacétique (TCAA). Métabolites mineurs : Acide dichloroacétique, acide monochloroacétique N-hydroxyacétyle-aminoéthanol. Inchangé 10 à 20%.
PERC (127-18-4)			CYP 450	Inchangé (+++). TCOH et TCAA (voie CYP 450) (1 à 3 % dose absorbée)
Chloroforme (67-66-3)			NADPH et groupement sulfhydryles	Inchangé (+++) et CO ₂
Chlorobenzène (108-90-7)			CYP 450	4-chlorocatéchol et 4 chlorophénol

CYP 450 : cytochrome P450. NADPH : nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase

1.2.2.3.1.3 TCOH et TCAA : des métabolites communs mais non spécifiques.

Le TCOH et le TCAA sont des métabolites communs du PERC et du TCE, ils ne sont pourtant pas spécifiques de ces molécules. En effet, ils sont également issus par exemple du métabolisme de l'hydrate de chloral qui a été utilisé par le passé comme anesthésique et qui est par ailleurs un sous-produit de la chloration de l'eau comme le TCAA [173]. Le tableau 18 récapitule les sources potentielles de ces molécules.

Tableau 18 : Origines de l'acide trichloroacétique (TCAA) et du trichloroéthanol (TCOH) d'après Nathalie Bonvallot (EHESP)

Molécule (numéro CAS)	Demi-vie	Usages directs, possibilité d'exposition	Provenance indirecte : métabolite urinaire de :
Acide trichloroacétique (TCAA) (76-03-9)	-50 heures après une administration orale de 3 mg/kg chez des volontaires humains (HSDB) - identifiée à 4-6 jours (90 – 150 heures) chez les professionnels (fiches INRS). -50 – 100 heures (université de Louvain)	- Réactif médical et pharmaceutique (détection de l'albumine par précipitation des protéines) - Molécule organique pour la synthèse chimique - à l'état de sel de sodium en usage herbicide selon agritox (apparemment pas d'usage autorisé selon e-phy) - sous produit de la chloration de l'eau	- trichloroéthylène -tétrachloroéthylène -1,1,1-trichloroéthane (< 6 %) -1,1,2,2-tétrachloroéthane -1,1,1,2-tétrachloroéthane (<7 %) -hydrate de chloral : spécialité pharmaceutique, analgésique et anesthésique mais peu d'usages depuis 2001 et strictement hospitalier sous-produit de la chloration de l'eau -trichloroacétate de sodium (herbicide, usage ?)
Trichloroéthanol (TCOH) (115-20-8)	Non référencé dans HSDB. - 10 à 15 heures en tant que métabolite du trichloroéthylène (concentration sanguine maximale atteinte très rapidement). - 12-25 heures. (Université Louvain)	Apparemment pas d'usage connu.	-trichloroéthylène -tétrachloroéthylène -1,1,1-trichloroéthane (< 6%) -1,1,2,2-tétrachloroéthane -1,1,1,2-tétrachloroéthane (++, 17 à 49%) -hydrate de chloral spécialité pharmaceutique, analgésique et anesthésique mais peu d'usages depuis 2001 et strictement hospitalier sous-produit de la chloration de l'eau

1.2.2.3.2 Les autres solvants halogénés

1.2.2.3.2.1 Présentation et utilisations

Les utilisations des autres solvants halogénés sont résumées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Utilisations des autres solvants halogénés

Produits ou secteurs	Autres solvants halogénés
Anesthésique	Halotane
Désinfectant	Bromoforme
Agent dégraissant	1-bromopropane
Intermédiaire de synthèse	1-bromopropane (amonium quaternaire, insecticides, parfums), bromométhane, bromoforme, 1,2 dibromométhane
Traitement par fumigation	Bromométhane
Agent extincteur d'incendie	Bromochlorodifluorométhane

1.2.2.3.2.2 Eléments de toxicocinétique

Un résumé de la toxicocinétique des autres solvants halogénés est présenté dans le tableau 20.

Tableau 20: Résumé de la toxicocinétique des autres solvants halogénés

Molécule (numéro CAS)	Voie absorption	Répartition	Voie métabolique	Eliminations
1-bromopropane (106-94-5)	respiratoire cutanée et digestive	dans tout l'organisme et organe bien vascularisé	oxydation +/- conjugaison	inchangé et métabolites : S- (1'-propyl) glutathion et S- (2'-hydroxy-1'-) glutathion
2-bromopropane (75-26-3)	respiratoire cutanée et digestive	dans tout l'organisme et organe bien vascularisé	oxydation +/- conjugaison	inchangé et métabolites
Bromométhane (74-83-9)	respiratoire et digestive (cutanée ?)	dans tout l'organisme	conjugaison	pulmonaire++ CO2 et inchangé. Faible partie métabolite urinaire. N acetyl méthylcystéine, l'acide méthylthioacétique, N(méthylthiocétyl) glycine et l'acide formique
Bromochlorodifluorométhane (353-59-3)	respiratoire et digestive	?	pas de métabolisation	inchangé
Bromoforme (75-25-2)	Respiratoire	?	CYP 450	bromure d'hydrogène et CO2
Halotane (151-67-7)	Respiratoire	dans tout l'organisme et organe bien vascularisé	microsomes hépatiques	inchangé ou sous forme d'acide trifluoroacétique et trifluoroacéthyloethanolamide
1,2 dibromométhane (106-93-4)	respiratoire, digestive et cutanée	?	?	inchangé et sous forme de métabolites : N acetyl S Hydroxyéthylcystéine et S Hydroxyéthylcystéine, la S- carboxyméthylcystéine, acide thiodiglycolique

1.2.3 Données sur l'exposition professionnelle aux solvants organiques en France.

Si la présence de solvants dans différents composés est très fréquente voire obligatoire, la fréquence d'exposition des travailleurs et la composition des différents produits utilisés ne sont pas connues avec précision en France.

Il n'y a pas en France de base de données exhaustives concernant la quantité et la répartition des différents solvants dans les différents produits utilisés par le grand public ou les professionnels.

Cette section se propose de décrire les principales sources de données existantes concernant l'exposition professionnelle aux solvants ainsi que leurs limites.

1.2.3.1 Etude SUMER

L'étude SUMER 2003, est une étude descriptive transversale, dont l'objectif était de décrire les expositions professionnelles à différents risques et différentes pénibilités au travail. Elle a été réalisée sur un échantillon de près de 50 000 salariés en France affiliés au régime général, à la mutualité sociale agricole, aux hôpitaux publics, à la poste, GDF-EDF, la SNCF et Air France. Les salariés inclus dans cette étude, étaient interrogés par leur médecin du travail sur leurs expositions professionnelles de leur dernière semaine de travail. Un salarié sur deux participant à l'étude répondait à un auto-questionnaire complémentaire. D'après cette étude 14,7 % des salariés étaient exposés à au moins un solvant pendant leur activité professionnelle [174]. Il s'agissait là de l'exposition chimique la plus fréquente chez les salariés. Il y avait 2,2 % de salariés en plus exposés aux solvants entre SUMER 1994 et SUMER 2003. Même si cette étude donne une estimation de la proportion des salariés classés comme exposés, elle a cependant plusieurs limites : données uniquement déclaratives et expositions concernant uniquement celles de la semaine passée. Ainsi, certaines expositions bien qu'intermittentes peuvent ne pas avoir été prises en compte par cette étude. Par ailleurs, une étude de validation des expositions rapportées [175] a montré une tendance à la sous-estimation de l'intensité de l'exposition déclarée et une variabilité importante de la déclaration de certaines expositions selon l'enquêteur.

1.2.3.2 Travaux de l'INRS

L'INRS recueille différentes informations concernant les expositions professionnelles.

1.2.3.2.1 Base de données SEPIA

La base SEPIA, gérée par l'INRS, contient la composition chimique de près de 60 000 préparations. Les préparations considérées comme toxiques ou corrosives et les biocides

doivent être obligatoirement déclarés pour apparaître dans cette base. Cette base renseigne également les compositions chimiques d'autres préparations sur demande de l'INRS ou sur déclaration spontanée des industriels.

1.2.3.2.2 Base de données COLCHIC

La base COLCHIC, également gérée par l'INRS, référence des résultats de 500 000 mesures d'exposition professionnelle depuis 1987. Ces mesures sont des prélèvements d'ambiance ou personnels réalisés par des laboratoires des CRAM et /ou de l'INRS. Ces mesures étant réalisées à la demande des employeurs ou des CRAM ne peuvent être considérées comme exhaustives ni de l'exposition à l'ensemble des produits chimiques ni de toutes les activités professionnelles en France.

1.2.3.2.3 Etude descriptive à partir des déclarations des industriels.

Une seule étude à notre connaissance a été publiée concernant la description de la consommation de solvants en France [169]. Cette étude réalisée à partir des déclarations d'un panel d'industriels ne concernait par conséquent que la production et l'utilisation de préparations solvantées par ces industriels et ne décrivait malheureusement pas l'exposition spécifique par type de solvants et par poste de travail. Les auteurs soulignaient par ailleurs une probable sous-estimation des solvants utilisés en plus petites quantités. L'estimation de la consommation globale de solvants en France en 2004 par cette étude était de 548 000 tonnes. Les solvants oxygénés représentaient les tonnages les plus importants (51,6 % des 548 000 T) avec en premier lieu les alcools suivis par les esters, les cétones, les éthers de glycol (EG) et enfin les éthers. Les solvants pétroliers représentaient 41,2 % de la consommation estimée alors que les solvants chlorés représentaient 5,3 % (Tableau 21). Cette étude ne rapportait pas les tonnages des aldéhydes.

Tableau 21 : Consommation globale de solvants en France en 2004 et répartition par famille chimique (d'après Triolet 2005 [169]).

	Consommation globale de solvants en France	
	Consommation en tonnes	(%)
Solvants oxygénés	282 500	(51,6)
Alcools	126 600	(23,1)
Ethanol	63 300	(11,6)
N-butanol	24 054	(4,4)
Isopropanol	15 192	(2,8)
Méthanol	10 128	(1,8)
Ethylène glycol	5 064	(0,9)
Autres	8 862	(1,6)
Esters	56 900	(10,4)
Acétate d'éthyle	35 278	(6,4)
Acétates de n-butyle et d'isobutyle	11 949	(2,2)
Acétates de n-propyle et d'isopropyle	5 690	(1,0)
Autres	3 983	(0,7)
Cétones	55 700	(10,2)
Acétone	27 850	(5,1)
Méthyléthylcétone	20 052	(3,7)
Cyclohexanone	6 127	(1,1)
Autres	1 671	(0,3)
Ethers de glycol (EG)	21 800	(4,0)
2-propylène glycol 1 méthyl éther acétate	10 464	(1,9)
2-propylène glycol 1 méthyl éther	5 886	(1,1)
Autres	5 450	(1,0)
Ethers	21 400	(3,9)
Tétrahydrofurane	18 832	(3,4)
Autres	2 568	(0,5)
Solvants pétroliers et apparentés	226 000	(41,2)
Solvants pétroliers non aromatiques	147 000	(26,8)
White-spirit	67 620	(12,3)
Essences spéciales de pétrole	38 220	(7,0)
Naphthas	32 340	(5,9)
Autres	8 820	(1,6)
Solvants pétroliers aromatiques	79 000	(14,4)
Xylènes	33 970	(6,2)
Coupes aromatiques	23 700	(4,3)
Toluène	18 170	(3,3)
Autres	3 160	(0,6)
Solvants halogénés	29 000	(5,3)
Chlorure de méthylène	13 340	(2,4)
Perchloroéthylène	11 020	(2,0)
Trichloroéthylène	4 350	(0,8)
Autres	290	(0,1)
Autres solvants	10 500	(1,9)
Total	548 000	-

Les secteurs industriels utilisant les plus importants tonnages de solvants pour la fabrication de préparations solvantées étaient le secteur des peintures, vernis et encres et le secteur des cosmétiques. La proportion des différents types de solvants pour la préparation de solutions solvantées était différente d'un secteur à l'autre. Les secteurs produisant des

cosmétiques, des produits pharmaceutiques et des huiles essentielles utilisaient, en majorité des alcools. Les secteurs des peintures, vernis, encres et des produits agrochimiques utilisaient en majorité des solvants pétroliers.

La nature des molécules de solvants présentes dans un produit varie en fonction de leurs utilisations d'un point de vue professionnel ou domestique (des restrictions d'utilisation existent pour certaines molécules). Il existe aussi une évolution des utilisations dans le temps (notamment en fonction des évolutions des connaissances et de la législation, et des possibilités de substitution). Ainsi une étude réalisée au début des années 1990 en France avec une autre méthode que celle présentée par l'INRS et avec un degré de précision moindre considérait que la consommation globale de solvants en France était de 600 000 T dont 43 % de solvants oxygénés, 34 % de solvants pétroliers et 16 % de solvants halogénés. Au sein même d'une famille, on observe des modifications dans le temps. Ainsi pour les EG, les EG de la série éthylénique autrefois majoritaire ont été substitués par des EG de la série propylénique.

1.3 Exposition maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales

1.3.1 Etude de la relation entre les solvants organiques et les malformations congénitales chez l'animal

Depuis les années 1960, les études toxicologiques se sont développées pour tester les effets sur le développement intra-utérin des produits chimiques et des médicaments [89]. Les avantages des études toxicologiques sont de contrôler l'exposition et donc de tester spécifiquement une substance selon un protocole choisi (mode d'exposition, période, doses). L'inconvénient principal des études animales est la difficulté d'extrapoler les résultats observés sur une espèce à une autre espèce : l'Homme. L'extrapolation à l'espèce humaine est de plus particulière, compte tenu des conditions d'exposition très variables chez l'homme (à la fois concernant les voies d'exposition, leur fréquence, leur intensité et la période du développement auxquelles elles interviennent) mais aussi des co-expositions très fréquentes.

Pour les solvants organiques, les résultats des études chez l'animal varient en fonction du type de solvants, de l'espèce testée, de la voie d'exposition, des doses testées et de la période d'exposition.

1.3.1.1 Solvants oxygénés

1.3.1.1.1 Alcools

Plusieurs alcools ont été associés à la survenue de malformations chez l'animal. L'éthanol quelque soient l'espèce et la voie d'administration est associé à des malformations [93]. D'autres alcools tels le n-butanol, l'isopropanol, le n-propanol et le méthanol sont tératogènes par voie d'inhalation chez le rat [93]. Leurs effets sont moins clairs pour d'autres voies d'administration et d'autres espèces [93].

1.3.1.1.2 Esters

L'exposition *in utero* à l'acétate de n-butyl a été associée à la survenue d'anomalies de la face et du squelette chez le lapin à des doses toxiques pour la mère [161]. Il n'existe pas à notre connaissance de données disponibles pour les autres esters [158-160, 162].

1.3.1.1.3 Cétones

L'héxanone, et le butanone ont été associés à des malformations chez l'animal exposé à forte doses [93]. Pour les autres cétones, il n'y a pas d'évidence pour une association avec la survenue de malformations congénitales [163].

1.3.1.1.4 Ethers de glycol

Des associations ont été observées pour plusieurs EG en relation avec la survenue de malformations congénitales : EGME, EGEE, EGDEE, DEGME, DEGDME, TEGME et 1PG2ME [170, 171]. Là encore les types de malformations sont variables en fonction des EG et des espèces étudiées [171]. Un résumé des principaux résultats est présenté (Tableau 22).

Pour l'EGBE, aucun effet sur la survenue de malformations n'a été démontré, en revanche un effet foetotoxique a été rapporté chez l'animal (Tableau 23). Enfin pour le DEGEE, un retard d'ossification principalement des os du crâne a été rapporté par des études industrielles [170] mais d'autres éléments [155] semblent indiquer un risque tératogène pour cet EG sans qu'il soit précisé les types de malformations concernées.

Tableau 22 : Résultats des études toxicologiques animales pour les EG tératogènes chez l'animal (d'après Inserm 1999) [171]

Molécule	Espèce, voie Administration	NOAEL	LOAEL	Types de malformations	Référence (année)
EGME	Souris ICR, per os	125 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Bourgeon des membres et tube neural	Nagano (1981)
	Souris CD1, per os	100 mg/kg/j	175 mg/kg/j		Hoton, (1985)
	Rat SD, intra-veineux	100 mg/kg/j	250 mg/kg/j		Sleet (1996)
	Rat SD, inhalation	?	50 ppm		Nelson (1984)
	Lapin NZW, inhalation	10 ppm	50 ppm		Hanley (1984)
	Singe, per os	24,3 mg/kg/j	35,7 mg/kg/j		Scott (1989)
DEGME	Rat SD, per os	600 mg/kg/j	720 mg/kg/j	Cardio-vasculaires et, Squelettiques	Hardin (1986)
	Lapin NZW, cutanée	50 mg/kg/j	250 mg/kg/j		Scortichini (1986)
DEGDME	Souris CD1, per os	125 mg/kg/j	250 mg/kg/j	Tube neural, membres, squelette cranio-facial, paroi abdominale, cardio-vasculaire, uro-génital et squelette Côtes, hydronéphrose, Extrémités	Price (1985, 1987)
	Lapin NZW, per os	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j		Schwetz (1992)
TEGDME	Souris CD1, per os	500 mg/kg/j	1000 mg/kg/j	Exencéphalies, cranio-faciales, squelettiques axiales	George (1985,1987)
	Lapin NZW, per os	125 mg/kg/j	175 mg/kg/j		Schwetz, (1992)
EGEE	Souris CD1, per os	1000 mg/kg/j	1800 mg/kg/j	Syndactylie, oligodactylie, exencéphalie, fente palatine, dysplasie caudale	Wier (1987)
	Rat SD, cutanée	?	1ml/j		Hardin (1984)
	Rat SD, inhalation	?	202 ppm		Andrew et Hardin (1984)
	Lapin NZW, inhalation	160 ppm	617 ppm		Andrew et Hardin (1984)
EGDEE	Souris CD1, per os	50 mg/kg/j	100 mg/kg/j	Exencéphalie et fusion costale	George (1992)
	Lapin NZW, per os	25 mg/kg/j	500 mg/kg/j		George (1992)
1PG2ME	Lapin Himalaya inhalation	145 ppm	225 ppm	Doigts, côtes et sternum	Hellwig (1994)

Tableau 23 : synthèse des données sur le développement (Inserm 2006) [170]

Effets sur le développement chez l'animal
Ethers de glycol pour lesquels un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénéicité) est démontré : EGME, EGEE
Ethers de glycol pour lequel un effet foetotoxique sans effet tératogène est démontré : EGBE
Ethers de glycols pour lesquels il existe une forte suspicion d'un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénéicité): DEGME, DEGDME, TEGDME, EGDEE, 1PG2ME
Ethers de glycol pour lesquels il existe une forte suspicion d'un effet foetotoxique sans effet tératogène: TEGME
Ethers de glycol pour lesquels des données expérimentales suggèrent un effet sur le développement (foetotoxicité et tératogénéicité): EGDME, DEGDEE, EGnPE
Ethers de glycol pour lesquels des données expérimentales suggèrent une innocuité: 2PG1ME, DPGME

Il semble que les mécanismes générateurs de malformations soient en relation avec la production d'acides alkoxy-carboxyliques. Ainsi pour l'EGME, l'effet tératogène est bien

associé à la présence de MAA chez le rat [171]. Cette action tératogène semble faire intervenir des processus apoptiques à des moments précis du développement [170, 171], notamment avec une diminution de l'expression de la protéine P40 à la laminine dans les bourgeons embryonnaires des membres [170].

1.3.1.1.5 Ethers

Pour l'oxyde de diéthylène, il semble exister à forte dose une augmentation des résorptions fœtales précoces et tardives [93]. Le 1-4 dioxane a été rapporté comme étant embryotoxique chez l'animal sans activité tératogène. Le MTBE (oxyde de tert-butyle et de méthyle) a été rapporté comme étant embryotoxique et tératogène chez la souris uniquement à des doses toxiques pour la mère [93]. En revanche chez le rat et le lapin, aucun effet sur le développement n'a été rapporté pour le MTBE [93]. L'exposition au tétrahydrofurane chez l'animal n'a pas été montrée comme étant à l'origine d'anomalie sur le développement [93].

1.3.1.1.6 Aldéhydes

Les études chez la souris suggèrent un effet tératogène du glutaraldéhyde à forte dose [93]. Les anomalies retrouvées sont des fentes palatines, des exencéphalies et des malformations osseuses (côtes et vertèbres) [93]. Pour l'acétaldéhyde, des malformations du crâne et des pattes ont été observées chez les souris et les rats exposés *in utero* [93]. Des malformations du tube neural, des microcéphalies, des micrognathies et des malformations des pattes ont été observés chez des souris exposées *in utero* à l'acroléine [93]. Le formaldéhyde et le furaldéhyde ne semblent pas avoir d'effet sur le développement chez l'animal [93].

1.3.1.2 Solvants pétroliers

Le toluène administré par voie aérienne a été associé à une diminution du poids de naissance et à des retards d'ossification chez le rat sans malformation [93]. Des fentes orales ont été observées chez la souris lorsqu'une administration orale était testée [93]. Le xylène n'a pas été associé à la survenue de malformations chez le rat exposé par voie respiratoire. En revanche, des fentes orales et des côtes surnuméraires ont été observées lorsque des souris gestantes étaient exposées par voie orale [93]. Pour le benzène, des fentes orales ont été observées uniquement chez la souris lorsque le benzène était injecté. Le méthylyène a été associé chez les souris exposées *in utero* à des retards d'ossification et à des fentes orales [93]. Chez le rat on a observé des retards de croissance après exposition *in utero* à l'hexane [93]. Pour la même molécule, une augmentation du taux de résorption était observée sans malformations. Le styrène a été associé à une diminution de la croissance intra-utérine sans effet sur la survenue de malformations congénitales [167]. Pour le white-spirit, l'heptane et

les naphtas il ne semble pas y avoir de malformations associées à l'exposition *in utero* dans les études animales [93].

1.3.1.3 Solvants halogénés

1.3.1.3.1 Solvants chlorés

Le chlorure de méthylène a été associé chez le rat et la souris exposé *in utero* à des malformations squelettiques mineures par exposition respiratoire à forte dose.

Le chloroforme est à l'origine d'une augmentation des résorptions fœtales et de retard de croissance intra-utérin chez les souris et les rats exposés. En revanche il ne semble pas y avoir de malformations congénitales en rapport avec l'exposition *in utero* à cette molécule.

Le TCE a fait l'objet de nombreuses études toxicologiques *in vivo* chez l'animal. Les résultats divergent en fonction des espèces étudiées, des voies, des périodes et des doses d'administration. Les malformations cardiaques sont les malformations le plus souvent rapportées et surtout chez le rat. Il semble cependant que les résultats soient contradictoires [176, 177] et que les associations soient observées surtout pour des niveaux élevés d'exposition (Tableau 24).

Pour le PERC, les évidences sont plus faibles. Seulement 2 études (Tableau 24) rapportent des associations avec des sous-groupes de malformations particuliers.

Enfin, concernant les métabolites principaux du TCE et du PERC des associations sont retrouvées de façon inconstante avec le TCAA pour les malformations cardiaques mais aussi avec des malformations des membres (Tableau 24). En revanche, il n'y a, selon nos connaissances, aucune association observée avec le TCOH (Tableau 24).

Tableau 24 : Résumé des études expérimentales chez l'animal concernant la survenue de malformations pour le TCE, le PERC, le TCAA et le TCOH

Produits	Espèces, voie Administration	NOAEL	LOAEL	Effet	Types malformations	Référence (année)
TCE	Lapin NZ	500 ppm		Non	-	Hardin (1981) [178]
	Poulet WL, injection (Euf)		8 ppb	Oui	Cardiaques	Rufer (2010) [179]
	Poulet WL, injection (Euf)		10µM	Oui	Cardiaques	Loeber (1988) [180]
	Rat CD, inhalation	600 ppm		Non	-	Carney (2006) [181]
	Rat LE, inhalation	1800 ppm		Non	-	Dorfmueller (1979) [182]
	Rat SD, inhalation	300 ppm		Non	-	Schewtz, (1975) [183]
	Rat SD, inhalation	500 ppm		Non	-	Hardin (1981) [178]
	Rat SD, intra péritonéal		1500 ppm	Oui	Cardiaques	Dawson (1990) [184]
	Rat SD, per os	2,5ppb	250 ppb	Oui	Cardiaques	Johnson (2003) [185]
	Rat SD, per os		1100ppm	Oui	Cardiaques	Dawson (1993) [186]
	Rat SD, per os	500 mg/kg/j		Non	-	Fisher (2001) [187]
	Rat W, inhalation	100 ppm		Non	-	Healy (1982) [188]
	Souris B6, per os			Non	-	Cosby (1992) [189]
	Souris SW, inhalation	300 ppm		Non	-	Schewtz (1975) [183]
Rat SD, in vitro		10mM	Oui	Membres, bourgeons pattes arrières.	Saillenfait (1995) [190]	
Rat SD, per os	500 mg/kg/j		Non	(recherche spé malfos oculaires)	Warren (2006) [191]	
PERC	Rat CD, inhalation		600 ppm	Oui	Retard ossification	Carney (2006) [181]
	Rat SD, in vitro		3,5mM	Oui	Membres, bourgeons pattes arrières.	Saillenfait (1995) [190]
TCAA	Rat SD, per os		2730 ppm	Oui	Cardiaques	Johnson (1998) [192]
	Rat LE, per os		330 mg/kg	Oui	Cardiaques + squelettiques (orbites)	Smith (1989) [193]
	Rat SD, per os	500 mg/kg/j		Non	-	Fisher (2001) [187]
	Rat SD, in vitro		3,5mM	Oui	Absences bourgeons pattes arrières malformations des yeux.	Saillenfait (1995) [190]
	Rat SD, per os	300 mg/kg/j		Non	Recherche spé malfo. oculaires	Warren (2006) [191]
TCOH	Rat SD, per os			Non	-	Johnson (1998) [192]

1.3.1.3.2 Autres solvants halogénés

L'exposition *in utero* au 1-bromopropane et à l'halotane a été associée à des effets sur la diminution du poids de naissance et à des défauts d'ossification. Pour l'halotane, la survenue de fentes palatines a également été rapportée.

Pour le 2-bromopropane, des malformations viscérales et squelettiques chez des rats exposés *in utero* ont été rapportées [194].

1.3.2 Etudes réalisées chez l'Homme

Compte tenu de la fréquence importante de malformations parmi les FCS, pour cette revue de la littérature nous avons choisi de présenter les résultats des études réalisées chez l'Homme entre exposition maternelle aux solvants organiques, FCS et malformations congénitales.

1.3.2.1 Expositions professionnelles aux solvants organiques

Pour réaliser cette revue de la littérature, nous nous sommes intéressés à la fois aux professions susceptibles d'être exposées aux solvants et à l'exposition aux solvants. La recherche de la littérature a été faite à partir de *Medline* en utilisant les termes Mesh 'congenital abnormalities' et 'abortion, spontaneous' associés aux termes 'solvents', 'occupational Exposure', 'maternal exposure' et 'occupations'.

Des recherches spécifiques ont également été réalisées pour rechercher les études ayant testé la relation entre FCS, malformations congénitales et les secteurs ou métiers connus pour être particulièrement exposés aux solvants. Enfin des revues de la littérature concernant la relation entre FCS, malformations congénitales et expositions aux solvants ont été consultées [95, 195-198].

Au final, nous avons choisi de présenter dans un premier temps l'étude de la relation entre FCS, malformations congénitales et exposition aux solvants testés de façon spécifique dans les principaux métiers ou secteurs exposés aux solvants. Dans un second temps, nous présenterons les résultats des études existantes testant cette relation en population générale.

1.3.2.1.1 Etudes réalisées dans des secteurs d'activités spécifiques ou testant des postes de travail ou des tâches spécifiques

Les solvants organiques sont utilisés de façon importante dans divers secteurs industriels (peinture, plastique, industrie de l'électronique et des semi-conducteurs, nettoyage à sec, industrie textile et du cuir) mais aussi dans le secteur des laboratoires (pharmaceutiques, chimiques, biologiques ou d'analyses médicales) et dans le secteur des services (secteur des soins, femmes de ménage, coiffeuses et esthéticiennes).

1.3.2.1.1.1 Industrie du plastique

Dans l'industrie du plastique de multiples solvants peuvent être utilisés. Les solvants utilisés les plus fréquemment sont le styrène et le chlorure de méthylène [197].

A notre connaissance, seulement trois études datant des années 1980 ont étudié le travail de la mère dans le secteur de l'industrie plastique en relation avec la survenue de FCS [199-201]. Ces études manquaient de puissance et leurs résultats étaient divergents.

Seule l'étude de MacDonald *et al.* a testé la relation entre malformations congénitales et travail de la mère dans l'industrie du plastique [202]. Il s'agissait d'une étude cas-témoins en population générale ayant inclus plus de 56 067 femmes ayant accouché dans la région de Montréal et étudiant la relation entre leurs activités professionnelles avec la présence ou non de malformations congénitales chez leur enfant. Les auteurs rapportent une association non significative (observé/attendu =1,68, $p>0,10$). L'analyse portait toutefois sur un nombre limité de grossesses exposées au travail dans ce secteur ($n=159$).

1.3.2.1.1.2 Secteurs de la peinture et de l'imprimerie

Les peintures contiennent différents solvants dont le toluène, le xylène, l'éthylbenzène, le n-décane, l'hexane et les EG [155, 197]. A notre connaissance seulement deux études ayant testé la relation entre le travail de la mère dans ces secteurs et les FCS ou les malformations congénitales ont été publiées.

Une cohorte historique danoise publiée en 1984 retrouvait une augmentation du risque de FCS (OR=2,9 [IC 95 % : 1,0-8,8]) chez les femmes travaillant dans le secteur de la peinture par rapport à celles travaillant dans le secteur de la vente [203]. Cette augmentation concernait seulement les FCS déclarées par les femmes. Lorsque les FCS étaient confirmées par un registre hospitalier aucune association n'était observée [203].

Une seule étude à notre connaissance a testé la relation entre exposition professionnelle maternelle à la peinture et survenue de malformations cardiaques. Cette étude rapportait une augmentation du risque de malformations (OR=2,9 [1,2-7,5]) [204].

1.3.2.1.1.3 Secteurs de l'électronique et des semi-conducteurs

Les principaux solvants présents dans le secteur de l'électronique et de semi-conducteurs sont les EG. D'autres solvants sont cependant présents dans ce secteur comme le xylène, l'acétate de n-butyle, l'acétone, l'alcool iso-propylique et le méthanol [197, 205].

A partir des années 1980, plusieurs études (Tableau 25) se sont intéressées à la relation entre les survenues de FCS ou de malformations congénitales et l'activité professionnelle de la mère dans le secteur de l'électronique (semi-conducteur principalement).

Dans ce secteur, plusieurs études ont rapporté une association entre la survenue de FCS et les tâches de fabrication [206-208], de lithographie [206, 207], de gravure [207] ou de diffusion [206]. Pour trois études, la relation entre l'exposition aux EG chez les femmes travaillant dans l'industrie de l'électronique et la survenue de FCS a été étudiée. Swan *et al.* [205] avec la même population d'étude que celle de Beaumont *et al.* montraient une relation dose dépendante entre le risque de FCS et l'exposition maternelle aux EG de la série éthylénique. Des associations entre la survenue de FCS et d'autres solvants utilisés chez ces

femmes étaient également significatives. C'était le cas pour le xylène, l'acétate de n-butyle, l'acétone, l'alcool isopropylique et le méthanol. En revanche il n'y avait pas d'association avec les EG de la série propylénique. Correa *et al.* [209] dans une autre cohorte historique de femmes travaillant dans 2 entreprises de l'électronique de la côte Est des Etats-Unis rapportaient une association avec les EG de la série E. Ce même groupe de chercheurs a montré dans le cadre d'une cohorte prospective avec suivi quotidien de l'HCG chez 148 femmes une association non significative [210].

Toutes les études ne sont pas cependant concordantes [211-214]. Lipscomb *et al* dans une étude transversale concernant 1105 femmes sélectionnées en population générale et ayant résidé pendant toute leur grossesse dans le district de San José (Californie) ne retrouvaient pas d'association entre le travail dans l'industrie de l'électronique et la survenue de FCS ou de malformations congénitales [213]. Compte tenu de la faiblesse des effectifs, aucune analyse par activité ou poste de travail n'a pu être faite pour cette étude.

Eskenazi *et al* (1995) du même groupe d'étude que Beaumont, Swann et Schenker, mais avec un suivi prospectif avec dosage quotidien d'HCG de 403 femmes montrait une association non significative des FCS dans le groupe de la fabrication [211].

L'étude cas-témoins anglaise d'Eliott *et al.* (1999), avec une sélection des cas et des témoins à partir d'une cohorte de 2207 femmes travaillant dans l'industrie des semi-conducteurs ne retrouvait pas d'association entre la survenue de FCS et le travail dans la partie fabrication de l'industrie des semi-conducteurs ou l'exposition aux EG. Cependant, cette étude a une faible puissance compte tenu du faible nombre de cas sélectionnés dû à l'exclusion des femmes ayant déjà eu un antécédent de FCS [212].

Une série de cas mexicaine [215] rapporte la survenue de syndrome dysmorphique et de retard mental chez les enfants de femmes travaillant dans une fabrique de condensateurs pendant la grossesse et fortement exposées à un mélange d'EGME et d'éthylène glycol. Ce syndrome comportait des malformations faciales (implantation anormale des cheveux, fentes palpébrales, épicanthus et hypertélorisme ; mâchoires proéminentes, nez large surtout à la base et plus rarement fentes palatines et petites oreilles), des réductions des membres et des retards mentaux. Les femmes plongeaient régulièrement leurs mains dans une solution contenant 85 % d'EGME sans gants. Une étude plus récente concernant 41 enfants de 28 femmes employées dans la même industrie [216] rapportait une plus grande fréquence d'anomalies cytogénétiques chez les 6 enfants exposés *in utero* par rapport aux enfants non exposés *in utero*. Le pourcentage de cellules aberrantes était de 5,67 % chez les enfants exposés vs 0,33 % chez les enfants non exposés ($p < 0,05$).

Une étude cas-témoins récente [217] a comparé les activités professionnelles des mères de 8977 cas de malformations congénitales et de 3383 témoins sélectionnés à partir de 10 centres aux Etats-Unis entre 1997 et 2003. Quarante cinq sous-groupes de malformations congénitales ont été étudiés. Un excès de risque non significatif de malformations cardiaques (OR=1,73 [0,92-3,27]) et de malformations du système nerveux central (SNC) (OR=1,87 [0,78-4,43]) était observé pour les femmes travaillant dans le secteur de la chimie et des semi-conducteurs par rapport aux femmes travaillant dans d'autres secteurs.

Tableau 25 : Etudes effectuées dans le secteur de l'électronique et étudiant le risque de FCS ou de malformations congénitales

Référence (année)	Schéma d'études, pays (année inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesures exposition	Résultats
Pastides (1988) [206]	Transversale USA	FCS	Lithographie : 67 femmes (17 grossesses) Diffusion : 67 femmes (18 grossesses) Hors fabrication : 337 femmes (398 grossesses)	Questionnaire. Comparaison groupe fabrication par rapport femmes ne travaillant pas en fabrication (référence)	Lithographie: RR=1,75[0,8-3,3] Diffusion : RR=2,18 [1,1-3,6]
Lipscomb (1991) [213]	Transversale, USA (1980-1985)	FCS Malformations congénitales	1105 femmes résidant dans le district de San José (Californie)	Questionnaire	FCS-industrie électronique OR=1,10 [0,33-3,73]
Shusterman (1993) [214]	Cas-témoins, USA (1986-1987)	FCS	303 cas et 645 témoins	Expertise (questionnaire)	Industrie électronique OR=0,94 [0,58-1,50] Fab. Semi-conducteur OR=0,86 [0,44-1,60] Photolithographie OR=0,74 [0,3-1,9]
Beaumont (1995) [207]	Cohorte historique, USA (1986-1989)	FCS	891 femmes ayant travaillé dans 14 entreprises semi conducteur	Expert (questionnaire) Tâches effectuées Référence : pas fabrication	Fabrication RR=1,43 [0,95-2,09] Photolithographie RR=1,67 [1,04-2,55] Gravure RR=2,08 [1,27-3,19]
Eskenazi (1995) [211]	Cohorte, USA (1989-1991)	FCS, HCG suivi	152 femmes (fabrication) et 251 (autre secteur industrie semi-conducteur)	Expert (questionnaire) Référence : pas fabrication	Fabrication RR = 1,25 [0,63-1,76] Photolithographie et gravure RR = 1,30 [0,59-1,84] Autres secteurs fabrication RR = 1,30 [0,51-1,96]
Swan (1995) [205]	Cohorte historique, USA (1986-1989)	FCS	Même population Beaumont 1995	Expert à partir questionnaire produits chimiques solvants de résine photoréticulables et de développement (EG, xylène, acétate de n-butyle) solvants de nettoyage (acétone, alcool isopropylique, méthanol)	Référence absence d'exposition RR=2,7 [1,4-4,55] exposition importante solvants de résine et de développement EG série éthylénique : RR= 1,56 [1,02-2,31] bas niveau d'exposition RR=2,4 [1,24-4,11] haut niveau tendance p=0,004 EG série propylénique : absence de dose réponse (p=0,18)

FCS : Fausses couches spontanées ; Fab : fabrication ;

OR= odds ratio ; RR=risque relatif ; [] = [intervalle de confiance à 95%]

Tableau 25 (suite) : Etudes effectuées dans le secteur de l'électronique et étudiant le risque de FCS ou de malformations congénitales

Référence (année)	Schéma d'études, pays (année inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesures exposition	Résultats
Pinney (1996) [208]	Transversale, USA (1988)	FCS	720 employées (454 grossesses)	Référence : femmes hors secteur fabrication et sans expositions chimiques. Solvants utilisés (EG, xylène, n-butyl acétate, acétone, 1-1-1 trichloroéthane)	Fabrication : OR=1,62 [0,82-3,4] Pas fabrication mais expo aux produits chimiques OR=2,00 [0,9-4,7]
Schenker (1995) [218]	Cohorte Rétrospective USA (1986-1989)	FCS	6088 femmes employées entreprises semi-conducteur (904 grossesses)	Fabrication vs non fabrication Score EG	Fabrication : RR=1,45 [1,0-2,1] Photolithographie : RR=1,53 [1,4-3,3] Score EG série éthylénique tendance p=0,004 Score EG série propylénique tendance p=0,18
Correa (1996) [209]	Cohorte historique, USA (1989-1990)	FCS	375 femmes (561 grossesses) travaillant dans 2 entreprises électroniques	Questionnaire + données employeurs Exposition aux EG Référence absence d'exposition aux EG	Expo. EG série éthylénique OR=1,0 [0,6-1,7] expo faible OR=1,4 [0,8-2,6] expo moy OR=2,8 [1,4-5,6] expo forte
Gray (1996) [210]	Cohorte prospective	FCS précoce suivi quotidien BHCG	148 femmes employées entreprise électronique (675 cycles)	Questionnaire + données employeurs Exposition aux EG Référence pas fabrication	Fabrication sans expo. EG OR=1,7 [0,7-4,3] Fabrication avec expo. EG OR=2,5 [0,8-8,5]
Saaverda (1997) [215]	Série de cas, Mexique (1970-1977)	Syndrome polymalformatif	44 cas avec mères travaillant dans industrie semi-conducteur	Exposition massive à l'EGME et à l'éthylène glycol	Syndrome polymalformatif et retard mental
Elliot (1999) [212]	Cas/témoins, Royaume-Uni (1987-1993)	FCS	36 cas et 80 témoins à partir de 2207 femmes travaillant dans 8 entreprises semi-conducteurs. Exclusion des femmes avec antécédents de FCS	Questionnaire+ expertise	OR= 0,64 [0,27-1,51]. Fab vs non Fab OR=0,46 [0,10-2,11] Pour les EG
El-Zein (2002) [216]	Cohorte, Mexique	Anomalies cytogénétiques	41 enfants de 28 femmes travaillant dans industrie condensateur (cf Saaverda) 6 exposés in utero 35 non exposés	Questionnaire des mères. Examen clinique et recherche anomalie cytogénétique chez les exposés in utero et non exposés in utero	Anomalies cytogénétiques chez les enfants exposés in utero plus fréquents que chez les enfants non exposés
Herd-Lovasio (2010) [217]	Cas-témoins, Etats-Unis (1997-2003)	Malformations majeures	8977 cas et 3383 témoins recrutés à partir de 10 centres aux USA.	Questionnaire. Référence femmes ne travaillant pas dans ce secteur.	Femmes trav. Electronique (n=76 K et 17T). Malfo. Cardiaques OR=1,73 [0,92-3,27] Malfo. SNC. OR=1,86 [0,78-4,43]

FCS : Fausses couches spontanées ; Fab : fabrication ; EG : éther de glycol ; malfo. : malformations ; Expo. : exposition OR= odds ratio ; RR=risque relatif ; [] = [intervalle de confiance à 95%]

1.3.2.1.1.4 Nettoyage à sec et pressing

Au cours des années 1980-1990 plusieurs études se sont intéressées à la relation entre travail dans le secteur la blanchisserie et du nettoyage à sec et FCS ou malformations congénitales (Tableau 26). Dans ce secteur le principal solvant utilisé est le PERC [197].

McDonald *et al.* ont rapporté des ratios observés/attendus supérieurs à 1 pour les FCS et les malformations congénitales, même si aucune association n'était statistiquement significative [202]. Bosco *et al.* dans une étude italienne retrouvent une augmentation non significative de FCS chez les femmes travaillant dans le nettoyage à sec par rapport à des femmes au foyer [219].

Kyyronen *et al.* [220] rapportaient des associations entre la survenue de FCS, les tâches de nettoyage à sec et l'exposition au PERC. Dans cette même étude il était mis en évidence une association entre malformations congénitales et expositions professionnelles de la mère à des solvants autres que le PERC. Aucune association n'était observée pour la survenue de malformations avec les tâches de nettoyage à sec ou l'exposition maternelle au PERC.

Une étude cas-témoins suédoise ne retrouvait pas d'association entre travail en blanchisserie et survenue de FCS [221] alors qu'une étude de cohorte finlandaise retrouvait une augmentation non significative du risque [222]. L'analyse combinée de plusieurs de ces études rapportait une association significative entre l'exposition importante au PERC et la survenue de FCS [223]. Cette association est retrouvée dans une cohorte historique au Royaume-Uni [224].

L'étude cas-témoins américaine en population générale suggère une association non significative pour les femmes travaillant dans l'industrie du nettoyage à sec et les malformations génito-urinaires, les fentes orales et les malformations cardiaques [217].

Tableau 26 : Relation entre le travail dans le secteur du nettoyage à sec ou de la blanchisserie et la survenue de FCS ou de malformations congénitales

Auteur, Année référence	Schéma études, pays (année d'inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
McDonald (1987) [202]	Cas-témoins Canada (1982-1984)	FCS Mort-nés Malfo.	56067 femmes interrogées	Questionnaire. Activités Professionnelles toutes les autres.	Blanchisserie nettoyage à sec : FCS : O/E=1,05 Mort-nés : O/E=1,86 Malfo. O/E=1,41
Bosco (1987) [219]	Transversale Italie (1985)	FCS Malfo.	56 femmes travaillant dans nettoyage à sec et 46 femmes restant à la maison	questionnaire	FCS (5 expo. vs 1 non expo.) Malfo. (2 expo. vs 1 non expo.)
Kyyrönen (1989) [220]	Cas-témoins, Finlande (1973-1983)	FCS malfo. Majeures	932 femmes travaillant dans industrie nettoyage à sec FCS : 158 cas et 301 témoins Malfo. : 25 cas et 93 témoins	Expert (questionnaire) Femmes travaillant nettoyage à sec	FCS : opération de nettoyage à sec vs non : OR=4,9 [1,3-19,5] Expo. au PERC vs non : OR=3,4 [1,0-11,2] Expo. autres solvants : OR= 1,5 [0,4-5,4] Malfo. : Expo. au PERC vs non OR=0,8 [0,2-3,5] Expo. autres solvants vs non OR=5,9 [1,0-35,7]
Ahlborg (1990) [221]	Cas-témoins, Suède (1973-1983)	FCS	Femmes travaillant dans les entreprises de nettoyage à sec ou dans des blanchisseries	Questionnaire, PERC	Pas d'exposition PERC : référence Expo. faible PERC : OR=1,0 [0,4-2,2] Expo. Forte PERC : OR=0,9[0,4-2,1]
Lindbhom (1990) [222]	Cohorte, Finlande (1973-1983)	FCS	3265 femmes suivies pour expositions aux solvants	questionnaire (solvants, métiers)	Association non significative avec le nettoyage à sec
Olsen (1990) [223]		FCS	Données de 4 études préalablement publiées		Association significative avec le travail en blanchisserie
Doyle (1997) [224]	Cohorte rétrospective, Royaume-Uni (1980-1995)	FCS	3092 femmes travaillant dans nettoyage à sec ou blanchisserie	Expert (questionnaire) Tâches spécifiques Expo. au PERC	Expo. PERC (vs pas expo.) OR=1,67 [1,17-2,36]
Herd-Lovasio (2010) [217]	Cas-témoins, Etats-Unis (1997-2003)	Malfo. Majeures	8977 cas et 3383 témoins	Questionnaire. Référence femmes ne travaillant pas dans ce secteur.	Femmes travaillant dans industrie nettoyage à sec (45 C et 10 T) Malfo. génito-urinaires OR=6,90 [0,75-63,63] Malfo. Cardiaques OR=1,79 [0,80-3,87] Fentes orales OR=1,77 [0,72-4,44]

FCS : Fausses couches spontanées ; malfo. = malformations ; PERC: Perchloroéthylène ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%] ; expo. : Exposition ; C : cas ; T : témoins

1.3.2.1.1.5 Secteur du textile et du cuir

L'étude de McDonald *et al.* ne retrouvait pas d'association entre le travail dans l'industrie du cuir ou du textile et les FCS (Tableau 27) [202]. En revanche les auteurs rapportaient une association entre le travail du cuir et les malformations congénitales [202].

Une étude cas-témoins italienne a rapporté une association entre le travail dans le secteur de la chaussure et la survenue de FCS [225]. Une autre étude cas-témoins italienne [226] réalisée à partir du registre de malformations de Florence a testé l'association entre 10 sous-groupes de malformations congénitales et le travail de la mère dans 4 secteurs d'activité (service de soins, coiffure, teinture textile et travail du cuir). Une association significative était retrouvée pour les femmes travaillant dans l'industrie du cuir avec la survenue de fentes orales (OR=3,69 ; IC 99 % : 1,5-9,8), principalement pour les fentes palatines (OR=5,4 [1,8-13,4]). Les auteurs rapportaient que dans ce type d'activité les femmes étaient exposées à plusieurs types de solvants : solvants pétroliers aliphatiques et aromatiques autre que le benzène et solvants chlorés. Une association significative était également observée pour les femmes travaillant dans l'industrie de la teinture textile avec la survenue de malformations multiples (OR=1,9 ; IC 99 % : 1,0-3,7).

Une étude cas-témoins [227] réalisée dans la région de Valence en Espagne a testé spécifiquement la relation entre le travail de la mère dans l'industrie du cuir et la survenue de 5 sous-groupes de malformations congénitales (malformations du système nerveux central, malformations cardiaques, fentes orales, hypospades-épispades et malformations musculo-squelettiques). Parmi les 261 cas et les 261 témoins interviewés, 14 mères de cas et 8 mères de témoins avaient travaillé dans le secteur du cuir entre 3 mois avant la conception et la naissance. Sur ces 22 femmes 20 travaillaient dans des entreprises de fabrication de chaussures. Malgré ce faible nombre de femmes exposées une association significative était rapportée pour le travail dans l'industrie du cuir (par rapport à l'ensemble des autres activités professionnelles) et la survenue de fentes orales. Un risque élevé non significatif de malformations génitales du garçon (hypospades et épispades) était également retrouvé pour les femmes travaillant dans ce secteur.

Tableau 27 : Relation entre le travail dans le secteur de l'industrie du cuir ou du textile et la survenue de FCS et de malformations congénitales

Référence, Année	Schéma d'études, pays (année incl.)	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
McDonald (1987) [202]	Cas-témoins Canada (1982-1984)	FCS Malfo.	56067 femmes	Questionnaire Activités professionnelles vs toutes les autres.	Travail cuir : FCS : O/E=1,11 (p >0,1) Malfo. (p<0,1) Travail textile FCS : O/E=0,95 (p>0,1) Malfo. O/E=1,05 (p>0,1)
Agnesi (1997) [225]	Cas-témoins, Italie (1987-1988)	FCS	108 cas et 108 témoins	Questionnaire + (expert) Métiers dans l'industrie chaussure (vs autres activités) Solvants en 1 seul groupe (non, exposition basse, importante)	Travail industrie chaussure : OR=1,67 [0,85-3,30] Expo. moyenne : OR=1,58 [0,62-4,06] Expo. forte : OR=3,85 [1,24 -11,9]
Bianchi (1997) [226]	Cas- témoins, Italie (1980-1991)	10 catégories de malfo. majeures	1351 cas et 3223 témoins	Questionnaire. Industrie teinture textile vs autres secteurs Industrie cuir et peaux vs autres secteurs	Teinture-textile : Malfo. isolées : OR=1,2 IC99% [0,7-2,0] Fentes orales : OR=1,9 IC99% [0,5-7,4] Malfo. multiples : OR=1,9 IC 99% [1,0-3,7] Cuir et peaux : Malfo. isolées : OR=1,4 IC 99% [0,9-2,1] Fentes orales : OR=3,9 IC99% [1,5-9,8]
Garcia (1998) [227]	Cas-témoins, Espagne (1993-1994)	Malfo. SNC Malfo. cardiaques Fentes orales Hypospades-épispades Malfo. musculo-squelettiques	261 malfo. congénitales vs 261 témoins	Questionnaire Industrie du cuir vs autres secteurs	Fentes orales : OR=6,18 [1,48-25,69] Hypospades : OR=4,05 [0,77-21,44]

FCS : Fausses couches spontanées ; malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%]; expo. : Exposition

1.3.2.1.1.6 Laboratoires

A la fin des années 1970, deux courtes publications du Lancet (Tableau 28) ont suggéré des associations entre travail de la mère pendant la grossesse en laboratoire et FCS [228] ou malformations congénitales [229].

Heidam *et al.* dans une étude de cohorte danoise ont étudié le risque de FCS chez les femmes travaillant en laboratoire hospitalier ou industriel par rapport à des femmes travaillant dans d'autres secteurs [230]. Les auteurs ne retrouvaient aucune augmentation significative du risque de FCS par type de laboratoire ou par produits manipulés.

Axelsson *et al.* dans une cohorte de femmes employées dans des laboratoires universitaires entre 1968 et 1979 ont rapporté une augmentation non significative du risque de FCS chez les femmes exposées aux solvants [231]. Les auteurs ne mettaient pas en évidence de relation dose dépendante avec cette exposition. L'analyse par sous-groupe de solvant retrouvait une association significative uniquement pour l'exposition aux éthers pétroliers. Parmi les autres expositions testées dans cette étude, une seule relation était significative entre le travail de nuit et la survenue de FCS. Enfin cette étude ne mettait pas en évidence d'association entre exposition aux solvants et malformations congénitales (mineures et majeures). Elle s'appuyait cependant sur un faible nombre de malformations majeures (5 dans chacun des groupes exposés et non exposés).

Une étude cas-témoins finlandaise [232] réalisée parmi des femmes travaillant dans huit laboratoires pharmaceutiques, rapportait des associations entre FCS et exposition aux solvants. L'exposition aux solvants était étudiée de façon globale et par sous-groupe (hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aromatiques, benzène, toluène, xylène, chloroforme, chlorure de méthylène et autres) à partir des réponses à un questionnaire revu en aveugle par un expert. L'exposition à au moins 4 solvants définie de façon globale était associée de façon significative au risque de FCS. Pour l'analyse par sous-groupes de solvants, les OR testant leurs relations avec les FCS étaient tous supérieurs à l'unité, mais seule l'association avec l'exposition au chlorure de méthylène était significative. Dans cette étude, d'autres expositions professionnelles étaient également associées aux FCS : l'exposition aux œstrogènes (OR=5,7 [1,3-26,0]) et le port régulier de charge lourde au travail (OR=4,2 [1,0-18,0]).

La même équipe a réalisé une étude cas-témoins parmi des femmes travaillant dans des laboratoires universitaires, hospitaliers ou industriels [233]. Ils retrouvaient une association entre l'exposition importante aux solvants (*vs* pas d'exposition aux solvants) et les FCS. Des associations significatives étaient retrouvées entre FCS et exposition professionnelle maternelle au toluène, au xylène et au formaldéhyde. Une relation proche de

la significativité était retrouvée pour l'exposition à l'isopropanol. D'autres expositions étaient également associées à une augmentation du risque de FCS. C'était le cas de l'exposition maternelle aux isotopes radioactifs (OR=4,0 [0,8-19,3]) et aux cytostatiques (OR=1,9 [0,9-3,9]). Les auteurs soulignaient l'importance de réaliser des études complémentaires dans les laboratoires d'anatomo-pathologie et d'histologie, principaux utilisateurs de formaldéhyde et de xylène dans cette étude. Pour le risque de malformations congénitales, les auteurs n'avaient pas trouvé d'association avec la survenue de malformations congénitales. La puissance de cette analyse était cependant faible avec uniquement 32 cas de malformations congénitales [233].

Wennborg *et al.* [234] dans une étude de cohorte suédoise ayant inclus des femmes travaillant dans des universités en laboratoire biomédical ou non, ont rapporté une association entre l'exposition professionnelle au chloroforme et les FCS. En revanche, les auteurs ne rapportaient pas d'association entre les FCS, et le travail en laboratoire, l'exposition aux autres solvants et à d'autres expositions professionnelles testées (techniques cellulaires, bactérie, isotope radioactif). Une analyse concernant les malformations congénitales retrouvait une augmentation du risque pour les femmes exposées aux solvants (OR=2,5 [0,5-2,2]). La puissance de cette analyse était cependant faible (9 cas) et aucune précision n'était donnée pour les types de malformations concernées.

La même équipe, dans une autre étude de cohorte a rapporté une augmentation non significative du risque de malformations congénitales chez les femmes travaillant dans des laboratoires universitaires par rapport à des femmes travaillant dans les mêmes universités mais pas en laboratoire [235]. Les auteurs rapportaient en plus une association significative entre l'exposition maternelle aux solvants durant les deux premiers trimestres de grossesse et les malformations congénitales. Il existait une élévation non significative du risque de malformations de la crête neurale en relation avec cette exposition. Une analyse distinguant l'exposition au benzène de l'exposition aux autres solvants montrait des associations significatives pour l'exposition au benzène en rapport avec la survenue de malformations majeures et d'anomalies de la crête neurale. Aucune association n'était en revanche mise en évidence pour l'exposition aux autres solvants. Parmi les autres expositions professionnelles testées dans cette étude (produits classés cancérigènes, bactérie, radioactive isotopes, ADN recombinant, techniques cellulaires), une seule association était significative pour la relation entre malformations de la crête neurale et exposition aux produits classés cancérigènes.

Zhu *et al.* [236] à partir de la cohorte danoise des naissances (1997-2003) n'ont pas trouvé d'association entre le travail en laboratoire de la mère (par rapport au travail d'enseignant) et la survenue de malformations congénitales. En restreignant l'analyse aux

femmes travaillant en laboratoire, et en utilisant une matrice emplois-exposition, une association non significative était observée entre l'exposition aux solvants et la survenue de malformations congénitales. L'exposition au 'radiolabelling' et au 'radioimmunoassay' était associée avec une augmentation du risque de malformations congénitales (HR=1,8 [0,9-3,7] et HR=2,1 [1,0-4,7] respectivement).

Tableau 28 : Etudes de la relation entre le secteur des travailleurs de laboratoires et la survenue de FCS et de malformations congénitales

Auteur (Année) [référence]	Schéma d'études, pays (année d'inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
Strandberg (1978) [228]	Cohorte, Suède (1943-1977)	FCS	32 femmes travaillant dans un laboratoire hospitalier : 24 grossesses avec travail en laboratoire et 47 grossesses hors travail en laboratoire	Travail au moment de la grossesse vs pas travail	FCS : OR=1,87 90%IC [0,98-3,56]
Meirik (1979) [229]	Cohorte, Suède (1972-1977)	Malfo.	245 femmes travaillant dans un laboratoire universitaire	Travail en laboratoire vs pas laboratoire	Malfo. O/E =11/4 (p<0,01)
Heidam (1984) [230]	Cohorte, Danemark (1972-1980)	FCS	444 femmes travaillant dans laboratoire hospitalier 401 femmes travaillant dans laboratoires industriels 1431 femmes comme référence (emplois de bureau, technicien, kinésithérapeute et médecin du travail)	Questionnaire (expert) Travail en laboratoires vs autres secteurs. Exposition à différents produits chimiques solvants	Laboratoire hospitalier de chimie : OR=0,7 [0,4-1,4] Laboratoire d'anatomo-pathologie : OR=0,8 [0,2-2,7] Laboratoire industriel : OR=1,2 [0,6-2,5] Exposition aux solvants OR=0,7 [0,3-1,4]
Axelsson (1984) [231]	Cohorte, Suède (1968-1979)	FCS Malfo.	782 femmes (1160 grossesses) travaillant dans laboratoires universitaires	Questionnaire (expert) Expositions aux solvants de façon globale et par sous-groupe (vs pas d'expo. aux solvants)	FCS expo. solvants 'global' RR=1,31 [0,89-1,91] Ether Pétrolier : O/E =3 (p=0,02) Malfo. : RR=0,86 [0,47-1,60]
Taskinen (1986) [232]	Cas-témoins, Finlande (1973-1981)	FCS	44 cas FCS et 130 témoins travaillant dans laboratoires pharmaceutiques	Questionnaire (Expert) Expo. aux solvants Expo. autres produits Chimiques	Chlorure de Méthylène : OR=2,3 (p=0,06) Expo. au moins à 4 solvants (vs non expo aux solvants) OR=3,5 [1,0-12,4]

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; RR : risque relatif ; [Intervalle de confiance à 95%]; Expo. : Exposition

Tableau 28 (suite) : Etudes de la relation entre le secteur des travailleurs de laboratoires et la survenue de FCS et de malformations congénitales

Auteur (Année) [référence]	Schéma d'études, pays (année d'inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
Taskkinen (1994) [233]	Cas-témoins, Finlande (1973-1986)	FCS Malfo.	Femmes laboratoires universitaires et industriels : 206 cas et 329 témoins (étude FCS). 36 cas et 105 témoins (étude malfo.)	Questionnaire (Expert) Solvants : global et par sous-groupes	FCS : Solvants (expo. imp. vs pas d'expo.): OR=2,3 [1,1-4,3] Toluène : OR=4,7 [1,4-15,9] Xylène : OR=3,1 [1,3-7,5] Formaldéhyde : OR= 3,5 [1,1-11,2] Isopropanol : OR=2,7 [0,9-8,1] Malfo. Solvants (expo. imp. vs pas d'expo.): OR=1,1 [0,3-5,3]
Wennborg (2000) [234]	Cohorte, Suède (1990-1994)	FCS Malfo.	419 femmes travaillant dans laboratoires d'analyse médicale suédoise 278 femmes travaillant dans ces mêmes universités mais pas dans laboratoires	Questionnaire (expert) Travail en laboratoire vs pas de travail en laboratoire Solvants Autres produits	FCS (n=73) : Travail en laboratoire : OR=0,9 [0,5-1,4] Chloroforme : OR=2,6 [0,9-5,9] Phénol : OR=0,8 [0,3-2,5] Autres solvants : OR=0,9 [0,5-1,9] Malfo. (n=9) : Solvants OR=2,5 [0,5-12,2]
Wennborg (2005) [235]	Cohorte, Suède (1973-1998)	Malfo. majeures et spécifiquement malfo. crête neurale, malfo. Cardiaques)	1803 femmes travaillant en laboratoires, 1200 femmes université non laboratoires	Expert (registres employeurs, questionnaires). Exposition aux solvants, benzène, et solvants autres	Femmes travaillant en laboratoire (vs non) : Malfo. OR=1,5 [0,8-2,8] Malfo.CN OR=1,5 [0,6-4,1] Exposition aux solvants : Malfo. OR=2,5 [1,0-6,0] Malfo. CN OR=2,0 [0,4-9,5] Exposition au benzène : Malfo. OR=2,3 [0,9-6,2] Malfo.CN OR=5,3 [1,4-21,1]
Zhu (2006) [236]	Cohorte, Danemark (1997-2003)	Malfo. Majeures	1025 femmes travaillant en laboratoires et 8037 enseignantes	Expert (Questionnaire) et matrice emplois-exposition	Secteur laboratoires : Malfo. : HR=1,1 [0,9-1,5]. Exposition aux solvants : Malfo : HR=2,0 [0,7-6,5]

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; CN : Crête neurale ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%]; Expo. : Exposition ; HR Hazard ratio

1.3.2.1.1.7 Secteurs des activités de soins

Les études concernant la relation entre les expositions professionnelles des femmes travaillant en milieu de soins et la survenue de FCS ou de malformations congénitales sont nombreuses (Tableau 29).

Plusieurs études cas-témoins en population générale, mises en place pour tester l'association entre l'exposition aux solvants et les malformations congénitales se sont intéressées à la relation entre ces issues de grossesses et les métiers des femmes participant aux études dont ceux effectués en milieu de soins [217, 226, 237-242]. Certaines études ne rapportaient pas d'association [217, 226, 237-240] tandis que d'autres en rapportaient [217, 241, 242]. Ces études ont étudié la relation de ce secteur et malformations cardiaques [237], malformations du tube neural [242], fentes orales [240] ou au contraire plusieurs sous-groupes [226, 238, 241]. Certaines fois le poste de travail était testé spécifiquement [240, 241] alors que d'autres fois c'était le secteur [217, 226, 237, 238, 241, 242]. Compte tenu de l'objectif de ces études (étude de la relation entre expositions aux solvants et malformations congénitales), l'effectif des femmes travaillant en milieu de soins était faible (de 2 à 11 cas et de 5 à 64 témoins exposés au travail en milieu de soins selon les analyses) rendant la puissance de ces études limitées.

Plusieurs grandes études cas-témoins réalisées en population générale [202, 217], et testant la relation entre métiers des mères et FCS [202] ou malformations congénitales dans leur ensemble [202] ou par sous-groupe [217, 226, 239] ont rapporté des résultats contradictoires. L'étude de Mc Donald *et al.* rapportait seulement une association entre le métier d'aide-soignante et la survenue de FCS [202]. Dans cette étude aucune analyse par sous-groupe de malformation n'était réalisée.

L'étude cas-témoins italienne [226] réalisée à partir du registre de malformations de Florence a testé l'association entre 10 sous-groupes de malformations congénitales et le travail de la mère dans 4 secteurs d'activité (service de soins, coiffure, teinture textile et travail du cuir). Aucune association significative au seuil de 1 % n'était retrouvée pour les femmes travaillant en secteur de soin. Une augmentation non significative du risque de malformations de l'appareil génital externe était cependant observée (OR=1,8 ; IC 99 % :0,7-4,4) pour les femmes travaillant dans ce secteur.

L'étude de Blatter *et al.* [239] étude cas-témoins réalisée au Pays-Bas ne trouvait pas d'association entre travail de la mère en milieu de soin et *spina bifida*.

L'étude d'Herdt-Lovasio en revanche rapportait une association entre le travail de la mère en milieu de soins et uniquement les malformations du système nerveux central

(OR=1,20 [0,96-1,51]) [217]. Dans cette étude aucune analyse par type de métier travaillant en milieu de soins n'était réalisée.

Une large étude cas-témoins réalisée en population générale aux Etats-Unis [241] et testant spécifiquement le travail en milieu de soins en relation avec les malformations congénitales a rapporté des associations pour les malformations du système nerveux central (OR=2,00 [1,01-4,30]), les coarctations de l'aorte (OR=2,06 [1,10-3,82]), les malformations génitales (OR=1,61 [1,03-2,53]) et les malformations urinaires (OR=3,43 [1,41-8,34]).

Dans une étude cas-témoins française [243] testant le risque de FCS chez des infirmières travaillant en blocs opératoires par rapport à celles travaillant dans d'autres secteurs, une augmentation du risque a été retrouvée. Aucune association n'avait été retrouvée avec les malformations congénitales. Cette même étude rapportait une association significative avec le formaldéhyde pour les FCS.

A partir de la cohorte danoise des naissances, l'étude de Suarez-Varela *et al.* [244] a comparé les issues de grossesses de 5976 femmes travaillant à l'hôpital à 60 890 femmes travaillant à l'extérieur de l'hôpital. Les informations sur l'issue de grossesse étaient recueillies à partir du registre national des hôpitaux et du registre danois des malformations congénitales. L'association entre malformations congénitales et 6 métiers hospitaliers a été testée (infirmière, technicien de laboratoire, aide-soignante, docteur, kinésithérapeute, autres métiers non employés dans les traitements). Cette étude rapporte une association significative pour les femmes travaillant en milieu de soins avec la survenue de malformations congénitales (notamment pour les malformations de la face à l'exclusion des fentes orales et pour les malformations des membres). Il existait un excès significatif de risque de malformations pour les infirmières, les kinésithérapeutes, les médecins mais pas pour les aides-soignantes.

Concernant les femmes travaillant en milieu de soins, plusieurs études se sont intéressées à certaines expositions spécifiques. Des associations ont ainsi été mises en évidence pour le travail de nuit en relation avec les FCS [198, 245]. Plusieurs études avaient rapporté des associations avec l'exposition au travail au bloc opératoire [243] ou aux produits anesthésiques [246] en relation avec des FCS ou des malformations congénitales. Boivin dans une méta-analyse des études publiées sur le risque anesthésique rapportait que seules les publications les plus anciennes rapportaient un excès de risque [246]. Cela pouvait être en rapport avec l'absence d'utilisation de circuit fermé lors de l'utilisation des gaz anesthésiques au bloc opératoire à cette époque. A notre connaissance aucune étude récente n'a été réalisée pour tester cette relation.

D'autres études ont rapporté des associations entre FCS et l'exposition à des médicaments antinéoplasiques [247]. Cependant une importante étude récente ne retrouvait pas cette même association [248]. Les auteurs évoquaient une possible amélioration de la sécurité pour les professionnels lors de l'exposition à ces produits.

Enfin d'autres expositions présentes en milieu de soins ont été associées à des FCS ou à des malformations congénitales. Il s'agit de l'exposition aux agents biologiques (bactérien ou viral), aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux produits de stérilisation dont certains contenaient des solvants (toluène, xylène) [246, 249].

Tableau 29 : étude de la relation entre femmes travaillant en milieu de soins et survenue de malformations congénitales ou FCS

Auteur (Année) [référence]	Schéma pays d'inclusion	d'études, Anomalies (année étudiées)	Population	Mesure exposition	Résultats
Mc Donald (1987) [202]	Cas-témoins Canada (1982-1984)	FCS Malfo.	56067 femmes	Questionnaire IDE et AS vs toutes les autres activités professionnelles.	FCS : IDE (n=315): O/E=1,05 AS (n=79): O/E=1,30 (p<0,01) Malfo. : IDE (n=49) : O/E=0,94 AS (n=8) : O/E=0,71
Tikkanen (1988) [237]	Cas-témoins Finlande (1980-1981)	Malfo. cardiaques	160 cas 160 témoins	Questionnaire IDE vs toutes les autres activités professionnelles.	Inf. (n=4 C, n=11 T) Malfo. génitales OR=0,4 [0,1-1,4]
Cordier (1992) [238]	Cas-témoins, France (1984-1987)	Malfo. majeures	325 cas 325 témoins	Questionnaire Travail à l'hôpital vs autres activités	Malfo.SNC (n=6 C et 10 T) OR=0,9 IC90% [0,3-2,7] Fentes orales (n=2 C et 2 T) OR=0,5 IC90% [0,0-11,7] Malfo. dig. (n=2 C et 1 T) OR=1,5 IC90% [0,1-28,5] Malfo. cardiaques (n=4 C et 3T) OR=1,8 IC90% [0,3-12,3]
Matte (1993) [241]	Cas-témoins, USA	Malfo. Majeures	356 cas 2829 témoins	Questionnaire Travail secteur soins vs tous les autres secteurs	Malfo. majeures: OR=1,42 [1,06-1,88] Malfo. SNC: OR= 2,00 [1,01-4,30] Coarctation aorte: OR=2,06 [1,10-3,82] Malfo.génitales : OR=1,61[1,03-2,53] Malfo. urinaires : OR=3,43 [1,41-8,34].
Saurel-Cubizolles (1994) [243]	Transversale France (1987-1989)	FCS Malfo. Majeures	418 infirmières (776 grossesses)	Questionnaire Travail bloc vs travail autres secteurs Expo.au Formol vs pas expo. au formol	FCS : 12,3% bloc vs 7,7% non bloc (p<0,05) 11,1% Expo. formol vs 6,9% non Expo. (p<0,05) Malfo. 2,2% bloc vs 2,1% non bloc 3,3% formol vs 1,4 % non formol

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; dig. : digestives ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%]; C : cas ; T : témoins ; IDE : infirmières ; As : aides-soignantes

Tableau 29 (suite): étude de la relation entre femmes travaillant en milieu de soins et survenue de malformations congénitales ou FCS

Référence (année)	Schéma d'études, Pays (année inclusion)	Anomalies Etudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
Blatter (1996) [239]	Cas-témoins, Pays-Bas (1980-1992)	<i>Spina Bifida</i>	349 cas 1604 témoins	Questionnaire. IDE, AS et autres secteurs de soins vs tous les autres métiers	IDE. (n=12 C, n=76 T) OR=0,8 [0,4-1,5] AS (n=16 C, n=68T) OR=1,2 [0,7-2,1] Autres soins (n=12 C, n=70 T) OR=0,8 [0,4-1,6]
Bianchi (1997) [226]	Cas-témoins, Florence (1980-1991)	Malfo. Majeures	1351 cas 3223 témoins	Questionnaire Secteurs de soins vs tous les autres secteurs	Soins (n=40 C et 141 T) Malfo. génitales externes OR=1,8 IC99% [0,7-4,4]
Lorente (2000) [240]	Cas-témoins, Europe (1989-1992)	FL/P et FP	64 FL/P 36 FP 751 témoins	Questionnaire AS, IDE, vs toutes les autres activités professionnelles	IDE. (n=4 FL/P, n=1FP, n=64T) FL/P: OR=0,73 [0,25-2,14] FP: OR=0,35 [0,05-2,61] AS (n=3 FL/P, n=2 FP, n=14 T) FL/P: OR=1,68 [0,44-6,36] FP : OR=2,91 [0,58-14,6]
Brender (2002) [242]	Cas-témoins, Texas (1995- 2000)	Malfo. Tube neural	184 cas 225 témoins	Questionnaire. Travail activités de soins vs travail autres	Activités de soins (n=11 C, n=5T) OR=3,0 [1,0-9,0]
Suarez-Varela (2009) [244]	Cohorte, Danemark (1997-2003)	Malfo. Majeures	5976 femmes en milieu de soins vs 60890 femmes à l'extérieur hôpital	Questionnaire Secteurs de soins, IDE, AS kiné et médecins vs tous les autres secteurs	Secteur soins : OR=1,2 [1,0-1,6] IDE : OR=1,2 [1,0-1,4] Kiné : OR=1,8 [1,2-2,8] Médecins : OR=1,5 [1,0-2,3]
Herd-Lovasio (2010) [217]	Cas-témoins, Etats-Unis (1997-2003)	Malfo. Majeures	8977 cas et 3383 témoins	Questionnaire Travail en milieu de soins vs tous les autres secteurs	Travail en milieu de soins (n=1093 C n=441T) Malfo. SNC : OR=1,20 [0,96-1,51] Pas d'autres associations

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; FL/P : fentes labiopalatines ; FP : fentes palatines ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%]; C : cas ; T : témoins ; IDE. : infirmières ; AS : aides-soignantes ; Kiné : kinésithérapeutes

1.3.2.1.1.8 Femmes de ménage

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement au poste de travail de femmes de ménage. Pour les cinq études présentées dans le tableau 30, on retrouvait pour quatre d'entre elles un excès de risque de malformations congénitales. Trois des études ayant testé l'association de ce poste de travail avec la survenue de fentes orales trouvaient une association [217, 238, 240]. Une de ces études [240] rapportait plus spécifiquement une association avec les fentes palatines. Enfin une association avec les malformations du SNC est retrouvée pour quatre études en rapport avec ce poste de travail [217, 238, 239, 242]. L'étude de Cordier *et al.* [238] retrouvait en plus une augmentation du risque de malformations musculo-squelettiques à la limite de la significativité pour cette profession.

Tableau 30 : Résumé des études portant sur la relation entre métiers de femmes de ménage et survenue de malformations congénitales

Référence, Année	Schéma d'études, pays année inclusion	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
McDonald (1987) [202]	Cas-témoins Canada (1982-1984)	FCS Malfo.	56067 femmes	Questionnaire F. de M vs toutes les autres activités professionnelles	FCS (n=95) : O/E=1,11 Malfo (n=18) : O/E=1,07
Cordier (1992) [238]	Cas-témoins, France (1984-1987)	Malfo. Majeures	325 cas 325 témoins	Questionnaire F. de M vs toutes les autres activités professionnelles	Fentes orales (n=4 cas vs 0 T) OR=inf : 1,4-inf Musculo-squelettique (n=6 cas, 1T) OR=5,3 [0,9-67,9]
Blatter (1996) [239]	Cas-témoins, Pays-Bas (1980-1992)	<i>Spina bifida</i>	349 cas 1604 témoins	Questionnaire F. de M vs toutes les autres activités professionnelles	(n=13 cas, n=32 T) OR=1,7 [0,9-3,4]
Lorente (2000) [240]	Cas-témoins, Europe (1989-1992)	FL/P et FP	64 FL/P 36 FP 751 témoins	Questionnaire F. de M vs toutes les autres activités professionnelles	(n=6 FL/P, n=7 FP, n= 52T) FL/P : OR=1,16 [0,45-2,97] FP : OR=2,80 [1,08-7,24]
Brender (2002) [242]	Cas-témoins, Etats-Unis (1995- 2000)	Malfo. Tube neural	184 cas 225 témoins	Questionnaire F. de M vs toutes les autres activités professionnelles	(n=6 C, n=1 T) OR=9,5 [1,1-82,2]
Herdt-Lovasio (2010) [217]	Cas-témoins, Etats-Unis (1997-2003)	Malfo. Majeures	8977 cas 3383 témoins	Questionnaire F. de M vs toutes les autres activités professionnelles	(n=350 C n=104T) SNC: OR=1,49 [1,02-2,19] Fentes orales: OR=1,40 [0,99-1,98]

F de M : Femmes de ménage. FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; FL/P : fentes labiopalatines ; FP : fentes palatines ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%]; C : cas ; T : témoins ; Inf : infini

1.3.2.1.1.9 Coiffeuses ou esthéticiennes

Quatre études se sont intéressées à la relation entre FCS et métiers dont celui de la coiffure (Tableau 31). L'étude de McDonald *et al.* n'observait pas d'association avec les FCS. A l'inverse deux études transversales récentes réalisées en Norvège [250] pour l'une et en Espagne [251] pour l'autre rapportaient des associations entre le métier de coiffeuse et les FCS (OR=1,31 [1,07-1,60] et OR=1,6 [0,9-2,7] respectivement). Enfin l'étude de Kersemaekers *et al.* [252] à partir d'une cohorte historique menée aux Pays-bas et ayant comparé le risque de FCS des coiffeuses par rapport à des vendeuses a montré une augmentation significative du risque pour la période 1986-1988 (OR=1,6 [1,0-2,4]) mais pas pour la période 1991-1993 (OR=0,9 [0,7-1,1]). Les auteurs évoquaient comme explication possible un remplacement des produits sur la période vers des produits moins toxiques.

Plusieurs études cas-témoins ont étudié la relation entre ce métier et les malformations congénitales [217, 226, 239, 240, 253, 254]. Parmi ces études une seule a testé l'association métier de coiffeuse et malformations congénitales dans leur ensemble et ne rapportait pas d'association significative [226]. Blatter *et al.* [239] dans une étude cas-témoins sur le risque de *spina bifida* ne rapportaient pas d'association avec le métier de coiffeuse. Concernant le risque de fentes orales, les études sont plus nombreuses [217, 226, 240, 254]. Parmi ces études, l'étude cas-témoins de Lorente *et al.* [240] retrouvaient une association significative pour les fentes palatines (OR=5,10 [1,01-25,9]) mais pas pour les fentes labio-palatines (OR=1,86 [0,36-9,65]). A l'inverse une étude cas-témoins à partir des données du registre norvégien [254] retrouvait une association à la limite de la significativité pour les fentes labio-palatines (OR=4,80 [0,99-23]) mais pas pour les fentes palatines (OR=2,30 [0,21-25]). Les deux autres études cas-témoins [217, 226] rapportaient une augmentation non significative du risque de fentes orales dans leur ensemble pour les femmes exerçant ce métier (OR=2,2 ; IC 99 % : 0,4-10,7 et OR=1,49 [0,90-2,45] respectivement). Une étude cas-témoins récente comparant des cas d'hypospades à des témoins atteints porteurs d'une autre malformation congénitale retrouvait une association significative entre le métier de coiffeuse de la mère et les hypospades uniquement pour une des deux périodes étudiées (O/E=0,93 [0,74-1,17] pour la période 1980-1989 et O/E=1,50 [1,02-2,09] pour la période 1992-1996). Cette observation n'était pas confirmée par deux autres études cas-témoins [217, 226] qui étudient les malformations génitales [226] et les malformations génito-urinaires dans leur ensemble [217]. Ces études avaient cependant un nombre limité de cas.

Plusieurs études de cohorte comparant des femmes ayant un métier de coiffeuses à des femmes travaillant comme vendeuses [252, 255] ou à des femmes issues de la population générale [256, 257] montraient des résultats divergents avec la survenue de malformations

congénitales. L'étude de Kersemaekers *et al.* rapportait des augmentations de risque non significatives pour les coiffeuses comparées aux vendeuses (OR=1,6 [0,3-8,4] pour la période 1986-1988 et OR=1,9 [0,5-6,9] pour la période 1991-1993). Les études de Rylander *et al.* retrouvaient des résultats divergents avec une augmentation significative pour la première étude et une absence d'association pour la seconde étude. Les périodes d'étude étaient différentes (1970-1995 pour la première étude et 1983-2001 pour la seconde), une hypothèse possible est une utilisation au travail de produits moins toxiques. Les résultats de ces études sont cependant à prendre avec précaution car elles n'ont porté que sur les malformations chez les enfants nés vivants. Une part non négligeable des malformations n'était ainsi pas étudiée. Enfin l'étude réalisée à partir de la cohorte danoise des naissances [255] ne retrouvait aucune association avec les malformations congénitales dans leur ensemble. Compte tenu de la faiblesse des effectifs aucune étude par sous-groupe de malformations n'a pu ici être réalisée.

Tableau 31 : Résumé des études portant sur la relation entre le métier de coiffeuse ou d'esthéticienne et la survenue de FCS ou de malformations congénitales

Référence, Année	Schéma d'études, pays (année d'inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
McDonald (1987) [202]	Cas-témoins Canada (1982-1984)	FCS Malfo.	56067 femmes	Questionnaire Coiffeuses vs toutes les autres activités.	FCS (n=106) : O/E=1,02 Malfo. (n=11) : O/E=0,51
Blatter (1996) [239]	Cas-témoins, Pays-Bas (1980-1992)	<i>Spina bifida</i>	349 cas, 1604 témoins	Questionnaire Coiffeuses vs autres activités	Coiffeuses (n=3 C, n=17 T): OR=0,6 [0,2-2,8]
Kersemaekers (1997) [252]	Cohorte, Pays-Bas (Périodes 1986-1988 et 1991-1993)	FCS Malfo. majeures	1986-1988: 460 coiffeuses-277 vendeuses. 1991-1993: 1394 coiffeuses-1055 vendeuses	Questionnaire	1986-1988: FCS (n=84 coiffeuses vs 34 vendeuses) OR=1,6 [1,0-2,4] Malfo. (n=5 coiffeuses et 2 vendeuses). OR=1,6 [0,3-8,4] 1991-1993: FCS (n=161 coiffeuses vs 137 vendeuses) OR=0,9 [0,7-1,1] Malfo. (n=23 coiffeuses vs 10 vendeuses). OR=1,9 [0,5-6,9]
Bianchi (1997) [226]	Cas- témoins, Italie (1980-1991)	Malfo. majeures	1351 cas 3223 témoins	Questionnaire Coiffeuses vs autres activités	Coiffeuses (n=22 C et 52 T). Malfo. : OR =1,2 IC99% [0,6-2,4] Fentes orales : OR=2,2 IC99% [0,4-10,7] Malfo. génitales : OR=0,4 IC99% [0,0-6,0] SNC : OR=1,2 IC99% [0,2-8,1] Membres : OR=2,2 IC99% [0,8-6,1] Urinaires : OR=-
Lorente (2000) [240]	Cas-témoins, Europe (1989-1992)	FL/P et FP	64 FL/P n= 36 FP 751 témoins	Questionnaire Coiffeuses ou vs esthéticiennes autres activités	Coiffeuses-esthéticiennes (n=2 FL/P, n=2 FP, n= 9T) FL/P:OR=1,86 [0,36-9,65] FP OR=5,10 [1,01-25,9]
Rylander (2002) [256]	Cohorte, Suède, (1973-1994)	Malfo. majeures	3706 coiffeuses, 3462 femmes population générale	Questionnaire Coiffeuses vs autres activités	Malfo. coiffeuses OR=1,3 [1,1-1,6]
Vrijheid (2003) [253]	Cas-témoins, Royaume-Uni (1980-1996)	Hypospades	1980-1989 : 2794 Hypospades vs 26456 malfo.autres 1992-1996 : 677 Hypospades vs 6035 malfo.autres	Questionnaire Coiffeuses vs autres activités	1980-1989 (n=70C, 767T) O/E =0,93 [0,74-1,17] 1992-1996 (n=28C, 156T) O/E =1,50 [1,02-2,09]
Rylander (2005) [257]	Cohorte, Suède (1983-2001)	Malfo. majeures	8384 coiffeuses vs 1280791 femmes population générale	Questionnaire Coiffeuses vs autres activités	Toutes malformations (n=178 coiffeuses vs 18219 autres activités): OR=0,99 [0,88-1,12] <i>Spina bifida</i> : OR=1,2 [0,5-2,9] Fentes Orales: OR=0,8 [0,5-1,4] CV : OR=0,9 [0,8-1,2]; Hypospades OR=1,1[0,7-1,6] Urinaire: OR=0,6 [0,3-1,1]

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; FL/P : fentes labiopalatines ; FP : fentes palatines ; CV : Cardio-vasculaire ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%]; C : cas ; T : témoins

Tableau 31(suite): Résumé des études portant sur la relation entre le métier de coiffeuse ou d'esthéticienne et la survenue de FCS ou de malformations congénitales

Référence, Année	Schéma d'études, pays (année d'inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
Zhu (2006) [255]	Cohorte, Danemark, (1997-2003)	Malfo. majeures	550 coiffeuses et 3216 vendeuses	Questionnaire	Malfo. (n=24 pour coiffeuses et 158 pour vendeuses) HR=0,9 [0,6-1,4]
Nguyen (2007) [254]	Cas-témoins Norvège (1996-2001)	Fentes orales	314 FL/P 118 FP 763 T	Coiffeuses vs autres emplois	Coiffeuses (FLP=4 ; FP=1 ; T=3) FL/P : OR=4,80 [0,99-23] FP : OR=2,30 [0,21-25]
Baste (2008) [250]	Transversale, Norvège (1997-1999)	FCS	16907 femmes	Questionnaire Coiffeuses vs autres emplois	Coiffeuses- FCS OR=1,31 [1,07-1,60]
Ronda (2010) [251]	Transversale, Espagne (2006)	FCS	94 coiffeuses et 138 femmes emplois administratif ou de vente	Coiffeuses vs autres emplois	Coiffeuses-FCS OR=1,6 [0,9-2,7]
Herdt-Lovasio (2010) [217]	Cas-témoins, Etats-Unis (1997-2003)	Malfo. majeures	8977 cas et 3383 témoins	Questionnaire Coiffeuses vs autres emplois	Coiffeuses (n=143C et 45T) SNC (n=8) OR=1,06 [0,54-6,51] Génito-urinaire (n=12) OR=1,33 [0,63-2,84]) CV (n=39) OR=1,12 [0,74-1,72] Fentes orales (n=24) OR=1,49 [0,90-2,45] Gastrochisis (n=10) OR=2,64 [1,24-5,59]

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; FL/P : fentes labiopalatines ; FP : fentes palatines ; CV : Cardio-vasculaire ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%] ; C : cas ; T : témoins

1.3.2.1.2 Etudes réalisées en population générale et étudiant l'exposition professionnelle aux solvants organiques en relation avec les FCS ou les malformations congénitales

La plupart des études réalisées en population générale sont des études cas-témoins (Tableau 32). Certaines de ces études se sont intéressées spécifiquement à certains sous-groupes de malformations : le plus souvent les fentes orales [240, 258-261], les malformations du système nerveux central [239, 242, 262, 263] ou les malformations cardiaques [237], tandis que d'autres études s'intéressaient aux malformations majeures dans leur ensemble ou par sous-groupe [213, 238, 264-266]. Ces études se sont intéressées aux solvants organiques dans leur ensemble et/ou par sous-groupes de solvants avec parfois des différences de classification d'une étude à l'autre. Ceci rend les comparaisons difficiles entre études d'autant qu'elles ont été réalisées sur près de 30 ans dans des pays différents avec des modifications probables de la composition des préparations solvantées utilisées [169, 170]. Les résultats des études existantes divergent.

Plusieurs études retrouvaient une association entre exposition maternelle aux solvants et la survenue des fentes orales [238, 240, 258, 259, 261, 265, 266]. Certaines d'entre elles retrouvaient une association pour les solvants en général [238, 258, 259]. D'autres études rapportaient des associations avec les EG dont celles de l'équipe de Cordier [240, 261, 265, 266]. Certaines de ces études testaient spécifiquement l'exposition aux EG. Dans l'étude de Cordier *et al.* de 1997, les EG impliqués étaient principalement l'EGBE et le DEGBE et dans une moindre mesure EGEE, DEGEE, EGnPE DEGME et PGME. Au contraire des observations faites par cette équipe pour les EG, l'étude américaine de Shaw *et al.* [260] avec un protocole et une période d'étude très proche ne retrouvait pas d'association entre fentes orales et l'exposition maternelle aux EG.

Comme nous l'avons souligné précédemment, les femmes exposées professionnellement aux solvants, le sont le plus souvent à un mélange. Certaines des études citées précédemment retrouvaient ainsi des associations avec d'autres sous-groupes de solvants : l'alcool [261], les solvants chlorés [240, 259, 261] et les solvants pétroliers [261]. Seule l'étude de Lorente *et al.* a essayé d'ajuster les expositions entre elles par une régression avec sélection pas à pas descendante [240]. Les expositions retenues par cette méthode au seuil de 20% en association avec les FL/P étaient les aldéhydes (OR=4,4 [1,3-14,4]) et les EG (OR=1,5 [0,6-3,4]). Pour les FP, il existait uniquement une association avec l'exposition au TCE (OR=7,8 [0,8-71,8]).

Concernant le risque de malformations du SNC, plusieurs études rapportaient une augmentation significative [242, 262, 265], tandis que d'autres études n'en rapportaient pas [239, 263].

Enfin pour les malformations cardiaques, les études finlandaises des années 1980 retrouvaient des associations avec l'exposition de la mère aux solvants [237]. Cette association a été rapportée également par une étude de Cordier *et al.* [265] mais pas une étude de l'équipe de Shaw [260].

A côté de ces études cas-témoins, une équipe canadienne a publié une méta-analyse à la fin des années 90 [267]. Cette étude a sélectionné plusieurs des études rapportées ci-dessus et montre une association significative entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de FCS et de malformations majeures. Cette même équipe a réalisé une étude de cohorte, dont les résultats montraient une association significative entre l'exposition définie en début de grossesse et la survenue de malformations congénitales [268]. Cette étude a été critiquée [269] en raison notamment du caractère très sélectionné de la population d'étude (femmes incluses *via* un programme de suivi des femmes exposées aux risques tératogènes. Exposition intense à des solvants industriels) et de la définition des malformations incluses (plusieurs des malformations décrites sont considérées comme mineures d'après Eurocat).

Tableau 32 : Résumé des principales publications étudiant la relation entre exposition maternelle aux solvants et malformations congénitales ou FCS en population générale

Auteurs (année publication)	Schéma d'étude, pays (année inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
Holmberg (1979) [262]	Cas-témoins, Finlande (1976-1978)	Malfo. SNC	120 cas et 120 témoins	Expert (questionnaire) Solvants	14 malfo. chez les Expo. aux solvants vs 3 chez les non Expo. OR=5,15 [1,3-23,2]
Holmberg (1982) [258]	Cas-témoins, Finlande (1977-1980)	Fentes orales	388 cas FLP/388 témoins	Expert (questionnaire et visite sur les lieux de travail)	Solvants : OR=3,5 [1,15-10,63] FL/P
Kurppa (1983) [270]	Cas-témoins, Finlande (1976-1981)	Malfo SNC Fentes orales Malfo. musculo-squelettiques Malfo cardiaques	297 malfo. SNC 421 FO 200 malfo. musculo-squelettiques 137 malfo. cardiaques 1047 témoins	Expert (questionnaire) Solvants en général vs pas Expo.	Aucune association
McDonald (1987) [264]	Cas-témoins, Canada (1982-1984)	Malfo. Majeures	301 cas et 301 témoins	Expert (questionnaire) Solvants aliphatiques et aromatiques	Solvants aromatiques et malfo. urinaires (n=9 C et 0 T) p<0,05
Tikkanen (1988) [271]	Cas-témoins, Finlande (1980-1981)	Malfo. cardiaques	160 cas et 160 témoins	Expert (questionnaire) Solvants organiques Et sous groupes : hydrocarbures et alcools	Malformations cardiaques : Solvants au premier trimestre important vs pas expo. (21 C et 16 T) OR=1,37 [0,7-2,9] Hydrocarbures au premier trimestre (6 C et 2 T) OR=3,0 [0,7-13,8]
Tikkanen (1988) [237]	Cas-témoins, Finlande (1982-1984)	Malfo. Cardiaques	569 cas et 1052 témoins	Expert (questionnaire) Solvant en général	Solvants : Malfo. cardiaques : OR=1,3 [0,8-2,2] Malfo. septales : OR=1,5 [1,0-3,7]
Lipscomb (1991) [213]	Cas-témoins, Etats-Unis (1980-1985)	Malfo. majeures	28 cas et 1077 témoins	Expert (questionnaire). Solvants	Pas d'association avec malformations congénitales
Cordier (1992) [238]	Cas-témoins, France (1984-1987)	Malfo. Majeures	325 malfos 325 témoins	Expert (questionnaire) Solvants 'purs' et produits contenant solvants	Solvants Fentes orales: OR=7,9 [1,8-44,9] Solvants 'purs' Malfo. dig : OR=11,9 [2,0-148,8] Malfo. multiples : OR=4,5 [1,4-16,9]
Blatter (1996) [239]	Cas-témoins, Pays-Bas (1980-1992)	<i>Spina bifida</i>	349 cas, 1604 témoins	Expert (questionnaire). Solvants (alcools et autres)	Solvants : OR=0,9 [0,5-1,7] Alcool : OR=0,9 [0,5-1,7] Autres solvants : OR=1,5 [0,6-4,0]
Torfs (1996) [272]	Cas-témoins, USA (1989-1990)	Gastroschisis	110 cas et 220 témoins	Expert (questionnaire). solvants organiques	Solvants : OR=3,8 [1,6-9,2]
Laumon (1996) [259]	Cas-témoins, France (1985-1989)	Fentes orales	200 cas et 400 témoins	Expert (questionnaire mère et médecin du travail)	Solvants : OR=1,62 [1,0-2,5] Solvants halogénés OR=4,40 [1,4-16,1]
Cordier (1997) [265]	Cas- témoins, Europe (1989-1992)	Malfo. majeures	984 cas et 1134 témoins	Expert (questionnaire). Expo. EG vs pas expo. EG	Malfo.majeures: OR=1,44 [1,1-1,90]. Fentes orales: OR=1,97 [1,20-3,25] Malfo. SNC: OR=1,91 [1,2-2,96] Malfo. cardiaques: OR=1,45 [0,99-2,13] Malfo. musculo-squelettiques : OR=1,32 [0,85-2,05]

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; FL/P : fentes labiopalatines ; FP : fentes palatines ; CV : Cardio-vasculaire ; ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%] ; C : cas ; T : témoins

Tableau 32 (suite) : Résumé des principales publications étudiant la relation entre exposition maternelle aux solvants et malformations congénitales ou FCS en population générale

Auteurs (année publication)	Schéma d'étude, pays (année inclusion)	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
McMartin (1998) [267]	Méta-analyse	FCS Malfo. majeures	5 études : Axelsson Cordier Tikkanen Holmberg Lemasters	Expo. aux solvants tel que définie par les auteurs des études incluses	Malfo. majeures et expo. solvants OR=1,64 [1,2-2,3]
Shaw (1999) [263]	Cas-témoins, USA (1989-1991)	Malfo. Tube neural	538 cas et 539 témoins	Expert (questionnaire) 74 classes chimiques (dont alcools, aldéhydes, esters, éthers, EG, solvants chlorés et pétroliers)	Solvants : OR=1,0 [0,7-1,5] EG : OR=0,93 [0,7-1,3] EG Alcools : OR=0,87 [0,67-1,1]
Khattak (1999) [268]	Cohorte, Canada (1987-1996)	Malfo. majeures	125 femmes expo. aux solvants et 125 femmes non expo.	Expert (questionnaire) Solvants (hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, phénols, TCE, Xylène, chlorure de vinyl, acétone et autres produits reliés)	Malfo : 13 expo. solvants vs 1 non expo. OR=13,0 [1,8-99,5]
Lorente (2000) [240]	Cas-témoins, Europe (1989-1992)	Fentes orales	100 cas et 751 témoins	Expert (questionnaire).312 expositions dont Solvants	FL/P : Aldéhyde : OR=2,69 [1,01-7,21] EG : OR=2,10 [1,14-3,88] Formaldéhyde : OR=3,06 [1,13-8,24] FP: Alcool : OR=2,51 [1,13-5,59] Toluène : OR=6,73 [1,19-38,0] TCE : OR=6,7 [1,02-40,9]
Cordier (2001) [266]	Cas-témoins, Slovaquie. (1995-1996)	Malfo. majeures	196 cas 196 témoins	Expert (questionnaire) EG	Malfo. Majeures : OR=2,3 [0,7-7] Malfo. Cardiaques : OR=3,2 [0,8-12] Fentes orales : OR=3,9 [0,6-25] Malfo. SNC : OR=2,7 [0,4-16] Malfo. Urinaires : OR=3,0 [0,5-19]
Brender (2002) [242]	Cas-témoins, Texas USA (1995- 2000)	Malfo. Tube neural	184 cas 225 témoins	Expert (questionnaire) Solvants, EG	Solvants (9 C vs 0 T) OR=inf [2,4-inf]. EG (7 C vs 0 T) OR=inf [1,8-inf]
Shaw (2003) [260]	Cas-témoins, Californie USA (1986-1989)	Fentes orales, Malfo. Membres Malfo. Cardiaques	662 fentes orales, 207 malformations cardiaques, 165 malformations des membres et 734 témoins	Expert (questionnaire). 74 classes chimiques (dont alcools, aldéhydes, esters, éthers, EG, solvants chlorés et pétroliers)	EG Malfo. multiples:OR=2,2 [0,8-7,0] Organic dyes Malfo cardiaques: OR=5,0 [1,3-16,7] FL/P: OR=2,7 [0,9-7,7]
Chevrier (2006) [261]	Cas-témoins, France (1998-2001)	Fentes orales	240 cas et 236 témoins	Expert (questionnaire) Solvants : oxygénés (alcools, EG, autres) chlorés et pétroliers.	FL/P : Alcools : OR=1,76 [1,1-2,9] EG : OR=1,88 [1,1-3,5] Solvants chlorés : OR=9,45 [2,5-35,3] Solvants pétroliers : OR=3,64 [1,5-8,8]

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; FL/P : fentes labiopalatines ; FP : fentes palatines ; CV : Cardio-vasculaire ; O : observé E : attendu ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%] ; C : cas ; T : témoins ; EG : éthers de glycol ; TCE : trichloroéthylène.

1.3.2.2 Expositions environnementales ou domestiques aux solvants

1.3.2.2.1 Expositions domestiques aux solvants

Peu d'études à notre connaissance se sont intéressées à la relation entre l'exposition domestique aux solvants et la survenue de FCS ou de malformations congénitales [242, 261, 263, 265, 273, 274]. Les résultats de ces études sont divergents et les tâches domestiques testées différentes d'une étude à l'autre compliquant la comparaison entre études.

Silberg *et al.* [273] rapportaient dans une étude cas-témoins, une association entre l'utilisation domestique de 'spray' et les malformations congénitales. Tikkanen *et al.* [274], ne retrouvaient pas d'association dans une étude cas-témoins (406 cas de malformations cardiaques et 756 témoins recrutés entre 1982 et 1983) entre la survenue de malformations cardiaques et l'exposition domestique de la mère pendant la grossesse aux peintures, colles, vernis ou désinfectants. Cordier *et al.* [265], s'intéressant à la relation entre malformations congénitales et exposition aux EG, ne retrouvaient pas d'association avec l'exposition domestique aux peintures ou vernis. Shaw *et al.* dans une étude cas-témoins précédemment décrite sur le risque de malformations du tube neural ne retrouvaient pas d'association avec l'exposition domestique à des liquides ou des 'sprays' susceptibles de contenir des solvants [263]. A l'inverse une association était retrouvée pour l'étude de Brender *et al* au Texas entre l'exposition domestique aux peintures, aux vernis et aux produits de lavage de voiture et la survenue de malformations du tube neural [242]. Enfin dans l'étude de Chevrier *et al.* [261] il existait une association significative entre l'exposition maternelle domestique aux teintures de cheveux et la survenue de fentes palatines. En revanche cette étude ne rapportait pas d'association entre cette exposition et les fentes labiopalatines et entre exposition domestique aux peintures et aux encres et fentes orales.

1.3.2.2.2 Expositions environnementales à certains solvants organiques

Plusieurs études nord-américaines se sont intéressées aux relations entre les contaminations environnementales de l'eau de boisson par des solvants chlorés et la survenue de FCS ou de malformations congénitales (Tableau 33). Trois revues de la littérature récentes discutent les résultats des cinq études les plus anciennes [176, 177, 275].

Ces études concernaient la contamination par du TCE, du PERC, du trichloroéthane ou encore du dichloroéthylène. Elles avaient des schémas d'étude différents avec des mesures de l'exposition différentes d'une étude à l'autre rendant leurs comparaisons délicates.

Tableau 33 : Résumé des études publiées sur la relation entre exposition environnementale aux solvants chlorés et malformations congénitales ou FCS.

Auteurs (année pub)	Schéma d'étude Région, Année exposition	Anomalies étudiées	Population	Mesure exposition	Résultats
Lagakos (1986) [276]	Descriptive Woburn, Massachusetts (1970-1982)	Malfo. majeures	2211 naissances avec 19 morts foetales	Expo. modélisée à partir de l'adresse à l'accouchement (niveau jusqu'à 267 ppb pour le TCE et 21 ppb pour le PERC)	Taux prévalence Malfo. cardiaques niveau 0=1,2% niveau 0,01-0,2 =2,1% niveau 0,21-0,5=10% (p=0,9). Association avec Malfo. SNC et fentes orales (p=0,01)
Deane (1989) [277]	Cohorte, Santa-Clara, Californie (1980-1981)	FCS Malfo. Majeures	191 femmes expo. vs 210 femmes non expo.	Eau du robinet contaminée par Trichloroethane jusqu'à 8800 ppb	FCS : OR=2,3 [1,3-4,2]. Malfo. : RR=3,1 [1,1-10,4]
Goldberg (1990) [278]	Etude écologique, Tucson Valley, Arizona (1969-1987)	Malfo. Cardiaques	707 parents de malfo. cardiaques	Résidence ou travail au moins 1 mois au premier trimestre dans la zone contaminée (6-239 ppb TCE)	Taux prévalence Malfo. cardiaques zone contaminée (6,8/1000) vs zone non contaminée (2,6/1000) p<0,001
Bove (1995) [279]	Transversale, Northern, New Jersey (1985-1988)	Malfo. majeures et morts foetales	80938 naissances vivantes et 594 morts foetales	Estimation Expo. mensuelle aux solvants à partir de prélèvement d'eau et de l'adresse au moment de l'accouchement 55 ppb TCE	TCE. Malfo. tube neural:OR=2,5 [0,9-6,4] Fentes orales:OR=2,2[1,2-4,2] Malfo. cardiaques: OR=1,2[0,8-1,84] DCE : Malfo. tube neural:OR=2,6 [0,9-6,5] Fentes orales: OR=1,7 [0,6-4,2] Malfo. cardiaques: OR=2,8 [1,3-5,9]
Yauck (2004) [280]	Cas-témoins Milwaukee (1997-1999)	Malfo. cardiaques	245 cas malfo. Cardiaques. 3780 témoins	Résidence à proximité zone polluée TCE	Femmes expo. TCE (>=38 ans) vs femmes (>=38 ans) non expo. OR=6,2 [2,6-14,5]
Aschengrau (2009) [281]	Cohorte, Massachusetts. (1963-1983)	Malfo. Majeures	1658 femmes exposées et 2999 femmes non exposées	Questionnaire et modélisation contamination réseau d'eau en PERC	Malfo. majeures : OR=1,5 [0,9-2,5] quartile le plus imp vs le plus bas. Malfo. tube neural : OR=3,5 [0,8-14,0] Fentes orales : OR=3,2 [0,7-15,0]

FCS : Fausses couches spontanées ; Malfo. = malformations ; SNC : système nerveux central ; OR=Odds ratio ; [Intervalle de confiance à 95%] ; C : cas ; T : témoins ; DCE : dichloroéthylène ; PERC : Perchloroéthylène ; TCE : trichloroéthylène.

1.3.2.3 Résumé

De nombreuses études ont porté sur la relation entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants durant la grossesse, et la survenue de FCS ou de malformations congénitales. Les résultats de ces études ne sont pas concluants. Ces études ont utilisé différentes mesures de l'exposition (poste de travail, questionnaires, matrice emplois-expositions, ou expertise par des hygiénistes industriels, des chimistes ou des épidémiologistes en santé au travail). Certaines de ces études ont testé l'association avec l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformations dans leur ensemble ou de certains sous-groupes de malformations en particulier (fentes orales, malformations cardiaques et malformations du système nerveux central surtout). Outre les fréquentes co-expositions rarement prises en compte, les critiques majeures faites à l'ensemble des études existantes sont le caractère le plus souvent rétrospectif des données analysées, et pour les études réalisées en population générale, l'absence de données objectives de l'exposition notamment biologiques.

La définition de l'exposition en épidémiologie, en particulier l'exposition professionnelle, est une étape fondamentale. La qualité de cette définition conditionne la puissance d'une étude, sa validité et l'interprétation des résultats. Différentes méthodes de définition de l'exposition professionnelle aux solvants existent avec des avantages et des limites.

1.3.3 Méthodes utilisées pour définir l'exposition professionnelle aux solvants en épidémiologie

On décrit des méthodes de mesure de l'exposition directes (mesure directe de l'exposition dans l'atmosphère ou dans l'organisme) et indirectes.

1.3.3.1 Méthodes directes

1.3.3.1.1 Mesure externe

Les mesures externes de solvants peuvent être utilisées pour définir l'exposition. Il s'agit le plus souvent de mesure réalisée dans l'air de l'environnement du travail ou de mesure à partir du port de badge [282]. Des méthodes de mesures validées dans l'air existent pour de nombreux solvants [101-152].

Les principaux avantages des mesures externes sont la simplicité et la rapidité de réalisation et le caractère non invasif de la mesure [155, 172]. Leurs inconvénients sont le coût et la logistique parfois lourde pour effectuer ces mesures et l'absence de données individuelles si les mesures sont faites par postes de travail et non par individu. Une autre limite de ces mesures est, si elles sont ponctuelles, de ne pas rendre compte d'exposition intermittente mais réelle. La stratégie de choix de(s) la période(s) de mesure est alors indispensable [283].

1.3.3.1.2 Le biomonitoring

Un biomarqueur est défini [284] comme 'toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain ou les matrices biologiques'.

On distingue classiquement [284, 285] :

- les biomarqueurs d'exposition : qui sont des 'substances exogènes, des métabolites primaires ou la réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule-cible mesurée dans un compartiment de l'organisme'[284].

- les biomarqueurs d'effet : qui sont des 'altérations biochimiques, physiologiques, comportementales ou autres, mesurables dans un organisme, qui selon leur ampleur, peuvent être reconnues comme étant associées à une atteinte, confirmée ou possible, de l'état de santé, ou à une maladie'[284]. Ces marqueurs d'effet peuvent être biochimiques ou biologiques (paramètres cytogénétiques ou immunologiques) [286].

- les biomarqueurs de sensibilité : qui sont des 'indicateurs de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique'[284]. L'étude de certains polymorphismes génétiques de tel ou tel système enzymatique est parfois réalisée pour étudier l'influence de ces derniers sur un ou des xénobiotiques.

Pour la suite de l'exposé, nous traiterons uniquement des biomarqueurs d'exposition. Ces derniers ont commencé à être utilisés dans les années 1930 avec la détermination dans le sang du plomb et du benzène [286] mais c'est avec l'amélioration des techniques analytiques que la mesure de substances chimiques en petites quantités a été possible. Ces études de biomonitoring ont été utilisées tant en milieu professionnel pour la surveillance médicale, qu'en population générale. Différents pays ont utilisé le dosage de biomarqueurs d'exposition pour décrire l'exposition en population à différentes substances chimiques : c'est le cas notamment depuis 1976 aux Etats-Unis avec les études NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys), en Allemagne depuis les années 1985 avec les études GerES et également en Belgique pour la région Flamande [284].

1.3.3.1.2.1 Avantages – inconvénients des biomarqueurs d'exposition par rapport à des mesures externes

Les avantages du dosage de biomarqueurs d'exposition par rapport à la mesure dans l'environnement de travail sont qu'ils peuvent prendre en compte [287]:

- L'ensemble des voies d'expositions (respiratoire, cutanée et éventuellement ingestion)
- L'effet des moyens de protection des travailleurs. Goen *et al.* ont par exemple montré des niveaux plus bas de BEAA (métabolite du DEGBEE) chez les travailleurs exposés au DEGBEE lors d'activités de nettoyage et portant des gants par rapport aux travailleurs exposés de la même façon mais n'en portant pas [288]. Les prélèvements externes ne reflètent pas ces particularités
- La ventilation pulmonaire qui modifie la dose réellement reçue lors d'exposition aérienne.
- Les caractéristiques métaboliques individuelles (polymorphisme génétique, co-expositions...)
- La demi-vie des substances d'intérêt. Lorsqu'il s'agit de substances avec une demi-vie suffisamment longue une seule mesure biologique d'exposition pourra mieux prendre en compte le niveau d'exposition qu'une estimation ponctuelle de l'air sur un poste de travail.

L'inconvénient principal des biomarqueurs d'exposition par rapport aux mesures externes peut être pour certains d'entre eux une importante variabilité intra-individuelle. Dans ce cas, l'utilisation d'un seul dosage pour définir l'exposition peut être à l'origine d'importantes erreurs de classement [289-291].

1.3.3.1.2.2 Facteurs à prendre en compte pour la réalisation d'un biomonitoring

1.3.3.1.2.2.1 Toxicocinétique

Une bonne connaissance de la toxicocinétique des molécules d'intérêt est primordiale. Il convient de connaître leurs modalités d'absorption, de distribution, de métabolisation (et les facteurs l'influençant) et d'élimination [286, 287, 290-293]. A chacune de ces étapes on peut effectuer des dosages pour estimer l'exposition interne de la substance étudiée.

Le choix de doser la substance mère ou son (ses) métabolite(s) sera fait en partie en fonction du devenir de cette substance une fois absorbée dans l'organisme. Pour les EG se métabolisant en acides alkoxy-carboxyliques, pour réaliser un biomonitoring d'exposition, il sera plus opportun de doser les métabolites acides (demi-vie de 5 à 80 heures) plutôt que les substances mères (demi-vie plasmatique de 20 à 30 minutes) au risque de sous-estimer de façon majeure la proportion de personnes exposées. Si l'on choisit d'effectuer un biomonitoring en dosant les métabolites d'une substance, il conviendra par ailleurs de discuter de leurs spécificités.

La demi-vie du biomarqueur dosé est également à prendre en compte au moment de l'interprétation des résultats du biomonitoring. En effet, un biomarqueur ayant par exemple une demi-vie de 5 heures est plutôt un marqueur d'exposition ponctuelle au contraire d'un marqueur ayant une demi-vie plus longue (par exemple 50 heures) qui peut être à la fois témoin d'exposition ponctuelle ou chronique. Les horaires de prélèvements (fin de poste ou au contraire en début de matinée) seront à discuter en fonction de la demi-vie du biomarqueur dosé et des modalités possibles de l'étude. En milieu professionnel si la demi-vie des biomarqueurs est courte il faudra mieux faire les prélèvements au plus près de la fin de l'exposition, classiquement en fin de poste.

En fonction des substances à étudier, différents facteurs peuvent influencer le métabolisme de la molécule d'intérêt :

- l'âge
- le sexe
- l'interaction synergique ou antagoniste avec d'autres substances :
 - alcool, tabac
 - facteurs nutritionnels
 - autres substances chimiques
- le polymorphisme génétique des systèmes enzymatiques participant au métabolisme.

Si on choisit de doser les métabolites plutôt que la substance mère, il est donc parfois primordial lorsqu'il y a des différences de voies métaboliques (en fonction de l'âge, du sexe ou de co-expositions par exemple) de doser l'ensemble des métabolites [290].

1.3.3.1.2.2.2 Choix de la matrice à prélever

Idéalement pour relier un niveau d'exposition à un effet sanitaire, il conviendrait de doser la substance d'intérêt ou son (ses) métabolite(s) au niveau de l'organe 'cible' où un effet toxique est suspecté [294]. La plupart du temps l'organe cible n'est pas accessible en routine au biomonitoring, d'autres échantillons biologiques, les matrices, sont alors prélevés pour estimer les niveaux d'exposition interne.

Ces matrices peuvent être entre autres : le sang, les urines, l'air expiré, les cheveux, les ongles, la graisse, le lait maternel, le méconium, le liquide amniotique ou plus rarement le liquide séminal, les dents ou encore les fèces.

La bonne connaissance de la toxicocinétique guidera le choix de la matrice à prélever, mais ce n'est pas le seul élément.

La matrice doit être prélevée si possible facilement (au mieux par le sujet inclus dans l'étude), rapidement et de façon non invasive pour être acceptée très largement (ex : un prélèvement urinaire est généralement plus accepté qu'un prélèvement sanguin).

La stabilité du biomarqueur dans la matrice prélevée est également primordiale. La matrice ne doit pas par exemple contenir d'enzymes pouvant transformer la ou les substances à doser. Un exemple classique est celui des phtalates où dans différentes matrices comme le lait maternel, le liquide amniotique et le méconium, des estérases sont présentes et favorisent leur biotransformation. Ceci limite donc l'intérêt de ces matrices et explique l'utilisation fréquente de l'urine (où il n'y a pas d'estérase) comme matrice pour le biomonitoring des phtalates [289, 290].

Enfin certaines spécificités propres à chaque matrice doivent être prises en compte. Ainsi quand on s'intéresse à la matrice urinaire, la dilution des urines est un élément primordial. L'idéal serait d'avoir un prélèvement des 24 heures. Ceci est rarement possible pour des raisons de simplicité du recueil et de stockage des prélèvements. Le plus souvent on prélève uniquement un échantillon d'urine. Il convient alors de réaliser le prélèvement chez l'ensemble des participants à l'étude à un moment identique afin de limiter la variabilité d'excrétion liée au nyctémère. Le prélèvement en fin de poste de travail ou sur la première miction du matin est souvent choisi afin de prendre en compte la dilution des urines ; il est classique d'ajuster les résultats sur la créatinine [293, 295, 296].

1.3.3.1.2.2.3 Méthodes d'échantillonnage, de transport et de stockage

La qualité des modalités de prélèvements, de leur transport et de leur stockage jusqu'à l'analyse peut influencer la stabilité des biomarqueurs et donc les résultats des analyses [287, 290, 291]. Lors de l'écriture du protocole de prélèvement, un recueil précis des dates et des heures, et des modalités de réalisation, de transport, de conservation et d'analyse doit être prévu. Le recueil de données de chacune de ces phases permettra d'estimer l'influence de ces paramètres sur les résultats et éventuellement leur prise en compte au moment des analyses.

1.3.3.1.2.2.4 Méthodes analytiques

La nécessité d'avoir une méthode de dosage fiable (reproductible) et valide (sensible et spécifique) est impérative [287, 290, 291, 297].

Les suivis d'assurances et de contrôles qualité sont bien entendu primordiaux tout au long des analyses [293, 298]. Les dosages seront réalisés idéalement sur une même machine avec des techniciens aguerris. Pour les études étiologiques, afin de s'assurer de l'absence d'erreur différentielle, l'analyse sera réalisée aléatoirement et en aveugle du statut cas ou témoins (ou exposé / non exposé).

1.3.3.1.2.3 Conclusion

Même si les méthodes analytiques de dosage des biomarqueurs d'exposition sont un élément important pour réaliser un biomonitoring performant ce ne peut être le seul. Les bonnes connaissances des toxicocinétiques des molécules étudiées, des matrices accessibles et des bonnes pratiques de prélèvements, de transports et de stockages sont importantes. Ceci suggère bien évidemment une bonne communication entre toxicologues, chimistes, épidémiologistes et cliniciens.

1.3.3.2 Méthodes indirectes

1.3.3.2.1 Emplois

Le fait de classer les personnes par poste de travail et éventuellement par type d'activité de l'entreprise qui les emploie, est une méthode très largement utilisée en épidémiologie pour une première approximation de l'exposition professionnelle [299, 300].

Les intérêts principaux de cette méthode sont d'être simple, rapide, peu coûteuse et fiable [299, 300]. Cette méthode est très utile en première intention pour identifier des substances dangereuses. L'exposition à des mélanges de différentes substances étant la règle en milieu professionnel, cette méthode permet de plus de prendre en compte la complexité de l'exposition et non seulement l'exposition à un agent particulier. En observant une association entre un poste de travail et un effet sanitaire, on met en évidence une association entre

l'ensemble des expositions professionnelles (ou autres) de la catégorie par rapport aux autres catégories.

Ses inconvénients sont bien sûr de ne présenter que l'exposition à un mélange (et non seulement à un produit) et de ne pas permettre de mettre en évidence une différence si, pour un même poste occupé, l'exposition est inhomogène (en terme de fréquence, d'intensité et ou de probabilité d'exposition). L'association entre un poste occupé comme approximation de la définition de l'exposition et une maladie pourra alors être masquée.

1.3.3.2.2 Déclarations des expositions

Recueillir les expositions professionnelles auprès des participants d'une étude est également une méthode largement utilisée. Elle peut se faire soit par interview soit par auto-questionnaire.

Les avantages de cette méthode sont la simplicité et le faible coût d'utilisation (en particulier pour les auto-questionnaires). Elle permet par ailleurs d'avoir une estimation individuelle de l'exposition contrairement aux matrices emplois-expositions (cf. 1.3.3.2.3) qui attribuent une valeur moyenne pour chaque combinaison.

L'inconvénient principal de cette méthode est le caractère subjectif de la déclaration des expositions professionnelles. Ceci peut être à l'origine d'erreurs de classement qui peuvent être différentielles dans le cas d'étude rétrospective.

Certaines caractéristiques ont été associées à une meilleure déclaration des expositions [299] :

- Exposition d'intérêt facilement identifiable (odeur, aspect visuel, bruit ou vibration particuliers)
- Personnes répondant ayant participé au choix des produits chimiques qu'ils utilisent (ex : contremaître connaissant les solvants qu'ils achètent vs manœuvre ne participant pas à leur achat)
- Liste de questions fermées plutôt que questions ouvertes.
- Terminologie appropriée
- Personnes interrogées pouvant comparer leur exposition à d'autres travailleurs (benchmarking) vs personnes interrogées n'ayant pas de comparaison possible.

1.3.3.2.3 Matrices emplois-expositions

Une matrice emplois-exposition est 'un tableau de correspondance entre des emplois et des expositions potentielles. Elle permet d'attribuer de façon automatique une exposition à un sujet à partir de la seule connaissance de son histoire professionnelle : emplois occupés et branches d'activité' [301]. L'emploi est défini sous forme d'une combinaison poste occupé-

activité de l'entreprise (plus rarement un seul élément de cette combinaison). Il existe plusieurs classifications nationales et internationales pour coder chacun des éléments de cette combinaison. La nomenclature de choix sera internationale pour faciliter les utilisations de la matrice dans des pays autres que celui de création. Au moment de l'utilisation de la matrice, la qualité du codage des emplois est primordiale [302]. Kennedy *et al.* ont rapporté une augmentation de la spécificité des matrices en augmentant la qualité des codages et en corrigeant les erreurs éventuelles [303].

L'exposition correspondante à chaque combinaison peut être définie en différentes dimensions : intensité (ex : faible, moyenne, forte), fréquence (ex: jamais, à l'occasion, rarement), probabilité (pourcentage estimé de personnes exposées pour chaque combinaison). Parfois il y a en plus une définition de l'exposition en fonction des périodes d'exposition.

Les matrices emplois-expositions peuvent être spécifiques à un type d'activité ou au contraire être génériques. La construction des matrices peut s'appuyer sur plusieurs méthodes :

- à partir des résultats d'études descriptives concernant les expositions professionnelles (première matrice réalisée à partir d'une enquête du NIOSH, idem en France à partir des données de SUMER)
- à partir des résultats d'enquêtes spécifiques : données d'une expertise de l'exposition dans une enquête cas-témoins, données de biomonitoring en population générale.
- à partir de consensus d'experts (hygiénistes industriels, médecins du travail, épidémiologistes ...)

A partir des années 1980, plusieurs matrices génériques ont été créées afin d'être utilisées pour des études cas-témoins en population générale. La plupart d'entre elles ont été faites à partir de jugement d'expert [301].

Les avantages de cette méthode sont sa simplicité, sa rapidité d'utilisation, son faible coût et sa reproductibilité (un seul résultat d'exposition pour chaque combinaison). Les inconvénients sont qu'elle ne prend pas en compte (si absence de données sur la probabilité d'exposition pour chaque combinaison) les variabilités de l'exposition pour une même combinaison. L'idéal serait en effet un résultat d'exposition pour chaque tâche effectuée au travail. Or une matrice définit simplement une exposition 'moyenne' en fonction de combinaison poste-activité de l'entreprise. Les autres écueils possibles sont l'utilisation pour définir l'exposition de classifications nationales plutôt qu'internationale et des difficultés à attribuer une exposition à toutes les combinaisons. Des regroupements de différentes combinaisons sont parfois nécessaires. Les risques sont alors une perte de sensibilité.

Différentes études ont été publiées pour tester la qualité d'une matrice par rapport à d'autres méthodes de mesure de l'exposition. Deux études [304, 305] ont montré une faible sensibilité et spécificité d'une matrice en prenant comme méthode de référence l'utilisation de biomarqueurs [304] ou le jugement d'expert [305].

1.3.3.2.4 Evaluation à dire d'expert

Il s'agit d'une méthode très utilisée et souvent considérée comme méthode de référence pour la définition indirecte de l'exposition. Ces experts peuvent être des hygiénistes industriels, des chimistes, des ingénieurs, ou des médecins du travail.

Les experts sont souvent considérés comme ayant les meilleures connaissances sur les expositions (voies d'exposition, caractéristiques chimiques des produits....) et des moyens de protections utilisés. Ils ont par ailleurs une vision transversale des différents postes et donc des différences des niveaux d'exposition.

Les inconvénients de cette méthode sont son caractère long et coûteux, la nécessité d'avoir des experts de qualité et l'impossibilité de connaître de façon précise toutes les expositions notamment pour les larges études en population générale (difficulté d'être spécialiste de toutes les activités) ou pour les cohortes historiques (difficultés pour reconstituer toutes les activités passées).

Le jugement d'expert est une méthode considérée comme unique même si elle repose sur différents éléments : postes occupés, activité de l'entreprise, éléments concernant les tâches et les produits utilisés dans l'entreprise et déclarations des participants. La qualité du jugement d'expert peut ainsi varier en fonction de la qualité et de la quantité d'information disponible [299].

Certaines études ont montré que la définition des expositions professionnelles à partir des experts est la méthode de référence surtout dans le cadre d'étude rétrospective [300]. Il semble cependant qu'il existe une variabilité de la qualité de cette méthode en fonction de l'exposition étudiée et des études [299].

1.3.3.2.5 Remarques.

Bien que les méthodes ci-dessus soient exposées de façon distincte, elles sont le plus souvent très liées entre elles. Les matrices emplois-expositions sont souvent créées à dire d'expert et utilisent la description de l'emploi pour définir l'exposition. Les questionnaires de déclaration de l'exposition sont souvent réalisés par des experts.

Il est important de noter que pour juger de la qualité d'une méthode, on choisit une méthode de référence (ex dosage de biomarqueurs, définition par des experts) alors que toutes les méthodes ont des limites. Ces méthodes de mesures de l'exposition sont complémentaires et il convient chaque fois que possible de les utiliser comme telles.

2 Objectifs de la thèse

L'objectif principal de la thèse est d'évaluer la relation entre l'exposition professionnelle de la mère aux solvants en début de grossesse et la survenue de malformation congénitale. Les objectifs secondaires sont d'étudier la validité des différentes mesures de l'exposition professionnelle aux solvants et notamment d'étudier les déterminants des biomarqueurs d'exposition aux EG et aux solvants chlorés. Pour cela, on s'appuiera sur le recueil effectué dans le cadre de la cohorte PELAGIE en utilisant des données recueillies en début de grossesse (questionnaire et prélèvement d'urine).

La première partie des résultats concernera la relation entre malformations congénitales et exposition professionnelle aux solvants en utilisant des méthodes indirectes de mesure de l'exposition (expositions déclarées en début de grossesse et matrices emplois-expositions).

La deuxième partie des résultats concernera la description des niveaux de métabolites d'EG et de solvants chlorés dosés à partir des échantillons d'urine collectés en début de grossesses pour un sous-groupe de femmes incluses dans PELAGIE. Il s'agira également d'étudier les déterminants professionnels et domestiques de ces niveaux de métabolites en fonction des expositions déclarées et des résultats des mesures indirectes de l'exposition aux solvants.

Enfin dans une troisième partie, dans le cadre d'une étude cas-témoins dans la cohorte, nous étudierons la relation entre les malformations congénitales et les niveaux de métabolites d'EG et de solvants chlorés dosés à partir des urines collectées en début de grossesse.

3 Présentation de la cohorte PELAGIE

3.1 Type d'étude

Notre étude s'est appuyée sur le recueil effectué pour la cohorte PELAGIE. Il s'agit d'une cohorte mère-enfant en population générale, coordonnée à Rennes par l'unité Inserm U625.

3.2 Population d'étude

L'inclusion a été faite en début de grossesse par des gynécologues et des échographistes hospitaliers et libéraux.

Les critères d'inclusion étaient de résider dans un des trois départements bretons suivants : Ille-et-Vilaine, Finistère et Côtes d'Armor ; et d'être enceinte de moins de 19 SA au moment de l'inclusion.

Le suivi des femmes incluses a débuté à 19 SA jusqu'à la naissance ou l'interruption de grossesse.

L'inclusion a débuté en avril 2002 et s'est poursuivie jusqu'en février 2006 avec un taux de participation estimé de 80 %. Au total 3421 femmes ont été incluses dans l'étude (Tableau 34).

Tableau 34 : Résumé des inclusions et des exclusions pour l'ensemble de la cohorte PELAGIE

	n	%
Questionnaires d'inclusions reçus	3592	
Exclusions	171	4,8%
Interruptions de grossesse avant 19 SA	53	
Inclusions après 19 SA ou double inclusion	118	
Nombre total de femmes incluses	3421	95,2%
Perdus de vue	22	
Inclusions dont l'issue de grossesse est connue	3399	
Age gestationnel à l'inclusion		
< 10 SA	802	
10-13 SA	1671	
>13 SA	965	

3.3 Données recueillies

Au moment de l'inclusion, les femmes répondaient à un auto-questionnaire, comprenant des informations sur les grossesses antérieures, le niveau d'éducation, la profession et les produits utilisés au travail, l'alimentation et les habitudes de vie (consommation d'alcool et de tabac), le statut marital et l'origine géographique. Elles renvoyaient ce questionnaire accompagné d'un prélèvement des premières urines du matin, contenues dans 2 tubes à essai de 10mL (95x16-mm en polypropylène, bouchon à ailette) à l'unité Inserm U625.

Les issues de grossesses étaient renseignées à partir des éléments des dossiers médicaux (antécédents médicaux de la mère, pathologies de la grossesse, issue de grossesse, incidents de la période néonatale et examen clinique du nouveau-né). Ces éléments étaient renseignés par la sage-femme ou l'obstétricien pour la partie maternité et par un pédiatre pour la partie pédiatrique. Pour tous les garçons chez qui une anomalie de l'appareil génital avait été notée, une consultation des archives des services de chirurgies pédiatriques de la région avec un recul de deux ans après la naissance a été effectuée. Chaque fois que possible le compte-rendu opératoire ou le compte-rendu de consultation était transmis. Pour tous les enfants chez qui un souffle cardiaque a été rapporté à la naissance sans exploration para-clinique, les cardiologues pédiatriques de la région ont été interrogés. En cas d'interruption de grossesse, les résultats du caryotype et de l'examen anatomo-pathologique ont été renseignés chaque fois que possible.

Au moment de l'accouchement, des prélèvements de cheveux de la mère, du placenta et de sang de cordon étaient réalisés.

Lorsque les fiches de maternité n'avaient pas été remplies, les médecins ayant inclus la patiente ont été contactés pour connaître le lieu, la date de l'accouchement et des renseignements de base (état du nouveau-né, poids, sexe, terme, score APGAR). Les systèmes informatiques de gestion des archives ou du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) des maternités (des départements correspondants) étaient également interrogés afin de rechercher les accouchements ou les interruptions de grossesse pour les femmes de la cohorte PELAGIE.

Sur les 3421 femmes incluses en début de grossesse, seulement 22 femmes n'ont pas eu leurs issues de grossesse renseignées (soit 99,4 % d'issues de grossesse renseignées) (Tableau 34).

3.4 Définitions de l'exposition maternelle professionnelle aux solvants

3.4.1 Exposition aux solvants 'en général'

Dans notre étude, l'exposition professionnelle aux solvants 'en général' a été définie par deux approches ; les expositions déclarées dans l'auto-questionnaire d'une part et l'utilisation d'une matrice emplois-exposition d'autre part.

A partir de l'auto-questionnaire, les femmes indiquaient manipuler ou être exposées à différents produits, parmi lesquels nous avons considéré certains comme étant susceptibles de contenir des solvants (peintures, laques ; décapants ; encres, teintures; colles, mastics, résines, adhésifs; vernis à bois; produits de traitement du bois; produits d'entretien, détergents ; diluants, dégraissants ; produits de traitement pour textiles, laines, peaux ; essences, carburants ; produits cosmétiques : teintures de cheveu, laques). Etaient considérées comme non exposées les femmes ayant répondu n'être jamais exposées à aucun de ces produits. Etaient considérées comme exposées à l'occasion les femmes ayant répondu être exposées à l'occasion à au moins un de ces produits. Etaient considérées comme exposées régulièrement les femmes déclarant être exposées de façon régulière à au moins un de ces produits.

Nous avons par ailleurs utilisé une matrice emplois-exposition afin de définir l'exposition professionnelle aux solvants. Cette matrice dite de Ferrario a été utilisée la première fois dans une étude sur le cancer du larynx en Europe du sud [306]. Elle a par ailleurs été utilisée dans des études plus récentes [307, 308]. Elle combine deux codes pour définir l'exposition : d'une part un code de la classification internationale des occupations (ILO 1968) et d'autre part un code de la classification internationale des activités industrielles (ISIC 1971). Les catégories d'expositions étaient définies comme suit :

- niveau 10 : le travail n'entraîne pas d'exposition plus élevée que pour la population générale
- niveau 20 : le travail peut provoquer une exposition cumulée pouvant être plus importante que pour la population générale
- niveau 30 : le travail entraîne une exposition plus importante que pour la population générale, mais la description imprécise du travail ne permet pas de distinguer les femmes exposées des non exposées. Cette catégorie était ensuite divisée *a priori* en trois niveaux en fonction de la probabilité d'être exposée :
 - o niveau 31 : probabilité moins importante que le tiers
 - o niveau 32 : probabilité comprise entre un tiers et deux tiers
 - o niveau 33 : probabilité supérieure aux deux tiers

- niveau 40 : le travail entraîne une exposition clairement supérieure à celle de la population générale
- niveau 50 : le travail entraîne une exposition connue comme étant particulièrement importante

Ainsi en passant à un niveau supérieur, le risque d'erreur de classement diminue, et l'intensité de l'exposition augmente. Chacun de ces changements de niveau doit augmenter le risque si un lien causal existe entre l'exposition et la survenue de malformation. Pour obtenir un nombre suffisant de femmes dans chaque classe et compte tenu de la distribution bimodale, nous avons regroupé les classes en 3 catégories : pas d'exposition aux solvants organiques (niveau 10 (n=2234)), exposition moyenne aux solvants organiques (niveaux 20 (n=91) et 31 (n=423)), et exposition élevée aux solvants organiques (niveaux 32 (n=49), 33 (n=22), 40 (n=10) et 50 (n=9)). Pour l'étude des relations avec de faibles effectifs (ex : certaines malformations peu fréquentes), nous avons retenu uniquement 2 classes : Pas d'exposition (niveau 10) et exposition (niveaux 20, 31, 32, 33, 40 et 50).

3.4.2 Exposition aux solvants spécifiques

Les échantillons d'urine collectés en début de grossesse étaient congelés à -20°C jusqu'à l'analyse. Des dosages de métabolites urinaires de certains solvants (EG et solvants chlorés) ont été réalisés au laboratoire de toxicologie et de génopathie du CHRU de Lille. Nous avons également utilisé deux matrices emplois-expositions issues du programme Matgéné de l'InVS et spécifiques pour l'une, de l'exposition aux solvants pétroliers et pour l'autre, de l'exposition aux solvants chlorés.

3.4.2.1 Exposition aux EG

A partir des échantillons d'urine recueillis en début de grossesse, des dosages d'acides alkoxy-carboxyliques (Tableau 35) ont été réalisés. Les métabolites d'EG ont été dosés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). La détection était faite en mode d'ionisation chimique négative avec du méthane comme gaz réactant. L'acquisition était réalisée en mode full scan de 85 à 152 m/z. Cette méthode permet le dosage de 8 acides alkoxy-carboxyliques, métabolites urinaires des EG les plus utilisés en France à l'heure actuelle (Tableau 35) : l'acide méthoxyacétique (MAA), l'acide méthoxy-éthoxyacétique (MEAA), l'acide éthoxyacétique (EAA), l'acide éthoxy-éthoxyacétique (EEAA), l'acide 2-butoxyacétique (BAA), l'acide n-propoxyacétique (PrAA), l'acide phénoxyacétique (PhAA) et l'acide 2-méthoxypropionique (2-MPA). Cette méthode permet d'obtenir des coefficients de variation (CV) inférieurs à 10% à 0,10 mg/L [309]. La méthode

est linéaire ($r^2=0.99$) entre 0,05 et 2,0 mg/L pour tous les acides alkoxy-carboxyliques avec une limite de détection (LD) égale à 0,05 mg/L.

Tableau 35 : Métabolites d'éthers de glycol dosés et leurs éthers de glycols sources

Métabolite	Ethers de glycol
MAA : acide méthoxyacétique	EGME, EGDME, DEGME, DEGDME, TEGME, TEGDME
MEAA : acide methoxyethoxyacétique	DEGME, TEGME
EAA : acide éthoxyacétique	EGEE, EGDEE, DEGEE, DEGDEE, TEGEE
EEAA : acide éthoxyéthoxyacétique	DEGEE, TEGEE
BAA : acide 2-butoxyacétique	EGBE, DEGBE, TEGBE
PhAA : acide phénoxyacétique	EGPhE et autres substances
PrAA : acide n-propoxyacétique	EGnPE
2-MPA : acide 2-méthoxypropionique	1PG2ME (isomère β du 2PG1ME)

3.4.2.2 Exposition aux solvants chlorés

3.4.2.2.1 Dosages de TCAA et de TCOH

A partir des échantillons d'urine prélevés en début de grossesse, le TCAA et le TCOH (Tableau 19) ont été dosés par GC-MS. Cette méthode a des CV inférieurs à 5 % à 0,10 mg/L et une LD égale à 0,01 mg/L pour les deux métabolites [310].

Compte tenu de la volatilité des solvants chlorés, toutes les analyses effectuées à Lille commençaient par une détermination de TCAA et TCOH, la recherche des métabolites des EG étant faite ensuite. La détermination de ces métabolites n'a toutefois pas pu être réalisée pour tous les échantillons d'urine sélectionnés. En effet, au début de l'étude l'HCl a été utilisé comme stabilisateur. Ce dernier a été remplacé pour la suite de l'étude par le HNO₃.

3.4.2.2.2 Utilisation d'une matrice emplois-exposition spécifique aux solvants chlorés

Pour définir l'exposition aux solvants chlorés, nous avons également utilisé une matrice emplois-exposition créée dans le cadre du programme Matgéné et publiée en 2009 [311]. Chaque emploi était défini par la combinaison de deux codes : un code de la classification internationale des occupations (ILO 1968) et un code de la nomenclature d'activités française (NAF 1999). Elle comportait l'étude de l'exposition à 4 types de solvants chlorés sur la période d'étude de PELAGIE :

- Trichloroéthylène (TCE)
- Perchloroéthylène (PERC)
- Chlorure de méthylène (dichlorométhane)
- Chloroforme (trichlorométhane)

De plus, à partir des définitions de l'exposition pour ces 4 solvants chlorés, une exposition à au moins un de ces 4 solvants chlorés a été définie.

Pour chaque type de produit, l'exposition était définie en 3 dimensions : la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition.

La probabilité d'exposition évaluait la proportion de travailleurs exposés aux solvants chlorés dans l'emploi concerné. Elle était évaluée de 10 % en 10 %, la classe 10 allant de 1 à 10 %, la 20 de 11 à 20 % et ainsi de suite jusqu'à la classe 100 allant de 91 à 100 %. Les emplois dont la probabilité d'exposition était inférieure à 1 % étaient considérés comme non exposés

La fréquence d'exposition renseignait sur le temps passé par le travailleur à effectuer des tâches exposantes (et/ou à se trouver dans une ambiance exposante) par rapport à l'ensemble de son temps de travail. La fréquence était elle aussi évaluée par tranches de 10 %. Les emplois dont la fréquence d'exposition était inférieure à 1 % du temps de travail (soit environ 5 min sur une journée de huit heures) étaient considérés comme non exposés.

Pour le PERC, le TCE et le chlorure de méthylène, quatre classes d'intensité ont été définies pour permettre l'évaluation des expositions durant les tâches ou dans l'environnement de travail :

- classe 1 : exposition se situant entre 5 et 25 ppm
- classe 2 : exposition se situant entre 26 et 50 ppm
- classe 3 : exposition se situant entre 51 et 100 ppm
- classe 4 : exposition supérieure à 100 ppm.

Pour le chloroforme, les données métrologiques étaient insuffisantes. Des catégories d'intensité semi-quantitatives étaient ainsi définies (1 : très faible, 2 : faible, 3 : moyen, 4 : fort).

Compte tenu de la faiblesse des effectifs pour certaines classes d'exposition (probabilité d'être exposé à un solvant chloré 10% (n=86), 20% (n=3) et 60% (n=5)) nous avons défini l'exposition en non exposé et exposé (pour toutes fréquences, intensité et probabilité).

3.4.2.3 Exposition aux solvants pétroliers

De la même façon, une matrice emplois-exposition spécifique aux solvants pétroliers et construite dans le cadre du programme Matgéné a été utilisée [312]. Chaque emploi était aussi défini par la combinaison de deux codes : un code de la classification internationale des occupations (ILO 1968) et un code de la nomenclature d'activités française (NAF 1999).

Elle comportait l'étude de l'exposition à cinq sous-groupes de solvants pétroliers :

- Benzène
- Essence spéciale et coupes pétrolières non aromatiques
- Essence carburant
- White spirit et coupes aromatiques légères
- Kérosènes, fuels, gasoil

A partir de la définition de l'exposition pour ces cinq sous-groupes de solvants pétroliers, l'exposition à au moins un de ces solvants était définie.

Comme pour la matrice utilisée pour les solvants chlorés, pour chaque sous-groupe et pour la période contemporaine de la période d'inclusion de PELAGIE, l'exposition était définie en 3 dimensions : la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition.

La probabilité d'exposition représentait la proportion de personnes dans l'emploi donné qui étaient exposées au produit :

- 0 : <1 %
- 1 : entre 1 et <10 %
- 2 : entre 10 et <50 %
- 3 : entre 50 et <90 %
- 4 : >90 %

Lorsque dans un emploi donné, moins de 1 % des personnes étaient exposées, l'emploi était considéré comme non exposé et n'était pas présenté dans la matrice.

La fréquence d'exposition représentait la proportion du temps de travail pendant laquelle la personne était exposée à la nuisance :

- 0 : <0,5 % du temps de travail
- 1 : entre 0,5 et 5 %
- 2 : entre 5 et 30 %
- 3 : entre 30 et 70 %
- 4 : supérieure à 70 %

Contrairement aux deux indices précédents, les intensités d'exposition ont été définies de manière différente pour chaque catégorie de carburant ou de solvant : entre 3 et 5 classes en fonction des sous-groupes.

D'une manière générale, l'utilisation de carburants ou de solvants pétroliers dans le cadre de la vie courante était considérée comme l'exposition de base de la population générale.

Compte tenu de la faiblesse des effectifs pour certaines classes d'exposition nous avons défini l'exposition aux solvants pétroliers en non exposé et exposé (pour toutes fréquences, intensité et probabilité).

3.5 Définition des malformations congénitales

Sur les 3399 femmes dont l'issue de grossesse était connue, il y a eu 39 interruptions de grossesse :

- 7 fausses couches tardives,
- 13 mort-nés,
- 19 interruptions médicales de grossesse (IMG).

Les malformations congénitales ont été validées par une pédiatre à partir des éléments fournis lors des examens cliniques de sortie de maternité (ou de néonatalogie ou de réanimation pédiatrique) pour les naissances vivantes, et à partir des résultats complémentaires (caryotype, examen anatomo-pathologique) en cas d'interruption de grossesse (IMG, fausses couches tardives et mort-nés). En cas de doute ou d'imprécision sur les anomalies constatées, des avis étaient pris auprès des généticiens du CHU de Rennes.

Les malformations congénitales étaient codées en utilisant la classification internationale des maladies (CIM10) (OMS 1993). Les malformations congénitales étaient ensuite classées avec l'aide de spécialistes du registre des malformations congénitales de Paris en majeures et mineures (selon des recommandations du réseau EUROCAT [8]) et également en grandes catégories de malformations. Les malformations d'origine génétique et chromosomique étaient classées en catégories distinctes. Les autres malformations étaient classées en fonction de l'appareil malformé (système nerveux central ; œil ; oreille, face et nez ; cardiaque et gros vaisseaux ; système vasculaire périphérique ; système respiratoire ; fente labiale et/ou palatine ; système digestif ; paroi abdominale ; voie urinaire ; appareil génital de la fille ; appareil génital du garçon ; membres ; système musculo-squelettique ; cutané).

Les malformations génitales validées par les services de chirurgie pédiatrique de la région étaient considérées comme majeures.

En cas de malformations multiples ne rentrant pas dans le cadre d'un syndrome malformatif, chaque malformation était codée de façon indépendante et comptée dans chaque classe si nécessaire. Pour les malformations correspondant à des séquences malformatives (présence de plusieurs anomalies dérivées d'une même anomalie initiale) [1], était codée uniquement la malformation initiale.

4 Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales : utilisations des méthodes indirectes de définition de l'exposition à partir d'une cohorte mère enfant.

Plusieurs études (cf. 1.3.2.1) ont rapporté des associations entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants et la survenue de malformations congénitales. Ces études utilisaient différentes méthodes pour définir l'exposition (poste de travail, exposition déclarée, définition par des experts ou encore matrices emplois-expositions) et s'intéressaient soit aux malformations dans leur ensemble ou soit à certains sous-groupes de malformations (fentes orales, malformations cardiaques ou malformations du système nerveux central). Les critiques majeures les concernant sont le caractère le plus souvent rétrospectif des données analysées et l'absence de définition objective de l'exposition (notamment biologique).

L'objectif de cette partie était d'étudier la relation entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants définie par des méthodes indirectes à partir de données recueillies en début de grossesse, et la survenue de malformations congénitales majeures.

4.1 Matériel et méthodes

4.1.1 Population d'étude

Il s'agissait de l'ensemble des femmes incluses dans PELAGIE.

4.1.2 Définitions de l'exposition

L'exposition aux solvants était définie par différentes méthodes : exposition aux solvants 'en général' : matrice de Ferrario et exposition déclarée, et exposition à certains solvants en particulier : exposition aux solvants chlorés et solvants pétroliers, définie par les matrices emplois-expositions spécifiques à ces familles de solvants (cf. 3.4).

4.1.3 Analyses statistiques

Pour étudier le rôle des expositions professionnelles aux solvants sur la survenue de malformations, nous avons restreint nos analyses aux femmes ayant déclaré travailler ou avoir travaillé entre la période péri conceptionnelle et l'inclusion (n=3005).

Nous avons analysé de façon indépendante les malformations chromosomiques et génétiques, les malformations majeures autres et les malformations mineures. Pour les malformations majeures autres (c'est-à-dire à l'exclusion des malformations chromosomiques

et génétiques) nous avons analysé les malformations par appareil malformé en comparant chacune de ces classes à la classe de référence (absence de malformation). Les variables d'ajustement étaient les facteurs de risque potentiels de malformations congénitales retrouvés dans la littérature : l'âge maternel à l'inclusion (moins de 25 ans, 25-29 ans, 30-34 ans, 35 ans et plus), la consommation de tabac en début de grossesse (non fumeuse, au moins une cigarette par jour), la consommation d'alcool (moins d'un verre par semaine, au moins un verre par semaine), la supplémentation en acide folique (non, oui dans les trois mois précédant l'inclusion), le niveau d'études (primaire ou secondaire, baccalauréat, au moins bac +2), et en plus, dans l'étude des malformations génitales du garçon la prématurité (oui, non) et dans l'analyse des malformations des membres : la parité (0, ≥ 1), le sexe (garçon, fille), la présence d'oligohydramnios (oui, non) et la présentation du bébé (siège ou non). Toutes les variables présentées ci-dessus étaient testées. Elles étaient retenues pour l'ajustement si elles modifiaient l'OR d'au moins 10 %.

Nous avons réalisé des analyses séparées en utilisant les différentes définitions de l'exposition. Pour l'exposition aux solvants 'en général', à chaque fois la classe de référence était l'absence d'exposition. Pour l'exposition définie par les matrices emplois-expositions spécifiques aux solvants chlorés et pétroliers, la référence était l'absence d'exposition aux solvants (dénie par la matrice de Ferrario et par la matrice spécifique utilisée).

Pour étudier la relation entre l'exposition professionnelle aux solvants et la survenue de malformations congénitales, nous avons utilisé le modèle logistique, rapportant ici les liaisons sous forme d'odds ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

Nous avons également étudié le risque de malformations congénitales pour chaque activité professionnelle. La classe de référence pour chaque activité professionnelle étudiée était les femmes ne travaillant pas dans cette même activité.

Lorsque c'était possible, la relation entre l'exposition et le facteur d'intérêt était mesurée par un test de tendance linéaire. Il s'agissait de réaliser deux tests. Tout d'abord, on réalisait une comparaison (test du rapport de vraisemblance) entre les modèles avec les variables d'exposition catégorielles et la variable discrète pour vérifier la validité de l'hypothèse de linéarité de la relation. Puis dans un second temps, on testait la relation entre les issues de grossesse et la variable discrète. Le résultat était présenté sous la forme d'un p de tendance.

Les données ont été analysées avec le logiciel SAS version 8.2.

4.2 Résultats

4.2.1 Description de la population d'étude

Sur les 3399 femmes incluses dans PELAGIE et dont l'issue de grossesse était renseignée, 3005 (soit 88,4 %) ont travaillé au début de leur grossesse, avant l'inclusion (Tableau 36). Il existait des différences significatives concernant la parité, le niveau d'études, la situation familiale, l'origine géographique, la consommation de tabac et d'alcool entre les femmes travaillant au début de grossesse et celles ne travaillant pas en début de grossesse (n=387) ou dont le statut de travail n'était pas renseigné (n=7).

Concernant les 3005 femmes travaillant en début de grossesse, la majorité avait un niveau d'études au moins équivalent à bac plus deux (1954 soit 65,1 %). Elles vivaient en couple pour 98,2 % d'entre elles, et étaient principalement originaires d'Europe (98,8 %).

Tableau 36 : Caractéristiques des 3399 femmes de la cohorte PELAGIE en fonction de l'activité professionnelle

	Pas de travail ou non renseigné			Travail		p-value
	N	n	%	n	%	
Total	3399	394	-	3005	-	
Département d'inclusion						
Ille-et-Vilaine	2187	230	(58,4)	1957	(65,1)	
Finistère	189	28	(7,1)	161	(5,4)	
Côtes d'Armor	1023	136	(34,5)	887	(29,5)	0,03
Année d'inclusion						
2002	402	33	(8,4)	369	(12,3)	
2003	1264	145	(36,8)	1119	(37,2)	
2004	1219	151	(38,3)	1068	(35,5)	
2005-2006	514	65	(16,5)	449	(15,0)	0,12
Age						
<25	378	67	(17,1)	311	(10,4)	
25-29	1349	119	(30,4)	1230	(40,9)	
30-34	1194	139	(35,5)	1055	(35,1)	
≥35	475	67	(17,1)	408	(13,6)	<0,0001
Manquant	3	2	-	1	-	
Age Moyenne (ET)		30,1	(4,2)	30,0	(5,0)	0,57
Parité						
0	1509	101	(26,0)	1408	(46,9)	
1	1254	131	(33,8)	1123	(37,4)	
2 et plus	625	156	(40,2)	469	(15,6)	<0,0001
Manquant	11	6	-	5	-	
Niveau d'études						
Etudes primaires ou secondaires	644	148	(38,0)	496	(16,5)	
Niveau Baccalauréat	633	82	(21,0)	551	(18,4)	
Bac +2	877	59	(15,1)	818	(27,3)	
Bac +3 et plus	1237	101	(25,9)	1136	(37,8)	<0,0001
Manquant	8	4	-	4	-	
Situation de famille						
Mariée ou en couple	3309	363	(92,1)	2946	(98,2)	
Vivant seule	85	31	(7,9)	54	(1,8)	<0,0001
Manquant	5	-	-	5	-	
Origine géographique						
Europe	3328	371	(94,4)	2957	(98,8)	
Autres	59	22	(5,6)	37	(1,2)	<0,0001
Manquant	12	1	-	11	-	
Consommation de tabac						
Pas de tabac	2388	257	(66,1)	2131	(71,7)	
Tabac en début de grossesse arrêté avant l'inclusion	505	49	(12,6)	456	(15,3)	
1 à 4 cig/j à l'inclusion	169	23	(5,9)	146	(4,9)	
5 à 9 cig/j à l'inclusion	176	30	(7,7)	146	(4,9)	
10 cig/j et plus à l'inclusion	123	30	(7,7)	93	(3,2)	<0,0001
Manquant	38	5	-	33	-	
Consommation d'alcool						
Jamais ou à l'occasion	2858	334	(87,0)	2524	(85,0)	
Moins d'une fois par jour	435	39	(10,2)	396	(13,4)	
Au moins une fois par jour	59	11	(2,8)	48	(1,6)	0,05
Manquant	47	10	-	37	-	

4.2.2 Description des issues de grossesses

Pour les 3005 femmes ayant travaillé, il y a eu 3041 grossesses (36 femmes ont eu une grossesse gémellaire).

Sur l'ensemble des 3041 grossesses il y a eu 33 interruptions de grossesse (1,1 %) :

- 7 fausses couches tardives (0,2 % des grossesses)
- 14 interruptions médicales de grossesse (0,5 %)
- 12 mort-nés autres (0,4 %)

Les autres issues de grossesses sont des naissances vivantes (n=3008).

4.2.3 Description des malformations

Concernant les 3041 grossesses, 26 naissances vivantes avaient un examen pédiatrique incomplet (et ont donc été considérés comme manquants pour l'existence de malformations), 2897 n'avaient pas de malformations congénitales et pour 118 enfants au moins une malformation congénitale était renseignée (14 concernaient les interruptions de grossesse et 104 des naissances vivantes). Parmi les 118 enfants avec au moins une malformation congénitale, il y avait 84 malformations majeures (soit 2,79 % de l'ensemble des fœtus ayant abouti ou non à une naissance vivante) et 34 malformations mineures (Tableau 37).

Les malformations majeures les plus fréquentes étaient les malformations des membres (n=20), suivies des malformations des voies urinaires (n=13), des malformations de l'appareil génital du garçon (n=12), des malformations d'origine chromosomique (n=11) et des fentes orales (n=8).

Tableau 37 : Prévalence des malformations congénitales par sous-groupe pour la cohorte PELAGIE

	Malformations mineures	Malformations majeures	
	n ^a	n ^b	% ^c
	34	84	2,79
Sous groupe			
Système nerveux	0	4	0,13
Oeil	0	1	0,03
Nez, face et cou	10	0	-
Cardiaque	0	6	0,20
Vasculaire périphérique	6	0	-
Respiratoire	1	0	-
Fentes orales	0	8	0,27
Système digestif	1	2	0,06
Paroi abdominale	0	1	0,03
Voies urinaires	3	13	0,43
Génital de la fille	2	0	-
Génital du garçon	11	12	0,40
Membres	3	20	0,66
Musculo-squelettique	0	1	0,03
Cutané	0	3	0,10
Chromosomique	0	11	0,36
Syndromes génétiques	0	4	0,13

^a 3 naissances vivantes ont eu 2 malformations mineures.

^b 1 naissance vivante et une interruption médicale de grossesse ont eu 2 malformations majeures

^c Taux de malformations majeures parmi les naissances vivantes, les fausses couches tardives, les interruptions médicales de grossesse et les morts nés (n=3015)

4.2.4 Description de l'exposition

Les activités professionnelles les plus fréquentes dans notre étude étaient les professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées (1155 soit 39,0 % de l'ensemble des activités renseignées) ainsi que les professions administratives et assimilées (689 soit 23,2 %) (Tableau 38). Les travailleurs spécialisés dans les services ne représentaient que 461 femmes (soit 15,6 %). Parmi elles, il y avait 207 employées de maison et assimilées et 133 aides-soignantes.

Pour l'ensemble des 3005 femmes travaillant, 566 (20,1 %) déclaraient être exposées occasionnellement au travail à au moins un produit qui pouvait contenir des solvants. Elles étaient 850 (30,2 %) à déclarer être exposées à de tels produits régulièrement (Tableau 38). Les catégories d'activités professionnelles déclarant le plus souvent être exposées à au moins un produit pouvant contenir des solvants étaient les coiffeuses (92,6 %), les femmes de ménage et assimilées (79,8 %), les aides-soignantes (71,9 %), les infirmières, sages-femmes et assimilées (60,7 %), et les chimistes, biologistes et techniciennes assimilées (52,5 %). Parmi les femmes classées comme exposées de façon régulière à au moins un de ces produits, 73,3 % rapportaient une utilisation régulière au travail de détergents ou de produits nettoyants, 15,5 % de colles, 12,2 % de dégraissants, 11 % d'encre et 10,7 % de

cosmétiques. 32,0 % des femmes classées comme exposées de façon régulière l'étaient pour au moins deux produits manipulés au travail.

L'exposition professionnelle aux solvants définie à l'aide de la matrice emploi-exposition de Ferrario (Tableau 39) classait 514 femmes (soit 18,1 %) de notre cohorte comme exposées de façon moyenne aux solvants. Elles étaient 90 (soit 3,2 %) à être classées comme exposées de façon importante aux solvants. Parmi les femmes classées comme exposées de façon importante, on retrouvait les chimistes, biologistes, techniciennes assimilées (67,5 % d'entre elles) et les ouvrières non agricoles (11,4 % d'entre elles). Parmi les femmes définies comme exposées de façon moyenne, on retrouvait les infirmières et assimilées (exposées à 90,4 %), les aides-soignantes (85,6 %) et les coiffeuses (100 %). Par contre, seulement 8,3 % des femmes de ménage et assimilées ont été définies comme exposées de façon moyenne aux solvants, les autres étant définies comme non exposées.

2780 femmes étaient classées à la fois par la matrice et par les expositions déclarées, parmi elles 585 étaient classées comme exposées par la matrice, dont 348 (59,5 %) déclaraient être exposées de façon régulière à un produit pouvant contenir des solvants. Parmi les femmes classées comme non exposées par la matrice (n=2195), 490 (22,3 %) déclaraient être exposées de façon régulière à un produit pouvant contenir des solvants (Kappa=0,32).

Concernant la matrice emploi-exposition spécifique aux solvants chlorés, 94 femmes (soit 3,2 %) étaient classées comme probablement exposées à au moins un solvant chloré : 86 avec une probabilité comprise entre 1 et 10 %, 3 (2 travaillant dans des laboratoires de chimie et 1 monteur assembleur de matière plastique) avec une probabilité d'exposition comprise entre 11 et 19 % et enfin 5 (toutes travaillant dans des pressings) avec une probabilité d'exposition comprise entre 60 et 69 %.

Les activités professionnelles les plus fréquemment classées comme exposées par la matrice à au moins un des 4 solvants chlorés étaient les chimistes, biologistes et techniciens assimilés (75 sur les 94 femmes classées comme exposées par la matrice). Ces 75 femmes sont classées comme exposées au chloroforme et au chlorure de méthylène. 6 femmes sont classées comme exposées au PERC, 11 au TCE. Aucune coiffeuse n'est classée comme exposée pour cette matrice emploi-exposition (Annexe 2).

309 (soit 10,4 %) femmes étaient classées comme exposées aux solvants pétroliers par la matrice Matgéné (Annexe 3). Les activités professionnelles les plus fréquemment classées comme exposées étaient les chimistes, biologistes et assimilées, les employées de maison, et assimilées et les agricultrices. Les chimistes, biologistes étaient classées comme exposées aux essences spéciales et coupes pétrolières non aromatiques et aux white-spirits (avec une probabilité d'exposition comprise entre 1 et 10 %, une fréquence d'exposition faible et une

intensité moyenne). Les femmes de ménages et assimilées étaient classées comme exposées aux white-spirits (avec une probabilité d'exposition comprise entre 1 et 10 %, une fréquence faible et une intensité faible). Enfin les agricultrices étaient classées comme exposées aux fiouls, kérosène et gazole (avec une probabilité d'exposition comprise entre 10 et 50 %, et une fréquence et une intensité faible).

Tableau 38 : Répartition des activités professionnelles et exposition professionnelle déclarée à des produits pouvant contenir des solvants chez les 3005 femmes ayant travaillé en début de grossesse

Activités professionnelles	Total		Jamais		A l'occasion		Régulièrement		Inconnue
	N	%	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
Total	3005	-	1402	(49,7)	566	(20,1)	850	(30,2)	187
Professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées	1155	(39,0)	559	(50,9)	247	(22,5)	292	(26,6)	57
Médecin, dentiste, vétérinaire, pharmacien	150	(5,1)	73	(51,8)	34	(24,1)	34	(24,1)	9
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	209	(7,0)	33	(16,4)	46	(22,9)	122	(60,7)	8
Architecte, ingénieur et technicien assimilé	77	(2,6)	53	(70,7)	17	(22,7)	5	(6,6)	2
Statisticien, mathématicien, analyste de système	52	(1,8)	43	(82,7)	5	(9,6)	4	(7,7)	0
Enseignant	324	(10,9)	148	(48,2)	91	(29,6)	68	(22,1)	17
Travailleur social	59	(2,0)	36	(66,7)	11	(20,4)	7	(12,9)	5
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	85	(2,9)	27	(33,7)	11	(13,8)	42	(52,5)	5
Comptable, juriste, ressource humaine, journaliste	143	(4,8)	123	(89,1)	13	(9,4)	2	(1,4)	5
Autres professions	56	(1,9)	23	(46,0)	19	(38,0)	8	(16,0)	6
Directeurs et cadres administratifs	48	(1,6)	37	(82,2)	8	(17,8)	0	-	3
Personnels administratifs et travailleurs assimilés	689	(23,2)	476	(72,7)	121	(18,5)	58	(8,8)	34
Sténographe, dactylo	296	(10,0)	208	(73,7)	47	(16,7)	27	(9,6)	14
Aide Comptable, caissier	212	(7,1)	139	(70,2)	42	(21,2)	17	(8,6)	14
Autres personnels administratifs	181	(6,1)	129	(73,7)	32	(18,3)	14	(8,0)	6
Personnel commercial et vendeurs	387	(13,1)	201	(54,3)	74	(20,0)	95	(25,7)	17
Agent commercial, voyageur de commerce	83	(2,8)	62	(77,5)	11	(13,8)	7	(8,7)	3
Vendeur et employé de commerce	195	(6,6)	74	(40,0)	50	(27,0)	61	(33,0)	10
Autres personnels commerciaux et vendeurs	109	(3,7)	65	(61,9)	13	(12,4)	27	(25,7)	4
Travailleurs spécialisés dans les services	461	(15,6)	49	(11,5)	54	(12,6)	325	(75,9)	33
Femme de ménage et assimilé	207	(7,0)	20	(10,9)	17	(9,3)	146	(79,8)	24
Aide-soignant	133	(4,5)	11	(8,6)	25	(19,5)	92	(71,9)	5
Coiffeur, esthéticien	55	(1,9)	0	-	4	(7,4)	50	(92,6)	1
Autres travailleurs de service	66	(2,2)	18	(28,6)	8	(12,7)	37	(58,7)	3
Agriculteurs	50	(1,7)	12	(27,3)	12	(27,3)	20	(45,4)	6
Ouvriers et manœuvres non agricoles	177	(5,8)	51	(35,2)	43	(29,6)	51	(35,2)	32
Ouvrier du textile	13	(0,4)	3	(33,3)	5	(55,6)	1	(11,1)	4
Ouvrier de l'agro alimentaire	33	(1,1)	10	(33,3)	9	(30,0)	11	(36,7)	3
Electrotechnique et métallurgie	37	(1,2)	9	(30,0)	8	(26,7)	13	(43,3)	7
Emballage	37	(1,2)	12	(42,8)	8	(28,6)	8	(28,6)	9
Autres	57	(1,9)	17	(35,4)	13	(27,1)	18	(37,5)	9
Profession inconnue	38	-	17	(51,5)	7	(21,2)	9	(27,3)	5

Tableau 39 : Exposition professionnelle définie par la matrice emplois-exposition en fonction de l'activité professionnelle

Activités professionnelles	Total	Pas exposée		Exposition moyenne		Exposition importante		inconnue
	N	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n
Total	3005	2234	(78,7)	514	(18,1)	90	(3,2)	167
Professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées	1155	749	(66,7)	306	(27,2)	68	(6,1)	32
Médecin, dentiste, vétérinaire, pharmacien	150	117	(78,3)	30	(27,2)	1	(0,7)	2
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	209	20	(9,6)	188	(90,4)	0	-	1
Architecte, ingénieur et technicien assimilé	77	75	(100,0)	0	-	0	-	2
Statisticien, mathématicien, analyste de système	52	52	(100,0)	0	-	0	-	0
Enseignant	324	236	(75,4)	73	(23,3)	4	(1,3)	11
Travailleur social	59	55	(100,0)	0	-	0	-	4
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	85	12	(14,4)	15	(18,1)	56	(67,5)	2
Comptable, juriste, ressource humaine, journaliste	143	140	(100,0)	0	-	0	-	3
Autres professions	56	42	(85,7)	0	-	7	(14,3)	7
Directeurs et cadres administratifs	48	46	(100,0)	0	-	0	-	2
Personnels administratifs et travailleurs assimilés	689	657	(99,1)	6	(0,9)	0	-	26
Sténographe, dactylo	296	283	(100,0)	0	-	0	-	13
Aide Comptable, caissier	212	200	(100,0)	0	-	0	-	12
Autres personnels administratifs	181	174	(96,7)	6	(3,3)	0	-	1
Personnel commercial et vendeurs	387	369	(99,7)	1	(0,3)	0	-	17
Agent commercial, voyageur de commerce	83	80	(100,0)	0	-	0	-	3
Vendeur et employé de commerce	195	182	(99,4)	1	(0,6)	0	-	12
Autres personnels commerciaux et vendeurs	109	107	(100,0)	0	-	0	-	2
Travailleurs spécialisés dans les services	461	253	(57,5)	182	(41,4)	5	(1,1)	21
Femme de ménage et assimilé	207	176	(91,7)	16	(8,3)	0	-	15
Aide-soignant	133	19	(14,4)	113	(85,6)	0	-	1
Coiffeur, esthéticien	55	0	-	53	(100,0)	0	-	2
Autres travailleurs de service	66	58	(92,1)	0	-	5	(7,9)	3
Agriculteurs	50	40	(93,0)	3	(7,0)	0	-	7
Ouvriers et manœuvres non agricoles	177	116	(77,8)	16	(10,7)	17	(11,4)	28
Ouvrier du textile	13	11	(100,0)	0	-	0	-	2
Ouvrier de l'agro alimentaire	33	30	(100,0)	0	-	0	-	3
Electrotechnique et métallurgie	37	21	(72,4)	7	(24,1)	1	(3,5)	8
Empaquetage	37	31	(100,0)	0	-	0	-	6
Autres	57	23	(47,9)	9	(18,8)	16	(33,3)	9
Profession inconnue	38	4	(100,0)	0	-	0	-	34

4.2.5 Relation entre l'exposition maternelle professionnelle aux solvants et malformations congénitales

L'étude des facteurs de risque de survenue de malformations congénitales majeures (à l'exclusion des malformations chromosomiques et génétiques), ne montrait pas d'association significative avec la consommation maternelle de vitamine B9, la consommation de tabac, l'âge maternel, le niveau d'études, l'origine géographique de la mère, la consommation d'alcool ou l'existence d'un diabète maternel (Tableau 40).

L'étude des relations entre l'activité professionnelle et les malformations congénitales majeures (à l'exclusion des malformations génétiques et chromosomiques) montrait (Tableau 41) une association significative avec le métier d'aide-soignante (OR=2,46 [1,0-5,8]). Une association était observée entre les métiers d'infirmière et d'aide-soignante et la survenue de fentes orales (OR=4,36 [0,9-21,7] et OR=7,35 [1,5-36,8] respectivement). Les métiers d'aide-soignante et d'ouvrier étaient associés à la survenue de malformations des voies urinaires (OR=6,62 [1,8-24,3] et OR=4,87 [1,3-17,8] respectivement), et le métier de chimiste, biologiste était associé avec la survenue de malformations des membres (OR=3,91 [0,9-17,1]). Enfin une association était observée entre les autres professions techniques et libérales et la survenue de malformations génitales (OR=11,62 [2,4-55,9]). Il s'agissait de 2 enfants présentant un hypospadias dont les mères travaillaient comme graphiste dans des entreprises de publicité ou de marketing. Ces femmes déclaraient utiliser de façon régulière au travail des peintures, des encres et des colles.

Concernant la relation entre l'exposition professionnelle aux solvants en général et les malformations congénitales majeures (malformations chromosomiques et génétiques exclues), on retrouvait une association significative à la fois pour l'exposition déclarée (OR=2,29 [1,4-4,0] pour l'exposition régulière *vs* pas d'exposition) et pour l'exposition définie par la matrice (OR=3,38 [1,4-8,1] pour l'exposition importante *vs* pas d'exposition). On observait une relation dose dépendante pour les deux définitions de l'exposition (p de tendance=0,003 pour l'exposition déclarée et p de tendance=0,006 pour l'exposition définie par la matrice) (Tableau 42).

En revanche, concernant la survenue de malformations chromosomiques et génétiques et de malformations mineures aucune liaison significative n'a été mise en évidence pour aucune des deux méthodes de définition de l'exposition (Tableau 42).

Lorsque l'on s'intéressait aux sous-groupes de malformations majeures (à l'exclusion des malformations chromosomiques et génétiques), on observait au moins un doublement du risque avec les deux méthodes de définition de l'exposition pour les fentes orales, les malformations génitales du garçon et les malformations de l'appareil urinaire. Pour ces trois

sous-groupes de malformations, il existait au moins une association significative avec une des deux définitions de l'exposition aux solvants de façon globale (Tableau 43).

Seulement 3 enfants avec une malformation majeure (malformations chromosomiques et génétiques exclues) avaient une mère classée comme exposée à au moins un solvant chloré par la matrice emploi exposition spécifique (Tableau 44). Il s'agissait de 2 malformations de hanche et d'un hypospade.

Une association non significative était observée entre l'exposition maternelle aux solvants pétroliers et la survenue de malformations majeures autres ($OR=1,77 [0,9-3,5]$) (Tableau 45). 11 mères ayant donné naissance à un enfant avec une malformation majeure étaient classées comme exposées aux solvants pétroliers. Les malformations concernées étaient : 3 hypospadias, 3 malformations des voies urinaires, 3 luxations congénitales de hanche, 1 malformation cardiaque et 1 fente orale.

Tableau 40 : Description des 3005 femmes travaillant en début de grossesse pour la cohorte PELAGIE et des facteurs de risques de malformations congénitales majeures (chromosomiques et génétiques exclues)

	Total		Malformations majeures		Pas de malformation		OR [IC 95%]	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)		
Total	3005		69		2897			
Statut marital								
Seul	2946	(98,2)	68	(98,6)	2838	(98,1)	Réf	
couple	54	(1,8)	1	(1,4)	54	(1,9)	0,77	[0,1-5,7]
Inconnu	5	-	-	-	5	-		
Origine géographique								
Européenne	2957	(98,8)	68	(98,6)	2849	(98,7)	Réf	
Autre	37	(1,2)	1	(1,4)	37	(1,3)	1,13	[0,2-8,4]
Inconnu	11	-	-	-	11	-		
Parité								
0	1408	(46,9)	41	(59,4)	1351	(46,7)	Réf	
1	1123	(37,4)	19	(27,5)	1089	(37,7)	0,58	[0,3-1,0]
2 et plus	469	(15,7)	9	(13,1)	452	(15,6)	0,67	[0,3-1,4]
Inconnu	5	-	-	-	5	-		
Age maternel								
<25	311	(10,4)	8	(11,6)	298	(10,3)	1,14	[0,5-2,5]
25-29	1230	(40,9)	28	(40,6)	1186	(40,9)	Réf	
30-34	1055	(35,1)	26	(37,7)	1018	(35,2)	1,08	[0,6-1,9]
>35	408	(13,6)	7	(10,1)	394	(13,6)	0,75	[0,3-1,7]
Inconnu	1	-	-	-	1	-		
IMC avant la grossesse (kg/m²)								
<18,5	218	(7,3)	9	(13,2)	203	(7,1)	1,98	[1,0-4,1]
18,5-25	2269	(76,0)	49	(72,0)	2188	(76,0)	Réf	
>=25	498	(16,7)	10	(14,8)	487	(16,9)	1,20	[0,4-1,9]
inconnu	20	-	1	-	19	-		
Niveau d'études								
Primaire ou secondaire	496	(16,5)	11	(15,9)	478	(16,5)	Réf	
Baccalauréat	551	(18,4)	13	(18,8)	523	(18,1)	1,08	[0,5-2,4]
Bas +2 et plus	1954	(65,1)	45	(65,3)	1892	(65,4)	1,03	[0,5-2,0]
Inconnu	4	-	-	-	4	-		
Supplémentation en Vit B9								
Non	2485	(83,5)	60	(88,4)	2366	(83,3)	Réf	
Oui	490	(16,5)	8	(11,6)	480	(16,7)	0,66	[0,3-1,4]
Inconnu	51	-	1	-	50	-		
Consommation de tabac péri conceptuelle et au premier trimestre								
Non	2131	(71,7)	52	(75,4)	2051	(71,6)	Réf	
Au moins une cigarette par jour	841	(28,3)	17	(24,6)	813	(28,4)	0,83	[0,5-1,4]
Inconnu	33	-	-	-	33	-		
Consommation d'alcool à l'inclusion								
0 verre par semaine	2524	(84,8)	59	(85,5)	2431	(84,7)	Réf	
Au moins un verre par semaine	453	(15,2)	10	(14,5)	438	(15,3)	0,94	[0,5-7,9]
Inconnu	28	-	-	-	38	-		
HTA maternelle								
Non	2787	(94,4)	65	(97,0)	2861	(94,2)	Réf	
Oui	165	(5,6)	2	(3,0)	166	(5,8)	0,50	[0,1-2,0]
Inconnu	53	-	2	-	51	-		
Diabète maternel préexistant à la grossesse								
Non	2944	(99,5)	67	(100,0)	2840	(99,4)	Réf	
Oui	16	(0,5)	0	(0,0)	16	(0,6)	-	
Inconnu	45	-	2	-	41	-		

Tableau 41 : Associations entre l'activité professionnelle des femmes de la cohorte PELAGIE et les malformations congénitales (malformations chromosomiques et génétiques exclues)

	Pas de Malfo.	Malfo. majeures			Fentes orales			Malfo. voies urinaires			Malfo. membres			Malfo. génitales		
	n	n	OR	[IC 95%]	n	OR	[IC 95 %]	n	OR	[IC 95 %]	n	OR	[IC 95 %]	n	OR	[IC 95 %]
Profession scientifique technique et assimilée	1115	24	0,83	[0,5-1,4]	3	0,94	[0,2-3,9]	1	0,13	[0,0-1,0]	9	1,00	[0,4-2,3]	5	1,17	[0,4-3,7]
Médecin, dentiste, vétérinaire, pharmacien	143	6	1,81	[0,8-4,2]	0	-		0	-		3	2,85	[0,8-9,7]	1	1,86	[0,2-14,7]
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	203	4	0,81	[0,3-2,2]	2	4,36	[0,9-21,7]	0	-		1	0,59	[0,1-4,4]	0	-	
Architecte, ingénieur et technicien assimilé	76	1	0,54	[0,1-3,9]	0	-		0	-		0	-		0	-	
Statisticien, mathématicien, analyste de système	50	1	0,83	[0,1-6,1]	0	-		0	-		1	2,56	[0,3-19,3]	0	-	
Enseignant	310	6	0,78	[0,3-1,8]	1	1,17	[0,1-9,6]	1	0,68	[0,1-5,3]	2	0,78	[0,2-3,3]	1	0,73	[0,1-5,7]
Travailleur social	58	0	-		0	-		0	-		0	-		0	-	
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	79	3	1,60	[0,5-5,2]	0	-		0	-		2	3,91	[0,9-17,1]	1	4,21	[0,5-33,7]
Comptable, juriste, ressource humaine, journaliste	139	1	0,29	[0,0-2,1]	0	-		0	-		0	-		0	-	
Autres professions	57	2	1,47	[0,4-6,1]	0	-		0	-		0	-		2	11,62	[2,4-55,9]
Directeurs et cadres administratifs	47	0	-		0	-		0	-		0	-		0	-	
Personnels administratifs et travailleurs assimilés	665	19	1,25	[0,7-2,1]	2	1,10	[0,2-5,5]	3	-		6	1,16	[0,5-3,0]	5	2,14	[0,7-6,8]
Sténographe, dactylo	280	10	1,56	[0,8-3,1]	1	1,32	[0,2-10,7]	2	1,67	[0,4-7,6]	3	1,38	[0,4-4,7]	3	2,53	[0,7-9,5]
Aide Comptable, caissier	207	5	1,00	[0,4-2,5]	0	-		1	1,07	[0,1-8,2]	2	1,22	[0,3-5,2]	1	1,16	[0,1-9,1]
Autres personnels administratifs	178	4	0,93	[0,3-2,6]	1	2,15	[0,3-17,6]	0	-		1	0,68	[0,1-5,1]	1	1,39	[0,2-10,9]
Personnel commercial et vendeurs	374	6	0,63	[0,3-1,5]	0	-		0	-		3	1,00	[0,3-3,4]	0	-	
Agent commercial, voyageur de commerce	79	0	-		0	-		0	-		0	-		0	-	
Vendeur et employé de commerce	188	4	0,87	[0,3-2,4]	0	-		0	-		2	1,35	[0,3-5,8]	0	-	
Autres personnels commerciaux et vendeurs	107	2	0,77	[0,2-3,2]	0	-		0	-		1	1,16	[0,2-8,8]	0	-	
Travailleurs spécialisés dans les services	442	14	1,39	[0,8-2,5]	3	3,28	[0,8-13,8]	5	3,42	[1,1-10,5]	4	1,15	[0,4-3,4]	2	1,08	[0,2-4,5]
Femme de ménage et assimilé	198	6	1,28	[0,5-3,0]	1	1,92	[0,2-15,7]	2	2,44	[0,5-11,1]	1	0,61	[0,1-4,6]	1	1,17	[0,2-9,2]
Aide-soignant	124	7	2,49	[1,1-5,6]	2	7,35	[1,5-36,8]	3	6,62	[1,8-24,3]	2	2,10	[0,5-9,1]	1	2,10	[0,3-16,5]
Coiffeur, esthéticien	55	0	-		0	-		0	-		0	-		0	-	
Autres travailleurs de service	65	1	0,63	[0,1-4,6]	0	-		0	-		1	1,95	[0,3-14,7]	0	-	
Agriculteurs	49	1	0,84	[0,1-6,2]	0	-		1	4,78	[0,6-37,5]	0	-		0	-	
Ouvriers et manœuvres non agricoles	166	5	1,27	[0,5-3,2]	0	-		3	4,87	[1,3-17,8]	1	0,74	[0,1-5,5]	0	-	
Ouvrier du textile	13	0	-		0	-		0	-		0	-		0	-	
Ouvrier de l'agro alimentaire	31	1	1,34	[0,2-10,0]	0	-		0	-		0	-		0	-	
Electrotechnique et métallurgie	34	2	2,48	[0,6-10,5]	0	-		2	15,10	[3,2-70,7]	0	-		0	-	
Empaquetage	33	1	1,26	[0,2-9,3]	0	-		1	7,13	[0,9-56,5]	0	-		0	-	
Autres	55	1	0,75	[0,1-5,5]	0	-		0	-		1	2,32	[0,3-17,5]	0	-	

Malfo. : Malformations

Tableau 42 : Relation entre l'exposition maternelle professionnelle aux solvants et la survenue de malformations majeures et de malformations mineures.

		Exposition déclarée				Exposition (matrice)			
		Jamais	À l'occasion	Régulièrement	p tend.	Pas d'exposition	Exposition moyenne	Exposition haute	p tend.
Pas de malformation (n=2897)	n	1358	546	810		2154	493	83	
Malformations Majeures (chromosomiques et génétiques exclues) (n=69)	n OR [IC 95%]	22 Réf	14 1,58 [0,8 - 3,1]	30 2,29 [1,4 - 4,0]	0,003	46 Réf	16 1,52 [0,9 - 2,7]	6 3,38 [1,4 - 8,1]	0,006
Malformations chromosomiques et génétiques (n=15)	n OR [IC 95%]	6 Réf	5 2,07 [0,6 - 2,8]	4 1,12 [0,6 - 3,9]	0,76	13 Réf	2 0,58 [0,1 - 2,6]		
Malformations mineures (n=34)	n OR [IC 95%]	13 Réf	6 1,15 [0,4 - 3,0]	13 1,68 [0,8 - 3,6]	0,30	27 Réf	5 0,69 [0,3 - 1,8]		

OR: Odds Ratio

[IC 95%]: intervalle de confiance à 95%

Réf : référence

p tend. : p de tendance

Tableau 43: Relations entre l'exposition maternelle professionnelle aux solvants organiques et la survenue de malformations majeures par catégories

		Exposition déclarée		Exposition définie par la matrice	
		Jamais ou à l'occasion	Régulièrement	Pas d'exposition	Exposée
Pas de malformation (n=2897)	n	1904	810	2154	576
Système nerveux (n=4)	n OR [IC 95%]	1 Réf	3 7,05 [0,7 - 67,9]	3 Réf	1 1,25 [0,1 - 12,0]
Malformations cardiaques (n=6)	n OR [IC 95%]	5 Réf	1 0,47 [0,1 - 4,0]	5 Réf	1 0,75 [0,1 - 6,4]
Fentes orales (n=8)	n OR^a [IC 95%]	3 Réf	5 3,40 [0,8 - 15,0]	2 Réf	6 12,75 [2,5 - 64,0]
Malformations des voies urinaires (n=13)	n OR^a [IC 95%]	4 Réf	7 2,28 [0,6 - 8,2]	6 Réf	6 3,41 [1,1 - 10,8]
Malformations génitales du garçon^b (n=12)	n OR [IC 95%]	5 Réf	7 3,43 [1,1 - 10,9]	8 Réf	4 1,98 [0,6 - 6,6]
Malformations des membres (n=20)	n OR [IC 95%]	12 Réf ^c	7 1,54 [0,6 - 4,0]	15 Réf ^d	5 1,10 [0,4 - 3,1]
Autres malformations majeures (n=8)	n OR [IC 95%]	7 Réf	1 0,34 [0,0 - 2,7]	8 -	0 -

^a ajusté sur le niveau d'études maternel

^b analyses pour les garçons seulement

^c ajusté sur l'oligohydramnios

^d ajusté sur la présentation du bébé, la consommation maternelle de tabac et d'alcool et la prématurité

OR: Odds Ratio

[IC 95%]: Intervalle de confiance à 95 %

Réf : référence

Tableau 44 : Relation entre l'exposition professionnelle aux solvants chlorés définie par la matrice emplois-exposition Matgéné et la survenue de malformations majeures

Exposition aux solvants chlorés	Malformations majeures		OR [IC 95%]
	Non	Oui	
Non ^a	2141	46	Réf
Oui	89	3	1,57 [0,5-5,1]

^aréférence : pas exposition par matrice Ferrario et par matrice solvants chlorés.

Tableau 45 : Relation entre l'exposition professionnelle aux solvants pétroliers définie par la matrice emplois-exposition Matgéné et la survenue de malformations majeures

Exposition aux solvants pétroliers	Malformations majeures		OR [IC 95 %]
	Non	Oui	
Non ^a	2073	293	Réf
Oui	44	11	1,77 [0,9-3,5]

^aréférence : pas d'exposition par matrice Ferrario et par matrice solvants chlorés.

4.3 Discussion

En utilisant un schéma d'étude prospectif et deux méthodes indépendantes pour définir l'exposition aux solvants 'en général' à proximité de la fenêtre de vulnérabilité, nous avons observé des associations significatives et dose-dépendantes entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants et la survenue de malformations congénitales majeures (à l'exclusion des malformations chromosomiques et génétiques). Ces relations s'expliquaient en partie par l'augmentation du risque pour trois sous-groupes de malformations : fentes orales, malformations génitales du garçon et malformations urinaires.

4.3.1 Population d'étude

La cohorte PELAGIE est composée de femmes enceintes ayant accepté de participer lors d'une visite en début de grossesse chez un médecin participant à l'étude. Même si le taux de participation estimé était élevé (environ 80 %), la nécessité de recruter à la fois des médecins et des femmes enceintes explique sûrement en partie le haut niveau d'études des femmes de la cohorte PELAGIE, peut-être plus concernée par des problèmes d'environnement et avec des capacités de suivi des instructions du protocole. Ce niveau d'études élevé explique que les postes exposés aux solvants dans notre cohorte sont en grande partie techniques (infirmières, chimistes et biologistes) ou de service plutôt qu'ouvriers non qualifiés. Les activités professionnelles classées comme exposées dans PELAGIE représentent une part importante des expositions professionnelles actuelles aux solvants en France et dans l'ensemble des pays développés.

Seulement 22 issues de grossesses de notre cohorte étaient non renseignées, soit 0,6 % de perdues de vue. Les systèmes d'information des archives de toutes les maternités des

départements ayant participé à l'étude ont été interrogés. Ceci limite ainsi le risque de biais de sélection, car il est probable que la majorité des issues négatives de grossesse a été renseignée.

Le taux de malformations congénitales majeures dans notre cohorte (2,79 %) concorde avec les données des registres français [9] et européens [10], sauf pour les malformations cardiaques qui sont moins fréquentes qu'attendu (0,20 % vs 0,58 %). Ces malformations sont souvent détectées plus tard dans la vie. Pour les nouveau-nés pour lesquels un souffle cardiaque avait été déclaré, nous avons recherché l'existence et les résultats de consultation auprès des cardiopédiatres de la région en consultant leurs archives. Aucune malformation supplémentaire n'a ainsi pu être définie. Cependant, certaines malformations cardiaques sans souffle à la naissance et asymptomatiques ont pu ne pas être détectées pour notre étude [313, 314].

D'autres malformations congénitales non symptomatiques et non visibles à l'examen clinique à la naissance ont pu également ne pas être détectées à la naissance, comme certaines malformations urinaires qui ont souvent par le passé été diagnostiquées plus tardivement. Cependant, compte tenu du fait qu'au moins 3 échographies sont réalisées en routine en France au cours du suivi de grossesse (remboursées par l'assurance maladie), avec une très bonne sensibilité, il est probable que nous ayons dans notre étude détecté toutes les malformations urinaires [315].

Pour les autres sous-groupes de malformations congénitales, nous pensons que notre stratégie de dépistage des malformations congénitales a peu de chance de ne pas les avoir détectées toutes. Si certaines malformations cardiaques ou urinaires n'ont pas été détectées à la naissance (ce qui est peu probable pour les malformations urinaires), les erreurs de classement doivent être considérées comme non différentielles, le dépistage des malformations congénitales ayant été fait de façon indépendante de la définition de l'exposition aux solvants réalisée en début de grossesse. Les malformations chromosomiques étaient diagnostiquées par l'étude du caryotype réalisé par amniocentèse (réalisée après 15 SA, avec des résultats disponibles 15 jours après). Les autres malformations congénitales ont été diagnostiquées à la deuxième échographie (réalisée en routine entre 20 et 23 SA en France), ou plus tard durant la grossesse ou à la naissance. Nous avons pu vérifier que dans tous les cas, les malformations ont été diagnostiquées après la réponse aux questionnaires d'inclusion. La conséquence sur les résultats d'erreurs de classement serait en moyenne une sous-estimation des associations observées entre l'exposition aux solvants et la survenue de malformations congénitales.

En raison des difficultés de définition des malformations génitales du garçon [11, 12], pour limiter les erreurs de classement et pour sélectionner les cas les plus graves (comme pour les autres sous-groupes de malformations), nous avons considéré comme majeures toutes les malformations génitales confirmées par les chirurgiens pédiatriques de la région, y compris les cryptorchidies et les hypospades glandulaires. Cette validation s'est faite avec un recul de 2 années. (En complément une analyse pour l'ensemble des malformations génitales confirmées ou non est présentée en annexe 4).

Nous avons décidé *a priori* de restreindre nos analyses aux femmes travaillant en début de grossesse afin de limiter les phénomènes de sélection de type 'healthy worker effect'. Les associations observées dans notre étude ne sont pas modifiées après l'inclusion de ces dernières dans l'analyse (toutes classées comme non exposées).

Dans notre étude, à l'exception de l'exposition aux solvants, nous n'avons pas retrouvé d'association significative avec les facteurs de risque de malformations congénitales. Ceci peut être expliqué par le caractère très homogène de la population d'étude, notamment concernant l'origine géographique de la mère et son niveau d'études. La prévalence des comportements à risques (consommation d'alcool et de tabac) est très faible pour notre étude.

4.3.2 Mesure de l'exposition

Un des avantages de notre cohorte est le renseignement de l'activité professionnelle et des expositions à certains produits en début de grossesse. Elle évite ainsi les biais de mémoire, reproche le plus souvent fait aux études antérieures sur le lien entre exposition professionnelle et malformation.

Cependant, il s'agit de mesures très indirectes de l'exposition, pour lesquelles des erreurs aléatoires sont possibles. En effet, concernant les expositions déclarées, il s'agit d'expositions à certains produits pouvant contenir des solvants et non contenant à coup sûr ces substances. De la même façon, l'utilisation d'une matrice emplois-exposition peut être sujette à des biais de classement non différentiels en allouant à un type d'activité une exposition moyenne. Par ailleurs, en classant le plus souvent en deux catégories notre exposition *via* la matrice, nous avons certainement diminué la spécificité de notre mesure (le niveau 2 de la matrice de Ferrario étant classé comme exposé, tout comme les femmes classées en niveau 4 ou 5). Ainsi, la matrice emplois-exposition de Ferrario classe 21,4 % des femmes travaillant comme exposées au moins de façon moyenne aux solvants. Elles sont 30,2 % à déclarer être exposées de façon régulière à au moins un produit pouvant contenir des solvants. Les études récentes françaises suggèrent que cette proportion est assez élevée. L'étude SUMER 2003 [174] classe 14,7 % des salariés comme exposés à au moins un

solvant. Ce qui suggère que pour notre étude, soit la distribution de l'activité professionnelle est particulière, soit notre méthode de mesure de l'exposition est plus sensible.

En classant à tort des femmes comme exposées, on s'expose à des biais de classement non différentiels à l'origine d'une dilution de l'effet, si ce dernier existe.

D'autres limites peuvent exister pour l'utilisation de la matrice emplois-exposition de Ferrario. En effet, il s'agit d'une matrice assez ancienne publiée en 1988 et on ne peut exclure que certaines expositions pour certains postes aient changé depuis sa création. Les classifications utilisées pour définir les expositions sont très précises, particulièrement pour les travailleurs de services et de productions. Ces classifications sont peut-être moins précises pour les activités professionnelles apparues plus récemment (comme les travailleurs de l'information), ces dernières étant *a priori* non exposées aux solvants organiques. Si les expositions ont pu changer ces 20 dernières années, nous pensons que la matrice utilisée dans notre étude a sélectionné les combinaisons activités professionnelles – activités de l'entreprise les plus exposées. Les conséquences de classer à tort comme non exposées des femmes en réalité exposées seraient de sous-estimer les associations observées entre exposition maternelle aux solvants et malformations congénitales majeures, étant donné le caractère non différentiel des erreurs précédemment discuté.

Il existe par ailleurs d'autres limites de la mesure des expositions professionnelles. Les expositions à plusieurs produits chimiques au travail sont fréquentes (Selon l'étude SUMER 2003, 16,1 % des salariés sont exposés à au moins trois produits chimiques au travail) pouvant rendre l'imputabilité de l'exposition aux solvants délicate, d'autant que les co-expositions à plusieurs solvants sont fréquentes. Ainsi dans une étude cas-témoins récente de notre équipe [261] sur l'étude du risque de fentes orales liées à l'exposition aux solvants, 91 % des femmes exposées aux alcools aliphatiques l'étaient également à d'autres types de solvants oxygénés. Néanmoins, en allouant une exposition globale aux solvants comme nous l'avons fait et en incluant certains solvants qui peuvent ne pas avoir d'effets sur la survenue de malformations congénitales, on risque des biais de classement non différentiels et une sous-estimation de l'effet s'il existe. Par ailleurs, les autres expositions professionnelles ne sont pas forcément des facteurs de confusion.

Enfin, nous n'avons pas pris en compte pour notre analyse les autres sources d'exposition aux solvants notamment les sources non professionnelles. Ces expositions peuvent concerner une large proportion de femmes (par exemple dans les peintures et les colles pour le bricolage mais aussi dans les détergents et les cosmétiques) [171]. Ce type d'exposition est difficile à objectiver et nous avons considéré qu'il s'agit d'expositions moins fréquentes et moins intenses que les expositions professionnelles.

4.3.3 Comparaison avec les données de la littérature

Malgré la faible prévalence des malformations congénitales, nous avons observé une relation significative entre exposition maternelle aux solvants et malformations congénitales majeures, et plus spécifiquement pour les fentes orales, les malformations génitales du garçon et les malformations urinaires. A notre connaissance, seulement une étude prospective en population générale existe sur le sujet. Il s'agissait d'une étude de cohorte canadienne [268] portant sur 125 femmes exposées aux solvants que l'on a comparées à 125 femmes exposées à une autre substance non considérée comme tératogène. Le nombre de malformations dans cette étude était de 13 pour les femmes exposées contre 1 pour les femmes non exposées (RR=13 [1,8-99,5]), et représentait un groupe peu homogène. Outre pour la faiblesse des effectifs et le caractère peu homogène des malformations étudiées, cette étude a été critiquée pour le caractère très sélectionné de la population étudiée [269].

Deux études de cohorte récentes concernant les femmes travaillant dans des laboratoires, ont suggéré des associations significatives entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformations congénitales majeures [235, 236]. Wennborg *et al.* ont montré une relation significative (OR=2,5 [1,0-6,0]) entre exposition aux solvants en général et malformations congénitales ainsi qu'une association proche de la significativité (OR=2,1 [0,9-4,9]) pour l'exposition au benzène. Cette étude a cependant plusieurs limites notamment le caractère rétrospectif de l'évaluation de l'exposition et la fréquence importante de non réponse. Zhu *et al.* [236] en utilisant une matrice emplois- exposition pour définir l'exposition d'une cohorte de femmes travaillant dans les laboratoires au Danemark (n=991) ont rapporté une liaison non significative entre malformations congénitales majeures et exposition professionnelle aux solvants (Hazard Ratio HR=2,0 [0,7-6,5]). Une étude de cohorte comparant des coiffeuses [256] à un groupe non exposé en Suède a rapporté une relation significative entre l'activité professionnelle de coiffeuse et la survenue de malformations congénitales (OR=1,3 [1,1-1,6]). Cependant la relation spécifique concernant l'exposition aux solvants n'a pas été explorée dans cette étude.

Pour les fentes orales, c'est à notre connaissance la première fois qu'une étude de cohorte montre une telle relation. Cependant, nos résultats sont en accord avec plusieurs études cas-témoins [226, 227, 240, 259-261, 265]. La plupart de ces études ont étudié séparément les fentes labiales et labio-palatines, des fentes palatines [226, 227, 240, 259-261, 265]. Certaines études ont rapporté des associations pour les fentes labiales et labio-palatines [226, 240, 259, 261, 265] d'autres pour les fentes palatines [226, 240, 260, 261]. Dans notre étude, 3 des 4 mères ayant donné naissance à un enfant avec une fente labiale ou labio-palatine déclaraient être exposées à l'occasion au travail à un produit pouvant contenir de

solvants (2 d'entre elles étaient classées comme exposées par la matrice) et 1 d'entre elles déclarait être exposée régulièrement aux solvants (elle n'était pas classée comme exposée par la matrice). Parmi les 4 mères d'enfants présentant une fente palatine toutes déclaraient être exposées de façon régulière au travail à un produit pouvant contenir des solvants. Elles étaient également classées comme exposées aux solvants par la matrice. Parmi les études cas-témoins précédemment citées [226, 227, 240, 259-261, 265] toutes sauf deux études [226, 227], ont utilisé un hygiéniste industriel pour classer l'exposition, méthode de référence pour définir l'exposition de façon rétrospective [300]. La plupart de ces études ont mis en évidence un risque associé aux expositions aux solvants oxygénés [240, 259-261, 265], notamment pour les EG [240, 261, 265]. Malheureusement, aucune de ces études ne permet d'étudier séparément le rôle de chaque type de solvant en raison des co-expositions fréquentes. Ainsi, dans l'étude de Chevrier *et al* (240 cas et 236 témoins), 9 femmes sur les 10 les plus exposées aux EG l'étaient également pour d'autres solvants oxygénés (alcools aliphatiques) [261]. Par ailleurs, certaines études [240, 265] montrent également une liaison entre l'exposition maternelle aux solvants pétroliers et chlorés et la survenue de fentes orales.

Nos résultats sont d'autant plus préoccupants que l'exposition semble plus faible et que les mesures de protection se sont améliorées [174]. Il semble de plus que le recours aux EG reprotoxiques ait diminué en France [169]. Mais d'autres solvants fréquemment utilisés, comme l'éthanol, peuvent être considérés comme toxiques.

Nous avons mis en évidence une relation entre malformations génitales du garçon et exposition aux solvants. A notre connaissance, seule une étude cas-témoins espagnole [227] a retrouvé une liaison non significative entre le travail de la mère en début de grossesse dans l'industrie du cuir et la survenue d'hypospade et d'épispadias (OR=4,05 [0,8-21,4]). La relation spécifique avec l'exposition aux solvants n'avait pas été étudiée. Une étude de cas [316] suggère également une relation entre l'exposition maternelle à l'EGME et la survenue d'hypospades.

Notre étude a mis en évidence une liaison significative entre l'exposition professionnelle aux solvants et les malformations des voies urinaires. Une étude cas-témoins rapporte des résultats similaires [264] ainsi qu'une étude de cas [317]. Ces résultats doivent donc être confirmés par d'autres études.

Certaines études cas-témoins [262, 265] ont rapporté des associations entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformations du système nerveux central, spécialement pour les anomalies de fermeture du tube neural [265]. Une autre étude [263] en revanche, avec la même méthode de définition de l'exposition que Cordier *et al.* [265], n'a pas trouvé de relation significative avec les anomalies de fermeture du tube neural.

Dans notre étude, l'association modérée observée entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformation du système nerveux central ne doit pas être reliée aux anomalies de fermeture du tube neural. En effet, pour ce sous-groupe, une seule malformation était un *spina bifida* et les 3 autres étaient des hydrocéphalies.

Notre étude apporte des arguments supplémentaires pour une relation entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformations congénitales. L'exposition aux solvants était définie en début de grossesse par des méthodes indirectes et avant la survenue des malformations. Les expositions professionnelles et les postes de travail considérés comme exposés aux solvants dans notre étude sont très fréquents en population générale.

Des analyses sont nécessaires afin de mieux comprendre les associations observées notamment en utilisant des marqueurs biologiques de l'exposition.

Une étape nécessaire avant l'utilisation de ces biomarqueurs d'exposition pour définir l'exposition à différents solvants est la description des niveaux de ces métabolites dans un échantillon aléatoire de femmes de PELAGIE et l'étude des déterminants professionnels et non professionnels de leur détection.

5 Biomarqueurs d'exposition aux éthers de glycol, au trichloroéthylène et au perchloroéthylène pendant la grossesse : déterminants de l'exposition et comparaison avec les méthodes de définitions indirectes.

Plusieurs études, dont celle présentée au chapitre 4, ont suggéré une association entre l'exposition maternelle professionnelle aux solvants, et la survenue de malformations congénitales [207, 238, 240, 261, 262, 265]. Ces études antérieures ont toutes utilisé des méthodes indirectes de définition de l'exposition (poste de travail occupé, hygiéniste industriel ou matrice emplois-exposition). Le dosage de marqueurs biologiques de l'exposition est une alternative intéressante pour définir l'exposition car elle donne une mesure objective et interne de l'exposition [286, 289].

Parmi les solvants organiques suspects d'embryotoxicité, nous avons décidé d'étudier les EG, le TCE et le PERC. L'exposition *in utero* à ces derniers a été associée à une augmentation du risque de malformations congénitales et plus spécifiquement de fentes orales [238, 240, 261, 265].

Concernant les EG, l'action toxique a été associée à la production d'acides alkoxy-carboxyliques. Ces derniers sont produits pour les EG de la série éthylénique et pour l'isomère bêta du propylène glycol [170, 171].

Le PERC et le TCE ont des métabolites communs : le TCAA et le TCOH (cf. 1.2.2.3.1.2). Ces métabolites ne sont pas spécifiques de ces solvants. Le TCAA est un sous-produit de la chloration de l'eau. Le TCAA et le TCOH sont également des métabolites de l'hydrate de chloral, lui-même étant un sous-produit de la chloration de l'eau [173].

Même si les EG, le TCE et le PERC sont très utilisés et sont suspects d'embryotoxicité, aucune étude de biomonitoring n'a été précédemment réalisée chez des femmes enceintes sélectionnées en population générale. Les objectifs du travail présenté ici sont de décrire les niveaux urinaires de plusieurs métabolites d'EG, de TCAA et de TCOH pour un échantillon de femmes sélectionnées en population générale, d'étudier les déterminants professionnels ou non de leur détection, et de comparer leur détection avec les résultats des méthodes indirectes de mesure de l'exposition aux solvants organiques.

5.1 Matériel et méthodes

5.1.1 Population d'étude

Pour des raisons de coût et avoir une puissance suffisante pour l'analyse des différentes anomalies du développement intra-utérin, un échantillon aléatoire de 609 femmes incluses dans la cohorte PELAGIE a été sélectionné. Cependant au moment de l'étude des déterminants de la détection de ces métabolites, seuls les prélèvements d'urine de 451 femmes avaient été analysés.

5.1.2 Dosages de biomarqueurs de l'exposition aux solvants

Les dosages de métabolites urinaires de huit acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH (Tableau 46) ont été réalisés au laboratoire de toxicologie et de génopathie du CHRU de Lille. (cf 2.4). Pour les acides alkoxy-carboxyliques, la LD était de 0,05 mg/L. Pour le TCAA et le TCOH, la LD était de 0,01mg/L.

5.1.3 Définitions par des méthodes indirectes de l'exposition professionnelle et non professionnelle aux solvants.

Nous avons utilisé des méthodes indirectes pour définir l'exposition professionnelle et domestique aux solvants organiques. L'exposition professionnelle aux solvants 'en général' a été définie par deux méthodes indépendantes (cf. 3.4) : exposition déclarée à certains produits pouvant contenir des solvants et matrice emplois-exposition de Ferrario. Nous avons par ailleurs utilisé deux matrices emplois-expositions spécifiques pour définir l'exposition aux solvants chlorés et pétroliers [311, 312]. Les expositions non professionnelles n'ont été définies qu'à partir du questionnaire d'inclusion.

Pour l'exposition professionnelle déclarée aux solvants, nous avons utilisé les classes précédemment définies : jamais, à l'occasion et régulièrement. La matrice emplois-exposition avait initialement 5 classes. Compte tenu des faibles effectifs pour certaines classes nous avons fait des regroupements comme précédemment décrits (cf. 3.4) : non-exposée et exposée.

L'exposition aux solvants chlorés et pétroliers a été définie par des matrices emplois-expositions spécifiques (cf. 3.4). Les deux matrices définissaient trois dimensions de l'exposition : fréquence, intensité et probabilité. Compte tenu de la faiblesse des effectifs pour certaines classes d'exposition, nous avons défini l'exposition en non exposé et exposé (toutes fréquences, intensité et probabilité).

Dans le questionnaire d'inclusion, les femmes ont été interrogées sur leurs expositions non professionnelles à différents produits, certains étant considérés comme contenant des solvants (peintures, décapants, vernis, vernis à bois, encres et colles). Les femmes ont été

ainsi classées comme exposées ou non à ces produits dans les 3 mois précédant l'inclusion. Le nombre total d'heures d'utilisation était également recueilli.

Tableau 46 : Description des principaux produits contenant des éthers de glycol et des solvants chlorés et leurs principaux métabolites urinaires (Source: AFSSET 2008 [155] et INERIS 2007, 2008 [151, 152])

Produits	Type de solvants	Métabolites
Peintures, vernis, encres	PGME	2-MPA ^a
	EGBE	BAA
	DEGBE	BEAA, BAA
	DEGEE	EEAA, EAA
	TEGEE	EEAA, EAA
	EgiPE	PrAA
	TRI	TCOH, TCAA
	PERC	TCOH, TCAA
Produits d'entretien	DEGEE	EEAA, EAA
	DEGBE	BEAA, BAA
	EGBE	BAA
	PGME	2-MPA ^a
	DEGME	MEAA, MAA
	TEGME	MEAA, MAA
Dégraissants	EGPhE	PhAA
	TRI	TCOH, TCAA
Produits de traitement pour textile	PERC	TCOH, TCAA
	TRI	TCOH, TCAA
Adhésifs	PERC	TCOH, TCAA
	TRI	TCOH, TCAA
Produits cosmétiques	EGPhE	PhAA
	DEGEE	EEAA, EAA
	EGBE	BAA
	DEGBE	BEAA, BAA
Médicaments	DEGEE	EEAA, EAA
	EGPhE	PhAA
	Hydrate de chloral	TCOH, TCAA
Sous produits de la chloration de l'eau	TCAA	TCAA
	Hydrate de chloral	TCOH, TCAA

^a métabolite dérivé de l'isomère mineur β du PGME

BAA: acide 2-butoxyacétique, DEGBE: Diéthylène glycol butyl ether, DEGEE: Diéthylène glycol éthyl ether, DEGME: Diéthylène glycol méthyl ether, EAA: Acide éthoxy acétique, EEAA: Acide éthoxy-éthoxy acétique, EGEE: Ethylène glycol ethyl ether, EGBE: Ethylène glycol butyl ether, EGiPE: Ethylène glycol isopropyl ether, EGME: Ethylène glycol méthyl ether, EGPhE: Ethylène glycol phenyl ether, MAA: Acide méthoxy acetque, MEAA: Acide méthoxy-éthoxy acétique, 2-MPA: Acide 2-méthoxy propionique, PERC: Perchloroéthylène, PGME: Propylène glycol méthyl ether, PhAA: Acide phénoxyacétque, PrAA: Acide propoxyacétique, TCAA: Acide trichloroacétique, TCE: Trichloroéthylène, TCOH: Trichloroéthanol, TEGEE: Triéthylène glycol éthyl ether, TEGME: Triéthylène glycol méthyl ether

5.1.4 Analyses statistiques

L'étude des déterminants professionnels de la présence de métabolites urinaires a été restreinte aux femmes travaillant à l'inclusion. Nous avons d'abord étudié l'association entre chacun de ces métabolites et les cinq postes de travail les plus souvent associés à l'exposition aux solvants dans notre étude : infirmière ; aide-soignante ; chimiste, biologiste et assimilée ; femme de ménage ; et coiffeuse ou esthéticienne. Le groupe de référence pour chaque poste de travail était l'ensemble des femmes n'occupant pas le poste de travail étudié. Par exemple, pour étudier la relation entre la présence de métabolite et l'emploi d'infirmière, le groupe de

référence était toutes les femmes travaillant dans un autre emploi qu'infirmière. Nous avons ensuite étudié la relation entre la présence urinaire de métabolite et les produits manipulés au travail pouvant contenir des solvants. Pour chaque produit, le groupe de référence était les femmes ayant rapporté ne jamais être exposées au travail à ce produit. Enfin, nous avons étudié la relation entre la présence de métabolites et l'exposition aux solvants définie par les expositions déclarées (jamais, à l'occasion, régulièrement) et les matrices emplois-expositions (non exposé, exposé). L'étude de la relation entre la présence urinaire de métabolites et l'exposition non professionnelle aux solvants (non exposé, exposé) a été restreinte aux femmes ne manipulant aucun produit pouvant contenir des solvants au travail ou ne travaillant pas.

Nous avons utilisé différents modèles multivariés en fonction du pourcentage de détection [318, 319]. Les métabolites détectés dans plus de la moitié des échantillons ont été analysés comme des variables continues [319]. Pour cela, nous avons utilisé un modèle de régression TOBIT avec les valeurs log-transformées des métabolites comme variables dépendantes censurées à la LD. Les coefficients béta étaient présentés avec la valeur correspondante du degré de signification pour chaque comparaison.

Les métabolites détectés dans moins de la moitié des échantillons urinaires ont été définis en deux classes (<LD vs ≥ LD). Les odds ratios (OR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été utilisés pour exprimer la relation entre métabolites présents ou non. Les ajustements sur des variables de confusion potentielles ont été réalisés en utilisant une régression logistique. Les métabolites avec les mêmes précurseurs (MEAA et MAA, EEAA and EAA) ont également été étudiés ensemble.

La valeur de la créatinine était utilisée pour prendre en compte la dilution des urines. La durée de stockage entre le prélèvement et l'analyse (par quartile) et le jour de prélèvement (dimanche ou lundi vs tous les autres jours) ont également été pris en compte. L'âge maternel à l'inclusion (<25 ans, 25-30 ans et >30 ans), l'âge gestationnel à l'inclusion (<10 SA, 10-13, >13) et l'indice de masse corporelle avant la grossesse (<18,5 kg/m², 18,5-25, ≥25) ont également été pris en compte dans le modèle initial. L'éthanol pouvant modifier le métabolisme des EG, du TCE et du PERC, nous avons inclus dans le modèle initial la consommation d'alcool (jamais, au moins un verre par semaine). Enfin, pour l'étude des déterminants de TCAA et de TCOH, la consommation quotidienne d'eau de boisson provenant du robinet (aucune, moins de 0,5 L et 0,5 L et plus) a également été prise en compte. Toutes les co-variables précédemment citées ont été testées individuellement. Elles étaient retenues pour l'ajustement si elles modifiaient l'estimation de l'OR ou du coefficient béta d'au moins 10 %.

L'existence d'une relation dose dépendante entre la détection de métabolite et la fréquence d'exposition déclarée (1 : jamais ; 2 : à l'occasion ; 3 : régulièrement) était testée (test de tendance).

Une analyse des correspondances multiples (ACM) a été réalisée pour identifier les relations entre les métabolites entre eux et interpréter les relations entre leur présence et les postes de travail et les produits manipulés pouvant contenir des solvants. Pour cette ACM, les variables concernant chaque métabolite étaient considérées comme des variables actives tandis que les variables concernant les postes de travail et les produits manipulés étaient considérées comme variables supplémentaires.

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SAS, version 9.1 (SAS Institute).

5.2 Résultats

5.2.1 Description de la population d'étude

Les 451 femmes sélectionnées avaient en moyenne 30,2 ans ; 59,2 % d'entre elles avaient au moins un niveau d'étude égal à bac plus deux, et 84 % travaillaient au moment de l'inclusion principalement dans des métiers techniques, de bureau ou de services (Tableau 47). En comparant les femmes de PELAGIE incluses dans ce biomonitoring aux femmes de PELAGIE non incluses dans ce biomonitoring, aucune différence n'était retrouvée pour l'âge maternel, le statut marital, le niveau d'études, le statut de travail et l'exposition aux solvants. Seules deux différences significatives ont été observées concernant l'origine géographique des parents de la mère (96,9 % nés en Europe pour les femmes incluses dans le biomonitoring vs 98,5 % pour les autres, $p=0,02$) et la consommation d'alcool (11,2 % avec au moins un verre d'alcool par semaine vs 15,4 %, $p=0,02$).

5.2.2 Description des niveaux urinaires des métabolites de solvants

Le pourcentage de prélèvements pour lequel des acides alkoxy-carboxyliques étaient identifiés variait de 5,3 % pour l'EAA à 96,4 % pour le BAA (Tableau 48). Le TCAA était identifié pour 6,4 % des femmes et le TCOH pour 5,5 %. Tous les métabolites étaient présents à des niveaux proches de la LD sauf le PhAA (moyenne géométrique : 0,49 mg/L).

Tableau 47 : Caractéristiques des 451 femmes pour lesquelles des dosages d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH ont été réalisés

Caractéristiques	n (%)
Age maternel en années: moyenne (+/- écart-type)	30,2 (+/- 4,1)
<25	52 (11,5)
25-30	168 (37,3)
>30	231 (51,2)
Origine géographique : Europe	436 (96,9)
Niveau d'études	
Primaire ou secondaire	96 (21,3)
Baccalauréat	87 (19,4)
Au moins bac +2	267 (59,3)
Statut marital : en couple	440 (97,6)
Parité	
0	191 (42,4)
1	175 (38,8)
2 et plus	85 (18,8)
IMC avant la grossesse (kg/m²)	
<18,5	38 (8,5)
18,5-25	333 (74,3)
≥25	77 (17,2)
Age gestationnel à l'inclusion (SA)	
<10	113 (25,1)
10-13	183 (40,6)
>13	155 (34,3)
Consommation d'alcool à l'inclusion :	
Au moins un verre par semaine	50 (11,2)
Consommation journalière d'eau du robinet	
0	186 (41,5)
moins de 0,5 L	205 (45,8)
Au moins 0,5 L	57 (12,7)
Activité professionnelle à l'inclusion	
Non	72 (16,0)
Professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées	130 (28,8)
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	21 (4,6)
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	9 (2,0)
Personnels administratifs, commerciaux et assimilés	159 (35,2)
Travailleurs spécialisés dans les services	64 (14,2)
Femme de ménage et assimilé	27 (6,0)
Aide-soignant	15 (3,3)
Coiffeur, esthéticien	11 (2,4)
Agriculteurs ouvriers et autres	26 (5,8)
Expositions professionnelles déclarées (pour les femmes travaillant à l'inclusion)	
Peintures	26 (7,1)
Décapants	16 (4,4)
Encres ou teintures	31 (8,5)
Colles	52 (14,1)
Vernis	7 (1,9)
Produits de traitement du bois	3 (0,8)
Produits d'entretien (à l'occasion)	50 (13,1)
Produits d'entretien (Régulier)	80 (21,6)
Dégraissants	26 (7,2)
Essence, carburants	21 (5,7)
Traitement de textiles	5 (1,4)
Produits cosmétiques	22 (6,0)
Au moins une des expositions déclarées (pour les femmes travaillant à l'inclusion)	
Jamais	192 (51,9)
A l'occasion	69 (18,6)
Régulièrement	109 (29,5)
Exposition aux solvants définie par la matrice (pour les femmes travaillant à l'inclusion)	
Non	304 (81,5)
Oui	69 (18,5)

Tableau 48 : Détection et distribution des acides alkoxy-carboxyliques, TCAA, et TCOH dans les urines des 451 femmes sélectionnées

Métabolites	\geq LD n (%)	25 ^{ème} perc. (mg/L)	75 ^{ème} perc. (mg/L)	Max (mg/L)	Moyenne géométrique (pour les valeurs \geq LD) (mg/L)
MAA	130 (28,8%)	<LD	0,06	2,97	0,11
MEAA	318 (70,5%)	<LD	0,34	3,90	0,25
EAA	24 (5,3%)	<LD	<LD	0,62	0,07
EEAA	77 (17,1%)	<LD	<LD	30,00	0,16
BAA	435 (96,4%)	0,09	0,16	0,62	0,13
PrAA	65 (14,4%)	<LD	<LD	0,24	0,09
PhAA	419 (92,9%)	0,12	1,39	36,00	0,49
2-MPA	31 (6,9%)	<LD	<LD	0,76	0,15
TCAA	29 (6,4%)	<LD	<LD	0,70	0,04
TCOH	25 (5,5%)	<LD	<LD	0,40	0,03
Créatinine (g/L)	-	0,86	1,52	4,04	1,12

5.2.3 Relations entre métabolites urinaires et activité professionnelle

Les infirmières avaient des niveaux plus élevés de BAA et de PhAA dans leurs urines que les femmes d'autres professions. Les aides-soignantes avaient des niveaux plus élevés de MEAA que les femmes travaillant dans d'autres professions de façon proche de la significativité. Les femmes de ménage avaient plus d'EAA et d'EEAA détectés dans leurs urines que les femmes travaillant dans d'autres professions. De la même façon, on détectait significativement plus souvent de l'EAA et de l'EEAA dans les urines des coiffeuses et esthéticiennes, ainsi que des des niveaux plus élevés de PhAA et de BAA. Aucune association n'était observée entre la profession de chimiste et de biologiste et la présence urinaire de métabolites (Tableau 49).

Tableau 49 : Relations entre la détection d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH urinaires et les métiers souvent associés à une exposition aux solvants dans PELAGIE

	MAA				MEAA			MAA – MEAA ensemble			
	< LD n	>=LD n	OR	[IC 95%]	MG (mg/L)	coef béta log MEAA	p	Bas n	Haut n	OR	[IC 95%]
Activités professionnelles autres qu'infirmier et assimilés	252	102	Réf ^a		0,14	Réf ^d		75	155	Réf ^h	
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	17	4	0,31	[0,1-1,4]	0,12	-0,43	0,21	7	5	0,35	[0,1-1,1]
Activités professionnelles autres que chimiste et assimilés	261	105	Réf ^b		0,14	Réf ^e		81	159	Réf ⁱ	
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	8	1	0,26	[0,0-2,1]	0,13	-0,07	0,90	1	1	0,52	[0,0-8,8]
Activités professionnelles autres que femme de ménage et assimilés	250	98	Réf		0,14	Réf ^f		78	146	Réf ^j	
Femme de ménage et assimilés	19	8	1,07	[0,5-2,5]	0,14	-0,07	0,82	4	14	2,57	[0,7-9,3]
Activités professionnelles autres qu'aide soignant	256	104	Réf ^c		0,14	Réf		81	153	Réf ^b	
Aide-soignant	13	2	0,34	[0,1-1,6]	0,24	0,67	0,07	1	7	4,25	[0,5-36,7]
Activités professionnelles autres que coiffeur ou esthéticien	261	103	Réf		0,14	Réf ^g		80	156	Réf	
Coiffeur, esthéticien	8	3	0,95	[0,2-3,7]	0,19	0,37	0,40	2	4	1,03	[0,2-5,7]

MG : moyenne géométrique. MAA-MEAA ensemble: Bas: MAA<LD et MEAA<25ème percentile, Haut : MAA>=LD ou MEAA>=25ème percentile.

^a ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion et la consommation d'alcool. ^b ajusté sur l'âge maternel. ^c ajusté sur la créatinine urinaire ^d ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion, la consommation d'alcool et la créatinine urinaire ^e ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion, la durée de conservation et la consommation d'alcool ^f ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion, la créatinine urinaire, l'IMC et la consommation d'alcool ^g ajusté sur la consommation d'alcool et l'IMC ^h ajusté sur la consommation d'alcool ⁱ ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion, la consommation d'alcool, l'âge maternel et l'IMC ^j ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion

Tableau 49 (suite) : Relations entre la détection d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH urinaires et les métiers souvent associés à une exposition aux solvants dans PELAGIE

	EAA				EEAA				EAA-EEAA ensemble			
	< LD	>=LD	OR	[IC 95%]	< LD	>=LD	OR	[IC 95%]	Bas ^e	Haut ^e	OR ^d	[IC 95%]
	n	n			n	n			n	n		
Activités professionnelles autres qu'infirmier et assimilés	333	21	Réf ^k		294	60	Réf		279	75	Réf ^h	
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	20	1	0,89	[0,1-7,3]	15	6	1,96	[0,7-5,3]	15	6	1,24	[0,4-3,5]
Activités professionnelles autres que chimiste et assimilés	345	21	Réf		300	66	Réf		286	80	Réf ^b	
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	8	1	1,32	[0,1-11,6]	9	0	-		8	1	0,39	[0,0-3,2]
Activités professionnelles autres que femme de ménage et assimilés	330	18	Réf		290	58	Réf		278	70	Réf	
Femme de ménage et assimilés	23	4	3,19	[1,0-10,2]	19	8	2,11	[0,9-5,0]	16	11	2,73	[1,2-6,1]
Activités professionnelles autres qu'aide soignant	339	21	Réf		298	62	Réf ^k		284	76	Réf ^k	
Aide-oignant	14	1	1,15	[0,1-9,2]	11	4	2,29	[0,7-7,9]	10	5	2,24	[0,7-7,1]
Activités professionnelles autres que coiffeur ou esthéticien	345	19	Réf		303	61	Réf ^c		288	76	Réf	
Coiffeur, esthéticien	8	3	6,81	[1,7-27,8]	6	5	5,65	[1,6-20,5]	6	5	4,01	[1,1-14,2]

EAA-EEAA ensemble: Bas: EAA<LD et EEAA<LD, Haut : EAA>=LD ou EEAA>=LD

^b ajusté sur l'âge maternel. ^c ajusté sur la créatinine urinaire ^h ajusté sur la consommation d'alcool ^k ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion et la créatinine urinaire ^l ajusté sur l'âge maternel et la créatinine urinaire ^m ajusté sur l'IMC et la créatinine urinaire

Tableau 49 (suite) : Relations entre la détection d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH urinaires et les métiers souvent associés à une exposition aux solvants dans PELAGIE

	BAA			PrAA				PhAA		
	MG (mg/L)	Coef béta log BAA	p	< LD n	>=LD n	OR	[IC 95%]	MG (mg/L)	Coef béta log phAA	p
Activités professionnelles autres qu'infirmier et assimilés	0,12	Réf ⁿ		301	53	Réf		0,41	Réf ^c	
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	0,15	0,20	0,04	19	2	0,60	[0,1-2,6]	0,78	0,61	0,07
Activités professionnelles autres que chimiste et assimilés	0,13	Réf ^o		314	52	Réf ^b		0,42	Réf	
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	0,15	0,16	0,30	6	3	2,60	[0,6-10,9]	0,71	0,54	0,3
Activités professionnelles autres que femme de ménage et assimilés	0,13	Réf		295	53	Réf		0,43	Réf ^p	
Femme de ménage et assimilés	0,13	0,04	0,70	25	2	0,41	[0,1-3,1]	0,4	-0,11	0,78
Activités professionnelles autres qu'aide soignant	0,13	Réf		306	54	Réf ^j		0,43	Réf ^m	
Aide-soignant	0,13	0	0,95	14	1	0,36	[0,0-2,8]	0,41	-0,11	0,76
Activités professionnelles autres que coiffeur ou esthéticien	0,12	Réf		311	53	Réf ^j		0,41	Réf	
Coiffeur, esthéticien	0,16	0,26	0,07	9	2	1,16	[0,2-5,6]	1,17	1,04	0,03

MG : moyenne géométrique. ^b ajusté sur l'âge maternel. ^c ajusté sur la créatinine urinaire ^j ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion ^m ajusté sur l'IMC et la créatinine urinaire
ⁿ ajusté sur la créatinine urinaire et la consommation d'alcool ^o ajusté sur la créatinine urinaire, l'IMC et la consommation d'alcool ^p ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion, l'âge maternel et la créatinine urinaire

Tableau 49 (suite) : Relations entre la détection d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH urinaires et les métiers souvent associés à une exposition aux solvants dans PELAGIE

	2-MPA				TCAA				TCOH			
	< LD	>=LD	OR	[IC 95%]	< LD	>=LD	OR	[IC 95%]	< LD	>=LD	OR	[IC 95%]
	n	n			n	n			n	n		
Activités professionnelles autres qu'infirmier et assimilés	326	28	Réf ^j		329	25	Réf ^j		333	21	Réf ^h	
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	20	1	0,67	[0,1-5,2]	19	2	1,57	[0,3-7,3]	18	3	2,80	[0,7-11,4]
Activités professionnelles autres que chimiste et assimilés	337	29	Réf		340	26	Réf ^r		343	23	Réf ^b	
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	9	0	-		8	1	1,69	[0,2-14,6]	8	1	1,97	[0,2-16,6]
Activités professionnelles autres que femme de ménage et assimilés	319	29	Réf		322	26	Réf		326	22	Réf ^h	
Femme de ménage et assimilés	27	0	-		26	1	0,48	[0,1-3,7]	25	2	1,26	[0,3-5,7]
Activités professionnelles autres qu'aide soignant	332	28	Réf ^q		333	27	Réf		336	24	Réf	
Aide-soignant	14	1	0,94	[0,1-7,5]	15	0	-		15	0	-	
Activités professionnelles autres que coiffeur ou esthéticien	336	28	Réf		339	25	Réf		341	23	Réf ^q	
Coiffeur, esthéticien	10	1	1,20	[0,1-9,7]	9	2	3,01	[0,6-14,7]	10	1	1,57	[0,2-12,9]

^b ajusté sur l'âge maternel. ^h ajusté sur la consommation d'alcool ^j ajusté sur l'âge gestationnel à l'inclusion ^q ajusté sur l'IMC ^r ajusté sur l'âge maternel et la consommation d'eau du robinet bue

5.2.4 Relations entre métabolites urinaires et produits manipulés

L'exposition professionnelle à la peinture était associée à la présence urinaire d'EEAA et de TCOH (Tableau 50). L'exposition aux décapants, aux teintures et aux encres était aussi associée à la présence d'EEAA. Le MAA était associé aux femmes exposées aux colles. L'exposition professionnelle régulière aux produits d'entretien était associée avec la présence d'EAA, d'EEAA, de BAA, de TCAA, et de TCOH. Le MAA était retrouvé moins fréquemment chez les femmes exposées de façon régulière aux détergents et aux produits d'entretien. La présence combinée de MAA et de MEAA n'était associée à aucun produit. L'exposition aux produits dégraissants était associée avec une détection plus fréquente d'EEAA, l'exposition à l'essence à l'EEAA et au TCOH, et l'exposition aux cosmétiques à l'EEAA, l'EAA, le BAA et le PhAA. Aucune association n'était observée entre le 2-MPA et le PrAA et les expositions professionnelles.

Ces résultats étaient en partie confirmés par l'analyse des correspondances multiples qui retenait 5 axes (représentant au total 55,8% de l'inertie). Parmi ceux-ci 3 axes rapportaient des informations concordantes avec les résultats précédant. L'axe 2 montrait une forte association entre le TCAA, le TCOH et l'exposition professionnelle aux produits d'entretien. L'axe 3 montrait une association entre le PhAA et les métiers de coiffeuse et d'esthéticienne ainsi qu'avec l'exposition professionnelle aux cosmétiques et aux produits d'entretien. Enfin l'axe 4 montrait une association entre l'EEAA et l'EAA et les métiers de coiffeuse et d'esthéticienne, de femmes de ménage et l'exposition aux produits d'entretien et aux produits cosmétiques (Annexe 5 et 6).

Tableau 50 : Relations entre la présence dans les urines d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA, de TCOH et les expositions professionnelles à différents produits pouvant contenir des solvants

	MAA				MEAA			EAA				EEAA			
	<LD n	>=LD n	OR	[IC 95%]	MG (mg/L)	Coef béta log MEAA ^a	p value	<LD n	>=LD n	OR	[IC 95%]	<LD n	>=LD n	OR	[IC 95 %]
Pas d'exposition aux peintures	244	99	Réf		0,14	Réf		325	18	Réf		287	56	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux peintures	19	7	0,91	[0,4-2,2]	0,15	-0,08	0,80	23	3	2,36	[0,6-8,6]	17	9	2,71	[1,2-6,4]
Pas d'exposition aux décapants	249	101	Réf		0,14	Réf		330	20	Réf		294	56	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux décapants	12	4	0,82	[0,3-2,6]	0,11	-0,41	0,29	15	1	1,11	[0,1-8,8]	9	7	4,08	[1,5-11,4]
Pas d'exposition aux encres ou teintures	240	94	Réf		0,14	Réf		315	19	Réf		281	53	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux encres ou teintures	20	11	1,40	[0,6-3,0]	0,15	-0,07	0,79	29	2	1,14	[0,3-5,2]	20	11	2,92	[1,3-6,4]
Pas d'exposition aux colles	229	87	Réf		0,14	Réf		299	17	Réf		262	54	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux colles	33	19	1,52	[0,8-2,8]	0,14	-0,21	0,37	48	4	1,46	[0,5-4,5]	41	11	1,3	[0,6-2,7]
Pas d'exposition aux produits d'entretien	162	78	Réf		0,14	Réf		231	9	Réf		205	35	Réf	
Exposition occasionnelle aux produits d'entretien	40	10	0,52	[0,2-1,1]	0,13	-0,20	0,39	46	4	2,23	[0,7-7,6]	41	9	1,29	[0,6-2,9]
Exposition régulière aux produits d'entretien	62	18	0,60	[0,3-1,1]	0,16	0,15	0,44	71	9	3,25	[1,2-8,5]	58	22	2,22	[1,2-4,1]
				<i>p tend.=0,05</i>			<i>p tend.=0,59</i>				<i>p tend.=0,01</i>				<i>p tend.=0,01</i>
Pas d'exposition aux dégraissants	240	97	Réf		0,14	Réf		317	20	Réf		280	57	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux dégraissants	19	7	0,91	[0,4-2,2]	0,13	0,44	0,17	26	0	-	-	19	7	1,81	[0,7-4,5]
Pas d'exposition aux carburants	247	99	Réf		0,14	Réf		326	20	Réf		287	59	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux carburants	15	6	1,00	[0,4-2,6]	0,17	0,07	0,83	21	0	-	-	14	7	2,43	[0,9-6,3]
Pas d'exposition aux cosmétiques	250	96	Réf		0,14	Réf		328	18	Réf		291	55	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux cosmétiques	13	9	1,80	[0,7-4,4]	0,23	0,41	0,21	19	3	2,87	[0,8-10,6]	12	10	4,41	[1,8-10,7]

MG : Moyenne géométrique. ^a ajusté sur la durée de stockage, âge gestationnel, l'IMC et la consommation d'alcool

p tend. : p de tendance

Tableau 50 (suite) : Relations entre la présence dans les urines d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA, de TCOH et les expositions professionnelles à différents produits pouvant contenir des solvants

	BAA			PrAA				PhAA			2-MPA			
	MG (mg/L)	Coef béta log BAA	p value	< LD n	>=LD n	OR	[IC 95%]	MG (mg/L)	Coef béta log PhAA ^b	p value	< LD n	>=LD n	OR	[IC 95 %]
Pas d'exposition aux peintures	0,13	Réf		290	53	Réf		0,43	Réf		317	26	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux peintures	0,11	-0,13	0,18	26	0	-		0,46	0,14	0,61	24	2	1,01	[0,2-4,5]
Pas d'exposition aux décapants	0,13	Réf		299	51	Réf		0,42	Réf		322	28	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux décapants	0,11	-0,13	0,26	14	2	0,84	[0,2-3,8]	0,54	0,2	0,58	16	0	-	
Pas d'exposition aux encres ou teintures	0,13	Réf		282	52	Réf		0,42	Réf		310	24	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux encres ou teintures	0,12	-0,06	0,47	30	1	0,18	[0,0-1,4]	0,62	0,28	0,28	27	4	1,91	[0,6-5,9]
Pas d'exposition aux colles	0,13	Réf		265	51	Réf		0,42	Réf		292	24	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux colles	0,12	-0,06	0,34	49	3	0,32	[0,1-1,1]	0,48	0,13	0,53	47	5	1,3	[0,5-3,6]
Pas d'exposition aux produits d'entretien	0,12	Réf		207	33	Réf		0,44	Réf		220	20	Réf	
Exposition occasionnelle aux produits d'entretien	0,12	0,01	0,92	41	9	1,38	[0,6-3,1]	0,29	-0,32	0,13	47	3	0,70	[0,2-2,5]
Exposition régulière aux produits d'entretien	0,14	0,12	0,04	68	12	1,11	[0,5-2,3]	0,48	0,23	0,20	75	5	0,73	[0,3-2,0]
			<i>p tend.=0,05</i>				<i>p tend.=0,68</i>			<i>p tend.=0,39</i>				<i>p tend. =0,49</i>
Pas d'exposition aux dégraissants	0,13	Réf		287	50	Réf		0,43	Réf		311	26	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux dégraissants	0,11	-0,1	0,30	24	2	0,48	[0,1-2,1]	0,54	0,18	0,51	25	1	0,47	[0,1-3,7]
Pas d'exposition aux carburants	0,13	Réf		296	50	Réf		0,42	Réf		20	26	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux carburants	0,12	0,04	0,69	18	3	0,99	[0,3-3,5]	0,46	0,23	0,48	19	2	1,3	[0,3-5,9]
Pas d'exposition aux cosmétiques	0,12	Réf		298	48	Réf		0,41	Réf		318	28	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux cosmétiques	0,15	0,21	0,04	17	5	1,82	[0,6-5,2]	0,85	0,67	0,03	22	0	-	

MG : moyenne géométrique^b ajusté sur la créatinine urinaire et l'âge maternel. p tend : p de tendance

Tableau 50 (suite) : Relations entre la présence dans les urines d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA, de TCOH et les expositions professionnelles à différents produits pouvant contenir des solvants

	TCAA				TCOH			
	< LD n	>=LD n	OR	[IC 95%]	< LD n	>=LD n	OR ^c	[IC 95%]
Pas d'exposition aux peintures	320	23	Réf		325	18	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux peintures	24	2	1,16	[0,3-5,2]	22	4	2,62	[0,8-9,7]
Pas d'exposition aux décapants	326	24	Réf		331	19	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux décapants	16	0	-		14	2	1,3	[0,2-10,5]
Pas d'exposition aux encres ou teintures	312	22	Réf		315	19	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux encres ou teintures	29	2	0,99	[0,2-4,4]	29	2	0,62	[0,1-4,8]
Pas d'exposition aux colles	294	22	Réf		297	19	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux colles	49	3	0,81	[0,2-2,8]	49	3	0,68	[0,2-3,1]
Pas d'exposition aux produits d'entretien	228	12	Réf		230	10	Réf	
Exposition occasionnelle aux produits d'entretien	47	3	1,21	[0,3-4,5]	49	1	0,47	[0,1-3,8]
Exposition régulière aux produits d'entretien	70	10	2,71	[1,1-4,5]	69	11	3,67	[1,5-9,0]
			<i>p tend.=0,03</i>				<i>p tend.=0,007</i>	
Pas d'exposition aux dégraissants	313	24	Réf		318	19	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux dégraissants	25	1	0,52	[0,1-4,0]	23	3	1,64	[0,4-7,6]
Pas d'exposition aux carburants	322	24	Réf		327	19	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux carburants	21	0	-		18	3	2,16	[0,5-10,1]
Pas d'exposition aux cosmétiques	324	22	Réf		327	19	Réf	
Exposition occasionnelle ou régulière aux cosmétiques	20	2	1,47	[0,3-6,7]	20	2	2,07	[0,4-9,4]

^c ajusté sur la consommation d'alcool. p tend. : p de tendance

5.2.5 Relations entre métabolites urinaires et mesures indirectes de l'exposition aux solvants

Nous avons également étudié la relation entre les définitions indirectes de l'exposition aux solvants 'en général' et la présence urinaire de métabolites (Tableau 51). L'EAA, l'EEAA, le BAA et le TCOH étaient associés avec l'exposition déclarée aux solvants avec une tendance significative (Tableau 51). Les femmes classées comme exposées aux solvants par la matrice emplois-exposition avaient significativement plus de BAA et de PhAA et non significativement plus de TCAA et de TCOH (Tableau 51).

En utilisant la matrice emplois-exposition spécifique aux solvants chlorés, 12 femmes étaient classées comme probablement exposées. Seulement deux d'entre elles étaient classées comme exposées au PERC (avec une probabilité d'au moins 60 %). Ces deux femmes avaient du TCAA et du TCOH dans leurs urines et travaillaient dans des pressings. Une seule femme était classée comme exposée au TCE (avec une probabilité d'exposition de moins de 10 %). Elle travaillait dans la réparation d'optique et avait à la fois du TCAA et TCOH dans ses urines. Toutes les femmes travaillant comme chimiste ou biologiste étaient classées comme exposées au chlorure de méthylène et au chloroforme (avec une probabilité inférieure à 10 %) par cette matrice.

La matrice spécifique aux solvants pétroliers classait 44 femmes comme probablement exposées. Deux groupes de travailleurs étaient principalement concernés : 21 des 27 femmes de ménage et 9 des 9 chimistes et biologistes étaient classées comme potentiellement exposées (avec une probabilité inférieure à 10 %) à au moins un solvant pétrolier. Les deux sous-groupes étaient classés comme exposés aux white-spirits et aux autres coupes aromatiques légères. Les chimistes et biologistes étaient également classées comme exposées aux essences spéciales et autres coupes pétrolières non aromatiques. L'exposition aux solvants pétroliers était associée à la détection urinaire de MAA (OR=1,58 [0,8-3,0]), d'EAA (OR=2,37 [0,8-6,8]) et de TCOH (OR=3,94 [1,4-9,0]).

L'EEAA était le seul métabolite significativement associé aux expositions non professionnelles aux solvants (OR=3,05 [1,1-8,2]). Parmi les 32 femmes qui déclaraient des expositions non professionnelles à des produits pouvant contenir des solvants, 24 rapportaient des expositions aux peintures, 3 aux colles, 4 aux décapants, et 2 aux vernis à bois. Cependant ces expositions apparaissaient comme étant occasionnelles (moins de 5 heures pour 56,7 % des femmes rapportant au moins une exposition non professionnelle dans les trois mois précédant l'inclusion).

Tableau 51 : Relations entre la présence dans les urines d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH et les méthodes indirectes de mesure de l'exposition aux solvants organiques (n=379 femmes ayant déclaré travailler à l'inclusion)

Acide méthoxyacétique (MAA)					
		< LD n	>= LD n	OR	[IC 95%]
Exposition déclarée	Jamais	128	64	Réf	
	A l'occasion	54	15	0,56	[0,3-1,1]
	Régulièrement	79	30	0,76	[0,5-1,3]
<i>p tend. =0,21</i>					
Exposition (matrice)	Non	217	87	Réf	
	Oui	50	19	0,95	[0,5-1,7]
Acide méthoxy-éthoxyacétique (MEAA)					
		MG (mg/L)		Coef béta log MEAA	p value
Exposition déclarée	Jamais	0,14		Réf ^b	
	A l'occasion	0,13		-0,23	0,27
	Régulièrement	0,15		0,05	0,77
<i>p tend. =0,89</i>					
Exposition (matrice)	Non	0,14		Réf ^c	
	Oui	0,14		-0,03	0,89
Acide éthoxyacétique (EAA)					
		< LD n	>= LD n	OR	[IC 95%]
Exposition déclarée	Jamais	186	6	Réf	
	A l'occasion	66	3	1,41	[0,3-5,8]
	Régulièrement	96	13	4,20	[1,5-11,4]
<i>p tend. =0,004</i>					
Exposition (matrice)	Non	288	16	Réf	
	Oui	63	6	1,71	[0,6-4,6]
Acide éthoxy-éthoxyacétique (EEAA)					
		< LD n	>= LD n	OR	[IC 95%]
Exposition déclarée	Jamais	167	27	Réf	
	A l'occasion	58	11	1,16	[0,5-2,5]
	Régulièrement	81	28	2,12	[1,2-3,8]
<i>p tend. =0,01</i>					
Exposition (matrice)	Non	254	50	Réf	
	Oui	54	15	1,41	[0,7-2,7]
Acide 2-butoxyacétique (BAA)					
		MG (mg/L)		Coef béta log BAA	p value
Exposition déclarée	Jamais	0,12		Réf	
	A l'occasion	0,12		-0,04	0,56
	Régulièrement	0,14		0,14	0,01
<i>p tend. =0,02</i>					
Exposition (matrice)	Non	0,12		Réf ^c	
	Oui	0,15		0,17	0,006

MG : Moyenne géométrique ; p tend. : p de tendance ^a ajusté sur la durée de stockage, l'âge gestationnel, l'IMC et la consommation d'alcool ^b ajusté sur la durée de conservation, l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'IMC et la consommation d'alcool ^c ajusté sur consommation d'alcool

Tableau 51 (suite) : Relations entre la présence dans les urines d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH et les méthodes indirectes de mesure de l'exposition aux solvants organiques (n=379 femmes ayant déclaré travailler à l'inclusion)

		Acide n-propoxyacétique (PrAA)			
		< LD n	>= LD n	OR	[IC 95%]
Exposition déclarée	Jamais	163	29	Réf	
	A l'occasion	62	7	0,63	[0,3-1,5]
	Régulièrement	90	19	1,19	[0,6-2,2] p tend.=0,70
Exposition (matrice)	Non	259	45	Réf	
	Oui	61	8	0,76	[0,3-1,7]
		Acide phénoxyacétique (PhAA)			
		MG (mg/L)	B coef log PhAA	p-value	
Exposition déclarée	Jamais	0,43	Réf ^d		
	A l'occasion	0,31	-0,20	0,32	
	Régulièrement	0,49	0,23	0,18	p tend.=0,25
Exposition (matrice)	Non	0,4	Réf		
	Oui	0,61	0,40	0,04	
		Acide 2-méthoxypropionique (2-MPA)			
		< LD n	>= LD n	OR	[IC 95%]
Exposition déclarée	Jamais	174	18	Réf	
	A l'occasion	65	4	0,60	[0,2-1,8]
	Régulièrement	102	7	0,66	[0,3-1,6] p tend.=0,32
Exposition (matrice)	Non	278	26	Réf	
	Oui	66	3	0,49	[0,1-1,7]
		Acide trichloroacétique (TCAA)			
		< LD n	>= LD n	OR	[IC 95%]
Exposition déclarée	Jamais	180	12	Réf ^c	
	A l'occasion	65	4	0,92	[0,3-3,0]
	Régulièrement	99	10	1,52	[0,6-3,6] p tend.=0,37
Exposition (matrice)	Non	285	19	Réf ^c	
	Oui	61	8	1,98	[0,9-4,7]
		Trichloroéthanol (TCOH)			
		< LD n	>= LD n	OR	[IC 95%]
Exposition déclarée	Jamais	183	9	Réf	
	A l'occasion	67	2	0,35	[0,0-2,8]
	Régulièrement	97	12	2,82	[1,1-7,2] p tend.=0,03
Exposition (matrice)	Non	288	16	Réf	
	Oui	62	7	2,35	[0,9-6,1]

MG: Moyenne géométrique ; p tend. : p de tendance ^cajusté sur consommation d'alcool ^dajusté sur la créatinurie et l'âge maternel

5.3 Discussion

Notre étude rapporte la présence de différents métabolites d'EG et de solvants chlorés dans les urines de femmes enceintes. Nous avons montré des associations entre leur présence et différents produits pouvant contenir des solvants comme les produits d'entretien (associés à la détection d'EAA, EEAA, BAA, TCAA, et TCOH dans les urines), les produits cosmétiques (associés à la détection d'EAA, EEAA, BAA et de PhAA), et avec les peintures et les décapants (associés à la détection d'EEAA). Ces associations avec des produits manipulés au travail expliquent en partie les taux de détection plus importants chez les femmes classées comme exposées aux solvants dans notre étude, comme les infirmières (PhAA et BAA), les aides-soignantes (MEAA), les femmes de ménage (EAA et EEAA) et les coiffeuses et les esthéticiennes (EAA, EEAA, BAA et PhAA).

Nous ne pouvons exclure la possibilité que certaines des associations rapportées dans notre étude entre exposition professionnelle et détection des métabolites soient dues à des différences d'exposition non professionnelle. Néanmoins, les associations rapportées n'étaient pas modifiées après ajustement sur les expositions non professionnelles renseignées dans notre étude (peintures, décapants, vernis, teintures de bois et colles). Même si les expositions domestiques aux produits d'entretien et aux cosmétiques n'ont pas été étudiées spécifiquement, nous ne pensons pas qu'elles puissent être des facteurs de confusion pour les associations retrouvées avec les expositions professionnelles. Compte tenu du niveau d'études homogène des femmes incluses dans l'étude, nous pensons probable qu'il n'y a pas de différence concernant l'exposition domestique aux produits d'entretien. L'exposition aux cosmétiques est peut-être différente en fonction des activités professionnelles. Le travail en contact avec le public (comme le métier de vendeuse par exemple) peut être associé avec un usage plus fréquent de ces produits par rapport aux femmes travaillant dans d'autres secteurs d'activités. Ces professions ne sont pas souvent exposées aux solvants sauf les coiffeuses et assimilées. Pour ces dernières nous pensons que les expositions non-professionnelles concernent les mêmes types de produits que ceux utilisés au travail, mais probablement à un niveau d'exposition moindre. D'autres limites existent dans notre étude, notamment en rapport avec l'imprécision des estimations qui concerne surtout les métabolites détectés moins fréquemment. Cependant, la plupart des observations rapportées dans notre étude sont en accord avec les données de la littérature pour l'exposition professionnelle.

Une expertise française récente rapporte les produits fréquemment utilisés en milieu professionnel et pouvant contenir des EG [155] (Tableau 47). Plusieurs de nos observations sont en accord avec ces données, notamment concernant la présence de précurseur d'EEAA dans la peinture ou les encres, et de précurseurs d'EAA et d'EEAA dans les produits

d'entretien et cosmétiques. Ce rapport a également montré la fréquente présence d'EGPhE dans les cosmétiques et d'EGBE dans les teintures pour les cheveux, pouvant expliquer les associations retrouvées dans notre étude entre leurs métabolites et l'exposition professionnelle aux produits cosmétiques et aux professions de coiffeuse ou d'esthéticienne. De la même façon, l'association entre PhAA et la profession d'infirmière peut être expliquée par la présence fréquente d'EGPhE dans les médicaments et les produits cosmétiques. L'association entre le BAA et le métier d'infirmière est plus surprenante. En effet, les infirmières sont fréquemment exposées aux produits d'entretien qui peuvent contenir des précurseurs de BAA, mais les aides-soignantes qui sont exposées aux mêmes produits n'ont pas plus de BAA dans les urines que les femmes travaillant dans d'autres professions.

Peu d'informations sont disponibles concernant la présence de PERC et de TCE dans différents produits utilisés en France (Tableau 47) [151, 152]. Les associations observées dans notre étude entre détection de TCAA et TCOH et exposition professionnelle aux produits d'entretien peuvent s'expliquer par l'utilisation fréquente d'hypochlorite de sodium comme agent d'entretien plutôt que comme la présence directe de PERC et de TCE dans ces produits. L'hypochlorite de sodium en contact avec des matières organiques peut être à l'origine de sous-produit de la désinfection [320], certains d'entre eux pouvant se métaboliser en TCAA et TCOH [173]. Le TCAA urinaire est considéré comme un biomarqueur valide de l'exposition aux sous-produits de la chloration de l'eau [321-323]. La boisson d'eau du robinet est donc une explication alternative à la présence de TCAA dans les urines, raison pour laquelle nous avons décidé d'ajuster sur cette variable pour l'étude de la relation entre ce métabolite et les expositions professionnelles.

Les métiers classés comme exposés dans notre étude peuvent bien entendu être exposés à plus d'un groupe de solvants. Dans une étude cas-témoins récente réalisée en France en population générale et concernant la relation entre les fentes orales et l'exposition maternelle aux solvants [261], un hygiéniste industriel classait les femmes de ménage en majorité comme exposées aux EG mais également aux autres solvants oxygénés (alcools, aldéhydes et cétones). Dans la même étude, les femmes travaillant en milieu de soins étaient classées comme exposées majoritairement aux alcools et aux aldéhydes, esters et cétones et dans une moindre mesure aux EG. Les coiffeuses étaient considérées comme potentiellement exposées aux alcools, EG, aldéhydes, esters et cétones et dans une moindre mesure aux solvants chlorés et pétroliers. Les produits rapportés dans le tableau 47 ne sont pas ceux expliquant l'exposition aux solvants pour les chimistes et biologistes [235, 261]. Pour ces emplois, les solvants manipulés sont en majorité les autres solvants oxygénés (alcools et

aldéhydes), les solvants pétroliers, et les solvants chlorés comme le chloroforme et le chlorure de méthylène qui ne sont pas métabolisés en TCAA ou en TCOH [324, 325].

La présence de métabolites d'EG ou de solvants chlorés peut être reliée soit à des expositions professionnelles, soit à des expositions non professionnelles. Il est cependant probable que les concentrations retrouvées dans notre étude sous-estiment l'exposition individuelle totale. Ceci est dû à la fois au protocole de prélèvements et aux méthodes analytiques. En prélevant un échantillon unique sur les urines du matin, indépendamment de la notion d'exposition professionnelle ou domestique, nous avons pu manquer ou du moins sous-estimer l'excrétion maximale pour certains métabolites, spécialement pour ceux avec une demi-vie courte. De plus pour certains métabolites et surtout pour le TCOH et le TCAA, la LD est élevée compte tenu des faibles niveaux d'exposition de notre population. Il est également important de noter que la notion d'équipement de protection au travail n'était pas recueillie dans notre étude. Les femmes considérées comme exposées par le biomonitoring représentent donc seulement une fraction des femmes réellement exposées aux précurseurs. Nous avons probablement identifié surtout les expositions chroniques (incluant les expositions domestiques aux produits d'entretien ou aux cosmétiques) ou les plus intenses, et les métabolites avec une longue demi-vie.

Peu d'études avec des biomarqueurs ont été réalisées chez des femmes enceintes travaillant dans des emplois non industriels. Les niveaux d'exposition moyens d'EAA dans notre population sont très inférieurs à ceux mesurés chez des femmes travaillant dans l'industrie des semi-conducteurs en Chine et non exposées à l'EGEE [326]. En Europe, l'utilisation d'EGEE est très réglementée depuis 1993 avec une substitution par des EG à plus longues chaînes, ce qui peut expliquer la plus grande détection d'EEAA dans notre étude par rapport à l'EAA. Une étude conduite en France en 2001 chez des hommes employés de la mairie de Paris en contact entre autre avec des peintures et des produits d'entretien montrent des niveaux d'exposition différents avec des niveaux de détection similaires [327]. Le 2-MPA était ainsi présent dans les urines de tous les hommes non exposés, alors que seulement 6,9 % des femmes de notre échantillon en avaient (moyenne géométrique MG=1,12 mg/L vs 0,15 mg/L pour les valeurs supérieures à la LD dans notre étude). Une explication possible est la restriction en France depuis 2001 de la présence de l'impureté bêta du PGME [155]. Le PhAA et le BAA étaient en revanche beaucoup moins détectés dans l'étude de Ben-Brick (41,3 % et 67,9 %) que dans la nôtre (92,9 % et 96,4 %) ; le niveau moyen de PhAA était deux fois moins élevé que dans notre étude (0,20 mg/L vs 0,49 mg/L), alors que les niveaux moyens de BAA étaient similaires. Cette observation reflète la large présence des précurseurs de ces molécules dans les cosmétiques (EGPhE), les produits d'entretien (EGBE) et dans une

moindre mesure les teintures capillaires (EGBE) [155]. Les pourcentages de détection et les niveaux moyens trouvés dans notre étude étaient très proches de ceux retrouvés dans l'étude de Ben-Brick pour le MAA, l'EAA et le PrAA. Le MEAA et l'EEAA n'avaient pas été mesurés dans l'étude de Ben-Brick.

Les types de solvants utilisés varient dans le temps, d'une part en rapport avec des interdictions suite à la mise en évidence de propriétés toxiques des molécules précédemment utilisées et d'autre part en rapport avec l'utilisation de nouvelles substances ayant des propriétés industrielles intéressantes. Les solvants seront cependant toujours nécessaires dans de nombreux produits très largement utilisés. Ceci explique pourquoi un questionnaire assez simple et une matrice d'une vingtaine d'année continuent de bien identifier l'exposition aux solvants dans notre échantillon d'étude.

Cette étude de biomonitoring a été réalisée pour définir l'exposition à des solvants suspects d'être toxiques pour le développement intra-utérin et largement présents dans l'environnement professionnel ou domestique. Pour interpréter des associations potentielles entre biomarqueurs et anomalies du développement intra-utérin, il convient de préciser que la présence urinaire de métabolites peut être un marqueur de l'exposition globale aux solvants, et les co-expositions doivent être identifiées. Enfin, les associations entre biomarqueurs et mesures indirectes de l'exposition aux solvants rapportées dans cette partie, valident les méthodes de mesures indirectes utilisées précédemment (cf. 4).

6 Exposition maternelle aux EG et aux solvants chlorés et risque de malformations congénitales : analyse cas-témoins dans la cohorte PELAGIE

L'exposition maternelle aux solvants organiques a été associée de façon répétée à une augmentation du risque de malformations congénitales (cf. 1.3.2). La plupart des études publiées sur le sujet sont de type cas-témoins et aucune d'entre elles à notre connaissance, n'a utilisé de mesure objective de l'exposition individuelle, notamment des biomarqueurs d'exposition.

Compte tenu des résultats développés précédemment (cf 1.3.2) et de l'existence de méthodes analytiques validées, nous avons choisi d'étudier spécifiquement les EG et les solvants chlorés. L'objectif du travail présenté ici, était d'étudier la relation entre les principaux métabolites urinaires de ces solvants dosés en début de grossesse et les malformations congénitales.

6.1 Matériel et méthodes

6.1.1 Définitions des cas et des témoins

Une étude cas-témoins dans la cohorte PELAGIE a été réalisée pour étudier la relation entre malformations congénitales et détection des métabolites urinaires de solvants. Les cas étaient définis comme les mort-nés, les IMG ou les enfants nés vivants avec au moins une malformation majeure (cf. 2.5). Il y avait 94 cas avec au moins une malformation majeure pour l'ensemble de la cohorte (84 chez des femmes travaillant et 10 chez des femmes ne travaillant pas). 580 témoins ont été tirés au sort dans la cohorte PELAGIE parmi les mort-nés, les IMG et les enfants nés vivants sans malformation. Il s'agissait à partir de la sous-cohorte représentative de PELAGIE de 609 femmes évoquée en 5.1, des 580 femmes ayant donné naissance à un enfant sans malformations. Les 29 autres échantillons correspondaient à 16 enfants avec au moins une malformation majeure, 9 enfants avec une malformation mineure et 4 enfants pour qui l'information sur l'absence de malformation n'était pas validée.

6.1.2 Analyses biochimiques

Les dosages d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH étaient réalisés selon les méthodes précédemment décrites (cf. paragraphe 3.4) en aveugle du statut cas ou témoins. Pour les acides alkoxy-carboxyliques, la LD était de 0,05 mg/L. Pour le TCAA et le TCOH, la LD était de 0,01 mg/L. Les dosages d'acides alkoxy-carboxyliques ont été réalisés

pour l'ensemble des échantillons d'urine disponibles (91/94 cas et pour les 580 témoins). En raison de l'utilisation comme stabilisateur de l'HCl en début d'étude, la détermination du TCAA et du TCOH n'a pas été possible pour 121 témoins (20,9 %) et 26 cas (28,6 %).

Compte tenu d'une interaction significative entre le type de stabilisateur (HCl/HNO₃-) et l'étude de la relation entre détection de BAA et malformations, pour ce métabolite nous avons uniquement présenté les résultats pour les femmes dont le stabilisateur était le HNO₃-.

6.1.3 Analyses statistiques

Compte tenu des faibles pourcentages de détection, nous avons classé les métabolites détectés chez moins de 50 % des femmes en 2 classes (<LD et ≥LD) et les autres métabolites détectés chez plus de 50 % des femmes en 3 classes (<25^{ème} percentile, 25^{ème}-75^{ème} percentile, ≥ 75^{ème} percentile).

Nous avons étudié la relation entre le risque de malformations congénitales et les niveaux urinaires de chacun des métabolites en utilisant un schéma d'étude cas-témoins dans la cohorte. Les principaux groupes de malformations congénitales considérés étaient : les malformations majeures autres que chromosomiques et génétiques et les sous-groupes de malformations suivants : fentes orales, malformations urinaires, malformations des membres et malformations génitales du garçon.

Les odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés en utilisant une régression logistique. Les variables d'ajustement étaient les facteurs de risque potentiels de malformations congénitales et les variables pouvant influencer la détection des métabolites urinaires. Les facteurs de risque potentiels de malformations congénitales étaient l'âge maternel à l'inclusion (moins de 25 ans, 25-29 ans, 30-34 ans, 35 ans et plus), la consommation de tabac en début de grossesse (non fumeuse, au moins une cigarette par jour), la consommation d'alcool (moins d'un verre par semaine, au moins un verre par semaine), la supplémentation en acide folique (non, oui dans les trois mois précédant l'inclusion), le niveau d'études (primaire ou secondaire, baccalauréat, au moins bac +2), et en plus, dans l'étude des malformations génitales du garçon la prématurité (oui, non) et dans l'analyse des malformations des membres : la parité (0, ≥1), le sexe (garçon, fille), la présence d'oligohydramnios (oui, non) et la présentation du bébé (siège ou non). Les facteurs considérés comme pouvant être associés à la détection de métabolites étaient le niveau urinaire de créatinine, l'âge gestationnel à l'inclusion (<10, 10-13, >13 SA), l'IMC avant le début de grossesse (<18,5, 18,5-25, ≥25 kg/m²), le délai entre le prélèvement d'urine et la congélation des prélèvements (< 2 jours ; 2-4 jours ; >4jours) et le type de stabilisateur (HCl ou HNO₃-) pour l'étude des EG.

Toutes les variables présentées ci-dessus étaient testées. Elles étaient retenues pour l'ajustement si elles modifiaient l'OR d'au moins 10 %. Lorsque c'était possible un test de tendance était réalisé. Le logiciel SAS 9.1 a été utilisé pour l'analyse statistique.

6.2 Résultats

Des malformations chromosomiques et génétiques ont été diagnostiquées chez 18 des 94 malformations majeures. Par ailleurs, les principaux sous-groupes de malformations étaient les malformations des membres (n=22 dont 12 luxations de hanches), les malformations urinaires (n=15), les malformations génitales du garçon (n=12), les fentes orales (n=8), les malformations cardiaques (n=6) et les malformations du système nerveux central (n=5) (Tableau 52).

Tableau 52 : Malformations majeures de la cohorte PELAGIE en fonction de la détermination urinaire de métabolites de solvants

	Malformations Majeures	Malformations majeures avec mesure métabolites de GE	Malformations majeures avec mesure du TCAA-TCOH
	(n=94)^a	(n=91)^a	(n=65)^a
Système nerveux central	5	4	3
Yeux	1	1	1
Cardiaque	6	5	5
Fente orale	8	8	4
Digestive	2	2	2
Paroi abdominale	1	1	1
Respiratoire	1	1	0
Voies urinaires	15	14	11
Génitale du garçon	12	12	8
Membre	22	22	15
Musculo-squelettique	2	2	1
Cutanée	4	4	3
Chromosomique	14	14	11
Génétique	4	4	3

^a 1 naissance vivante et 2 interruptions de grossesse avaient deux malformation majeures

Les mères des cas et des témoins étaient principalement d'origine européenne, vivaient en couple et avaient en moyenne 30 ans (Tableau 53). Plus de 60 % d'entre elles avaient un niveau d'études supérieur ou égal à bac plus 2. La consommation d'alcool et de tabac était faible et n'était pas associée au risque de malformation congénitale. La consommation d'acide folique était légèrement supérieure chez les témoins. Il y avait une augmentation non significative du risque de malformations congénitales chez les femmes qui travaillaient en début de grossesse.

Tableau 53 : Caractéristiques socio-démographiques des mères des cas de malformations majeures (à l'exclusion des syndromes chromosomiques et génétiques) et des témoins à partir de la cohorte PELAGIE

	Malformations majeures (n=73)		Témoins (n=580)		OR	[IC 95%]
	n	%	n	%		
Age maternel (années)						
<25	8	11,0	67	11,6	0,95	[0,4-2,3]
25-29	27	37,0	214	36,9	Réf	
30-34	29	39,7	223	38,5	1,03	[0,6-1,9]
>35	9	12,3	76	13,1	0,94	[0,4-2,2]
Moyenne (+/-ET)	30,0	(+/-4,3)	30,2	(+/-4,1)		
Origine géographique						
Europe	72	98,6	563	97,2	Réf	
Autre	1	1,4	16	2,8	0,49	[0,1-3,7]
Statut marital						
En couple	72	98,6	563	97,2	Réf	
Seule	1	1,4	16	2,8	0,49	[0,1-3,7]
Niveau d'études						
Primaire ou secondaire	13	17,8	116	20,0	0,92	[0,4-2,2]
Baccalauréat	13	17,8	107	18,5	Réf	
Au moins bac +2	47	64,4	356	61,5	1,09	[0,6-2,2]
Age gestationnel à l'inclusion (SA)						
<10	26	35,6	144	24,8	1,69	[0,9-3,1]
10-13	29	39,7	272	46,9	Réf	
> 13	18	24,7	164	28,3	1,03	[0,5-2,0]
Indice de masse corporel avant la grossesse (kg/m²)						
<18,5	9	12,5	43	7,5	1,69	[0,8-3,7]
18,5-25	54	75,0	436	75,6	Réf	
>=25	9	12,5	98	17,0	0,74	[0,4-1,6]
Consommation de tabac en début de grossesse						
Non	56	76,7	409	71,1	Réf	
Au moins une cig. par jour	17	23,3	166	28,9	0,75	[0,4-1,3]
Consommation d'alcool à l'inclusion						
Non	62	86,1	507	87,9	Réf	
Au moins 1 verre/semaine	10	13,9	70	12,1	1,16	[0,6-2,4]
Supplémentation en acide folique à l'inclusion						
Non	64	88,9	475	83,2	Réf	
Oui	8	11,1	96	16,8	0,62	[0,3-1,3]
Travail en début de grossesse						
Non	6	8,2	73	12,7	Réf	
Oui	67	91,8	507	87,3	1,61	[0,7-3,8]

Les pourcentages de détection d'acides alkoxy-carboxyliques variaient de 4,5 % pour l'EAA à 92,8 % pour le PhAA (Tableau 54). Il y avait respectivement 8,0 % et 6,7 % de détection de TCAA et de TCOH.

Tableau 54 : Détection et distribution des acides alkoxy-carboxyliques, du TCAA et du TCOH dans les urines des cas et des témoins

Métabolites	n (%) ≥LD	25 ^{ème} perc. (mg/L)	75 ^{ème} perc. (mg/L)	Max (mg/L)	Moyenne Géométrique (valeur>LD) (mg/L)
MAA	194 (28,9)	<LD	0,06	2,97	0,10
MEAA	366 (54,6)	<LD	0,26	11,50	0,23
EAA	30 (4,5)	<LD	<LD	0,62	0,07
EEAA	126 (18,8)	<LD	<LD	30,00	0,14
BAA	504 (75,1)	0,05	0,15	1,09	0,12
PrAA	71 (10,6)	<LD	<LD	0,24	0,09
PhAA	623 (92,8)	0,13	1,27	36,00	0,49
2-MPA	38 (5,7)	<LD	<LD	0,75	0,15
TCAA	42 (8,0)	<LD	<LD	0,70	0,03
TCOH	35 (6,7)	<LD	<LD	0,40	0,03

On observait une augmentation significative du risque de malformations congénitales avec la détection de 2-MPA et de TCOH. Il y avait également une augmentation non significative avec la détection d'EEAA et de TCAA (Tableau 55). En revanche, même s'ils étaient fréquemment présents dans les urines, aucun excès de risque n'était observé en relation avec la détection de MEAA, de BAA ou de PhAA. Aucune association n'était observée entre les malformations chromosomiques et génétiques et les métabolites urinaires dosés.

Le risque de fentes orales était significativement augmenté quand l'EEAA était détecté dans les urines (Tableau 56). Les malformations des membres étaient associées avec la détection d'EEAA, de TCAA et de TCOH. Quand l'EEAA, le TCAA et le TCOH étaient entrés simultanément dans le modèle, l'association avec le TCOH n'était plus significative (OR=1,71 [0,3-8,4]), alors que l'augmentation de risque persistait toujours pour l'EEAA (OR=3,5 [1,1-10,8]) et le TCAA (OR=5,8 [1,4-23,4]). Ceci peut être expliqué par la corrélation très importante entre détection de TCAA et de TCOH ($p < 0,0001$).

Le risque de malformations génitales du garçon était augmenté de façon proche de la significativité avec la détection d'EAA dans les urines. Il n'y avait pas d'association spécifique avec aucun sous-groupe de malformations pour la détection de 2-MPA (2 hydronéphroses, 1 hydrocéphalie, 1 retour veineux pulmonaire anormal total, 1 malformation des vertèbres thoraciques, 1 cryptorchidie, 1 agénésie cutanée circonscrite du vertex, 1 atrésie

de l'anus). Aucun métabolite n'était significativement associé avec des malformations urinaires.

Tableau 55 : Relations entre les malformations majeures (chromosomiques et génétiques exclues) et la détection d'acides alkoxy-carboxyliques, le TCAA, et le TCOH

Métabolites (mg/L)	Témoins n	Malformations majeures n	OR	[IC 95%]	OR _a	[IC 95%]
MAA						
<0,05	413	53	Réf		Réf	
>=0,05	167	20	0,93	[0,5-1,6]	0,93	[0,5-1,6]
MEAA						
<0,05	261	37	Réf		Réf ^b	
0,05-0,26	180	27	1,06	[0,6-1,8]	1,21	[0,7-2,2]
>=0,26	139	9	0,46	[0,2-1,0]	0,61	[0,3-1,3]
p tendance =0,30						
EAA						
<0,05	557	68	Réf		Réf	
>=0,05	23	5	1,78	[0,7-4,8]	1,78	[0,7-4,8]
EEAA						
<0,05	475	56	Réf		Réf ^c	
>=0,05	105	17	1,37	[0,8-2,5]	1,65	[0,9-3,0]
BAA						
<0,05	122	20	Réf		Réf	
0,05-0,15	211	19	0,55	[0,3-1,1]	0,55	[0,3-1,1]
>=0,15	126	12	0,58	[0,2-1,2]	0,58	[0,3-1,2]
p tendance =0,13						
PrAA						
<0,05	518	68	Réf		Réf	
>=0,05	62	5	0,61	[0,2-1,6]	0,61	[0,2-1,6]
PhAA						
<0,13	144	21	Réf		Réf ^c	
0,13-1,27	289	32	0,76	[0,4-1,4]	0,81	[0,5-1,5]
>=1,27	147	20	0,93	[0,5-1,8]	1,07	[0,5-2,1]
p tendance =0,87						
2-MPA						
<0,05	550	65	Réf		Réf ^d	
>=0,05	30	8	2,25	[1,0-5,1]	2,84	[1,2-6,6]
TCAA						
<0,01	426	44	Réf		Réf	
>=0,01	33	7	2,05	[0,9-4,9]	2,05	[0,9-4,9]
TCOH						
<0,01	432	44	Réf		Réf ^c	
>=0,01	27	7	2,54	[1,0-6,2]	2,97	[1,2-7,4]

OR: odds-ratio; IC: intervalle de confiance, OR_a: OR ajusté

^b ajusté sur le type de stabilisateur ^c ajusté sur la créatinine urinaire ^d ajusté sur le type de stabilisateur et la créatinine urinaire

Tableau 56 : Relations entre les sous-groupes de malformations congénitales majeures et la détection urinaires d'acides alkoxy-carboxyliques, de TCAA et de TCOH

Métabolite (mg/L)	Témoins		Fentes orales			Voies urinaires			Membres			Génitales males ^g			
	n	%	n	OR	[IC 95%]	n	OR	[IC 95%]	n	OR	[IC 95%]	n	OR	[IC 95%]	
MAA	<0,05	413	71,2	5	Réf		8	Réf		18	Réf ^e	6	Réf		
	>=0,05	167	28,8	3	1,48	[0,4-6,3]	6	1,86	[0,6-5,4]	4	0,63	[0,2-1,9]	6	2,21	[0,7-7,0]
MEAA^a	<0,05	261	45,0	5	Réf		7	Réf		10	Réf	5	Réf		
	0,05-0,26	167	28,8	2	1,00	[0,2-6,1]	5	1,07	[0,3-3,7]	7	1,39	[0,5-4,0]	5	2,11	[0,5-8,3]
	>=0,26	152	26,2	1	0,68	[0,1-7,6]	2	0,46	[0,1-2,5]	5	1,19	[0,3-4,1]	2	1,04	[0,2-6,7]
					p tendance =0,79			p tendance =0,42			p tendance =0,74			p tendance =0,79	
EAA	<0,05	557	96,0	7	Réf		14	Réf		21	Réf ^c	10	Réf		
	>=0,05	23	4,0	1	3,46	[0,4-29,3]	0	-		1	0,95	[0,1-8,6]	2	4,34	[0,9-21,9]
EEAA^b	<0,05	475	81,9	3	Réf		13	Réf		14	Réf ^e	12	Réf		
	>=0,05	105	18,1	5	10,93	[2,4-50,2]	1	0,37	[0,0-3,0]	8	3,07	[1,1-8,2]	0	-	
2-MPA^c	<0,05	550	94,8	8	Réf		12	Réf		21	Réf ^f	11	Réf		
	>=0,05	30	5,2	0	-		2	3,38	[0,7-16,3]	1	1,14	[0,1-9,2]	1	1,88	[0,2-16,9]
TCAA	<0,01	426	92,8	4	Réf		11	Réf		10	Réf ^d	7	Réf		
	>=0,01	33	7,2	0	-		0	-		5	8,01	[2,5-25,9]	1	1,44	[0,2-12,3]
TCOH^b	<0,01	432	94,1	4	Réf		10	Réf		12	Réf ^e	7	Réf		
	>=0,01	27	5,9	0	-		1	2,05	[0,3-18,9]	3	5,39	[1,4-21,4]	1	1,64	[0,2-16,5]

^a ajusté sur le type de stabilisateur, ^b ajusté sur la créatinine urinaire, ^c ajusté sur le type de stabilisateur et le niveau de créatinine, ^d ajusté sur l'oligohydramnios et la présentation du bébé, ^e ajustement additionnel sur la présentation du bébé, ^f ajustement additionnel sur la parité et la présentation du bébé ^g il s'agit ici des malformations génitales majeures (en complément une analyse sur l'ensemble des malformations génitales est présenté en annexe 7).

6.3 Discussion

Nos données objectivent la présence de plusieurs métabolites de solvants dans les urines des femmes en début de grossesse. Elles montrent également une association entre certains biomarqueurs d'exposition dosés dans des urines collectées à proximité de la fenêtre de vulnérabilité et la survenue de malformations congénitales, en particulier les fentes orales, les malformations des membres et les malformations génitales du garçon. Les métabolites concernés sont l'EEAA, l'EAA, le 2-MPA et le TCAA. Le PhAA et le BAA sont très souvent retrouvés dans les urines des femmes de notre cohorte. Ceci montre la large utilisation de leurs précurseurs (EGBE et EGPhE) dans de nombreux produits y compris domestiques. Il n'y a pas d'association observée dans nos données entre leur présence et la survenue de malformations congénitales.

Cette étude constitue une étape supplémentaire dans une série d'études ayant suggéré le rôle des expositions aux solvants organiques sur la survenue de malformations congénitales. Il est particulièrement difficile d'objectiver le rôle d'expositions à un mélange de produits avec des demi-vies parfois courtes, durant une courte fenêtre de vulnérabilité, pour des anomalies relativement rares (les malformations congénitales) et diagnostiquées le plus souvent plusieurs mois après. Pour cette raison la plupart des études ont utilisé un schéma d'étude cas-témoins avec une mesure de l'exposition indirecte et rétrospective. Malgré plusieurs études concordantes [267], les associations suspectées n'ont jamais été reconnues et on considère que les femmes enceintes travaillant sont bien protégées.

Le DEGEE, principal précurseur de l'EEAA, est présent dans les biocides, les produits d'entretien, les produits à base d'alcool [155]. Il s'agit d'un des EG pour lesquels l'expertise de l'Inserm de 1999 pointait le manque de données animales concernant son effet sur le développement [171]. Depuis lors, une seule étude, réalisée par des industriels est disponible suggérant une augmentation du délai d'ossification chez les rats exposés *in utero* au DEGEE [155, 170, 171]. Plusieurs autres solvants sont présents dans les produits pouvant contenir du DEGEE comme des esters, des alcools, des cétones ou des solvants pétroliers [169]. Dans notre étude, les risques de fentes orales et de malformations des membres sont augmentés avec la détection urinaire d'EEAA. L'excrétion d'EEAA dans PELAGIE est associée (cf. 5.2) à l'exposition professionnelle aux peintures, décapants, encres ou teintures et aux produits d'entretien. Plusieurs autres solvants sont présents dans les produits pouvant contenir du DEGEE comme des esters, des alcools, des cétones ou des solvants pétroliers [169]. Comme nous l'avons vu dans l'introduction (cf 1.3.2), l'association entre l'exposition prénatale aux solvants et la survenue de fentes orales a été plusieurs fois rapportée [227, 240,

259, 261] mais toutes ces études étaient rétrospectives et utilisaient des méthodes indirectes de définition de l'exposition. C'est la première fois que cette association est confirmée en utilisant des dosages de biomarqueurs d'exposition réalisés sur des urines collectées à proximité de la période de vulnérabilité.

Le TCAA et le TCOH sont les principaux métabolites du TCE et du PERC mais ne sont pas spécifiques de ces produits (cf. 1.2.2.3.1.3). Le TCAA, est également un sous-produit de la chloration de l'eau [321]. L'hydrate de chloral (également un sous-produit de la chloration) est aussi métabolisé en TCAA et en TCOH [173]. Plusieurs études animales ont rapporté des associations entre l'exposition au TCE et ou au TCAA et la survenue de malformations congénitales, surtout concernant les malformations cardiaques [192]. L'augmentation du délai d'ossification a été rapporté plusieurs fois chez l'animal en relation avec l'exposition aux EG mais aussi sur des embryons de rat exposés au TCAA [190].

Dans notre étude, la présence urinaire d'EEAA et de TCAA a été associée avec la survenue de malformations des membres. Le rôle des facteurs environnementaux incluant les expositions professionnelles n'est pas fréquemment décrit dans l'étiologie des malformations des membres [328]. Plusieurs agents comme le plomb [329], les dioxines [330] et quelques EG [331] ont été associés avec des anomalies squelettiques. Les luxations congénitales de hanche sont très fréquentes en Bretagne (38 pour 1000 filles dans certaines parties de la région) [332]. La vulnérabilité de notre population d'étude à ce type de malformation est spécifique à notre étude. Une hypothèse concernant cette association peut être une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux.

En raison des restrictions d'utilisation, la présence d'EAA, le principal métabolite d'EGEE et du MAA, le principal métabolite de l'EGME, sont rares. Dans notre étude une augmentation du risque de malformations génitales du garçon est observée en rapport avec la présence d'EAA dans les urines de la mère. Alors que le MAA est reconnu comme étant un perturbateur endocrinien ce n'est pas le cas d'EAA [171].

L'isomère bêta du PGME, métabolisé en 2-MPA, est un tératogène probable [171]. Deux études animales chez le lapin [333, 334] ont montré des effets sur le développement de plusieurs organes. Nous avons observé dans notre étude une augmentation du risque de malformations congénitales majeures en relation avec la présence de ce métabolite, même s'il n'y avait pas d'association significative avec aucun sous-groupe de malformation. L'absence de spécificité est souvent vue comme un argument contre la relation causale, même si plusieurs tératogènes connus (tabac, alcool, 2,3,7,8 Tétrachlorodibenzo-para-dioxine) sont à l'origine d'anomalies sur plusieurs organes.

Notre population d'étude a inclus des femmes enceintes issues de la population générale avec un niveau socio-économique et ethnique homogène, pour lesquelles les facteurs de risques de malformations congénitales classiques (comme la consommation majeure d'alcool et de tabac) sont peu fréquents. Les femmes étaient exposées aux solvants ou à leurs sous-produits par des expositions professionnelles, principalement dans des métiers non industriels et non agricoles comme les métiers de la santé et les métiers de service, mais aussi par leurs expositions domestiques ou par la consommation d'eau de boisson du robinet. L'identification des malformations majeures dans notre cohorte est probablement proche de l'exhaustivité et a inclus un suivi après la naissance. La prévalence de ces malformations (2,8%) est en accord avec les données des registres européens même si le taux de malformations cardiaques semble bas. En raison des faibles effectifs de cas dans chaque sous-groupe de malformations, la puissance statistique est limitée et les estimations manquent de précision.

Pour limiter le coût des analyses chimiques, nous avons utilisé un schéma d'étude cas-témoins niché dans la cohorte pour réduire le nombre d'échantillons à analyser en respectant la construction de la cohorte initiale, les cas et les témoins étant issus de la même population source. Plusieurs métabolites étaient fréquemment détectés dans les urines des participantes la plupart du temps à des niveaux faibles. Ils représentent une mesure objective de différentes sources d'exposition (cf. 5.2) mais peuvent être sujets à une variabilité intra-individuelle, particulièrement pour les produits avec une demi-vie courte, ceci peut rendre délicat leur interprétation comme marqueurs d'exposition. Le TCAA urinaire a été décrit comme nous l'avons vu comme un bon biomarqueur d'exposition aux sous-produits de la chloration de l'eau [322, 323], et le biomonitoring des acides alkoxy-carboxyliques est considéré comme une méthode valide pour la surveillance des expositions professionnelles aux EG [171]. Il est cependant probable que les concentrations observées sous-estiment l'exposition individuelle totale. En prélevant un échantillon unique sur les urines du matin, indépendamment de la notion d'exposition professionnelle ou domestique, nous avons pu manquer ou du moins sous-estimer l'excrétion maximale pour certains métabolites, spécialement pour ceux avec une demi-vie courte. Les femmes considérées comme exposées par le biomonitoring représentent donc seulement une fraction des femmes réellement exposées aux précurseurs. Nous avons probablement surtout identifié les expositions chroniques (incluant les expositions domestiques aux produits d'entretien ou aux cosmétiques) ou les plus intenses, et les métabolites avec une longue demi-vie. Si des métabolites n'ont pas été détectés chez des femmes habituellement exposées à cause du prélèvement d'un seul échantillon, les

conséquences sur les résultats seraient en moyenne une sous-estimation des associations observées entre l'exposition et la survenue de malformations congénitales.

Malgré la plausibilité des associations observées dans nos données entre l'EEAA, l'EAA, le 2-MPA, le TCAA et le TCOH et différentes classes de malformations (fentes orales, membres, ou malformations génitales du garçon), ces biomarqueurs peuvent représenter l'exposition à des mélanges de produits incluant d'autres solvants que nous n'avons pas dosés. Ces solvants peuvent être des solvants pétroliers, les esters, les alcools, les cétones ou d'autres solvants chlorés que le TCE et le PERC. Néanmoins nos résultats sont les premiers avec un dosage de biomarqueurs d'exposition en relation avec la survenue de malformations. Ces observations sur un nombre limité de malformations congénitales doivent être analysées au regard de la littérature existante. Ils doivent conduire à encourager les études de biomonitoring et toxicologiques sur l'exposition aux solvants ou à des mélanges de solvants dans différents environnements de travail.

7 Discussion générale et conclusion

7.1 Principaux résultats

En utilisant un schéma d'étude prospectif et différentes méthodes de mesures de l'exposition aux solvants, définies à proximité de la fenêtre de vulnérabilité, nous avons observé des associations significatives entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformations congénitales majeures.

Dans une première partie, nous avons rapporté des associations significatives et dose-dépendantes concernant la relation entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants 'en général' et la survenue de malformations congénitales majeures (à l'exclusion des malformations chromosomiques et génétiques). Ces relations s'expliquaient en partie par l'augmentation du risque pour trois sous-groupes de malformations : fentes orales, malformations génitales du garçon et malformations urinaires.

Dans une seconde partie, nous avons rapporté la présence de différents métabolites d'EG et de solvants chlorés dans les urines d'un échantillon de femmes incluses dans la cohorte PELAGIE. Nous avons montré des associations entre leur présence et différents produits pouvant contenir des solvants comme les produits d'entretien (associés à la détection d'EAA, EEAA, BAA, TCAA, et TCOH dans les urines), les produits cosmétiques (associés avec la détection d'EAA, EEAA, BAA et de PhAA), et avec les peintures et les décapants (associés avec la détection d'EEAA). Ces associations avec des produits manipulés au travail expliquent en partie les taux de détection plus importants chez les femmes classées comme exposées aux solvants dans notre étude, comme les infirmières (PhAA et BAA), les aides-soignantes (MEAA), les femmes de ménage (EAA et EEAA) et les coiffeuses et les esthéticiennes (EAA, EEAA, BAA et PhAA). Enfin les femmes classées à partir des déclarations en début de grossesse comme exposées au travail aux solvants 'en général' avaient plus souvent de l'EAA, de l'EEAA, du BAA et du TCOH dans leurs urines que les femmes classées comme non exposées par cette méthode. Pour l'exposition aux solvants 'en général' définie par la matrice, c'était le BAA, le PhAA, le TCAA et le TCOH qui étaient plus souvent retrouvés pour les femmes classées comme exposées.

Enfin dans une troisième partie à partir d'une étude cas-témoins nichée dans la cohorte PELAGIE, nous avons rapporté des associations entre certains biomarqueurs d'exposition dosés dans des urines collectées à proximité de la fenêtre de vulnérabilité et la survenue de malformations congénitales, en particulier les fentes orales, les malformations des membres et les malformations génitales du garçon. Les métabolites concernés étaient l'EEAA, l'EAA, le

2-MPA et le TCAA. Il n'y avait pas en revanche d'association retrouvée entre la présence urinaire de métabolites détectées dans plus de 50 % des échantillons des femmes de PELAGIE (MEAA, BAA, PhAA) et la survenue de malformations congénitales.

7.2 Avantages et limites de notre étude

L'avantage principal de notre étude est la définition de l'exposition par différentes méthodes à partir de données recueillies en début de grossesse à proximité de la période de vulnérabilité. Il s'agit à notre connaissance de la première étude concernant la relation entre exposition maternelle aux solvants et malformations congénitales ayant défini l'exposition par des dosages de métabolites de solvants à partir d'urines collectées en début de grossesse. Notre étude apporte des arguments supplémentaires concernant la relation entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformations congénitales.

Néanmoins certaines limites existent pour ce travail. Les analyses présentées dans cette thèse ont concerné d'une part l'étude de la relation entre plusieurs méthodes de définition de l'exposition et différentes classes de malformations et d'autre part l'analyse des relations entre les différentes méthodes de définition de l'exposition. De multiples comparaisons ont ainsi été réalisées. On ne peut donc pas exclure qu'un certain nombre des relations trouvées soient dues au hasard. En effet, avec une erreur de première espèce fixée à 5 % pour 100 tests effectués nous pouvons attendre à observer 5 observations significatives. Toutefois, de nombreuses associations significatives observées dans cette thèse sont en accord avec les données de la littérature ce qui permet de penser que ces relations ne sont pas le fait du hasard.

Compte tenu du haut niveau d'études des femmes de PELAGIE, la plupart des femmes exposées aux solvants travaillaient dans les métiers techniques (infirmières, chimistes et biologistes) ou de service plutôt qu'ouvriers non qualifiés. Même si les activités professionnelles considérées comme exposées dans PELAGIE représentent une part importante des expositions professionnelles actuelles aux solvants en France et dans l'ensemble des pays développés, elles ne sont pas représentatives de l'ensemble de ces expositions. Cette observation limite pour partie la généralisation de nos résultats. En effet, certains solvants sont peu ou pas présents parmi les expositions dans la cohorte et n'ont pu être étudiés. Ainsi, peu de femmes étaient classées exposées de façon importante aux solvants 'en général' par la matrice dite de Ferrario. De la même façon, peu d'entre elles sont classées comme exposées de façon très probable ou intense aux solvants chlorés ou pétroliers à partir des matrices Matgéné.

Un élément notable pour la cohorte PELAGIE est la proportion importante de femmes travaillant dans le secteur de soins parmi les femmes classées comme exposées. Elles représentent 25 % des femmes classées comme exposées aux solvants par les déclarations et 49,8 % des femmes classées comme exposées aux solvants par la matrice de Ferrario. Les autres facteurs de risque professionnel pour ce secteur associés à la survenue de malformations congénitales ou de FCS sont l'exposition aux chimiothérapies et aux gaz anesthésiques. L'exposition à ces deux produits était également recueillie dans le questionnaire d'inclusion. Aucune des associations observées pour la relation entre exposition maternelle aux solvants 'en général' ou avec les métabolites et malformations congénitales n'était modifiée après prise en compte de l'exposition à ces produits. En revanche, nous n'avons pas pu prendre en compte l'exposition de ces professionnels à d'autres expositions comme les agents biologiques, les radiations ionisantes et les autres produits chimiques auxquels les femmes sont fréquemment exposées dans ce secteur. Pour l'exposition biologique à risque de malformations congénitales, il semble que les expositions soient rares y compris en milieu de soins (cf. 1.1.3.3.6) et pour l'exposition aux radiations ionisantes, le risque semble concerné uniquement la survenue de malformations chromosomiques (cf. 1.1.3.3.10.2).

Une autre limite de PELAGIE est l'absence de description précise des molécules chimiques et des solvants auxquels les femmes étaient exposées en début de grossesse. Un travail rétrospectif avait été initié avec les médecins du travail d'Ille-et-Vilaine. Il s'agissait d'interroger le médecin du travail en charge de chacune des femmes de la cohorte sur les expositions professionnelles pendant la grossesse (fréquence, intensité, et types de produits manipulés). Compte tenu du faible taux de réponse et du grand nombre de données manquantes, ces données n'ont pas permis d'étudier les risques de malformations pour les autres sous-groupes de solvants non identifiés par les matrices emplois-expositions spécifiques et les marqueurs biologiques de l'exposition. Cette étude aurait également permis de mieux décrire les co-expositions aux solvants.

Enfin, compte tenu de la faiblesse des effectifs pour certaines malformations congénitales, notamment pour les malformations du SNC et les malformations cardiaques, l'étude PELAGIE ne peut apporter d'argument supplémentaire ou non sur leur relation précédemment décrite avec l'exposition maternelle aux solvants. Dans notre étude, nous avons utilisé les recommandations européennes pour classer les malformations congénitales. Certains auteurs soulignent l'intérêt d'utiliser des classifications étiologiques pour réaliser des regroupements plus opportuns pour l'analyse d'association avec les malformations congénitales [335]. Ce travail pourrait être réalisé dans le prolongement de cette thèse.

7.3 Perspectives

7.3.1 Concernant l'impact des résultats de PELAGIE en termes de santé publique.

Notre étude apporte des arguments supplémentaires concernant la relation entre exposition maternelle aux solvants et malformations congénitales. Nous pensons qu'un intérêt supplémentaire doit être porté sur les professions classées comme exposées aux solvants dans notre étude, ceci d'autant plus que de nombreuses femmes occupent ces postes de travail. En 2002 en France, l'INSEE rapportait que parmi les 10 familles professionnelles comptant le plus de femmes on retrouvait, les agents d'entretien (798 000 femmes), les infirmières, sage-femmes (374 000 femmes) et les aides-soignantes (369 000 femmes). 152 000 femmes occupaient un travail de coiffeuse ou d'esthéticienne.

Dans le prolongement des résultats de l'étude PELAGIE, nous pensons qu'il est indispensable de mieux identifier les expositions à risque pour ces métiers afin d'avoir des stratégies de prévention efficaces. Cela passe entre autres par une amélioration des connaissances toxicologiques des produits chimiques auxquels ces femmes sont exposées.

Compte tenu des associations observées dans nos données, nous pensons qu'il est par ailleurs primordial d'améliorer les connaissances concernant le DEGEE. En effet, bien que cet EG ait été décrit comme potentiellement toxique pour le développement, peu de données toxicologiques existent pour cette molécule.

7.3.2 Concernant l'amélioration des moyens de gestion des risques.

Depuis 2007, la réglementation REACH (Registration, Evaluation Authorisation and restriction of CHemicals) est en place au niveau européen et permettra probablement une amélioration de la gestion des risques chimiques. Cette réglementation impose en effet, un enregistrement de toutes les substances mises sur le marché et une évaluation toxicologique à la charge des industriels. Les tests toxicologiques demandés sont d'autant plus nombreux que les tonnages sont importants. Même si la quantité et la qualité des données toxicologiques sur les produits chimiques va augmenter, des inconnues persisteront. En effet, la grande majorité des substances sont produites entre 1 et 10 T (elles représenteraient environ 25 000 substances), et pour ces dernières aucune donnée de toxicité sur le développement n'est demandée par la réglementation [336].

7.3.3 Concernant les futures études sur la relation entre malformations congénitales et exposition maternelle aux solvants

Afin d'améliorer les connaissances concernant la relation entre solvants organiques et malformations congénitales, des études d'interaction gène-exposition aux solvants sont envisagées pour la cohorte PELAGIE. Grâce au sang du cordon prélevé au moment de la naissance ou de l'interruption de grossesse, la détermination de différents polymorphismes génétiques de différents systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des solvants est prévue. Les résultats pour le polymorphisme du GST (GSTM1 et GSTT1) sont déjà disponibles. Une interaction significative a été mise en évidence pour le GSTM1 sur la relation entre l'exposition maternelle aux solvants et la survenue de malformations majeures. La détermination d'autres polymorphismes de systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme des solvants seront réalisées dans les prochains mois. Compte tenu de la fréquence des expositions aux solvants oxygénés pour l'étude PELAGIE et notamment concernant les alcools (particulièrement présents en milieu de soins), l'étude de l'interaction polymorphisme de l'ADH-exposition en solvants en relation avec la survenue de malformations congénitales sera particulièrement intéressante.

Dans le prolongement de l'étude PELAGIE, la mise en commun de données de plusieurs cohortes mères-enfants serait intéressante en vue d'analyses poolées. Ceci permettrait d'améliorer la puissance des analyses. Les difficultés envisagées par une telle analyse seraient la nécessité d'une standardisation des définitions des malformations congénitales et de l'exposition aux solvants. Concernant les déterminations urinaires de métabolites urinaires d'EG et de solvants chlorés, PELAGIE est à notre connaissance la seule cohorte ayant ces données.

Enfin, en 2011, une étude cas-témoins en population générale va commencer en Bretagne. Cette étude s'appuiera sur une mesure biologique de l'exposition à partir du méconium. Cette matrice est le reflet de l'exposition *in utero*. Un travail collaboratif avec l'INERIS est actuellement en cours afin de déterminer la faisabilité de la détermination de différents métabolites de solvants dans cette matrice. La détermination de métabolites d'intérêts autres que ceux déterminés dans l'étude PELAGIE est prévue (comme les solvants pétroliers par exemple). Compte tenu du schéma d'étude cas-témoins et des prévalences attendues pour certaines classes de malformations, cette étude permettra d'étudier par ailleurs, certains sous-groupes peu représentés dans PELAGIE et pourtant associés au risque de malformations congénitales dans plusieurs études : les malformations du système nerveux central et les malformations cardiaques.

7.3.4 Concernant l'étude de la relation entre l'exposition maternelle aux solvants et les autres anomalies du développement

D'autres effets sur le développement seront à étudier dans le cadre de la cohorte PELAGIE, outre les autres paramètres de naissances (poids de naissance, durée de gestation, périmètre crânien, restriction de croissance et prématurité) le suivi à deux et six ans des enfants de la cohorte permettra d'étudier la relation entre l'exposition prénatale aux solvants organiques et le développement neuro-comportemental des enfants, les paramètres de croissance, la survenue d'obésité ou encore la survenue d'asthme et d'allergies.

Bibliographie

1. Ayme S, Mendizabal H. Généralités sur les malformations congénitales. In: Ayme S, ed. *Le réseau de tératovigilance des Bouches du Rhône : dix ans de surveillance (1984-1994)*. Marseille, France: Le conseil général des Bouches du Rhône, 1997; 9-22.
2. Seller M. Genetic causes of congenital anomalies and their interaction with environmental Factors. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2004; 7-29.
3. Moore K. *The Developing Human : Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia, USA.: W.B Saunders Company, 1973.
4. Brent RL, Beckman DA. Environmental teratogens *Bull N Y Acad Med* 1990;**66**:123-163.
5. Modvig J, Schmidt L, Damsgaard MT. Measurement of total risk of spontaneous abortion: the virtue of conditional risk estimation *Am J Epidemiol* 1990;**132**:1021-1038.
6. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions *Teratology* 1975;**12**:11-26.
7. Perthus I, Amar E, De Vigan C, Doray B, Francannet C. Etatdes des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008 *BEH* 2008:246-249.
8. Eurocat. EUROCAT Guide 1.3 and reference documents In: Eurocat, ed. *Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies* Northern Ireland: Eurocat, 2005.
9. De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. [Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005;**34**:8-16.
10. Dolk H. Epidemiological evidence regarding environmental causes of congenital anomalies: international issues. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2004; 30-48.
11. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data *Hum Reprod Update* 2001;**7**:282-286.
12. Dolk H, Vrijheid M, Scott JE, *et al.* Toward the effective surveillance of hypospadias *Environ Health Perspect* 2004;**112**:398-402.
13. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, *et al.* Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation *Pediatrics* 2005;**115**:95-101.
14. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000 *BJOG* 2004;**111**:485-490.
15. Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, *et al.* Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99 *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;**90**:F374-379.
16. Christensen K. The 20th century Danish facial cleft population--epidemiological and genetic-epidemiological studies *Cleft Palate Craniofac J* 1999;**36**:96-104.
17. Armstrong BG, Dolk H, Pattenden S, *et al.* Geographic variation and localised clustering of congenital anomalies in Great Britain *Emerg Themes Epidemiol* 2007;**4**:14.
18. Blondel B, Eb M, Matet N, Breart G, Jouglu E. [Neonatal mortality in France: usefulness of a neonatal death certificate] *Arch Pediatr* 2005;**12**:1448-1455.
19. Lee K, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997 *Obstet Gynecol* 2001;**98**:620-627.

20. CDC. Economic costs of birth defects and cerebral palsy-United States, 1992 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;**44**:694-699.
21. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors *Pediatrics* 2004;**113**:957-968.
22. Khoshnood B, Bouvier-Colle MH, Leridon H, Blondel B. [Impact of advanced maternal age on fecundity and women's and children's health] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;**37**:733-747.
23. Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome) *Prenat Diagn* 2010;**30**:57-64.
24. Doyle P. Ionising radiation. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2003; 89-93.
25. Zatsepin I, Verger P, Robert-Gnansia E, et al. Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: link with the Chernobyl accident? *Reprod Toxicol* 2007;**24**:289-295.
26. Little J. Smoking. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2002; 83-88.
27. Loane M, Dolk H, Morris JK. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies *BJOG* 2009;**116**:1111-1119.
28. Croen LA, Shaw GM. Young maternal age and congenital malformations: a population-based study *Am J Public Health* 1995;**85**:710-713.
29. Garne E, de Walle H. Parental age and congenital malformations *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;**23**:279; author reply 279.
30. Clark JD, Mossey PA, Sharp L, Little J. Socioeconomic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998 *Cleft Palate Craniofac J* 2003;**40**:481-485.
31. Carmichael SL, Nelson V, Shaw GM, Wasserman CR, Croen LA. Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;**17**:264-271.
32. Yang J, Carmichael SL, Canfield M, Song J, Shaw GM. Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study *Am J Epidemiol* 2008;**167**:145-154.
33. Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;**23**:116-124.
34. Canfield MA, Ramadhani TA, Shaw GM, et al. Anencephaly and spina bifida among Hispanics: maternal, sociodemographic, and acculturation factors in the National Birth Defects Prevention Study *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;**85**:637-646.
35. Carmichael SL, Ma C, Shaw GM. Socioeconomic measures, orofacial clefts, and conotruncal heart defects in California *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;**85**:850-857.
36. Olesen C, Thrane N, Ronholt AM, Olsen J, Henriksen TB. Association between social position and congenital anomalies: a population-based study among 19,874 Danish women *Scand J Public Health* 2009;**37**:246-251.
37. Varela MM, Nohr EA, Llopis-Gonzalez A, Andersen AM, Olsen J. Socio-occupational status and congenital anomalies *Eur J Public Health* 2009;**19**:161-167.
38. Paz JE, Otano L, Gadow EC, Castilla EE. Previous miscarriage and stillbirth as risk factors for other unfavourable outcomes in the next pregnancy *Br J Obstet Gynaecol* 1992;**99**:808-812.
39. Thom DH, Nelson LM, Vaughan TL. Spontaneous abortion and subsequent adverse birth outcomes *Am J Obstet Gynecol* 1992;**166**:111-116.

40. Chan A, McCaul KA, Cundy PJ, Haan EA, Byron-Scott R. Perinatal risk factors for developmental dysplasia of the hip *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;**76**:F94-100.
41. Hinderaker T, Daltveit AK, Irgens LM, Uden A, Reikeras O. The impact of intra-uterine factors on neonatal hip instability. An analysis of 1,059,479 children in Norway *Acta Orthop Scand* 1994;**65**:239-242.
42. Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, *et al.* Maternal and gestational risk factors for hypospadias *Environ Health Perspect* 2008;**116**:1071-1076.
43. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study *PLoS One* 2008;**3**:e3051.
44. Garne E. Environmental causes of congenital anomalies : maternal diabetes. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2004; 94-97.
45. Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors *Am J Med Genet* 2000;**97**:319-325.
46. Robert E. Environmental causes of congenital anomalies : maternal epilepsy and anti-epileptics. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenitales anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2004; 98-104.
47. Dravet C, Julian C, Legras C, *et al.* Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study *Neurology* 1992;**42**:75-82.
48. Abrishamchian AR, Houry MJ, Calle EE. The contribution of maternal epilepsy and its treatment to the etiology of oral clefts: a population based case-control study *Genet Epidemiol* 1994;**11**:343-351.
49. Wyszynski DF, Beaty TH. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts *Teratology* 1996;**53**:309-317.
50. Jentink J, Loane MA, Dolk H, *et al.* Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations *N Engl J Med* 2010;**362**:2185-2193.
51. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, *et al.* Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations *Hypertension* 2009;**54**:63-70.
52. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, *et al.* Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics *Circulation* 2007;**115**:2995-3014.
53. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, *et al.* Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors *N Engl J Med* 2006;**354**:2443-2451.
54. Scialli AR, Lione A. ACE inhibitors and major congenital malformations *N Engl J Med* 2006;**355**:1280; author reply 1281.
55. Sealey JE, Itskovitz-Eldor J. ACE inhibitors and major congenital malformations *N Engl J Med* 2006;**355**:1280-1281; author reply 1281.
56. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, *et al.* Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;**82**:34-40.
57. Bayeux-Dunglas M, Caron V, Le Bâcle C. Risques biologiques. In: d'expert A, ed. *Grossesse et travail Quels sont les risques pour l'enfant à naître ?* Pais: INRS, 2010; 325-389.
58. Parent du Châtelet I, Bouraoui L, Grangeot-Keros L, Six C, Lévy-Bruhl D. Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Rénarub en France métropolitaine, 1997-2006 *BEH* 2008:102-106.

59. Neville A, Calzolari E. Maternal obesity and risk of congenital anomalies. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2004.
60. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis *JAMA* 2009;**301**:636-650.
61. Little J. Nutrition. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2002; 51-82.
62. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation *N Engl J Med* 1992;**327**:1832-1835.
63. Johnson CY, Little J. Folate intake, markers of folate status and oral clefts: is the evidence converging? *Int J Epidemiol* 2008;**37**:1041-1058.
64. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal alcohol use in relation to selected birth defects *Am J Epidemiol* 1991;**134**:691-698.
65. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects *Teratology* 1996;**54**:27-33.
66. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts *J Pediatr* 1999;**134**:298-303.
67. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts *Teratology* 1999;**59**:39-50.
68. Lorente C, Cordier S, Goujard J, *et al*. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group *Am J Public Health* 2000;**90**:415-419.
69. Mills JL, Graubard BI. Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations? *Pediatrics* 1987;**80**:309-314.
70. Beaty TH, Wang H, Hetmanski JB, *et al*. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland *Ann Epidemiol* 2001;**11**:434-442.
71. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. Evaluation of two putative susceptibility loci for oral clefts in the Danish population *Am J Epidemiol* 2001;**153**:1007-1015.
72. Chevrier C, Perret C, Bahuau M, *et al*. Interaction between the ADH1C polymorphism and maternal alcohol intake in the risk of nonsyndromic oral clefts: an evaluation of the contribution of child and maternal genotypes *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;**73**:114-122.
73. Jensen MS, Bonde JP, Olsen J. Prenatal alcohol exposure and cryptorchidism *Acta Paediatr* 2007;**96**:1681-1685.
74. Kallen K. Maternal smoking and orofacial clefts *Cleft Palate Craniofac J* 1997;**34**:11-16.
75. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate *Plast Reconstr Surg* 2000;**105**:485-491.
76. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study *Cleft Palate Craniofac J* 2004;**41**:381-386.
77. Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR, *et al*. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects *Am J Epidemiol* 1995;**141**:629-636.
78. Lieff S, Olshan AF, Werler M, Strauss RP, Smith J, Mitchell A. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns *Am J Epidemiol* 1999;**150**:683-694.

79. Wyszynski DF, Wu T. Use of US birth certificate data to estimate the risk of maternal cigarette smoking for oral clefting *Cleft Palate Craniofac J* 2002;**39**:188-192.
80. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis *Bull World Health Organ* 2004;**82**:213-218.
81. Maestri NE, Beaty TH, Hetmanski J, *et al.* Application of transmission disequilibrium tests to nonsyndromic oral clefts: including candidate genes and environmental exposures in the models *Am J Med Genet* 1997;**73**:337-344.
82. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Van Waes J, Finnell RH. Maternal smoking and the risk of orofacial clefts: Susceptibility with NAT1 and NAT2 polymorphisms *Epidemiology* 2004;**15**:150-156.
83. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Finnell RH. Maternal smoking, genetic variation of glutathione s-transferases, and risk for orofacial clefts *Epidemiology* 2005;**16**:698-701.
84. Chevrier C, Bahuau M, Perret C, *et al.* Genetic susceptibilities in the association between maternal exposure to tobacco smoke and the risk of nonsyndromic oral cleft *Am J Med Genet A* 2008;**146A**:2396-2406.
85. Kallen K. Maternal smoking and urinary organ malformations *Int J Epidemiol* 1997;**26**:571-574.
86. Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden *Am J Public Health* 1997;**87**:29-32.
87. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J. Cryptorchidism according to maternal gestational smoking *Epidemiology* 2007;**18**:220-225.
88. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Lammer EJ, Olney RS. Hypospadias and maternal exposures to cigarette smoke *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;**19**:406-412.
89. Giavini E. Testing for teratogenicity: the current situation in Europe: EUROCAT, 2007.
90. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeny LA, de Gier RP, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum Reprod* 2006;**21**:666-669.
91. Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ, *et al.* Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero *Epidemiology* 2005;**16**:583-586.
92. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review *Hum Reprod* 2005;**20**:328-338.
93. Schardein J. Chemically induced birth defects. New York: Marcel Dekker, 1993.
94. Cordier S, Ayotte P, De Wals P, *et al.* Reproduction. In: DOC ETe, ed. *Environnement et santé publique*. Québec, Canada, 2003; 641-667.
95. Vrijheid M, Loane M, Dolk H. Chemical environmental and occupational exposures. In: Eurocat, ed. *Eurocat Special Report The environmental causes of congenital anomalies : a review of the literature*. Dublin: Eurocat, 2003; 107-209.
96. Hussain N, Chaghtai A, Herndon CD, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna PH. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants *Pediatrics* 2002;**109**:473-478.
97. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttmann RE, Weber RF. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys *Environ Health Perspect* 2004;**112**:1570-1576.
98. Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM, *et al.* Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at three months of age *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:4041-4046.
99. Main KM, Jensen RB, Asklund C, Hoi-Hansen CE, Skakkebaek NE. Low birth weight and male reproductive function *Horm Res* 2006;**65 Suppl 3**:116-122.
100. INRS. Les solvants. In: INRS, ed., 2009.

101. INRS. 1,2-dibromoéthane. Fiche Toxicologique n°86 In: INRS, ed.: INRS, 1988.
102. INRS. Halothane. Fiche Toxicologique n°174. In: INRS, ed.: INRS, 1988.
103. INRS. Alcool furfurylique. Fiche Toxicologique n°160. In: INRS, ed.: INRS, 1990.
104. INRS. 2-hexanone. Fiche Toxicologique n°122. In: INRS, ed.: INRS, 1992.
105. INRS. Propylène glycol. Fiche Toxicologique n°226. In: INRS, ed.: INRS, 1994.
106. INRS. Chlorure de méthylène. Fiche Toxicologique n°34. In: INRS, ed.: INRS, 1997.
107. INRS. Acroléine. Fiche Toxicologique n°57 In: INRS, ed.: INRS, 1999.
108. INRS. Formaldéhyde. Fiche Toxicologique n°7 In: INRS, ed.: INRS, 1999.
109. INRS. Lactate d'éthyle. Fiche Toxicologique n°240. In: INRS, ed.: INRS, 2001.
110. INRS. Diméthoxyméthane. Fiche Toxicologique n°139. In: INRS, ed.: INRS, 2001.
111. INRS. Oxyde de tert-butyle et de méthyle (MTBE). Fiche Toxicologique n°242. In: INRS, ed.: INRS, 2002.
112. INRS. Bromoforme. Fiche Toxicologique n°176 In: INRS, ed.: INRS, 2003.
113. INRS. Isopropanol. Fiche Toxicologique n°66. In: INRS, ed.: INRS, 2003.
114. INRS. Méthanol. Fiche Toxicologique n°5. In: INRS, ed.: INRS, 2003.
115. INRS. Acétate de méthyle. Fiche Toxicologique n°88. In: INRS, ed.: INRS, 2003.
116. INRS. Acétate d'isobutyle. Fiche Toxicologique n°124. In: INRS, ed.: INRS, 2003.
117. INRS. Acétate de n-butyle. Fiche Toxicologique n°31. In: INRS, ed.: INRS, 2003.
118. INRS. Acétate d'éthyle. Fiche Toxicologique n°18. In: INRS, ed.: INRS, 2003.
119. INRS. Cyclohexane. Fiche Toxicologique n°17. In: INRS, ed.: INRS, 2003.
120. INRS. Tétrachloroéthylène. Fiche Toxicologique n°29. In: INRS, ed.: INRS, 2004.
121. INRS. Acétaldéhyde. Fiche Toxicologique n°120 In: INRS, ed.: INRS, 2004.
122. INRS. Glutaraldéhyde. Fiche Toxicologique n°171 In: INRS, ed.: INRS, 2004.
123. INRS. Acétate de propyle et d'isopropyle. Fiche Toxicologique n°107. In: INRS, ed.: INRS, 2004.
124. INRS. 1,4-dioxane. Fiche Toxicologique n°28. In: INRS, ed.: INRS, 2004.
125. INRS. Bromotrifluorométhane. Fiche Toxicologique n°163. In: INRS, ed.: INRS, 2005.
126. INRS. Bromochlorodifluorométhane. Fiche Toxicologique n°165. In: INRS, ed.: INRS, 2005.
127. INRS. Isobutanol. Fiche Toxicologique n°117. In: INRS, ed.: INRS, 2005.
128. INRS. Glyoxal. Fiche Toxicologique n°229 In: INRS, ed.: INRS, 2005.
129. INRS. Chloroforme. Fiche Toxicologique n°82 In: INRS, ed.: INRS, 2006.
130. INRS. n-butanol. Fiche Toxicologique n°80. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
131. INRS. Ethylène glycol. Fiche Toxicologique n°25. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
132. INRS. Cyclohexanone. Fiche Toxicologique n°39. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
133. INRS. 4-methylpentan-2-one. Fiche Toxicologique n°56. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
134. INRS. Styène. Fiche Toxicologique n°2. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
135. INRS. Bromométhane. Fiche Toxicologique n°67. In: INRS, ed.: INRS, 2007.
136. INRS. Ethanol. Fiche Toxicologique n°48. In: INRS, ed.: INRS, 2007.
137. INRS. Ether diéthylique. Fiche Toxicologique n°10. In: INRS, ed.: INRS, 2007.
138. INRS. Benzène. Fiche Toxicologique n°49. In: INRS, ed.: INRS, 2007.
139. INRS. Trichloroéthylène. Fiche Toxicologique n°22. In: INRS, ed.: INRS, 2008.
140. INRS. Acétone. Fiche Toxicologique n°3. In: INRS, ed.: INRS, 2008.
141. INRS. Heptane. Fiche Toxicologique n°168. In: INRS, ed.: INRS, 2008.
142. INRS. Hexane. Fiche Toxicologique n°113. In: INRS, ed.: INRS, 2008.
143. INRS. Toluène. Fiche Toxicologique n°74. In: INRS, ed.: INRS, 2008.
144. INRS. Butanone. Fiche Toxicologique n°14. In: INRS, ed.: INRS, 2009.
145. INRS. Tétrahydrofurane. Fiche Toxicologique n°42. In: INRS, ed.: INRS, 2009.
146. INRS. Xylènes. Fiche Toxicologique n°77. In: INRS, ed.: INRS, 2009.
147. INRS. Chlorobenzène. Fiche Toxicologique n°23 In: INRS, ed.: INRS, 2009.
148. INRS. 1-bromopropane. Fiche Toxicologique n°250 In: INRS, ed.: INRS, 2010.
149. INRS. n-propanol. Fiche Toxicologique n°211. In: INRS, ed.: INRS, 2010.

150. INRS. Furaldéhyde. Fiche Toxicologique n°40 In: INRS, ed.: INRS, 2010.
151. INERIS. Trichloroéthylène. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France. In: INERIS, ed. PARIS, France: INERIS, 2007.
152. INERIS. Tetrachloroéthylène. Fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. In: INERIS, ed. PARIS, France: INERIS, 2008.
153. Lauwerys R, Haufroid V, Hoet P, Lison D. Solvants. In: Lauwerys R, ed. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*: Masson, 2007; 1128-1143.
154. Testud F. Pathologie toxique professionnelle et environnementale. Paris, France, 2005.
155. AFSSET. Les éthers de glycol. Synthèse des connaissances sur les expositions de la population générale et professionnelle en France 2008:133.
156. Myllynen P, Pasanen M, Pelkonen O. Human placenta: a human organ for developmental toxicology research and biomonitoring *Placenta* 2005;**26**:361-371.
157. Rinaldo M. Barrière placentaire : état des connaissances sur l'exposition du fœtus aux xénobiotiques. In: d'expert A, ed. *Grossesse et travail Quels sont les risques pour l'enfant à naître ?* Paris: INRS, 2010; 66-72.
158. INRS. Acétate d'éthyle. Fiche DEMETER n°051. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
159. INRS. Acétate d'isobutyle. Fiche DEMETER n°053. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
160. INRS. Acétate d'isopropyle. Fiche DEMETER n°055. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
161. INRS. Acétate de n-butyle. Fiche DEMETER n°052. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
162. INRS. Lactate d'éthyle. Fiche DEMETER n°019. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
163. INRS. Acétone. Fiche DEMETER n°046. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
164. INRS. 2-butanone. Fiche DEMETER n°044. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
165. INRS. Ethanol. Fiche DEMETER n°047. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
166. INRS. 2-Propanol. Fiche DEMETER n°018. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
167. INRS. Styène. Fiche DEMETER n°006. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
168. INRS. White-spirit. Fiche DEMETER n°058. In: INRS, ed.: INRS, 2006.
169. Triollet J. Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004 *Hygiène et sécurité au travail Cahiers de notes documentaires* 2005;**199**:65-97.
170. INSERM. Ethers de glycol: Nouvelles données toxicologiques. ed. Paris, France: INSERM, 2006.
171. INSERM. Ethers de glycol: Quels risques pour la santé ? ed. Paris, France: INSERM, 1999.
172. AFSSET. Proposition de valeurs guides de qualité d'air intérieur. Trichloroéthylène (TCE). Paris, France: AFSSET, 2009.
173. IPCS. Disinfectants and disinfectant by-products. *Environmental Health Criteria* Geneva: World Health Organization 1999.
174. Arnaudo B, Magaud-Camus I, Sandret N, *et al.* Exposition aux risques et aux pénibilités du travail de 1994 à 2003. Premiers résultats de l'enquête SUMER 2003 *Document pour le médecin du travail* 2005:31-41.
175. Févotte J, Bergeret A, Guignon N, Magaud-Camus I. SUMER Hygiène Industrielle : une enquête en parallèle de SUMER 2003. *Documents pour le Médecin du Travail* 2008;**114**:243-265.
176. Hardin BD, Kelman BJ, Brent RL. Trichloroethylene and dichloroethylene: a critical review of teratogenicity *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;**73**:931-955.
177. Watson RE, Jacobson CF, Williams AL, Howard WB, DeSesso JM. Trichloroethylene-contaminated drinking water and congenital heart defects: a critical analysis of the literature *Reprod Toxicol* 2006;**21**:117-147.
178. Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential *Scand J Work Environ Health* 1981;**7 Suppl 4**:66-75.

179. Rufer ES, Hacker TA, Flentke GR, *et al.* Altered cardiac function and ventricular septal defect in avian embryos exposed to low-dose trichloroethylene *Toxicol Sci*;113:444-452.
180. Loeber CP, Hendrix MJ, Diez De Pinos S, Goldberg SJ. Trichloroethylene: a cardiac teratogen in developing chick embryos *Pediatr Res* 1988;24:740-744.
181. Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH, Zablony CL. Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:405-412.
182. Dorfmueller MA, Henne SP, York RG, Bornschein RL, Manson JM. Evaluation of teratogenicity and behavioral toxicity with inhalation exposure of maternal rats to trichloroethylene *Toxicology* 1979;14:153-166.
183. Schwetz BA, Leong KJ, Gehring PJ. The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats *Toxicol Appl Pharmacol* 1975;32:84-96.
184. Dawson BV, Johnson PD, Goldberg SJ, Ulreich JB. Cardiac teratogenesis of trichloroethylene and dichloroethylene in a mammalian model *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1304-1309.
185. Johnson PD, Goldberg SJ, Mays MZ, Dawson BV. Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat *Environ Health Perspect* 2003;111:289-292.
186. Dawson BV, Johnson PD, Goldberg SJ, Ulreich JB. Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1466-1472.
187. Fisher JW, Channel SR, Eggers JS, *et al.* Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development? *Int J Toxicol* 2001;20:257-267.
188. Healy TE, Poole TR, Hopper A. Rat fetal development and maternal exposure to trichloroethylene 100 p.p.m *Br J Anaesth* 1982;54:337-341.
189. Cosby NC, Dukelow WR. Toxicology of maternally ingested trichloroethylene (TCE) on embryonal and fetal development in mice and of TCE metabolites on in vitro fertilization *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:268-274.
190. Saillenfait AM, Langonne I, Sabate JP. Developmental toxicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture *Arch Toxicol* 1995;70:71-82.
191. Warren DA, Graeter LJ, Channel SR, *et al.* Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect eye development in the Sprague-Dawley rat? *Int J Toxicol* 2006;25:279-284.
192. Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ. Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites *J Am Coll Cardiol* 1998;32:540-545.
193. Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA. Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat *Teratology* 1989;40:445-451.
194. Kim JC, Kim SH, Shin DH, *et al.* Effects of prenatal exposure to the environmental pollutant 2-bromopropane on embryo-fetal development in rats *Toxicology* 2004;196:77-86.
195. Lindbohm ML. Effects of parental exposure to solvents on pregnancy outcome *J Occup Environ Med* 1995;37:908-914.
196. Saillenfait AM, Robert E. [Occupational exposure to organic solvents and pregnancy. Review of current epidemiologic knowledge] *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48:374-388.
197. Netherlands. Hcot. Occupational exposure to organic solvents. In: Netherlands. Hcot, ed. The Hague, Netherlands., 2008.

198. Radauceanu A. Professions pour lesquelles des risques pour l'enfant sont décrits ou discutés dans la littérature. In: d'expert A, ed. *Grossesse et travail Quels sont les risques pour l'enfant à naître ?* Pais: INRS, 2010; 390-443.
199. Lindbohm ML, Hemminki K, Kyyronen P. Spontaneous abortions among women employed in the plastics industry *Am J Ind Med* 1985;**8**:579-586.
200. Ahlborg G, Jr., Bjerkedal T, Egenaes J. Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway *Am J Ind Med* 1987;**12**:507-517.
201. McDonald AD, Lavoie J, Cote R, McDonald JC. Spontaneous abortion in women employed in plastics manufacture *Am J Ind Med* 1988;**14**:9-14.
202. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, *et al.* Occupation and pregnancy outcome *Br J Ind Med* 1987;**44**:521-526.
203. Heidam LZ. Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters, and gardening workers: a follow up study *J Epidemiol Community Health* 1984;**38**:149-155.
204. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for conal malformations of the heart *Eur J Epidemiol* 1992;**8**:48-57.
205. Swan SH, Beaumont JJ, Hammond SK, *et al.* Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the Semiconductor Health Study: agent-level analysis *Am J Ind Med* 1995;**28**:751-769.
206. Pastides H, Calabrese EJ, Hosmer DW, Jr., Harris DR, Jr. Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers *J Occup Med* 1988;**30**:543-551.
207. Beaumont JJ, Swan SH, Hammond SK, *et al.* Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the Semiconductor Health Study: epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups *Am J Ind Med* 1995;**28**:735-750.
208. Pinney SM, Lemasters GK. Spontaneous abortions and stillbirths in semiconductor employees *Occup Hyg* 1996;**2**:387-401.
209. Correa A, Gray RH, Cohen R, *et al.* Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility *Am J Epidemiol* 1996;**143**:707-717.
210. Gray R, Correa A, Hakim R, Cohen R, Corn M. Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor *Occup Hyg* 1996;**2**:331-338.
211. Eskenazi B, Gold EB, Lasley BL, *et al.* Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers *Am J Ind Med* 1995;**28**:833-846.
212. Elliott RC, Jones JR, McElvenny DM, *et al.* Spontaneous abortion in the British semiconductor industry: An HSE investigation. Health and Safety Executive *Am J Ind Med* 1999;**36**:557-572.
213. Lipscomb JA, Fenster L, Wrensch M, Shusterman D, Swan S. Pregnancy outcomes in women potentially exposed to occupational solvents and women working in the electronics industry *J Occup Med* 1991;**33**:597-604.
214. Shusterman D, Windham GC, Fenster L. Employment in electronics manufacturing and risk of spontaneous abortion *J Occup Med* 1993;**35**:381-386.
215. Saavedra D, Arteaga M, Tena M. Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage *Ann NY Acad Sci* 1997;**837**:126-137.
216. El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Morris DL, Legator MS. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether: clinical and cytogenetic findings *Arch Environ Health* 2002;**57**:371-376.
217. Herdt-Losavio ML, Lin S, Chapman BR, *et al.* Maternal occupation and the risk of birth defects: an overview from the National Birth Defects Prevention Study *Occup Environ Med* 2010;**67**:58-66.

218. Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, *et al.* Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry *Am J Ind Med* 1995;**28**:639-659.
219. Bosco MG, Figa-Talamanca I, Salerno S. Health and reproductive status of female workers in dry cleaning shops *Int Arch Occup Environ Health* 1987;**59**:295-301.
220. Kyyronen P, Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K, Heinonen OP. Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning *J Epidemiol Community Health* 1989;**43**:346-351.
221. Ahlborg G, Jr. Pregnancy outcome among women working in laundries and dry-cleaning shops using tetrachloroethylene *Am J Ind Med* 1990;**17**:567-575.
222. Lindbohm ML, Taskinen H, Sallmen M, Hemminki K. Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents *Am J Ind Med* 1990;**17**:449-463.
223. Olsen J, Hemminki K, Ahlborg G, *et al.* Low birthweight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia *Scand J Work Environ Health* 1990;**16**:163-168.
224. Doyle P, Roman E, Beral V, Brookes M. Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene *Occup Environ Med* 1997;**54**:848-853.
225. Agnesi R, Valentini F, Mastrangelo G. Risk of spontaneous abortion and maternal exposure to organic solvents in the shoe industry *Int Arch Occup Environ Health* 1997;**69**:311-316.
226. Bianchi F, Cianciulli D, Pierini A, Seniori Costantini A. Congenital malformations and maternal occupation: a registry based case-control study *Occup Environ Med* 1997;**54**:223-228.
227. Garcia AM, Fletcher T. Maternal occupation in the leather industry and selected congenital malformations *Occup Environ Med* 1998;**55**:284-286.
228. Strandberg M, Sandback K, Axelson O, Sundell L. Spontaneous abortions among women in hospital laboratory *Lancet* 1978;**1**:384-385.
229. Meirik O, Kallen B, Gauffin U, Ericson A. Major malformations in infants born of women who worked in laboratories while pregnant *Lancet* 1979;**2**:91.
230. Heidam LZ. Spontaneous abortions among laboratory workers; a follow up study *J Epidemiol Community Health* 1984;**38**:36-41.
231. Axelsson G, Lutz C, Rylander R. Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees *Br J Ind Med* 1984;**41**:305-312.
232. Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K. Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry *Br J Ind Med* 1986;**43**:199-205.
233. Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome *J Occup Med* 1994;**36**:311-319.
234. Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G. Pregnancy outcome of personnel in Swedish biomedical research laboratories *J Occup Environ Med* 2000;**42**:438-446.
235. Wennborg H, Magnusson LL, Bonde JP, Olsen J. Congenital malformations related to maternal exposure to specific agents in biomedical research laboratories *J Occup Environ Med* 2005;**47**:11-19.
236. Zhu JL, Knudsen LE, Andersen AM, Hjollund NH, Olsen J. Laboratory work and pregnancy outcomes: a study within the National Birth Cohort in Denmark *Occup Environ Med* 2006;**63**:53-58.
237. Tikkanen J, Heinonen OP. Cardiovascular malformations and organic solvent exposure during pregnancy in Finland *Am J Ind Med* 1988;**14**:1-8.
238. Cordier S, Ha MC, Ayme S, Goujard J. Maternal occupational exposure and congenital malformations *Scand J Work Environ Health* 1992;**18**:11-17.
239. Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels FJ, Verbeek AL. Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of spina bifida *Occup Environ Med* 1996;**53**:80-86.

240. Lorente C, Cordier S, Bergeret A, *et al.* Maternal occupational risk factors for oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group *Scand J Work Environ Health* 2000;**26**:137-145.
241. Matte TD, Mulinare J, Erickson JD. Case-control study of congenital defects and parental employment in health care *Am J Ind Med* 1993;**24**:11-23.
242. Brender J, Suarez L, Hendricks K, Baetz RA, Larsen R. Parental occupation and neural tube defect-affected pregnancies among Mexican Americans *J Occup Environ Med* 2002;**44**:650-656.
243. Saurel-Cubizolles MJ, Hays M, Estryng-Behar M. Work in operating rooms and pregnancy outcome among nurses *Int Arch Occup Environ Health* 1994;**66**:235-241.
244. Suarez-Varela MM, Kaerlev L, Zhu JL, *et al.* Hospital work and pregnancy outcomes: a study in the Danish National Birth Cohort *Int J Occup Environ Health* 2009;**15**:402-409.
245. Whelan EA, Lawson CC, Grajewski B, Hibert EN, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Work schedule during pregnancy and spontaneous abortion *Epidemiology* 2007;**18**:350-355.
246. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis *Occup Environ Med* 1997;**54**:541-548.
247. Stucker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hemon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs *Scand J Work Environ Health* 1990;**16**:102-107.
248. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes *Epidemiology* 2007;**18**:112-119.
249. Ahlborg G, Jr., Hemminki K. Reproductive effects of chemical exposures in health professions *J Occup Environ Med* 1995;**37**:957-961.
250. Baste V, Moen BE, Riise T, Hollund BE, Oyen N. Infertility and spontaneous abortion among female hairdressers: the Hordaland Health Study *J Occup Environ Med* 2008;**50**:1371-1377.
251. Ronda E, Moen BE, Garcia AM, Sanchez-Paya J, Baste V. Pregnancy outcomes in female hairdressers *Int Arch Occup Environ Health* 2010.
252. Kersemaekers WM, Roeleveld N, Zielhuis GA. Reproductive disorders among hairdressers *Epidemiology* 1997;**8**:396-401.
253. Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals *Occup Environ Med* 2003;**60**:543-550.
254. Nguyen RH, Wilcox AJ, Moen BE, McConnaughey DR, Lie RT. Parent's occupation and isolated orofacial clefts in Norway: a population-based case-control study *Ann Epidemiol* 2007;**17**:763-771.
255. Zhu JL, Vestergaard M, Hjollund NH, Olsen J. Pregnancy outcomes among female hairdressers who participated in the Danish National Birth Cohort *Scand J Work Environ Health* 2006;**32**:61-66.
256. Rylander L, Axmon A, Toren K, Albin M. Reproductive outcome among female hairdressers *Occup Environ Med* 2002;**59**:517-522.
257. Rylander L, Kallen B. Reproductive outcomes among hairdressers *Scand J Work Environ Health* 2005;**31**:212-217.
258. Holmberg PC, Hernberg S, Kurppa K, Rantala K, Riala R. Oral clefts and organic solvent exposure during pregnancy *Int Arch Occup Environ Health* 1982;**50**:371-376.
259. Laumon B, Martin JL, Collet P, Bertucat I, Verney MP, Robert E. Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study *Reprod Toxicol* 1996;**10**:15-19.

260. Shaw GM, Nelson V, Iovannisci DM, Finnell RH, Lammer EJ. Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies *Am J Epidemiol* 2003;**157**:475-484.
261. Chevrier C, Dananche B, Bahuau M, *et al.* Occupational exposure to organic solvent mixtures during pregnancy and the risk of non-syndromic oral clefts *Occup Environ Med* 2006;**63**:617-623.
262. Holmberg PC. Central-nervous-system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy *Lancet* 1979;**2**:177-179.
263. Shaw GM, Velie EM, Katz EA, Morland KB, Schaffer DM, Nelson V. Maternal occupational and hobby chemical exposures as risk factors for neural tube defects *Epidemiology* 1999;**10**:124-129.
264. McDonald JC, Lavoie J, Cote R, McDonald AD. Chemical exposures at work in early pregnancy and congenital defect: a case-referent study *Br J Ind Med* 1987;**44**:527-533.
265. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, *et al.* Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group *Epidemiology* 1997;**8**:355-363.
266. Cordier S, Szabova E, Fevotte J, Bergeret A, Plackova S, Mandereau L. Congenital malformations and maternal exposure to glycol ethers in the Slovak Republic *Epidemiology* 2001;**12**:592-593.
267. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies *Am J Ind Med* 1998;**34**:288-292.
268. Khattak S, G KM, McMartin K, Barrera M, Kennedy D, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a prospective controlled study *JAMA* 1999;**281**:1106-1109.
269. Brent RL, Chambers CD, Chernoff GF, Jones KL, Miller RK. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a response *Teratology* 1999;**60**:328-331.
270. Kurppa K, Holmberg PC, Hernberg S, Rantala K, Riala R, Nurminen T. Screening for occupational exposures and congenital malformations *Scand J Work Environ Health* 1983;**9**:89-93.
271. Tikkanen J, Kurppa K, Timonen H, Holmberg PC, Kuosma E, Rantala K. Cardiovascular malformations, work attendance, and occupational exposures during pregnancy in Finland *Am J Ind Med* 1988;**14**:197-204.
272. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis *Teratology* 1996;**54**:84-92.
273. Silberg SL, Ransom DR, Lyon JA, Anderson PS, Jr. Relationship between spray adhesives and congenital malformations *South Med J* 1979;**72**:1170-1173.
274. Tikkanen J, Heinonen OP. Congenital heart disease in the offspring and maternal habits and home exposures during pregnancy *Teratology* 1992;**46**:447-454.
275. Bove F, Shim Y, Zeitz P. Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review *Environ Health Perspect* 2002;**110 Suppl 1**:61-74.
276. Lagakos S, Wessen B, Zelen M. An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts *J Stat Assoc* 1986:583-596.
277. Deane M, Swan SH, Harris JA, Epstein DM, Neutra RR. Adverse pregnancy outcomes in relation to water contamination, Santa Clara County, California, 1980-1981 *Am J Epidemiol* 1989;**129**:894-904.
278. Goldberg SJ, Lebowitz MD, Graver EJ, Hicks S. An association of human congenital cardiac malformations and drinking water contaminants *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:155-164.
279. Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking water contamination and birth outcomes *Am J Epidemiol* 1995;**141**:850-862.

280. Yauck JS, Malloy ME, Blair K, Simpson PM, McCarver DG. Proximity of residence to trichloroethylene-emitting sites and increased risk of offspring congenital heart defects among older women *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;**70**:808-814.
281. Aschengrau A, Weinberg JM, Janulewicz PA, *et al.* Prenatal exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of congenital anomalies: a retrospective cohort study *Environ Health* 2009;**8**:44.
282. Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V, *et al.* Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth *Environ Health Perspect* 2009;**117**:1313-1321.
283. Nieuwenhuijsen M. Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology. Oxford University Press, 2003.
284. Casteleyn L, Bot P, Viso A. Des biomarqueurs humains à la biosurveillance humaine en santé environnementale en Europe *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2009:3-7.
285. IPCS. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation *Environmental Health Criteria*. Geneva: World Health Organization 2001.
286. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art *Int J Hyg Environ Health* 2007;**210**:201-228.
287. Nieuwenhuijsen MJ, Droz P. Biological monitoring. In: Nieuwenhuijsen MJ, ed. *Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology*. New York: Oxford Press University, 2003; 167-180.
288. Goen T, Korinth G, Drexler H. Butoxyethoxyacetic acid, a biomarker of exposure to water-based cleaning agents *Toxicol Lett* 2002;**134**:295-300.
289. Calafat AM, McKee RH. Integrating biomonitoring exposure data into the risk assessment process: phthalates [diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate] as a case study *Environ Health Perspect* 2006;**114**:1783-1789.
290. Calafat AM, Needham LL. Factors affecting the evaluation of biomonitoring data for human exposure assessment *Int J Androl* 2008;**31**:139-143.
291. Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Kuklenyik Z, Needham LL. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring *Int J Androl* 2006;**29**:166-171; discussion 181-165.
292. Angerer J, Bird MG, Burke TA, *et al.* Strategic biomonitoring initiatives: moving the science forward *Toxicol Sci* 2006;**93**:3-10.
293. Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study *Environ Health Perspect* 2005;**113**:1083-1091.
294. Pirkle JL, Needham LL, Sexton K. Improving exposure assessment by monitoring human tissues for toxic chemicals *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1995;**5**:405-424.
295. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements *Environ Health Perspect* 2005;**113**:192-200.
296. Kissel JC, Curl CL, Kedan G, *et al.* Comparison of organophosphorus pesticide metabolite levels in single and multiple daily urine samples collected from preschool children in Washington State *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005;**15**:164-171.
297. Schaller KH, Angerer J, Drexler H. Quality assurance of biological monitoring in occupational and environmental medicine *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;**778**:403-417.
298. Needham LL, Ozkaynak H, Whyatt RM, *et al.* Exposure assessment in the National Children's Study: introduction *Environ Health Perspect* 2005;**113**:1076-1082.
299. Teschke K. Exposure surrogates: job-exposure matrices, self-reports, and expert evaluations. In: Nieuwenhuijsen MJ, ed. *Exposure Assessment in Occupational and Environmental Epidemiology*. Oxford University Press, 2003.

300. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, *et al.* Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement *Occup Environ Med* 2002;**59**:575-593; discussion 594.
301. Bouyer J, Hemon D. [Job exposure matrices] *Rev Epidemiol Sante Publique* 1994;**42**:235-245.
302. Févotte J, Pilorget C, Luce D. Recommandations pour le codage des emplois dans le cadre d'études épidémiologiques. Saint-Maurice, France: Institut national de veille sanitaire, 2006.
303. Kennedy SM, Le Moual N, Choudat D, Kauffmann F. Development of an asthma specific job exposure matrix and its application in the epidemiological study of genetics and environment in asthma (EGEA) *Occup Environ Med* 2000;**57**:635-641.
304. Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, *et al.* Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods *Occup Environ Med* 1999;**56**:145-151.
305. McNamee R. Retrospective assessment of occupational exposure to hydrocarbons-job-exposure matrices versus expert evaluation of questionnaires. *Occupational Hygiene* 1996:137-143.
306. Ferrario F, Continenza D, Pisani P, Magnani C, Merletti F, Berrino F. Description of a job-exposure matrix for sixteen agents which are or may be related to respiratory cancer. In: Hogstedt C, Reuterwall C, eds. *Progress in occupational Epidemiology*. Amsterdam, Netherlands, 1988.
307. Cordier S, Lefeuvre B, Filippini G, *et al.* Parental occupation, occupational exposure to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of childhood brain tumors (Italy, France, Spain) *Cancer Causes Control* 1997;**8**:688-697.
308. Cordier S, Monfort C, Filippini G, *et al.* Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study *Am J Epidemiol* 2004;**159**:1109-1116.
309. Labat L, Humbert L, Dehon B, *et al.* Dosage des métabolites urinaires des éthers de glycol par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse *Ann Toxicol Anal* 2008;**20**:227-232.
310. Dehon B, Humbert L, Devisme L, *et al.* Tetrachloroethylene and trichloroethylene fatality: case report and simple headspace SPME-capillary gas chromatographic determination in tissues *J Anal Toxicol* 2000;**24**:22-26.
311. Dananche B, Févotte J. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle à cinq solvants chlorés. Matrices emplois- expositions à cinq solvants chlorés. In: Lyon I-U, ed. Saint-Maurice, France InVS - Umrestte Lyon, 2009.
312. Pilorget C, Dananché B, Luce D, Févotte J. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux carburants et solvants pétroliers. Matrice emplois-expositions aux carburants et solvants pétroliers. In: Umrestte I-, ed. Saint-Maurice, France InVS - Umrestte, 2008.
313. Ainsworth S, Wyllie JP, Wren C. Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;**80**:F43-45.
314. Acharya G, Sitras V, Maltau JM, *et al.* Major congenital heart disease in Northern Norway: shortcomings of pre- and postnatal diagnosis *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;**83**:1124-1129.
315. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries *Eur J Med Genet* 2005;**48**:131-144.
316. Bolt HM, Golka K. Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadias in offspring: a case report *Br J Ind Med* 1990;**47**:352-353.

317. Karaman MI, Gurdal M, Ozturk M, Kanberoglu H. Maternal exposure to diethylene glycol monomethyl ether: a possible role in the etiology of retrocaval ureter *J Pediatr Surg* 2002;**37**:E23.
318. Lubin JH, Colt JS, Camann D, *et al.* Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits *Environ Health Perspect* 2004;**112**:1691-1696.
319. Helsel D, Hirsch M. Methods for data below the reporting Limit. . In: 2002. EUSGS, ed. *Techniques of Water-Resources Investigations of the United States Geological Survey Book 4, Hydrologic Analysis and Interpretation Chapter A3 Statistical Methods* 2002.
320. Odabasi M. Halogenated volatile organic compounds from the use of chlorine-bleach-containing household products *Environ Sci Technol* 2008;**42**:1445-1451.
321. Calafat AM, Kuklennyik Z, Caudill SP, Ashley DL. Urinary levels of trichloroacetic acid, a disinfection by-product in chlorinated drinking water, in a human reference population *Environ Health Perspect* 2003;**111**:151-154.
322. Zhang W, Gabos S, Schopflocher D, Li XF, Gati WP, Hrudey SE. Reliability of using urinary and blood trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to chlorinated drinking water disinfection byproducts *Biomarkers* 2009;**14**:355-365.
323. Zhang W, Gabos S, Schopflocher D, Li XF, Gati WP, Hrudey SE. Validation of urinary trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to drinking water disinfection by-products *J Water Health* 2009;**7**:359-371.
324. ATSDR. Toxicological Profile for Chloroform. Atlanta, GA: ATSDR, 1998.
325. ATSDR. Toxicological Profile for Methylene Chloride. Atlanta, GA: ATSDR, 2000.
326. Wang RS, Suda M, Gao X, Wang B, Nakajima T, Honma T. Health effects of exposure to ethylene glycol monoethyl ether in female workers *Ind Health* 2004;**42**:447-451.
327. Ben-Brik E, Jerome L, Arnaud I, *et al.* Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxy-carboxylic acids *Int Arch Occup Environ Health* 2004;**77**:368-372.
328. Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects *Occup Med (Lond)* 2006;**56**:532-543.
329. Holz JD, Sheu TJ, Drissi H, Matsuzawa M, Zuscik MJ, Puzas JE. Environmental agents affect skeletal growth and development *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;**81**:41-50.
330. Korkalainen M, Kallio E, Olkku A, *et al.* Dioxins interfere with differentiation of osteoblasts and osteoclasts *Bone* 2009;**44**:1134-1142.
331. Scofield EH, Henderson WM, Funk AB, Anderson GL, Smith MA. Diethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monomethyl ether and the metabolite, 2-methoxyacetic acid affect in vitro chondrogenesis *Reprod Toxicol* 2006;**22**:718-724.
332. Rouault K, Scotet V, Autret S, *et al.* Do HOXB9 and COL1A1 genes play a role in congenital dislocation of the hip? Study in a Caucasian population *Osteoarthritis Cartilage* 2009;**17**:1099-1105.
333. Hellwig J, Klimisch HJ, Jackh R. Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-methoxypropanol-1 in rabbits *Fundam Appl Toxicol* 1994;**23**:608-613.
334. Carney EW, Pottenger LH, Johnson KA, *et al.* Significance of 2-methoxypropionic acid formed from beta-propylene glycol monomethyl ether: integration of pharmacokinetic and developmental toxicity assessments in rabbits *Toxicol Sci* 2003;**71**:217-228.
335. Wellesley D, Boyd P, Dolk H, Pattenden S. An aetiological classification of birth defects for epidemiological research *J Med Genet* 2005;**42**:54-57.
336. Lafon D, Beausoleil C. Risques chimiques : la réglementation. In: d'expert A, ed. *Grossesse et travail Quels sont les risques pour l'enfant à naître ?* Pais: INRS, 2010; 159-170.

Annexe 1 : Description des malformations congénitales par classe et par code (CIM 10) dans la cohorte PELAGIE

Classe de malformation	Gravité ^a	CIM10 Intitulé	Nombre	Travail ^b
SNC	1	Q039 HYDROCEPHALIE CONG., SAI	4	3
	1	Q059 SPINA BIFIDA, SAI	1	1
Œil	1	Q112 MICROPHTALMIE	1	1
	2	Q130 COLOBOME	1	1
Oreille, visage et nez	2	Q170 PAVILLON SURNUMERAIRE	7	5
	2	Q173 DEFORM. DE L'OREILLE, NCA	2	1
	2	Q179 MALF. CONG. DE L'OREILLE, SAI	2	2
	2	Q180 FISSURE, FISTULE ET KYSTE D'ORIGINE BRANCHIALE	1	1
	2	Q181 FISTULE ET KYSTE PREAURICULAIRES	1	1
	2	Q674 ANOM. MORPH. CONG. DU CRANE, DE LA FACE ET DE LA MACHOIRE, NCA	1	1
Cardiaque et gros vaisseaux	1	Q210 C.I.V.	1	1
	1	Q211 C.I.A.	1	1
	1	Q251 COARCTATION DE L'AORTE	3	3
	1	Q262 RETOUR VEINEUX PULM. ANL. TOTAL	1	1
	1	Q264 RETOUR VEINEUX PULM. ANL., SAI	1	1
Vasculaire périphérique	2	Q270 ABSENCE CONG. ET HYPOPLASIE DE L'ART. OMBILICALE	8	6
Respiratoire	1	Q311 STENOSE SOUS-GLOTTIQUE CONG.	1	0
	2	Q323 STENOSE BRONCHIQUE CONG.	1	1
Fentes labiales et palatines	1	Q353 FENTE UNILAT. OU SAI, DU VOILE DU PALAIS	2	2
	2	Q357 FENTE DE LA LUETTE	1	0
	1	Q359 FENTE UNILAT. OU SAI, DU PALAIS, SAI	2	2
	1	Q369 FENTE LABIALE UNILAT. OU SAI	1	1
	1	Q379 FENTE LABIALE AVEC FENTE PALATINE, SAI, UNILAT. OU SAI	3	3
Système digestif	1	Q410 ABSENCE, ATRESIE ET STENOSE CONG. DU DUODENUM	1	1
	1	Q423 ABSENCE, ATRESIE ET STENOSE CONG. DE L'ANUS, SAI	1	1
	2	Q430 DIVERTICULE DE MECKEL	1	1
Anomalie paroi abdominale	1	Q792 EXOMPHALE	1	1

^a 1= Malformation majeure, 2= Malformation mineure. ^b nombre de malformations chez les femmes qui déclaraient avoir travaillé en début de grossesse avant l'inclusion

Annexe 1 (suite) : Description des malformations congénitales par classe et par code (CIM 10) dans la cohorte PELAGIE

Classe de malformation	Gravité ^a	CIM10	Intitulé	Nombre	Travail ^b
Voies urinaires	1	Q600	AGENESIE RENALE, UNILAT.	2	1
	1	Q613	REIN POLYKYSTIQUE, SAI	1	1
	1	Q614	DYSPLASIE RENALE	2	2
	2	Q620	HYDRONEPHROSE CONG. (<10 mm)	4	3
	1	Q620	HYDRONEPHROSE CONG. (>=10 mm)	5	4
	1	Q621	ATRESIE ET STENOSE CONG. DE L'URETERE	1	1
	1	Q622	MEGA-URETERE CONG.	1	0
	1	Q625	DUPLICATION DE L'URETERE	1	0
	1	Q631	REIN LOBULE, SOUDE ET EN FER A CHEVAL	1	1
	1	Q639	MALF. CONG. DU REIN, SAI	2	2
	1	Q642	VALV. URETRALES POST. CONG.	1	1
Appareil génital de la fille	2	Q501	KYSTE OVARIEN AU COURS DU DEVELOP.	2	2
Appareil génital du garçon ^c	2	Q530	TESTICULE EN SITUATION ANL.	2	1
	2	Q531	CRYPTORCHIDIE UNILAT.	7	7
	1	Q531	CRYPTORCHIDIE UNILAT.	3	3
	1	Q540	HYPOSPADIAS BALANIQUE	2	2
	1	Q541	HYPOSPADIAS PENIEN	6	6
	1	Q549	HYPOSPADIAS, SAI	1	1
	2	Q549	HYPOSPADIAS, SAI	2	1
	2	Q556	MALF. CONG. DU PENIS, NCA	3	2
Membre	1	Q650	LUX. CONG. DE LA HANCHE, UNILAT.	5	5
	1	Q651	LUX. CONG. DE LA HANCHE, BILAT.	2	2
	1	Q652	LUX. CONG. DE LA HANCHE, SAI	3	3
	2	Q656	HANCHE INSTABLE CONG. OU SAI	1	1
	1	Q658	MALF. CONG. DE LA HANCHE, NCA	2	2
	1	Q660	PIED BOT VARUS EQUIN	3	2
	2	Q690	DOIGT SURNUMERAIRE	3	2
	1	Q691	POUCE SURNUMERAIRE	2	1
	2	Q692	ORTEIL SURNUMERAIRE	2	2
	1	Q703	PALMURE DES ORTEILS	2	2
	1	Q709	SYNDACTYLIE, SAI	2	2
	1	Q718	RACCOURC. CONG. DU MB. SUP., NCA	1	1

^a 1= Malformation majeure, 2= Malformation mineure. ^b nombre de malformations chez les femmes qui déclaraient avoir travaillé en début de grossesse avant l'inclusion ^c pour les malformations génitales les malformations validées par un chirurgien pédiatrique ont été considérées comme majeures

Annexe 1 (suite) : Description des malformations congénitales par classe et par code (CIM 10) dans la cohorte PELAGIE

Classe de malformation	Gravité ^a	CIM10 Intitulé	Nombre	Travail ^b
Musculo-squelettique	1	Q764 MALF. CONG. DU RACHIS, NON ASSOCIEES A UNE SCOLIOSE, NCA	2	1
	2	Q766 MALF. CONG. DES COTES, NCA	1	0
Cutanée	1	Q825 NAEVUS CONG. NON NEOPLASIQUE	1	1
	1	Q828 MALF. CONG. PREC. DE LA PEAU, NCA	1	1
	1	Q841 ANOM. CONG. DE LA MORPHOLOGIE DES CHEVEUX, NCA	2	1
Chromosomique	1	Q900 TRISOMIE 21, NON-DISJONCTION MEIOTIQUE	4	4
	1	Q909 SYND. DE DOWN, SAI	6	6
	1	Q913 SYND. D'EDWARDS, SAI	1	0
	1	Q914 TRISOMIE 13, NON-DISJONCTION MEIOTIQUE	1	0
	1	Q969 SYND. DE TURNER, SAI	1	0
	1	Q980 SYND. DE KLINEFELTER, CARYOTYPE 47,XXY	1	1
Génétique	1	Q848 MALF. CONG. PREC. DE LA PEAU ET DES PHANERES, NCA (Dermopathie restrictive)	1	1
	1	Q870 SYND. CONG. MALFORMATIFS ATTEIGNANT L'ASPECT DE LA FACE (SD GOLDENHAR)	1	1
	1	Q870 SYND. CONG. MALFORMATIFS ATTEIGNANT L'ASPECT DE LA FACE (SD de PIERRE ROBIN)	1	1
	1	Q878 SYND. CONG. MALFORMATIFS PREC., NCA (SD oto Bronchio rénal)	1	1

^a 1= Malformation majeure, 2= Malformation mineure. ^b nombre de malformations chez les femmes qui déclaraient avoir travaillé en début de grossesse avant l'inclusion

Annexe 2 : Activités professionnelles et exposition professionnelles aux solvants chlorés (définie par la matrice Matgéné) pour les femmes de la cohorte PELAGIE

Activités professionnelles	Total	Non exposée		Exposée		PERC	TCE	Chloro- forme	chlorure de méthylène
		n	%	n	%				
Total	3005	2864	(96,8)	94	(3,2)	6	11	77	79
Professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées	1155	1075	(93,4)	76	(6,6)	0	0	76	76
Médecin, dentiste, vétérinaire, pharmacien	150	150	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	209	209	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Architecte, ingénieur et technicien assimilé	77	76	(98,7)	1	(1,3)	0	0	1	1
Statisticien, mathématicien, analyste de système	52	52	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Enseignant	324	324	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Travailleur social	59	59	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	85	10	(11,8)	75	(88,2)	0	0	75	75
Comptable, juriste, ressource humaine, journaliste	143	143	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Autres professions	56	52	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Directeurs et cadres administratifs	48	48	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Personnels administratifs et travailleurs assimilés	689	689	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Sténographe, dactylo	296	296	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Aide Comptable, caissier	212	212	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Autres personnels administratifs	181	181	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Personnel commercial et vendeurs	387	385	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Agent commercial, voyageur de commerce	83	83	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Vendeur et employé de commerce	195	193	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Autres personnels commerciaux et vendeurs	109	109	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Travailleurs spécialisés dans les services	461	455	(98,9)	5	(1,1)	5	0	0	0
Employé de maison et assimilé	207	207	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Aide-soignant	133	133	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Coiffeur, esthéticien	55	55	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Autres travailleurs de service	66	60	(92,3)	5	(7,7)	5	0	0	0
Agriculteurs	50	49	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Ouvriers et manœuvres non agricoles	177	163	(92,6)	13	(7,4)	1	11	1	3
Ouvrier du textile	13	13	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Ouvrier de l'agro alimentaire	33	32	(97,0)	1	(3,0)	0	0	1	1
Electrotechnique et métallurgie	37	29	(80,6)	7	(19,4)	0	6	0	1
Emballage	37	37	(100,0)	0	-	0	0	0	0
Autres	57	52	(91,2)	5	(8,8)	1	5	0	1
Profession inconnue	38	0	-	0	-	0	0	0	0

Annexe 3 : Activités professionnelles et exposition professionnelles aux solvants pétroliers (définie par la matrice Matgéné) pour les femmes de la cohorte PELAGIE

Activités professionnelles	Total	Non exposée		Exposée		Benzène	Essence carburant	Essences spéciales	Kérosène, gazole, Fioul	White-spirits
	N	n	(%)	n	(%)	n	n	n	n	n
Total	3005	2653	(89,6)	309	(10,4)	4	5	92	40	263
Professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées	1155	1070	(93,0)	81	(7,0)	1	0	68	0	81
Médecin, dentiste, vétérinaire, pharmacien	150	150	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Infirmier, sage-femme, technicien radiologie	209	209	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Architecte, ingénieur et technicien assimilé	77	71	(92,2)	6	(7,8)	0	0	5	0	6
Statisticien, mathématicien, analyste de système	52	52	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Enseignant	324	324	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Travailleur social	59	59	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Chimiste, biologiste et technicien assimilé	85	22	(25,9)	63	(74,1)	1	0	63	0	63
Comptable, juriste, ressource humaine, journaliste	143	143	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Autres professions	56	40	(76,9)	12	(23,1)	0	0	0	0	12
Directeurs et cadres administratifs	48	48	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Personnels administratifs et travailleurs assimilés	689	689	(100,0)	0	-	0	1	0	1	0
Sténographe, dactylo	296	296	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Aide Comptable, caissier	212	212	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Autres personnels administratifs	181	181	(100,0)	0	-	0	1	0	1	0
Personnel commercial et vendeurs	387	384	(99,2)	3	(0,8)	3	3	0	3	0
Agent commercial, voyageur de commerce	83	83	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Vendeur et employé de commerce	195	192	(98,5)	3	(1,5)	3	3	0	3	0
Autres personnels commerciaux et vendeurs	109	109	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Travailleurs spécialisés dans les services	461	306	(66,4)	155	(33,6)	0	0	6	0	149
Employé de maison et assimilé	207	58	(28,0)	149	(72,0)	0	0	0	0	149
Aide-soignant	133	133	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Coiffeur, esthéticien	55	55	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0
Autres travailleurs de service	66	60	(90,9)	6	(9,1)	0	0	6	0	0
Agriculteurs	50	20	(40,8)	29	(59,2)	0	1	0	28	0
Ouvriers et manœuvres non agricoles	177	135	(76,7)	41	(23,3)	0	0	18	8	33
Ouvrier du textile	13	12	(92,3)	1	(7,7)	0	0	0	0	1
Ouvrier de l'agro alimentaire	33	32	(97,0)	1	(3,0)	0	0	1	0	1
Electrotechnique et métallurgie	37	20	(55,6)	16	(44,4)	0	0	6	3	16
Emballage	37	37	(100)	0	-	0	0	0	0	0
Autres	57	34	(59,7)	23	(40,4)	0	0	11	5	15
Profession inconnue	38	1	(100,0)	0	-	0	0	0	0	0

Annexe 4 : Relations entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants (exposition déclarée et matrice emplois-exposition) et les malformations de l'appareil génital du garçon (confirmées ou non)

		Exposition déclarée		Exposition définie par la matrice	
		Jamais ou à l'occasion	Régulièrement	Pas d'exposition	Exposée
Pas de malformation	n	962	393	1089	275
Malformations génitales du garçon	n	13	9	18	4
	OR [IC 95%]	Réf	1,69 [0,7 -4,0]	Réf	0,88 [0,3 - 2,6]

Annexe 5 : Coordonnées et contributions des différents métabolites en fonction des 5 axes retenus pour l'analyse des correspondances multiples

Variable	Modalité	Axe 1 (13,2% inertie)		Axe 2 (11,9% inertie)		Axe 3 (10,9% inertie)		Axe 4 (10,1% inertie)		Axe 5 (9,7% inertie)	
		Coord.	Contrib.	Coord.	Contrib.	Coord.	Contrib.	Coord.	Contrib.	Coord.	Contrib.
MAA	<LD	0,31	3,90	-0,13	0,70	-0,19	2,10	0,14	1,20	0,20	2,50
	>=LD	-0,77	9,80	0,32	1,80	0,49	5,30	-0,36	3,10	-0,49	6,20
	Total		13,70		2,60		7,40		4,40		8,60
MEAA	<25p.	0,09	0,10	0,57	5,90	-0,82	14,90	0,49	5,60	0,08	0,20
	25-75 p.	0,57	8,70	-0,25	1,90	0,39	5,50	-0,19	1,40	-0,23	2,20
	>=75 p.	-1,11	18,60	-0,17	0,50	0,21	0,80	-0,20	0,80	0,32	2,40
	Total.		27,40		8,20		21,30		7,90		4,70
EAA	<LD	0,01	0,00	-0,01	0,00	0,00	0,00	-0,12	1,10	-0,10	0,90
	>=LD	-0,25	0,20	0,17	0,10	0,02	0,00	1,96	18,10	1,76	15,50
	Total		0,20		0,10		0,00		19,20		16,40
EEAA	<LD	0,05	0,10	-0,01	0,00	-0,18	2,00	-0,28	5,30	-0,07	0,40
	>=LD	-0,22	0,50	0,05	0,00	0,82	9,30	1,27	24,20	0,33	1,70
	Total		0,60		0,00		11,30		29,50		2,10
BAA	<25 p.	-1,00	15,90	-0,06	0,10	-0,03	0,00	-0,62	8,90	0,02	0,00
	25-75 p.	0,56	7,40	-0,06	0,10	-0,39	4,80	0,15	0,80	-0,05	0,10
	>=75 p.	0,14	0,40	0,14	0,40	0,53	6,90	0,34	3,10	0,05	0,10
	Total.		23,70		0,50		11,70		12,80		0,20
PrAA	<LD	-0,25	3,20	0,06	0,20	-0,14	1,20	0,06	0,30	0,04	0,20
	>=LD	1,45	18,20	-0,37	1,30	0,78	7,10	-0,35	1,50	-0,26	0,90
	Total		21,30		1,50		8,30		1,80		1,00
PHAA	<25 p.	0,26	1,00	-0,15	0,40	-0,76	11,70	-0,68	10,30	0,81	15,40
	25-75 p.	0,02	0,00	-0,05	0,10	-0,07	0,20	0,40	6,50	-0,82	28,30
	>=75 p.	-0,28	1,20	0,24	1,00	0,87	15,60	-0,05	0,10	0,67	10,50
	Total.		2,20		1,40		27,40		16,80		54,20
2-MPA	<LD	-0,10	0,50	0,06	0,20	-0,09	0,60	0,07	0,40	-0,10	0,80
	>=LD	1,23	6,60	-0,73	2,50	1,16	7,70	-0,86	4,60	1,20	9,50
	Total		7,10		2,70		8,40		5,00		10,30
TCAA	<LD	-0,05	0,10	-0,22	2,90	0,02	0,00	0,03	0,10	-0,04	0,10
	>=LD	0,65	1,70	2,98	39,60	-0,28	0,40	-0,42	1,00	0,51	1,60
	Total		1,80		42,50		0,50		1,10		1,70
TCOH	<LD	-0,05	0,10	-0,20	2,50	-0,06	0,20	0,04	0,10	0,02	0,10
	>=LD	0,71	1,80	3,10	37,90	0,87	3,60	-0,54	1,50	-0,38	0,80
	Total		1,90		40,40		3,90		1,60		0,80

Coord. Coordonnée sur l'axe. Contrib. : Contribution relative à l'inertie expliquée par l'axe

Annexe 6 : Coordonnées et valeurs tests des variables supplémentaires en fonction des 5 axes retenus pour l'analyse pour l'analyse des correspondances multiples

Variable	Modalité	Axe 1 (13,2% inertie)		Axe 2 (11,9% inertie)		Axe 3 (10,9% inertie)		Axe 4 (10,1% inertie)		Axe 5 (9,7% inertie)	
		Coord.	V_Test	Coord.	V_Test	Coord.	V_Test	Coord.	V_Test	Coord.	V_Test
Activités Professionnelles	Infirmier	0,15	0,72	0,31	1,48	0,25	1,18	0,31	1,48	0,12	0,55
	Autres scientifiques	-0,15	-1,89	0,04	0,54	-0,04	-0,50	-0,15	-1,91	-0,01	-0,09
	Administratif et vendeur	0,05	0,90	-0,08	-1,35	-0,09	-1,57	0,01	0,14	0,01	0,12
	Femme de Ménage	-0,08	-0,47	-0,05	-0,28	-0,01	-0,07	0,36	2,07	0,06	0,34
	Aide-soignant	-0,14	-0,54	-0,41	-1,63	0,02	0,08	0,47	1,84	-0,36	-1,42
	Coiffeur	0,04	0,15	0,37	1,25	0,88	2,95	0,84	2,81	0,65	2,17
	Agriculteur ou Ouvrier	0,21	1,43	0,12	0,85	0,11	0,79	-0,42	-2,91	-0,15	-1,03
Peintures	Non	0,01	0,46	-0,04	-2,36	0,00	0,08	-0,02	-1,14	-0,03	-1,82
	Oui	-0,19	-1,03	0,29	1,51	-0,06	-0,30	0,26	1,39	0,34	1,79
	Manquant	0,27	0,82	0,66	1,99	0,11	0,35	-0,04	-0,14	0,16	0,49
Décapants	Non	0,00	-0,02	-0,03	-2,15	-0,02	-1,54	-0,02	-1,15	-0,01	-0,56
	Oui	-0,14	-0,59	0,04	0,17	0,38	1,55	0,28	1,13	0,06	0,24
	Manquant	0,20	0,70	0,86	3,02	0,15	0,53	0,12	0,42	0,16	0,55
Encres ou teintures	Non	0,02	1,09	-0,03	-1,81	-0,02	-1,01	0,00	-0,05	-0,04	-2,42
	Oui	-0,33	-1,90	0,05	0,28	0,28	1,64	-0,02	-0,09	0,50	2,91
	Manquant	0,26	0,95	0,76	2,77	-0,19	-0,69	0,06	0,22	-0,03	-0,11
Colles	Non	0,04	1,68	-0,03	-1,17	0,01	0,38	0,01	0,24	-0,03	-1,55
	Oui	-0,26	-1,99	0,04	0,28	0,00	0,02	-0,06	-0,47	0,22	1,70
	Manquant	0,13	0,40	0,66	2,10	-0,29	-0,92	0,14	0,45	-0,03	-0,08
Produits d'entretien	Non	-0,03	-0,80	-0,08	-2,09	-0,04	-1,18	-0,04	-1,04	-0,09	-2,53
	A l'occasion	0,05	0,36	-0,13	-0,99	-0,21	-1,61	-0,04	-0,29	0,25	1,92
	Régulièrement	0,08	0,82	0,25	2,50	0,28	2,78	0,20	1,99	0,14	1,44
	Manquant	-0,16	-0,47	0,80	2,29	-0,05	-0,14	-0,51	-1,46	-0,04	-0,10
Dégraissants	Non	0,00	0,09	-0,02	-1,01	-0,01	-0,38	0,00	-0,28	0,00	0,18
	Oui	-0,15	-0,80	0,10	0,54	-0,09	-0,47	0,06	0,31	-0,13	-0,67
	Manquant	0,23	0,89	0,23	0,91	0,31	1,22	0,01	0,05	0,15	0,59
Essences, carburants	Non	0,00	-0,06	-0,02	-1,64	0,00	-0,30	-0,01	-0,60	0,00	0,15
	Oui	-0,15	-0,70	0,06	0,27	0,18	0,85	0,15	0,69	-0,08	-0,36
	Manquant	0,31	1,05	0,70	2,35	-0,20	-0,67	0,01	0,05	0,07	0,24
Cosmétiques	Non	0,00	0,13	-0,04	-2,67	-0,04	-2,59	-0,03	-2,31	0,00	-0,21
	Oui	-0,17	-0,81	0,19	0,90	0,61	2,95	0,61	2,93	0,04	0,20
	Manquant	0,30	0,96	1,04	3,32	0,06	0,18	-0,09	-0,28	0,02	0,07

Coord. Coordonnée sur l'axe. V. Test : valeur test de l'axe

Annexe 7 : Relations entre et la détection d'acides alkoxy-carboxyliques, le TCAA, et le TCOH et les malformations de l'appareil génital du garçon (confirmées ou non)

Métabolite (mg/L)	Témoins	malformations génétales	OR	[IC 95 %]
MAA	<0,05	203	14	
	>=0,05	92	12	1,89 [0,8-4,2]
MEAA ^a	<0,05	137	10	
	0,05-0,26	82	12	2,32 [0,9-6,0]
	>=0,26	76	4	0,89 [0,2-3,2] p tendance=0,86
EAA	<0,05	282	23	
	>=0,05	13	3	2,83 [0,8-10,6]
EEAA ^b	<0,05	240	24	
	>=0,05	55	2	0,36 [0,1-1,6]
2-MPA ^c	<0,05	280	24	
	>=0,05	15	2	1,77 [0,4-8,6]
TCAA	<0,05	212	18	
	>=0,05	21	1	0,56 [0,1-4,4]
TCOH ^b	<0,05	218	18	
	>=0,05	15	1	0,92 [0,1-7,8]

^a ajusté sur le type de stabilisateur ^b ajusté sur la créatinine urinaire ^c ajusté sur le type de stabilisateur et la créatinine urinaire

Résumé

L'objectif général de ce travail était d'étudier la relation entre exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales.

Ce projet s'est appuyé sur les données de la cohorte PELAGIE. Il s'agit d'une cohorte mère enfant avec inclusion de 3 421 femmes en début de grossesse en population générale en Bretagne. L'exposition aux solvants était définie par différentes méthodes (expositions déclarées, matrices emplois-expositions, dosages urinaires de métabolites de solvants chlorés et d'éthers de glycol).

Nous avons mis en évidence une relation entre l'exposition aux solvants mesurée par des méthodes indirectes et les malformations congénitales. Puis, pour un échantillon aléatoire de 451 femmes, nous avons étudié les déterminants de la détection urinaire des métabolites de solvants. Enfin, dans le cadre d'une étude cas-témoins dans la cohorte, la relation entre métabolites urinaires de solvants et malformations congénitales a été étudiée.

Mots-clés : malformations congénitales, exposition professionnelle, solvants organiques, éthers de glycol, solvants chlorés, épidémiologie, cohorte, cas-témoins

Abstract

The aim of this project was to study the relation between maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations.

This project used data from the PELAGIE study. This is a mother child cohort which had included 3 421 women from the general population at the beginning of their pregnancy in Brittany. Occupational exposure to solvents was assessed by different methods (self-report, job exposure matrix, and urinary determination of glycol ethers and chlorinated solvents metabolites).

We have shown an association between solvent exposure using indirect method of assessment and congenital malformations. Using a randomized sample of 451 women, we have studied the occupational and non occupational determinants of urinary detection of glycol ethers and chlorinated solvents metabolites. Finally, we have studied in a nested case-control study, the relation between urinary solvent metabolites and congenital malformations.

Key-words: congenital malformations, occupational exposure, organic solvents, glycol ethers, chlorinated solvents, epidemiology, cohort, case control

**U625 Inserm – Groupe d'Etude de la Reproduction chez l'Homme et les Mammifères (GERHM)
Campus de Beaulieu, Université de Rennes 1, 35042 RENNES cedex.**