



Exposition maternelle aux champs électromagnétiques, prématurité et petit poids de naissance pour l'âge gestationnel : données des cohortes Elfe et Epipage2

Lucile Migault

► To cite this version:

Lucile Migault. Exposition maternelle aux champs électromagnétiques, prématurité et petit poids de naissance pour l'âge gestationnel : données des cohortes Elfe et Epipage2. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0263 . tel-02078938

HAL Id: tel-02078938

<https://theses.hal.science/tel-02078938v1>

Submitted on 25 Mar 2019

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE Sociétés, Politique, Santé Publique
SPÉCIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE
Option : Épidémiologie

Par Lucile MIGAULT

**Exposition maternelle aux champs électromagnétiques,
prématurité et petit poids de naissance pour l'âge
gestationnel : données des cohortes Elfe et Epipage2**

Sous la direction de : Ghislaine BOUVIER

Soutenue publiquement le 29 novembre 2018

Membres du jury :

Madame Isabelle LAGROYE, Directrice d'études, École Pratique des Hautes Études
Madame Virginie MIGEOT, PU-PH, Université de Poitiers
Monsieur Mathieu BONIOL, Chargé de recherche, Organisation mondiale de la santé
Monsieur Ronan GARLANTEZEC, MCU-PH, Université de Rennes
Madame Isabelle BALDI, PU-PH, Université de Bordeaux
Madame Ghislaine BOUVIER, MCU, Université de Bordeaux

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur

Remerciements

À Ghislaine Bouvier, merci de m'avoir permise de mener à bien ce projet. Ton écoute et ta confiance ont été des éléments moteurs dans l'accomplissement de cette thèse qui m'ont motivée et encouragée.

À Isabelle Baldi, merci pour ton oreille attentive, merci pour tes précieux conseils et pour ton soutien.

Au professeur Virginie Migeot et au docteur Mathieu Boniol pour avoir accepté de rapporter ce travail.

Au docteur Ronan Garlantezec et au docteur Isabelle Lagroye pour avoir accepté de participer à ce jury.

À toutes les personnes de l'équipe EPICENE qui ont participé à ce travail de thèse et qui m'ont soutenue pendant ces trois années. Je remercie particulièrement Christel Dantas, Émilie Berteaud, Camille Carles, Emilie Levêque, Xavier Schwall, Aude Lacourt, Fleur Delva, Sébastien Orazio, Camille Pouchieu, Karen Leffonfré, Virginie Rondeau, Alain Monnereau, Simone Mathoulin-Pelissier et Brice Amadéo.

À Gaëlle Coureau, merci pour ta bienveillance, pour toutes nos discussions et pour la confiance qui tu m'as accordée.

Plus généralement, je remercie tous les membres de l'équipe EPICENE pour leurs encouragements.

À Marie Cheminat, Laetitia Marchand-Martin, Cécile Zaros et Marie-Aline Charles, merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils sur les données des cohortes Elfe et Epipage2.

À Ronan Garlantezec, pour avoir été présent lors de mon comité de suivi, merci pour votre disponibilité et vos conseils qui m'ont aidée à passer des étapes importantes de cette thèse.

À Elisabeth Cardis, merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec vous et de m'avoir accueillie dans votre équipe à Barcelone, merci pour vos encouragements et vos conseils.

To Javier Vila and Jordi Figuerola, thank you so much for all your work, for your advises and for your hospitality. Javier, I would like to thank you in particular for everything you have done for me during this thesis.

To Joe Bowman, thank you for all your work, I hope you would have be happy with the step taken for the job-exposure matrix.

Pour le quotidien, merci à mes merveilleux colocataires de bureau et amis, Angéline, Louis, Hélène et Marion, merci pour tout ce que vous m'avez apporté, pour tous les bons moments passés et pour votre soutien sans faille.

À mes amis, et en particulier ceux qui ont suivi ce cheminement de près, Marion, Matthieu, Maud, Stéphane, Laure et Mathilde.

À mes beaux-parents, merci pour votre écoute et vos encouragements.

À ma famille, merci d'être toujours là pour moi.

Et enfin, à Clément, merci pour ton immuable soutien et merci pour tout le reste aussi.

Table des matières

Remerciements.....	2
Valorisation des travaux de thèse	6
Table des figures.....	8
Table des tableaux.....	10
Liste des abréviations	13
Introduction et objectifs	14

Chapitre 1. Contexte

Partie 1. LA PREMATURITE ET LE PETIT POIDS DE NAISSANCE	18
1. Grossesse et croissance fœtale.....	18
2. La prématurité.....	20
3. Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel.....	28
Partie 2. LES CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES.....	43
1. Définition	43
2. Sources d'expositions	49
3. Effets sanitaires des champs électromagnétiques.....	56
4. Législation	73
5. Évaluation de l'exposition aux champs électromagnétiques dans les études épidémiologiques.....	77
Partie 3. EXPOSITION MATERNELLE AUX CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES ET CROISSANCE FŒTALE : DONNEES DE LA LITTERATURE	88
1. Champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences.....	88
2. Radiofréquences.....	105

Chapitre 2. Exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences, prématurité et petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

Partie 1. ANALYSE DES DONNEES DE LA COHORTE ELFE.....	115
1. La cohorte Elfe.....	115
2. Données recueillies et modes de recueil.....	115
3. Méthodes.....	117
4. Résultats.....	130
Partie 2. ANALYSE POOLEE DES COHORTES ELFE ET EPIPAGE2.....	154
1. La cohorte Epage2	154
2. Complémentarité et différences entre les cohortes Elfe et Epage2.....	157
3. Méthodes.....	158

4. Résultats.....	178
Partie 3. DISCUSSION.....	213
1. Synthèse des résultats	213
2. Forces et limites	214
3. Comparaison avec la littérature	224
4. Conclusion.....	227

Chapitre 3. Développement d'une matrice emploi-exposition pour l'estimation de l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques hautes fréquences (3 kHz-300 GHz)

Partie 1. INTRODUCTION.....	229
Partie 2. MATERIEL ET METHODES	230
1. Rappel sur les champs électromagnétiques de hautes fréquences.....	230
2. Sources d'informations.....	231
3. Méthodologie développée par les experts.....	234
Partie 3. RESULTATS	242
1. Format général de la matrice	242
2. Professions incluses.....	242
3. Données d'exposition aux hautes fréquences	244
Partie 4. DISCUSSION.....	254
1. Principaux résultats	254
2. Forces et limites	255
3. Pour une application de la matrice sur les populations Elfe et Epipage2	260
4. Conclusion.....	261
Conclusion et perspectives	262
Références	266
Annexes	286
Annexe 1 : Données supplémentaires - analyse sur la cohorte Elfe.....	287
Annexe 2 : Données supplémentaires - analyse poolée	291

Valorisation des travaux de thèse

Articles

Migault L, Piel C, Carles C, Delva F, Lacourt A, Cardis E, Zaros C, de Seze R, Baldi I, Bouvier G. Maternal cumulative exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and pregnancy outcomes in the Elfe cohort. *Environ Int.* 2018 ;112 : 165-73

Migault L, Bowman JD, Kromhout H, Figuerola J, Baldi I, Bouvier G, Turner MC, Cardis E, Vila J. Development of a Job-Exposure Matrix for assessment of occupational exposure to high-frequency electromagnetic fields (3 kHz-300 GHz). [En revision dans *Ann Work Expo Health*]

Migault L, Garlantezec R, Piel C, Marchand-Martin L, Orazio S, Cheminat M, Zaros C, Carles C, Cardis E, Ancel PY, Charles MA, de Seze R, Baldi I, Bouvier G. Maternal cumulative exposure to extremely low frequency electromagnetic fields, prematurity and small for gestational age: a pooled analysis of two birth cohorts. [Soumis dans *Environ Health Perspect*]

Communications Orales

Migault L. Maternal cumulative exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and pregnancy outcomes in the Elfe cohort. 32nd Triennial Congress of the International Commission on Occupational Health (ICOH), Dublin, Ireland, 29th April to 4th May 2018.

Migault L. Maternal occupational exposure to extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) and pregnancy outcome in the Elfe cohort. 25th Epidemiology in Occupational Health Conference (EPICOH), Barcelona, Spain, 4th to 7th September 2016.

Migault L. Exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et issues de grossesse. 18^{ème} Colloque de l'ADEREST, Angers, France, 12 et 13 mars 2018. Prix espoir jeune chercheur.

Migault L. Exposition professionnelle maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences. Rencontre du groupe santé environnement de la cohorte Elfe, Paris, France, 17 octobre 2016.

Migault L. Cohorte Elfe - Environnement et périnatalité. Journée Périnat Aquitaine, Bordeaux, France, 6 avril 2016.

Autres contributions

Articles

Pouchieu C, Raherison C, Piel C, **Migault L**, Carles C, Fabbro-Perray P, Loiseau H, Guillamo JS, Lebailly P, Baldi I. Allergic conditions and risk of glioma and meningioma in the CERENAT case-control study. *J Neuro Oncol*. 2018, 138: 271-81

Carles C, Bouvier G, Esquirol Y, Pouchieu C, **Migault L**, Piel C, Fabbro-Peray P, Tual S, Lebailly P, Baldi I. Occupational exposure to pesticides: development of a job-exposure matrix for use in population-based studies (PESTIPOP). *J Expo Sc Environ Epidemiol*. 2018, 28: 281-88

Piel C, Pouchieu C, Tual S, **Migault L**, Lemarchand C, Carles C, Boulanger M, Gruber A, Rondeau V, Marcotullio E, Lebailly P, Baldi I and the AGRICAN group. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer*. 2017, 141(9): 1771-82

Manangama G, **Migault L**, Audignon-Durand S, Gramond C, Zaros C, Bouvier G, Brochard P, Sentilhes L, Lacourt A, Delva F. Maternal occupational exposure to unintentional nanoscale particles and small for gestational age outcome in the ELFE cohort. [Accepté dans *Environ Int*]

Piel C, Pouchieu C, **Migault L**, Boulanger M, Gruber A, Béziat B, Rondeau V, Carles C, Tual S, Lebailly P, Baldi I and the AGRICAN group. Carbamate insecticides and central nervous system tumors in the prospective cohort AGRICAN. [Accepté dans *Int J Epidemiol*]

Table des figures

Figure 1 : Schématisation des phases de la croissance fœtale.....	19
Figure 2 : Courbe de poids de naissance par âge gestationnel et principaux percentiles.	31
Figure 3 : Comparaison du poids de naissance d'un enfant avec sa courbe de référence ajustée.	32
Figure 4 : Propagation des composantes électrique (E) et magnétique (H) d'un champ.	43
Figure 5 : Présence des champs électrique et magnétique : exemple d'une lampe.	43
Figure 6 : Spectre électromagnétique.....	45
Figure 7: Illustration des concepts de champ lointain et proche pour une onde électromagnétique.	47
Figure 8: Courants induits par exposition à un champ d'extrêmement basses fréquences.	48
Figure 9: Étapes de construction des niveaux de référence fournis par l'ICNIRP.....	74
Figure 10: Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'estimation de l'exposition aux champs électromagnétiques dans les études épidémiologiques.....	87
Figure 11 : Attribution des moyennes journalières d'exposition avec la matrice emploi-exposition.	123
Figure 12 : Calcul de l'exposition cumulée pour une mère au foyer- cohorte Elfe.	124
Figure 13 : Calcul de l'exposition cumulée pour une mère ayant travaillé - cohorte Elfe.	124
Figure 14 : Répartition des mères selon les groupes d'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences. Cohorte Elfe, N=16 853.	136
Figure 15 : Catégories professionnelles par groupe d'exposition cumulée. Cohorte Elfe. N=12 707.	140
Figure 16 : Analyse brute des facteurs de risque de la prématurité modérée. Cohorte Elfe, N=17 701..	146
Figure 17 : Analyse brute des facteurs de risque du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Cohorte Elfe, N=17 701.	148
Figure 18 : Périodes d'exposition et prématurités étudiés. Analyse poolée Elfe-Epipage2.....	167
Figure 19: Calcul de l'exposition cumulée des mères ayant travaillé. Analyse poolée Elfe-Epipage2.....	168
Figure 20 : Diagramme des inclusions. Analyse poolée Elfe-Epipage2	179
Figure 21 : Distribution des moyennes journalières d'exposition aux extrêmement basses fréquences. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.....	185
Figure 22 : Distribution de l'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences pour chaque période de grossesse étudiée. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.....	186
Figure 23 : Distribution selon les groupes d'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences pour chaque période de grossesse étudiée. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.	187
Figure 24 : Analyse brute des facteurs de risque de la prématurité. Analyse poolée Elfe- Epipage2, N=19 894.	198
Figure 25 : Analyse brute des facteurs de risque du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.....	200
Figure 26 : Différences standardisées des caractéristiques selon le type de maternité avant et après pondération inverse sur le score de propension. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.....	202
Figure 27 : Valeurs des associations pour la prématurité selon les différentes pondérations réalisées. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.....	207
Figure 28 : Valeurs des associations pour le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel selon les différentes pondérations réalisées. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.....	211
Figure 29 : Estimation des intensités moyennes émises par une source de hautes fréquences.	234

Figure 30 : Source de radiofréquences émettant dans différents segments de fréquences.	235
Figure 31: Calcul des ratios ² pour une source de radiofréquences émettant dans différents segments de fréquences.	236
Figure 32 : Division des sources d'exposition selon les différents modules professionnels pour une profession donnée, Étude INTEROCC.....	237
Figure 33 : Calcul de la moyenne journalière d'exposition pour un emploi donné, Matrice emploi-exposition hautes fréquences.	241
Figure 34 : Illustration du format de la matrice et des données fournies, Matrice emploi-exposition hautes fréquences.	242
Figure 35 : Distribution des probabilités d'exposition présentes dans la matrice emploi-exposition hautes fréquences.	246
Figure 36 : Distribution des moyennes journalières d'exposition (TWA ratios ⁽²⁾) pour les expositions supérieures au bruit de fond. Matrice emploi-exposition hautes fréquences.....	248

Table des tableaux

Tableau 1 : Type de prématurité et facteurs de risque : synthèse des connaissances.....	26
Tableau 2 : Médianes prédites à différents âges gestationnels selon les normes de l'Audipog.....	33
Tableau 3 : 10 ^{ème} percentiles prédits à différents âges gestationnels selon les normes Epopé.....	33
Tableau 4 : Causes et facteurs de risque du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel : synthèse des connaissances.....	39
Tableau 5 : Grandeurs de référence caractérisant l'exposition.....	49
Tableau 6: Caractéristiques temporelle et spatiale des expositions environnementales courantes aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences.....	51
Tableau 7: Caractéristiques temporelle et spatiale des expositions environnementales courantes aux radiofréquences.....	54
Tableau 8: Effets aigus dus aux courants induits par une exposition à un champ électromagnétique d'extrêmement basses fréquences.....	57
Tableau 9: Conclusions des rapports d'expertise sur les effets sur la santé des champs d'extrêmement basses fréquences.....	60
Tableau 10: Conclusions de rapports d'expertise sur les effets sur la santé des radiofréquences.....	66
Tableau 11: Restrictions de base de l'ICNIRP pour l'exposition de la population générale.....	73
Tableau 12: Exposition professionnelle de la mère aux extrêmement basses fréquences et issues de grossesse défavorables.....	97
Tableau 13 : Exposition résidentielle de la mère aux extrêmement basses fréquences aux cours de la grossesse et issues de grossesse défavorables.....	100
Tableau 14 : Exposition professionnelle de la mère aux radiofréquences aux cours de la grossesse et issues de grossesse défavorables.....	110
Tableau 15 : Exposition maternelle aux téléphones portables au cours de la grossesse, issues de grossesse et développement de l'enfant.....	111
Tableau 16: Calendrier des principaux modes de suivi des enfants de la cohorte Elfe depuis 2011.....	117
Tableau 17 : Codage des variables relatives au statut professionnel de la mère au cours de la grossesse-données de la cohorte Elfe.....	120
Tableau 18 : Gestion des variables recueillies dans la cohorte Elfe.....	126
Tableau 19 : Caractéristiques des 17 701 mères de la cohorte Elfe ayant donné naissance à un enfant unique et comparaison selon leur statut vis-à-vis du travail au cours de la grossesse.....	133
Tableau 20 : Issues de grossesse selon le statut vis à vis du travail. Cohorte Elfe, N=17 701.....	134
Tableau 21 : Caractéristiques selon les groupes d'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences. Cohorte Elfe, N=16 853.....	137
Tableau 23 : Professions les plus fréquentes. Cohorte Elfe, N=12 707.....	139
Tableau 24 : Professions associées aux plus fortes expositions cumulées. Cohorte Elfe, N=204.....	144
Tableau 25 : Professions dont l'exposition moyenne journalière est supérieure à 0,270 µT mais pour lesquelles les mères ne présentaient pas de fortes expositions cumulées. Cohorte Elfe, N=5.....	145
Tableau 26 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmement basses fréquences et la prématurité modérée et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Cohorte Elfe, N=14 268.....	151

Tableau 27 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmement basses fréquences et la prématurité modérée et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel chez les mères ayant travaillé. Cohorte Elfe, N=11 241.....	152
Tableau 28 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition professionnelle moyenne journalière aux extrêmement basses fréquences et la prématurité modérée et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Cohorte Elfe, N=11 241.....	153
Tableau 29: Calendrier des modes de suivi des enfants de la cohorte Epipage2 depuis 2011.	156
Tableau 30 : Comparaison des deux études de cohorte Elfe et Epipage2	157
Tableau 31 : Homogénéisation des variables recueillies dans les cohortes Elfe et Epipage2.....	159
Tableau 32: Codage des variables relatives au statut professionnel de la mère à partir des données de la cohorte Epipage2.....	165
Tableau 33 : Variables incluses dans le score de propension. Analyse poolée Elfe-Epipage2	171
Tableau 34 : Variables du modèle d'imputation multiple. Analyse poolée Elfe-Epipage2	174
Tableau 35 : Caractéristiques des mères. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.	181
Tableau 36: Issues de grossesse. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.	183
Tableau 37 : Caractéristiques des mères selon les groupes d'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences pour chaque période de grossesse étudiée. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.	189
Tableau 38 : Professions les plus fréquentes par groupe d'exposition cumulée. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.	193
Tableau 39 : Professions retrouvées dans le groupe le plus fortement exposé. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=789.....	195
Tableau 40: Caractéristiques selon le type de maternité. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.	201
Tableau 41 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmement basses fréquences et la prématurité. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.	205
Tableau 42 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmement basses fréquences et la prématurité spontanée. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=18 147.	206
Tableau 43 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition professionnelle journalière aux extrêmement basses fréquences et la prématurité. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=14 985.....	208
Tableau 44 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmement basses fréquences et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.	210
Tableau 45 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition professionnelle journalière aux extrêmement basses fréquences et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=14 985.....	212
Tableau 46: Niveaux de référence de l'ICNIRP par bandes de radiofréquences.	235
Tableau 47 : Paramètres recueillis dans le questionnaire INTEROCC susceptibles de modifier les intensités d'exposition aux hautes fréquences des travailleurs.....	238
Tableau 48: Caractéristiques des participants de INTEROCC, N=9 316.	243
Tableau 49 : Professions non incluses dans la matrice emploi-exposition hautes fréquences.....	244
Tableau 50: Distribution des professions exposées selon les différentes bandes de fréquences d'après la matrice emploi-exposition	245
Tableau 51 : Professions associées aux plus hautes probabilités d'exposition aux radiofréquences, Étude INTEROCC.	247

Tableau 52 : Professions présentant les plus fortes intensités d'exposition au champ E, Matrice emploi-exposition hautes fréquences.	250
Tableau 53 : Professions présentant les plus hautes intensités d'exposition au champ H, Matrice emploi-exposition hautes fréquences.	253
Tableau 54 : Histoires professionnelles et professions exposées par pays, Étude INTEROCC, N=9 316. .	255
Tableau 55 : Proportions d'hommes et de femmes inclus par pays, Étude INTEROCC, N=9 316.	256

Liste des abréviations

Afsset : Agence de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Anses : Agence sanitaire de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail

CB : *Citizen band*

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

DAS: Débit d'absorption spécifique

DECT: *Digital Enhanced Cordless Telecommunications*

DOHaD : Origine développementale de la santé et des maladies

DROM : Départements et régions d'outre-mer

EAS : *Electronic article surveillance*

EBFs : Extrêmement basses fréquences

IFELF : Fréquences intermédiaires non thermiques

IFRF : Fréquences intermédiaires thermiques

Ifs : Fréquences intermédiaires

IGFs : *Insuline like growth factors*

IPTW : *Inverse probability of treatment weighting*

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRPA : Association internationale de radioprotection

ISCO : Classification internationale type des professions

MICE: Imputation multiple par équation en chaîne

OIT : Organisation internationale du travail

OMS : Organisation mondiale de la santé

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RFID : *Radiofrequency identification devices*

RFs : Radiofréquences

SA : Semaine d'aménorrhée

SCENHIR : Comité scientifique européen sur les risques sanitaires émergents et nouvellement identifiés

TETRA : Terrestrial trunked radio

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

WiFi : *Wireless Fidelity*

WiMax : *Worldwide Interoperability for Microwave Access*

Introduction et objectifs

La période prénatale est considérée comme une période de sensibilité importante à de nombreux facteurs environnementaux. D'après le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), les expositions environnementales subies durant la vie fœtale et les premières années de vie pourraient être à l'origine d'adaptations du développement qui auraient des effets néfastes sur la santé de l'enfant et de l'adulte. Une altération de la croissance fœtale peut ainsi être vue comme un indicateur de la santé néonatale mais également de la santé tout au long de la vie. Dès les années 80, suite à la publication d'études faisant état d'une augmentation du nombre de fausses couches et de malformations congénitales parmi les femmes exposées professionnellement aux écrans à tubes cathodiques, la question de l'impact de l'exposition aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences (3-300 Hz) sur la croissance fœtale a suscité l'intérêt de la communauté scientifique. Pour autant, les études menées sur le sujet rapportent des résultats divergents et présentent des limites méthodologiques, notamment en ce qui concerne les sources d'exposition considérées, les indicateurs d'exposition utilisés et les échantillons de populations étudiés. Les champs électromagnétiques radiofréquences (100 KHz-300 GHz) sont, quant à eux, utilisés par les systèmes de communication sans fil et le développement des technologies associées depuis les 20 dernières années les a rendus largement présents dans nos environnements. Leur impact potentiel sur la santé est un objet de préoccupation sociétale, notamment en ce qui concerne les populations les plus fragiles. Toutefois, il y a aujourd'hui un manque d'étude menée en population générale s'étant intéressée aux potentielles conséquences de l'exposition maternelle aux radiofréquences sur les issues de grossesse.

Les travaux présentés dans cette thèse visent à enrichir les connaissances quant aux effets potentiels des champs électromagnétiques sur la santé néonatale avec les objectifs suivants :

- 1) Etudier le lien entre l'exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et deux indicateurs de la santé néonatale : la prématurité et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel.
- 2) Développer un outil d'évaluation de l'exposition professionnelle aux radiofréquences tenant compte des multiples sources qui les émettent et applicable sur de grandes populations d'étude.

Le premier chapitre de cette thèse présente les notions sur les issues de grossesse étudiées et sur les champs électromagnétiques nécessaires à la bonne compréhension de la recherche menée ainsi que l'état des connaissances actuelles sur effets des champs électromagnétiques sur la santé néonatale. Le deuxième chapitre décrit de façon chronologique les deux études menées pour répondre au premier objectif de cette thèse. Les travaux menés en réponse au second objectif sont présentés dans le troisième chapitre. Ce mémoire se termine par une conclusion générale sur le travail réalisé et une présentation des perspectives de recherche.

Chapitre 1. Contexte

Partie 1. LA PREMATURITE ET LE PETIT POIDS DE NAISSANCE

1. Grossesse et croissance fœtale

a. Le développement prénatal

Le développement prénatal débute dès la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde et se poursuit jusqu'à l'accouchement. La durée entre la fécondation et l'accouchement est exprimée en semaines de grossesse mais en pratique la durée d'une grossesse se mesure en semaines d'aménorrhée qui correspond à la durée entre la date des dernières règles et l'accouchement (égal au nombre de semaines de grossesse + 2). Une grossesse est dite « à terme » lorsque l'accouchement a lieu entre la 37^{ème} et la 41^{ème} semaine d'aménorrhée.

Le développement prénatal se divise en deux périodes. De la fécondation à la 9^{ème} semaine de grossesse on parle de période embryonnaire. Au cours de cette période les cellules prennent des fonctions spécifiques permettant la formation des organes, il s'agit du processus de différenciation cellulaire. A partir de la 9^{ème} semaine jusqu'à la fin de la grossesse on parle de période fœtale. Les mécanismes essentiels du développement au cours de cette période sont la maturation des organes en place et la croissance fœtale qui, elle, dépend du processus de prolifération cellulaire (Lepercq et Boileau 2005).

b. Phases de la croissance fœtale

La croissance fœtale est largement dépendante de la durée de la grossesse et peut être divisée en trois phases. La première se déroule au cours des 16 premières semaines de grossesse ; il s'agit d'une phase d'hyperplasie qui correspond à un accroissement rapide du nombre de cellules. La seconde phase se déroule entre la 16^{ème} et la 32^{ème} semaine de grossesse et est une phase d'hyperplasie/hypertrophie qui correspond à une augmentation du nombre et de la taille des cellules. La troisième phase commence vers 32 semaines de grossesse et est une phase d'hypertrophie cellulaire, soit d'augmentation de la taille des cellules. Parallèlement au processus de croissance s'effectuent les processus de formation et de maturation des organes, avec acquisition des activités enzymatiques qui leur permettent de remplir leur rôle (Figure 1).

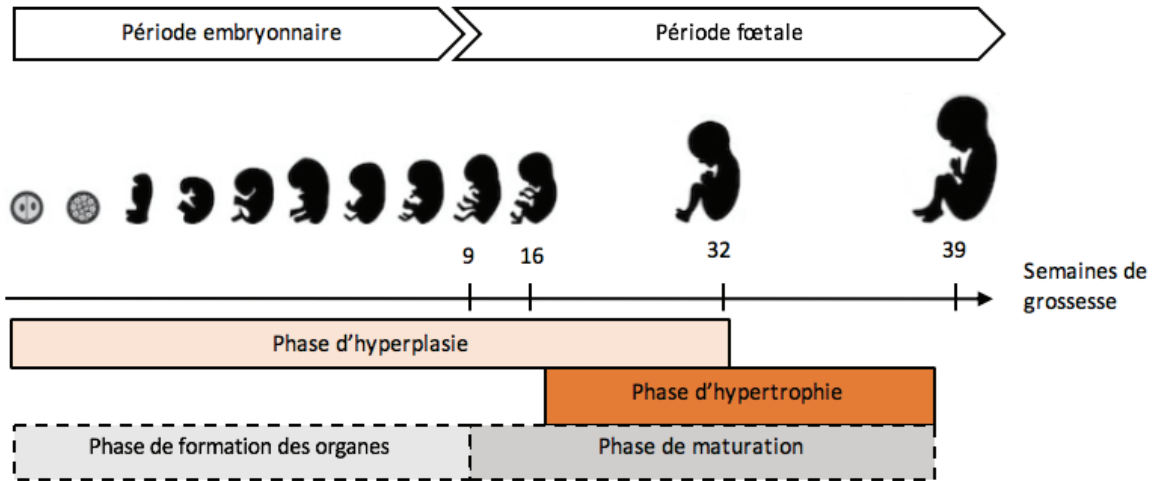


Figure 1 : Schématisation des phases de la croissance fœtale.

c. Mesures de la croissance fœtale

En France, la croissance fœtale est surveillée durant la grossesse au cours de 3 échographies effectuées respectivement entre la 11^{ème} et la 14^{ème} ; entre la 21^{ème} et la 24^{ème} et entre la 31^{ème} et la 34^{ème} semaine d'aménorrhée. Ces échographies vont permettre de détecter la présence d'anomalies morphologiques ou de croissance grâce à la réalisation de diverses mesures biométriques (longueur du fémur, périmètre crânien, périmètre abdominal...) ensuite comparées à des standards de référence qui dépendent de l'âge gestationnel auquel est réalisée l'échographie.

A la naissance, la croissance fœtale peut être évaluée par différentes mesures anthropométriques telles que la taille, le périmètre abdominal, le périmètre crânien mais elle est notamment évaluée par la mesure du poids de naissance exprimé en grammes qui est une mesure plus robuste que les mesures échographiques. Deux mécanismes principaux peuvent aboutir à la naissance d'un enfant de faible poids : une durée de grossesse insuffisante et un retard de développement. Ces deux mécanismes peuvent être également associés.

2. La prématurité

a. Définition

Une naissance prématurée est la conséquence d'une durée de grossesse insuffisante. Elle se définit comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée révolues (ou 35 semaines de grossesse), quel que soit le poids (WHO 2017). Les conséquences liées à une naissance prématurée sont d'autant plus importantes que l'âge gestationnel est faible, ainsi, les naissances prématurées sont sous-divisées en trois grandes catégories (Althabe *et al.* 2012) :

- l'extrême prématurité pour une naissance avant 28 semaines d'aménorrhée,
- la grande prématurité pour une naissance entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée,
- la prématurité modérée pour une naissance entre 32 et 37 semaines d'aménorrhée.

La prématurité modérée est parfois sous-divisée afin de considérer la prématurité tardive qui survient entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée.

b. Epidémiologie

L'estimation des taux de prématurité dans le monde est compliquée par la disponibilité et la qualité des données. Dans de nombreux pays en voie de développement, la collecte systématique de données de santé est souvent limitée. En outre, tandis qu'il existe des directives de l'OMS quant à la définition de la prématurité, la détermination de l'âge gestationnel reste un défi dans un certain nombre de pays, tout comme la distinction des naissances non vivantes et des décès néonataux précoces (Harrison et Goldenberg 2016). En 2010, une étude basée sur l'analyse globale des données de registres nationaux de naissances de 184 pays a estimé la prévalence mondiale à 11,1% variant très largement entre 5% dans le nord de l'Europe et 18% en Afrique sub-saharienne. La grande majorité des enfants prématurés (84,3%) étaient nés entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée (prématurité modérée), 10,4% étaient de grands prématurés (28 à 31 semaines) et 5,2% d'extrêmes prématurés (avant 28 semaines) (Harrison et Goldenberg 2016).

D'après l'enquête européenne de surveillance de la santé périnatale de 2010 (Euro_Peristat) qui inclut les données de 29 pays européens¹, la proportion de naissances vivantes prématurées variait en Europe de 4,5% pour la Lituanie à 9,3% pour Chypre. Outre la Lituanie, des prévalences inférieures à 6,5% étaient observées en Islande, Finlande, Estonie, Irlande, Lettonie, Suède, Norvège et Danemark. La prévalence des naissances vivantes prématurées variait de 4,1% à 7,6% pour les naissances uniques et de 39,6% à 66,9% pour les naissances multiples. Des relations similaires entre les taux de naissances prématurées sont observées pour les naissances uniques et multiples, à l'exception de la Roumanie où une proportion relativement élevée de naissances prématurées parmi les naissances uniques en comparaison aux autres pays est accompagnée d'une proportion relativement faible de naissances prématurées parmi les naissances multiples (Euro_Peristat 2010).

En France, d'après les résultats de l'enquête périnatale nationale de 2016, la prévalence des naissances prématurées parmi l'ensemble des naissances vivantes était de 7,5% et variait fortement entre les naissances uniques et les naissances gémellaires (6,0% et 47,5% en 2016 respectivement). Aussi bien parmi l'ensemble des naissances vivantes que parmi les naissances uniques vivantes, la prévalence des naissances prématurées a augmenté régulièrement, légèrement mais significativement entre 1995 et 2016 : 5,4% versus 7,5% pour l'ensemble des naissances (ptrend<0,001) et 4,5% versus 6,0% pour les naissances uniques, (ptrend<0,001) ; tandis que cette tendance n'était pas significative pour les naissances gémellaires (Blondel *et al.* 2017). La proportion de mères d'un âge avancé à l'accouchement ainsi que la proportion de naissances par césarienne ont augmenté en parallèle : 12,5% de mères de 35 ans ou plus en 1995 versus 21,3% en 2016 et 16,0% de césariennes en 1995 versus 20,4% en 2016.

¹ Autriche, Belgique, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Islande, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Hollande, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni.

c. Etiologies

Une naissance prématurée est un phénomène multifactoriel. On distingue classiquement les naissances prématurées spontanées qui surviennent à la suite d'un travail spontané prématuré avec membranes intactes ou d'une rupture prématurée des membranes ; et les naissances prématurées provoquées médicalement par déclenchement du travail ou par césarienne en raison d'indications fœtales ou maternelles. La proportion varie selon les pays mais, dans les pays industrialisés, environ 70% des naissances prématurées sont spontanées et 30% induites (Goldenberg *et al.* 2008).

Naissances prématurées induites

Ces naissances surviennent à la suite d'une décision médicale lorsqu'il y a risque vital pour la mère ou l'enfant de prolonger la grossesse. Les raisons associées à l'état de santé maternelle incluent les complications de grossesse telles que la pré-éclampsie/éclampsie qui est une pathologie hypertensive, les hémorragies maternelles ainsi que d'autres morbidités médicales majeures telles qu'un diabète ou une insuffisance cardiaque ou hépatique. Les raisons liées à la santé du fœtus incluent les retards majeurs de croissance, les morts intra-utérines, les détresses fœtales ou encore les oligo et poly hydramnios qui sont, respectivement, des insuffisances et excès de liquide amniotique, (Harrison et Goldenberg 2016) (Tableau 1).

Naissances prématurées spontanées

Une naissance prématurée spontanée résulte de l'interaction entre différents facteurs qui vont causer la transition entre la quiescence utérine et une naissance avant 37 semaines complètes d'aménorrhée. Dans les pays industrialisés, 40 à 45% des naissances prématurées spontanées surviennent à la suite d'un travail spontané prématuré défini comme des contractions régulières accompagnées d'un changement du col avant 37 semaines d'aménorrhée ; 25 à 30% à la suite d'une rupture prématurée des membranes, c'est-à-dire avant 37 semaines d'aménorrhée au moins une heure avant le début des contractions ; et 30 à 35% à la suite d'une dilatation spontanée du col en dehors d'un contexte de travail (Goldenberg *et al.* 2008). Environ 5% des naissances prématurées spontanées surviennent avant 28 semaines d'aménorrhée (prématurité extrême), 15% entre 28 et 31 semaines d'aménorrhée (très grande prématurité), 20% entre 32-

33 semaines d'aménorrhée et environ 60% à 34-36 semaines d'aménorrhée (Goldenberg *et al.* 2008). Les mécanismes biologiques sous-jacents à l'origine d'une naissance prématurée ne sont pas tous bien connus (Harrison et Goldenberg 2016) mais de nombreux facteurs de risque sociodémographiques, gynéco-obstétricaux, génétiques et environnementaux ont été identifiés comme pouvant interagir et causer une transition prématurée entre la phase de quiescence utérine et la phase de travail ou de rupture des membranes. Ces facteurs, détaillés ci-dessous et dans le Tableau 1 peuvent être très liés les uns aux autres et la contribution individuelle de chacun d'entre eux dans la survenue d'une naissance prématurée n'est pas toujours distinguable.

- Facteurs sociodémographiques maternels

Les femmes vivant dans des milieux de faible niveau socioéconomique ont un risque accru d'accoucher prématurément. Le rôle des inégalités sociales dans la survenue des naissances prématurées a été décrite dans de nombreux pays à partir de différents indicateurs, notamment le niveau d'éducation, les revenus ainsi qu'à partir du calcul d'indices de défaveur sociale (Torchin et Ancel 2016; Kramer *et al.* 2000). En France, des travaux ont montré un risque de prématurité globale plus élevé chez les femmes ayant un niveau d'études inférieur ou égal au 1^{er} cycle en comparaison à celles ayant fait des études supérieures (OR=1,7 ; IC95% (1,2-2,7)) (Prunet *et al.* 2017). Un jeune âge maternel (en particulier moins de 18 ans) ainsi qu'un âge maternel avancé (≥ 35 ans) ont été associés à un risque augmenté de prématurité (OR de 1,2 à 1,5 et OR de 1,1 à 1,6, respectivement) (Torchin et Ancel 2016). Le statut nutritionnel de la mère peut être reflété par l'indice de masse corporelle (IMC). Faible avant la grossesse, cet IMC ($< 18,5$) augmente le risque de prématurité (OR de 1,2 à 1,5) (Torchin et Ancel 2016), tandis que l'obésité (IMC élevé) augmenterait le risque de prématurité induite uniquement. En France, les résultats de l'enquête nationale périnatale de 2010 ont rapporté un OR=1,7 ; IC 95% (1,2-2,4) chez les femmes présentant un IMC ≥ 30 en début de grossesse (référence IMC 18,5-25) (Prunet *et al.* 2017). Le statut marital pourrait également jouer un rôle. Une méta-analyse de 7 études menées en Europe, au Canada et aux États-Unis a rapporté une augmentation de risque de donner naissance prématurément (OR=1,4 ; IC 95% (1,3-1,5)) pour les femmes célibataires en comparaison aux femmes mariées (Shah *et al.* 2011).

- Facteurs gynéco-obstétricaux

En ce qui concerne le risque de prématurité selon la parité, les résultats de la littérature sont discordants (Shah 2010; Torchin et Ancel 2016). Toutefois, chez les multipares, le fait d'avoir eu par le passé un accouchement prématuré ou une fausse couche tardive est un facteur de risque très important qui multiplie par 2 à 5 le risque de prématurité pour la grossesse suivante (Torchin et Ancel 2016). Également, un court intervalle de temps entre deux grossesses (moins de 6 mois) augmente le risque d'accouchement prématuré. Une méta-analyse de 2012 a montré une augmentation de risque d'accouchement prématuré en cas d'intervalle inférieur à 6 mois (OR=1,4 ; IC95% (1,2-1,6)) (Wendt *et al.* 2012). Les hypothèses reposent sur le fait que l'organisme maternel, et notamment l'utérus, n'aurait pas eu le temps de revenir aux conditions physiologiques d'avant grossesse (Goldenberg *et al.* 2008).

Quel que soit le nombre de grossesses antérieures, un autre facteur de risque important est la sur-distension utérine liée aux grossesses multiples (jumeaux, triplés...) qui augmente près de 10 fois le risque de naissance prématurée en comparaison aux grossesses uniques (Althabe *et al.* 2012). Les infections survenant au cours de la grossesse jouent un rôle important dans la survenue des naissances prématurées. Les vaginoses bactériennes (OR de l'ordre de 2,0), la malaria (OR de 2,0 à 3,0) et d'autres infections (VIH, infection urinaire...) sont associées à une augmentation de risque (Gravett *et al.* 2010). Sur le plan physiopathologique le mécanisme est connu. L'infection stimule la production de cytokines pro-inflammatoires qui s'accompagne ensuite d'une production de prostaglandines, protéines qui stimulent la contractilité utérine, augmentant le risque d'accouchement prématuré (Gravett *et al.* 2010). Les lésions du placenta ainsi que les anomalies du col de l'utérus ou plus généralement de l'utérus sont également fortement associées à un risque de naissance prématurée (Goldenberg *et al.* 2008). Les grossesses uniques issues d'une aide médicale à la procréation telle que la fécondation in vitro ou l'insémination artificielle présenteraient un risque accru de prématurité. Une méta-analyse basée sur 36 cohortes a rapporté un RR de 1,7 ; IC95% (1,6-1,8) pour les femmes ayant eu une fécondation in vitro (Qin *et al.* 2016).

- Facteurs ethniques et génétiques

Il semblerait que les populations, selon leurs origines, n'aient pas le même risque de prématurité. Cette disparité a été principalement montrée dans les populations américaines. Les femmes Afro-Américaines auraient des risques plus élevés de donner naissance prématurément que les femmes blanches ou hispaniques. Les raisons de ces disparités sont mal comprises et une hypothèse majeure serait l'impact des inégalités socio-économiques sous-jacentes (Frey et Klebanoff 2016). Néanmoins, l'observation de ces différences contribue aux preuves du rôle génétique/épigénétique dans la survenue des naissances prématurées au même titre que l'observation du fait que seraient plus à risque les femmes qui ont déjà donné naissance prématurément, celles qui sont elles-mêmes nées prématurément (OR de l'ordre de 1,5) (Torchin et Ancel 2016) et celles dont les sœurs ont accouché d'un enfant prématuré (Gravett *et al.* 2010). La part génétique/épigénétique dans la durée de grossesse pourrait être d'environ 25 à 40%. Par exemple, dans les analyses sur le rôle du génome maternel, des associations ont été retrouvées avec des gènes impliqués dans les voies de l'inflammation, mais les mécanismes physiopathologique précis de l'impact génétique sont mal élucidés et ils ne peuvent, à eux seuls, expliquer la survenue d'une naissance prématurée (Torchin et Ancel 2016).

- Mode de vie et facteurs environnementaux

Certains modes de vie contribuent à la survenue de naissances prématurées spontanées. Les femmes exposées à des conditions de stress important ont des concentrations de marqueurs de l'inflammation augmentées qui peuvent favoriser la survenue d'une naissance prématurée (Goldenberg *et al.* 2008). La consommation tabagique est associée à une augmentation de la prématurité spontanée du fait de l'augmentation d'une réponse inflammatoire systémique (Ion et Bernal 2015). Une méta-analyse sur 20 études de cohortes a montré une association entre la consommation tabagique et le risque de prématurité globale avec un OR=1,27 ; IC 95% (1,21-1,33) (Maisonneuve 2017). Une méta-analyse de 36 études a montré une augmentation de risque de prématurité en cas de consommation importante d'alcool (3 verres par jour en moyenne) (RR=1,23 ; IC95% (1,05-1,44)) par rapport aux femmes abstinentes (Patra *et al.* 2011). Enfin, l'exposition environnementale aux particules fines a été associée dans plusieurs études à une augmentation du risque de prématurité (OR de l'ordre de 1,2) (Torchin et Ancel 2016).

Malgré tous ces facteurs de risque identifiés, les causes d'un travail prématuré spontané restent non identifiées dans environ 50% des cas (Althabe *et al.* 2012).

Tableau 1 : Type de prématurité et facteurs de risque : synthèse des connaissances.

Type de prématurité	Facteurs de risque	Exemples
Induite	Indications maternelles	Pré-éclampsie/éclampsie Hémorragies maternelles Diabète Insuffisance cardiaque ou hépatique
	Indications fœtales	Retard majeur de croissance Oligo et poly hydramnios Mort intra-utérine Déresse fœtale
Spontanée	Situation socio-économique	Faible niveau d'éducation, faible revenu
	Age maternel	Grossesse <18 ans ou ≥35 ans
	Statut nutritionnel	Indice de masse corporelle <18,5
	Statut marital	Femmes vivant seules
	Antécédents obstétricaux	Antécédent d'accouchement prématuré Intervalle entre deux grossesses < 6 mois
	Grossesses multiples	Jumeaux, triplés...
	Infections	Infections urinaires, vaginose bactérienne, malaria, VIH, syphilis
	Anomalies du placenta et de l'utérus	Décollement placentaire, placenta praevia, insuffisance cervicale, malformations utérine
	Aide médicale à la procréation	Fécondation in vitro, insémination artificielle
	Origine ethnique	Femmes Afro-Américaines
	Antécédents de prématurité familiaux	Femmes nées prématurément Avoir une sœur qui a accouché prématurément
	Mode de vie	Stress maternel Consommation de tabac, d'alcool, de drogues Activité physique excessive
	Facteurs environnementaux	Particules fines associées à la pollution atmosphérique

d. La prématurité et ses conséquences

La prématurité est considérée comme un indicateur majeur de santé d'une population puisqu'il s'agit de la première cause de décès néonatal et de la seconde cause de décès avant l'âge de 5 ans à travers le monde. La prématurité contribue à plus de 80% des décès néonataux dans les pays développés et à 50% dans les pays à ressources limitées (Harrison et Goldenberg 2016). Plus l'âge gestationnel de naissance est faible, plus le risque de mortalité augmente. Les résultats de la cohorte de naissance française Epipage2 (*Étude épidémiologique sur les petits âges*

gestationnels) qui a inclus des enfants nés entre 22 et 34 semaines d'aménorrhée en 2011, rapportent que 0,7% des enfants nés avant 24 semaines ont survécu jusqu'à la sortie de la maternité, 31,2% de ceux nés à 24 semaines, 29,1% de ceux nés à 25 semaines, 75,3% de ceux nés à 26 semaines et enfin, 93,6% et 98.9% de ceux nés entre 27 et 31 semaines et entre 32 et 34 semaines respectivement (Ancel *et al.* 2015). Le taux de survie à la sortie de la maternité étant de 99,9% pour l'ensemble des naissances vivantes en France (Blondel et Kermarrec 2011).

Au-delà de la contribution majeure de la prématurité à la mortalité néonatale, les enfants qui survivent à la naissance ont un risque plus élevé de développer des morbidités de type respiratoire, métabolique, vasculaire, neurologique, digestif, immunitaire, sensoriel, hépatique, cardiaque et ophtalmologique à plus ou moins long terme du fait de l'immatunité de ces systèmes organiques. Les complications néonatales immédiates incluent les hémorragies intraventriculaires, les entérocolites nécrosantes et les syndromes de détresse respiratoire. Le développement immunologique incomplet expose les enfants nés prématurément à des risques augmentés de maladies infectieuses telles que la pneumonie, le sepsis et la méningite. Les séquelles se développent ensuite tout au long de la vie, incluant des retards neuro-développementaux et d'apprentissage, des troubles visuels et auditifs ainsi que des maladies chroniques du rein ou respiratoires. Les enfants nés prématurés ont également des risques augmentés de développement de maladies chroniques à l'âge adulte comme l'obésité, le diabète ou encore l'hypertension (Rubens *et al.* 2014).

Les extrêmes prématurités et les très grandes prématurités ne représentent que 20% de l'ensemble des naissances prématurées mais présentent les fréquences de complications les plus élevées (Ancel *et al.* 2015). Les prématurités modérées sont les plus fréquentes (environ 80% des naissances prématurées) ; bien que leurs risques de mortalité et de morbidité soient moins élevés que chez les enfants nés plus prématurément, ils restent plus élevés que pour les enfants nés à terme. Une revue portant sur 22 études a rapporté que, en comparaison aux enfants nés à terme, les enfants nés prématurés tardifs ont plus de risques de complications néonatales et de mortalité au cours de la première année de vie. De plus, ils présentent un risque accru de morbidité à long terme, notamment de paralysie cérébrale, de retard de développement cognitif et de difficultés scolaires (Teune *et al.* 2011).

3. Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

a. Terminologie et définition

Le poids de naissance d'un enfant est le premier poids mesuré après la naissance, idéalement dans les premières heures avant que ne survienne la perte de poids post-natale (Cutland *et al.* 2017). D'après la définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (WHO 2010), un petit poids de naissance se définit comme un poids de naissance de moins de 2 500 grammes (jusqu'à et y compris 2 499 grammes). Deux catégories supplémentaires peuvent être par la suite distinguées : le très petit poids de naissance (<1 500 grammes) et l'extrême petit poids de naissance (<1 000 grammes). Un petit poids de naissance peut être dû à une naissance prématurée, à un retard de croissance intra utérin, aux deux associés ou peut être constitutionnel. La définition du petit poids de naissance de l'OMS se réfère à un poids de naissance absolu indépendant de l'âge gestationnel de l'enfant et ne permet donc pas de distinguer ces différentes étiologies qui influenceront le devenir de l'enfant (Cutland *et al.* 2017; Ego 2013).

D'après la décision consensuelle du collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF 2013), la terminologie qui définit une anomalie de croissance au cours de la grossesse et qui peut être mesurée à la naissance est celle de « petit poids de naissance pour l'âge gestationnel ». Cette terminologie correspond à un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile de courbes de référence. On parle de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel sévère lorsque le poids est inférieur au 3^{ème} percentile. Cette définition permet de ne pas inclure tous les enfants nés prématurément dans les enfants de petit poids de naissance car certains ne présentent pas de retard de croissance au regard de leur âge gestationnel. Par ailleurs, certains enfants nés à terme ou prématurément sont constitutionnellement petits. C'est-à-dire que des facteurs physiologiques sont responsables de leur petit poids de naissance et non une anomalie pathologique de croissance. Ces facteurs incluent notamment la taille et le poids maternel en début de grossesse, sa parité et son origine ethnique ainsi que le sexe du bébé (Gardosi 2006). La prise en compte de ces facteurs physiologiques qui permet de distinguer les enfants

anormalement petits des enfants constitutionnellement petits dépendra du choix des courbes de référence utilisées pour définir le 10^{ème} percentile.

b. Construction des courbes de référence

Généralités

L'identification d'un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel selon le critère du 10^{ème} percentile nécessite l'utilisation de courbes de référence et donc de disposer de normes de poids. L'apparition des courbes de poids dans la littérature a débuté dans les années 50. Ces courbes sont construites à partir de l'observation de la distribution des valeurs de poids de naissance par âge gestationnel dans une population donnée. S'il s'agit de courbes de croissance *in utero*, les valeurs des poids sont estimées à partir de mesures échographiques de la croissance fœtale, tandis que s'il s'agit de courbes de naissance, les valeurs des poids sont celles mesurées à la naissance. Dans les premières courbes de référence créées, la moyenne des poids observée (*in utero* ou à la naissance) était alors considérée comme la norme. La dispersion des valeurs des poids autour de la moyenne permettait alors de définir les percentiles (Figure 2).

Les seuils de normalité obtenus vont dépendre de la datation de la courbe et de l'origine géographique de la population à partir de laquelle elle est développée, compte tenu de l'évolution des caractéristiques anthropométriques des populations et des variations de poids entre populations (Ego *et al.* 2006). Ainsi, il est préférable de privilégier les courbes les plus récentes ciblant la population adaptée (généralement le pays). Le choix de l'échantillon sélectionné pour établir une courbe pour une population donnée sera également déterminant du seuil de normalité obtenu. Un échantillon exhaustif de la population ciblée permet de construire une courbe descriptive de l'ensemble des poids observés tenant compte des pathologies maternelles et fœtales affectant la population. Cependant, il est fréquent que pour la création des courbes, soit sélectionné un échantillon représentatif des nouveaux nés « en bonne santé » en excluant par exemple les mort-nés, les malformations, les anomalies congénitales ou certaines pathologies maternelles afin d'avoir une référence de croissance supposée optimale. Dans ces cas, il s'agit de courbes considérées comme « normatives » ou « standard » où la valeur du poids par âge gestationnel sera plus élevée (Ego 2013).

Certaines courbes, notamment les plus anciennes ou celles évaluant uniquement la croissance *in utero* ne font pas de distinction selon le sexe. Toutefois, il est connu que, indépendamment des autres facteurs, le sexe joue un rôle constant dans les variations de poids observées qui sont de l'ordre de 100 à 150 grammes entre les garçons et les filles, sans que cette différence ne soit un facteur de risque de morbidité néonatale (Ego *et al.* 2006). Ainsi, certaines courbes ont été développées spécifiquement pour chaque sexe afin de ne pas méconnaître un retard de croissance chez les garçons ou à en diagnostiquer un chez les filles en bonne santé. La prise en compte d'autres paramètres physiologiques individuels dans la détermination des normes de poids de naissance a été introduite dans les années 90 par un auteur anglais (Gardosi *et al.* 1992). Le principe était de ne plus considérer le poids moyen comme norme mais de proposer une estimation individuelle du poids de naissance optimal tenant compte de différents paramètres physiologiques montrés comme influençant le poids de naissance (sexe mais également taille et poids maternel, parité et ethnie). L'objectif était alors de pouvoir distinguer les nouveau-nés de petit poids constitutionnel des nouveau-nés de petit poids pathologique (Gardosi *et al.* 2009). Plusieurs courbes de ce type, appelées courbes personnalisées ont été développées dans différents pays dont la France.

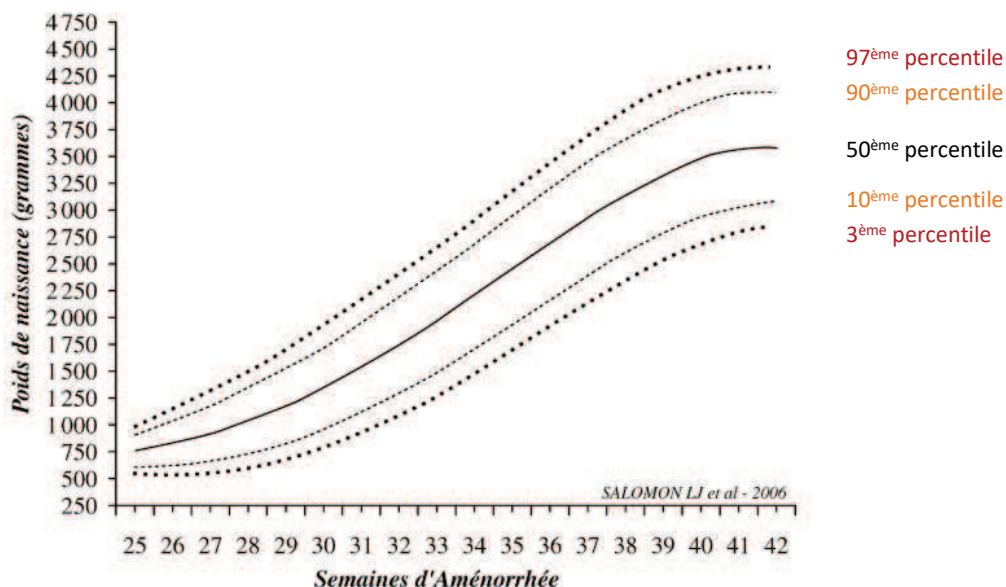


Figure 2 : Courbe de poids de naissance par âge gestationnel et principaux percentiles.
Source : Salomon *et al.* 2007.

Les courbes françaises

La France dispose de plusieurs courbes de poids de naissance de référence. Certaines sont anciennes et ne correspondent plus aux distributions des poids de naissances actuels (Leroy et Lefort 1971; Mamelle *et al.* 1996), d'autres ont été développées à partir de zones géographiques françaises restreintes (Salomon *et al.* 2007; Rousseau *et al.* 2008) ou ne peuvent être utilisées à la naissance du fait qu'elles ne soient basées que sur des estimations de poids fœtal *in utero* et ne fournissent pas de valeurs après 38 semaines d'aménorrhée (Salomon *et al.* 2007; Massoud *et al.* 2016). Des normes récentes, basées sur des modèles de croissances *in utero*, adaptées à la population française générale, fournissant des valeurs jusqu'au terme et disponibles avec ajustement ont été développées à partir d'une banque de données nationale (courbes de l'Audipog) et à partir des données de l'enquête périnatale nationale 2010 (courbes EPOPé). Dans les deux cas, le principe est de prédire, à partir de données observées sur un échantillon de la population, les valeurs de poids normal attendues pour tous les âges gestationnels (y compris à ceux non observés dans la population) ainsi que les seuils de percentiles en tenant compte de différents paramètres physiologiques auxquels seront alors comparés les poids réels des enfants (Figure 3).

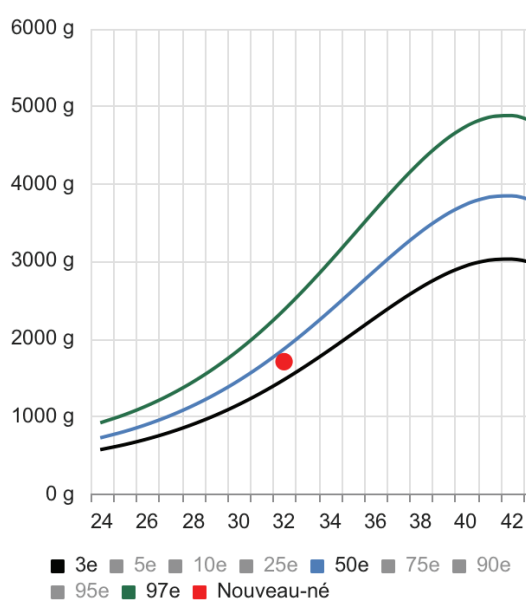


Figure 3 : Comparaison du poids de naissance d'un enfant avec sa courbe de référence ajustée.
Source : Ego *et al.* 2016.

▪ Les normes de l'Audipog

Les normes actuelles de l'Audipog ont été calculées en tenant compte de l'âge gestationnel et du sexe des nouveau-nés mais également de leur rang de naissance, de la taille, du poids et de l'âge de leur mère (Tableau 2). Les données utilisées pour calculer ces normes ont été obtenues à partir des dossiers obstétricaux de 47 639 enfants nés entre 1999 et 2001. Ces données proviennent de dossiers obstétricaux anonymisés issus de 141 maternités volontaires, publiques ou privées, de toutes les régions de France métropolitaine ou des départements et régions d'outre-mer (DROM), faisant parvenir chaque année à la banque de donnée Audipog au minimum un mois de leurs données. Les critères d'inclusion pour constituer l'échantillon sur lequel se sont basés les calculs étaient les enfants nés vivants dont l'âge gestationnel était compris entre 24 et 42 semaines d'aménorrhée. Les critères d'exclusion étaient les enfants dont le sexe et/ou le rang de naissance n'étaient pas connus ainsi que ceux dont l'âge, la taille et/ou le poids de la mère n'étaient pas renseignés. Les données biométriques aberrantes ont été également exclues (Mamelle *et al.* 2006). Des courbes de l'Audipog sont également disponibles avec un ajustement uniquement sur le sexe.

Tableau 2 : Médianes prédites à différents âges gestationnels selon les normes de l'Audipog.

					Age gestationnel (semaines d'aménorrhée)				
Caractéristiques					26	30	34	38	42
Sexe	Rang	Taille mère (m)	Poids mère (kg)	Age mère (ans)	50 ^{ème} percentile de poids prédit (grammes)				
Garçon	4	1,70	75	35	894	1454	2350	3370	3837
Fille	1	1,65	58	28	788	1282	2072	2971	3383

▪ Les normes EPOPé

Les normes EPOPé ont été calculées en tenant compte de l'âge gestationnel et du sexe des nouveau-nés mais également de leur rang de naissance, de la taille et du poids de leur mère (Tableau 3). Les données utilisées pour calculer ces normes sont celles de 13 283 enfants inclus dans l'enquête périnatale nationale de 2010 dont la population correspond à l'ensemble des naissances survenues en France métropolitaine en une semaine et dont la représentativité a été validée en comparant les données aux statistiques de l'État civil et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) 2010. Les critères d'inclusion pour constituer l'échantillon étaient les enfants nés vivants à terme entre 37 et 42 semaines d'aménorrhée. Les critères d'exclusion étaient les enfants présentant une anomalie congénitale (Ego *et al.* 2016). Des courbes EPOPé sont également disponibles avec un ajustement uniquement sur le sexe.

Tableau 3 : 10^{ème} percentiles prédits à différents âges gestationnels selon les normes EPOPé.

				Age gestationnel (semaines d'aménorrhée)				
Caractéristiques				26	30	34	38	42
Sexe	Rang	Taille mère (m)	Poids mère (kg)	10 ^{ème} percentile de poids prédit (grammes)				
Garçon	4	1,70	75	834	1408	2123	2858	3435
Fille	1	1,65	58	739	1248	1881	2532	3044

c. Épidémiologie

En l'absence de norme internationale consensuelle pour la définition du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, les données épidémiologiques disponibles sont relatives au petit poids de naissance défini par l'OMS, c'est-à-dire un poids de naissance de moins de 2 500 grammes quel que soit l'âge gestationnel. Comme nous l'avons vu précédemment, son interprétation n'est pas toujours évidente du fait qu'il peut être associé à deux complications de la grossesse : la prématurité et le retard de croissance intra utérin ; et du fait qu'il peut également être

physiologique et notamment varier entre les pays sans pour autant être associé à des risques augmentés de mortalité et morbidité.

Il a été estimé (WHO 2014) que 15 à 20% des naissances à travers le monde sont associées à un petit poids de naissance avec de considérables variations d'une région à l'autre et d'un pays à l'autre. La grande majorité des naissances de petit poids surviennent dans les pays à faible revenus et à revenus intermédiaires. Les estimations régionales rapportent des prévalences de 28% en Asie du Sud, 13% en Afrique Sub-Saharienne et 9% en Amérique latine. Ces données restent limitées et peu fiables, car de nombreux accouchements dans ces pays ont lieu à domicile ou dans de petites cliniques et ne sont pas signalés dans les chiffres officiels, ce qui peut entraîner des erreurs d'estimation (sous-estimation ou surestimation) de la prévalence de l'insuffisance pondérale à la naissance.

L'enquête Européenne de surveillance de la santé périnatale de 2010 (Euro_Peristat) qui inclut les données de 29 pays européens² rapporte une prévalence de naissances vivantes associées à un petit poids (<2 500 grammes) comprise entre 3,4% et 9,8% selon les pays. Ceux du nord de l'Europe (Danemark, Estonie, Irlande, Lettonie, Lituanie, Finlande, Suède, Islande et Norvège) présentent les plus faibles pourcentages. Les pourcentages d'enfant de très petit poids (<1 500 grammes) varient entre 0,3% pour Islande et 1,4% pour la région de Bruxelles et la Hongrie (Euro_Peristat 2010).

En France, les résultats de l'enquête périnatale nationale de 2016 rapportent que, parmi l'ensemble des naissances vivantes, la prévalence d'enfants petits pour leur âge gestationnel était de 9,5% selon les courbes de l'Audipog et 10,8% selon les courbes EPOPé, et variait fortement entre les naissances uniques et les naissances gémellaires (respectivement 9,1% et 22,7% selon les courbes de l'Audipog (ajustées uniquement sur le sexe) et 10,8% et 34,7% selon les courbes

² Autriche, Belgique, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Islande, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Hollande, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni.

EPOPé (ajustées uniquement sur le sexe)). Depuis 2010, la prévalence d'enfants de petit poids pour leur âge gestationnel a augmenté, aussi bien parmi l'ensemble des naissances vivantes que parmi les naissances vivantes uniques. Néanmoins, cette augmentation n'est significative que si l'on considère les chiffres obtenus via les courbes EPOPé (10,1% versus 10,8% pour les naissances uniques et 10,8% versus 11,6% pour toutes les naissances). Par ailleurs la tendance varie depuis 1995 : une augmentation significative a été observée entre 1995 et 2003 parmi les naissances uniques, à la fois d'après les courbes de l'Audipog (9,0% versus 10,4% ; $p<0,001$) et les courbes EPOPé (10,4% versus 12,0% ; $p<0,001$), puis une diminution significative a été observée entre 2003 et 2010 également avec les courbes de l'Audipog (10,4% versus 8,5% ; $p<0,001$) et les courbes EPOPé (12,0% versus 10,1% ; $p<0,001$). Des variations similaires ont été observées pour l'ensemble des naissances (Blondel *et al.* 2017).

d. Etiologie

Comme pour la prématurité, un petit poids de naissance lié à un retard de croissance est le résultat de multiples facteurs qui peuvent être communs aux deux issues de grossesse. Les causes connues et facteurs de risque du retard de croissance intra utérin sont traditionnellement classées en trois groupes : les causes fœtales, les causes placentaires et les causes maternelles. Ces causes, décrites ci-dessous et dans le Tableau 4 peuvent s'intriquer et la part de l'une ou de l'autre n'est pas toujours identifiable (Fournié *et al.* 2004 ; Valsamakis *et al.* 2007). La plupart du temps (mais pas exclusivement), ces causes ont les mêmes conséquences : une perfusion utéroplacentaire et une nutrition fœtale insuffisantes.

Les causes fœtales

Les anomalies congénitales d'origine chromosomique comme les trisomies 13, 18 et 21, les syndromes génétiques ou encore les malformations congénitales sans anomalie chromosomique s'accompagnent souvent d'un retard de croissance. Les infections intra-utérines d'origine bactérienne mais surtout les infections virales (rubéole, varicelle, toxoplasmose...) peuvent avoir une action directe sur la croissance fœtale en perturbant la vitesse de multiplication cellulaire et donc le nombre final de cellules du fœtus (Fournié *et al.* 2004). Les enfants issus de grossesses

multiples, au-delà de leur risque plus élevé de naître prématurément, sont également plus à risque de présenter un retard de croissance (Cutland *et al.* 2017).

Les causes placentaires

Le placenta, principale interface entre la mère et le fœtus durant la grossesse, va influencer la croissance fœtale pondérale par sa capacité à transférer l'oxygène et les nutriments au fœtus et parce qu'il sécrète des hormones (hormone de croissance placentaire et hormone lactogène placentaire). Ces hormones participent à la production des *Insulin like Growth Factors* (IGFs) fœtaux, dont dépend la croissance fœtale. L'insuline, les IGFs, les hormones thyroïdiennes, hypophysaires et surrénales contrôlent la prolifération cellulaire, l'apoptose et la différenciation cellulaire (Sharma *et al.* 2016). Une diminution des échanges fœto-maternels par diminution du débit des apports par le placenta va conduire à un retard de croissance. Les raisons sont principalement dues à des malformations structurelles du placenta. Elles peuvent survenir dès la formation du tissu placentaire, liées à une mauvaise implantation du placenta dans l'utérus (ex : placenta *prævia* ou placenta *accreta*), ou au cours de la grossesse (ex : chorio-angiome, placenta extra chorial, hématomes placentaires, infarctus du placenta) (Sharma *et al.* 2016).

Les causes maternelles

- Santé maternelle

Les pathologies maternelles qui peuvent être à l'origine d'un enfant de petit poids pour l'âge gestationnel incluent toutes les maladies chroniques ou développées au cours de la grossesse associées à des troubles vasculaires. Parmi elles nous pouvons citer les pré-éclampsies (augmentation de la fréquence du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel d'un facteur 5 à 12 selon la sévérité), les néphropathies, les hypertensions artérielles chroniques (augmentation de la fréquence d'un facteur 2) ou encore le syndrome des antiphospholipides qui est un état thrombotique à médiation immunitaire acquis. Ces maladies se caractérisent toutes par une réduction de l'apport sanguin maternel au placenta et par une diminution du débit utéroplacentaire qui perturbe les échanges. Une hypoxie maternelle chronique liée à des cardiopathies cyanogènes, des anémies ou des insuffisances respiratoires maternelles sévères peuvent s'accompagner d'un retard de développement fœtal (Fournié *et al.* 2004). Chez les mères

diabétiques, une des principales caractéristiques du nouveau-né est la macrosomie (poids supérieur au 95^{ème} ou 97^{ème} percentile des courbes de référence), mais les nouveau-nés de mères diabétiques peuvent également présenter un retard de croissance qui, en général, augmente avec la sévérité du diabète maternel (Jordan *et al.* 2007). Un utérus étriqué, hypoplasique ou malformé s'accompagne, en plus d'un risque plus élevé de prématurité, d'un risque de retard de développement du fœtus (Fournié *et al.* 2004).

- Mode de vie et facteurs environnementaux

Un faible gain de poids au cours de la grossesse ou une malnutrition maternelle chronique sont fréquemment associés à un petit poids pour l'âge gestationnel, en particulier dans les pays en développement (Rahman *et al.* 2015). L'exposition maternelle à certains médicaments (anticancéreux, corticoïdes, ciclosporine et antihypertenseurs) peut compromettre la croissance fœtale (Fournié *et al.* 2004). Les effets d'un traitement médicamenteux sont dépendants de la tératogénicité intrinsèque du médicament, de la période et de la durée d'exposition, du dosage et des prédispositions génétiques. La consommation de tabac au cours de la grossesse, et en particulier dans la seconde moitié de la grossesse, est associée avec une augmentation de la fréquence du petit poids pour l'âge gestationnel d'un facteur de 2 à 3 pour une consommation d'au moins 10 cigarettes par jour (Gaudineau 2013). Le tabagisme passif joue également un rôle, moindre mais non négligeable (Abbott et Winzer-Serhan 2012; Hawsawi *et al.* 2015). La consommation d'autres substances toxiques a également été associée avec une augmentation du risque de retard de croissance et en particulier l'alcool dont une consommation à partir d'un verre par jour ou plus en moyenne a été montrée comme linéairement associée avec une augmentation du risque de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (Patra *et al.* 2011). La consommation de drogues (opiacés, cocaïne, ecstasy...) est également un facteur de risque (OR=3,2 ; IC 95% (2,4-4,3)) (Gouin *et al.* 2011). Des facteurs environnementaux tels que certains polluants atmosphériques, le plomb, les radiations ionisantes ont été rapportés comme pouvant affecter la croissance fœtale (Slama et Cordier 2013).

- Facteurs sociodémographiques

Des facteurs sociodémographiques maternels interviennent également dans le risque de réduction de croissance fœtale. La primiparité et la très grande multiparité sont associées à un

risque plus élevé de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (OR=1,9 ; IC 95% (1,8-2,0) et OR=1,7 ; IC 95% (1,1-2,5), respectivement) (Gaudineau 2013). Par ailleurs, un âge maternel plus élevé (≥ 35 ans) multiplie jusqu'à un facteur 3 la fréquence du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (Gaudineau 2013). Le fait d'avoir eu précédemment un enfant de petit poids est un facteur de risque (RR=3,9 ; IC 95% (3,2-4,6)) (Gaudineau 2013) et la durée de l'intervalle entre deux grossesses joue également un rôle : inférieur à 6 mois ou de plus de 10 ans ou plus, elle augmente le risque de retard de croissance (Sharma *et al.* 2016). Par ailleurs, une méta-analyse de 2016 a rapporté une augmentation de risque de donner naissance à un enfant de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel chez les mères ayant eu une aide médicale à la procréation (RR=1,35 ; IC 95% (1,20-1,52)) (Qin *et al.* 2016). Une situation socio-économique défavorable, reflet d'un faible niveau de revenus et d'un bas niveau d'éducation augmente le risque de donner naissance à un enfant de petit poids pour l'âge gestationnel (OR=1,11 ; IC 95% (1,02-1,20)) (Gaudineau 2013) en raison de nombreux facteurs associés : nutrition insuffisante, mauvais accès aux soins, méconnaissance des risques... (Fournié *et al.* 2004).

Les causes d'une naissance de petit poids pour l'âge gestationnel restent non identifiées dans environ 30% des cas (Fournié *et al.* 2004).

Tableau 4 : Causes et facteurs de risque du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel : synthèse des connaissances.

Type de causes	Causes	Exemples
Foetales	Anomalies congénitales chromosomiques	Trisomies 13, 18, 2
	Anomalies congénitales non chromosomiques	Anomalies du système nerveux central, du squelette, agénésies rénales
	Infections bactériennes intra-utérines	Infections urinaires à répétition
	Infections virales	Rubéole, cytomégalovirus, varicelle
	Grossesses multiples	Jumeaux, triplets
Placentaires	Malformations congénitales	Placenta <i>praevia</i> , placenta <i>accreta</i>
	Anomalies acquises	Chorio-angiome, infarctus du placenta
Maternelles	<i>Santé maternelle</i>	
	Maladies vasculaires	Pré éclampsie, néphropathie, hypertension artérielle chronique, syndrome des anti-phospholipides
	Hypoxie chronique	Cardiopathie ischémique, insuffisance respiratoire
	Autres pathologies	Diabète, malformations utérines
	<i>Mode de vie et facteurs environnementaux</i>	
	État nutritionnel	Faible gain de poids, malnutrition
	Médicaments	Anticancéreux, antiépileptiques
	Consommation de toxiques	Tabac, alcool, drogues
	Facteurs environnementaux	Tabagisme passif, polluants atmosphériques, plomb, radiations ionisantes
	<i>Facteurs sociodémographiques</i>	
	Parité	Primiparité
	Age maternel	<16 ans et ≥ 35 ans
	Antécédents obstétricaux	Antécédents d'enfant né avec un petit poids Intervalle entre les grossesses < 6 mois ou > 10 ans
	Aide médicale à la procréation	Fécondation in vitro, insémination artificielle
	Situation socio-économique	Faible niveau d'éducation, faible revenu

e. Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel et ses conséquences

Conséquences immédiates : la naissance

La mortalité néonatale chez les enfants présentant un petit poids de naissance est plus élevée que celle des enfants de même âge gestationnel qui présentent une croissance normale. Une étude de cohorte rétrospective basée sur le registre américain *National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention* et ayant inclus 19 million de naissances uniques entre 1995 et 2004 a rapporté un excès de risque de mortalité néonatale précoce (dans les 7 jours) (RR=4,4, IC95% (4,1-4,6)) et de mortalité néonatale tardive (entre 7 et 28 jours) (RR=3,3 ; IC95% (3,0-3,6)) chez les enfants de petit poids pour leur âge gestationnel non prématurés en comparaison aux enfants de poids normal (Ananth et Vintzileos 2009). Les conséquences du petit poids pour l'âge gestationnel sont parfois difficiles à dissocier de celles liées à la prématurité. Les nourrissons présentant un grave retard de croissance, privés d'oxygène et de nutriments, peuvent avoir une transition cardiopulmonaire à la naissance difficile avec notamment des risques d'asphyxie (Sharma *et al.* 2016). Parmi les autres complications néonatales immédiates on retrouve des complications métaboliques dont les principales incluent l'hypoglycémie liée à la faiblesse des réserves en glycogène et en lipides, l'hyperglycémie du fait de l'immaturation pancréatique ainsi que l'hypocalcémie, secondaire à une diminution du transfert de calcium in utero ou à une hypophosphorémie due à l'hypoxie fœtale chronique. L'hypothermie est une complication fréquente chez les enfants nés avec un faible poids pour l'âge gestationnel avec des causes multiples dont l'hypoxie et l'hypocalcémie qui peuvent interférer avec la capacité de production de chaleur. Les complications peuvent également être hématologiques, avec notamment le risque de polyglobulie qui correspond à une augmentation de la masse de globules rouges du fait d'une synthèse majorée d'érythropoïétine secondaire à l'hypoxie fœtale. L'hypoxie fœtale chronique à l'origine d'une réorganisation de la vascularisation pulmonaire peut générer un risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante, tandis que les anomalies de vascularisation peuvent être associées à d'autres comorbidités, à l'origine d'hémorragies pulmonaires. Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel peut être à l'origine de complications digestives avec des intolérances alimentaires et un risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante. Ces complications digestives sont dues à une diminution de la perfusion intestinale

in utero du fait de la dérivation du sang, en réponse à l'hypoxie des organes vitaux (Bernstein *et al.* 2000). Enfin, l'immaturité immunologique expose les enfants nés avec un petit poids pour l'âge gestationnel à un risque accru de contracter des infections.

Conséquences à moyen terme : l'enfance

Le développement de l'enfant né avec un petit poids pour l'âge gestationnel va dépendre, à la fois de l'insuffisance de croissance durant la grossesse, de problèmes de nutrition post-natals et de l'environnement socio-économique, qui est un facteur de risque durant la grossesse et qui le reste pour le développement au cours de l'enfance. Dans la majorité des cas, ces enfants amorcent rapidement une courbe de rattrapage statural qui est prédictif de ce qui se passera ensuite. Les restrictions de croissance sont à l'origine d'un risque accru de séquelles neurologiques avec des déficits cognitifs, des symptômes d'hyperactivité et des troubles de l'attention qui se traduisent par des retards d'apprentissage, que les enfants soient nés prématurément ou non (Fournié *et al.* 2004; Cosmi *et al.* 2011; Murki 2014; Vayssière *et al.* 2015). Le risque augmente proportionnellement avec l'importance du déficit en poids de naissance.

Conséquences à long terme : origine développementale de la santé et des maladies

Les premières observations de l'épidémiologiste anglais David Barker (Barker et Osmond 1986) étaient que les régions d'Angleterre qui avaient les taux de mortalité infantile les plus élevés au début du 20^{ème} siècle avaient également, des dizaines d'années plus tard, les taux de mortalité par maladie coronarienne les plus élevés. Étant donné que la cause la plus fréquente de mortalité infantile à cette période était le petit poids de naissance, qu'il soit lié à une prématurité ou à un retard de croissance, ces observations ont mené à l'hypothèse que les enfants de petit poids de naissance qui survivaient pouvaient être plus à même de développer des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Ces observations ont été étendues à l'hypertension artérielle (Barker *et al.* 1990; Eriksson *et al.* 2000), au diabète de type II et au syndrome d'insulino-résistance (ou syndrome X) (Barker *et al.* 1993). De nombreux travaux ont ensuite rapporté que les enfants nés avec un petit poids de naissance auraient une plus grande susceptibilité de développer certaines maladies à l'âge adulte (Calkins et Devaskar 2011). Plusieurs hypothèses ont été énoncées pour expliquer ces observations et la plus acceptée aujourd'hui est l'hypothèse de

l'origine développementale de la santé et des maladies (en anglais *developmental origin of human adult disease*, DoHAD), également appelée « hypothèse de Barker ». Cette hypothèse suggère que dans un environnement intra-utérin perturbé du fait de causes maternelles, placentaires ou fœtales, le fœtus s'adapte à cet environnement hostile pour survivre *in utero*. Ces adaptations cardiovasculaires, métaboliques ou endocrines, favorables pendant la période intra-utérine, surviennent à un moment crucial du développement fœtal, deviennent par conséquent permanentes et auraient des conséquences ultérieures néfastes, en favorisant l'apparition de pathologies plus tard au cours de la vie (Barker 2004; Barker 2007).

Cette hypothèse et les études épidémiologiques sur lesquelles elle s'appuyait ont été initialement critiquées sur des arguments méthodologiques. En effet, le lien entre un environnement pré et périnatal défavorable et la survenue de pathologies plus tard au cours de la vie peut être expliqué par l'association entre l'environnement précoce et le statut économique de la famille durant l'enfance et à l'âge adulte ainsi que les comportements de santé à risque. Toutefois, la relation entre faible poids de naissance et perturbation de systèmes biologiques à l'âge adulte a été rapportée dans la littérature après prise en compte du niveau socio-économique et des facteurs de risques connus chez l'adulte (Charles *et al.* 2016), questionnant sur le rôle d'autres processus biologiques susceptibles d'influencer l'état de santé futur. Aujourd'hui, la recherche épidémiologique dans le domaine de la DOHAD s'oriente notamment sur la caractérisation fine des conditions nutritionnelles, psychosociales et d'expositions aux toxiques de l'environnement dans lesquelles se développent les enfants d'aujourd'hui et sur l'étude de l'impact de ces conditions sur le développement fœtal, postnatal et sur la santé ultérieure à partir des données de cohortes mères-enfants dans lesquelles la santé de l'enfant est suivie de façon longitudinale (Delpierre *et al.* 2016).

Partie 2. LES CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES

1. Définition

a. Généralités

Un champ électromagnétique, ou onde, correspond à une forme de transport de l'énergie électrique dans l'espace. Il est composé d'un champ magnétique (H) et d'un champ électrique (E) qui se propagent de façon ondulatoire perpendiculairement l'un à l'autre (Figure 4).

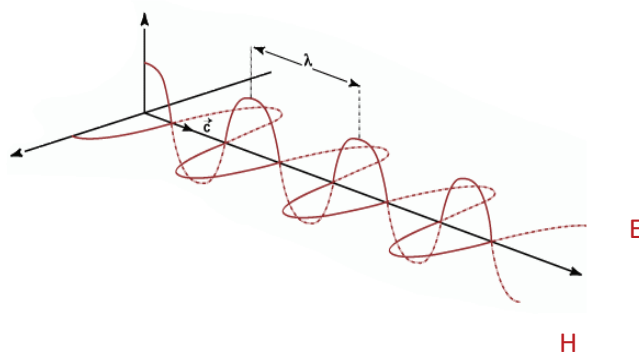
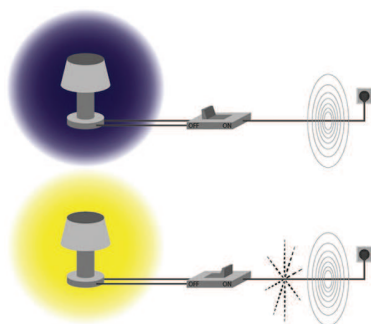


Figure 4 : Propagation des composantes électrique (E) et magnétique (H) d'un champ.
Source : Bonn et Rochon 1992.

Tout fil conducteur sous tension produit un champ électrique dans son voisinage tandis que le champs magnétique n'apparaît que lors du passage d'un courant électrique (Röösli et Vienneau 2014) (Figure 5).



Lampe éteinte branchée sur la prise de courant : présence d'un champ électrique seul

Lampe allumée : présence d'un champ électrique et d'un champ magnétique

Figure 5: Présence des champs électrique et magnétique : exemple d'une lampe.
Source : INRS.

Chaque champ électromagnétique est caractérisé par sa fréquence (f) qui correspond au nombre d'oscillations par seconde (Figure 4) et son intensité (i) (Röösli et Vienneau 2014). Les ondes se propagent dans l'air à la vitesse de la lumière ($c=3\times 10^8$ m/s) et plus lentement dans les milieux diélectriques tels que les tissus biologiques. La longueur d'onde λ désigne la distance entre deux pics successifs de l'onde (Figure 4) et est liée à la fréquence d'après la relation $\lambda=c/f$.

Parmi le spectre des fréquences électromagnétiques on distingue les radiations ionisantes dont l'énergie est suffisante pour rompre les molécules et ioniser les atomes (ultraviolets-C, rayons gamma, rayons X) et les radiations non ionisantes qui portent ce nom car leur énergie est trop faible pour provoquer la rupture des liaisons biologiques (Perrin et Souques 2010). Parmi les radiations non ionisantes, différents types de champs électromagnétiques sont définis en fonction de leur fréquence (Figure 6). Leur fréquence va déterminer les technologies pour lesquelles ils sont utilisés, et leur mode d'interaction avec l'organisme. On distingue ainsi :

- Les champs électromagnétiques statiques qui ne varient pas dans le temps et dont la fréquence est de 0 Hz,
- Les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences (EBFs), associés à des fréquences allant de 3 à 300 Hz,
- Les champs électromagnétiques de fréquences intermédiaires (IFs) associés à des fréquences allant de 300 Hz à 100 kHz,
- Les radiofréquences (RFs) associées à des fréquences allant de 100 kHz à 300 GHz,
- Les radiations optiques (infra rouge, lumière visible et ultraviolet) associées à des fréquences allant de 300 GHz à 10^{16} Hz.

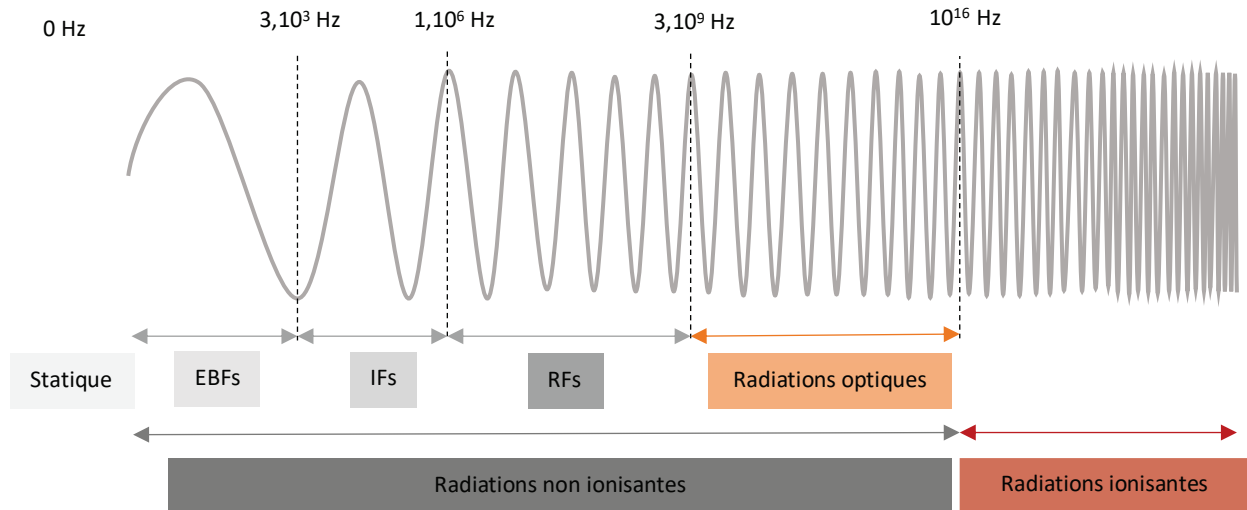


Figure 6 : Spectre électromagnétique.

Dans le cadre de ce travail, nous nous focaliserons sur les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et radiofréquences.

b. Couplage des champs électromagnétiques avec le corps humain

Notions de champ lointain et de champ proche

Pour interagir avec la matière qu'il traverse, un rayonnement doit être absorbé par celle-ci. Dans l'organisme, des phénomènes électriques assurent physiologiquement des fonctions de commande ou de régulation des cellules ou des tissus. Toutes les cellules sont polarisées et des variations de leur potentiel membranaire (potentiel de repos et potentiel d'action) déterminent leur activité. Au contact du corps, un champ électromagnétique génère des champs électriques dans les systèmes biologiques qui vont interagir avec les cellules et les tissus de différentes manières selon leur fréquence et leur longueur d'onde, la force du courant induit dans l'organisme et l'énergie déposée et absorbée par la matière (ICNIRP 2009). Ainsi, pour un organisme exposé à un champ électromagnétique, on distingue le niveau d'exposition qui correspond à l'intensité des champs électromagnétiques présents dans l'environnement extérieur et la dose absorbée qui correspond à l'énergie absorbée par la matière. Le niveau d'exposition va dépendre des caractéristiques de la source d'exposition (puissance émise, fréquence, direction d'émission...), de la distance à la source et de sa localisation (obstacles entre

la source et l'organisme exposé). La dose absorbée va elle dépendre directement du niveau d'exposition ainsi que du coefficient d'absorption du tissu traversé (Perrin et Souques 2010).

Comme nous l'avons vu précédemment, une onde électromagnétique est composée d'un champ électrique et d'un champ magnétique qui ont chacun une amplitude et une direction. Dans le système international des unités, la force du champ électrique mesurée dans l'environnement extérieur s'exprime en Volts par mètre (V/m) et deux grandeurs peuvent être utilisées pour caractériser le champ magnétique extérieur : i) la force du champ magnétique H exprimée en Ampères par mètre (A/m) et ii) la densité d'induction magnétique B exprimée en Teslas (ou parfois en Gauss ; 1 Tesla= 10 000 Gauss) suivant la relation $B = \mu \cdot H$, où μ correspond à la perméabilité absolue du matériau ou du milieu qu'il traverse (ICNIRP 2010). La relation entre les composantes électrique et magnétique de l'onde va varier selon la distance à laquelle l'onde se situe par rapport à la source d'émission.

Au-delà d'une distance à la source de $\lambda/2\pi$, on est en zone appelée zone de champ lointain. Dans cette configuration, les deux composantes du champ électromagnétique sont couplées et le rapport de leurs forces E/H reste constant dans l'espace et est égal à 377 Ohms qui est l'impédance caractéristique du vide. On parle alors d'onde plane. De cette relation découle une grandeur appelée densité de puissance (S) qui correspond à la puissance par unité de surface perpendiculaire à la direction de propagation de l'onde et qui s'exprime en Watts par mètre carré (W/m^2). S est égale à EH ou $E^2/377$ ou $377H^2$ (Figure 7). Ainsi, en zone de champ lointain, l'intensité d'une des deux composantes de l'onde peut être calculée si l'intensité de l'autre est connue (ICNIRP 1998).

A proximité de la source émettrice de l'onde ($d < \lambda/2\pi$), on est en zone de champ proche. Dans cette configuration, la relation entre la composante magnétique et la composante électrique du champ est plus complexe.

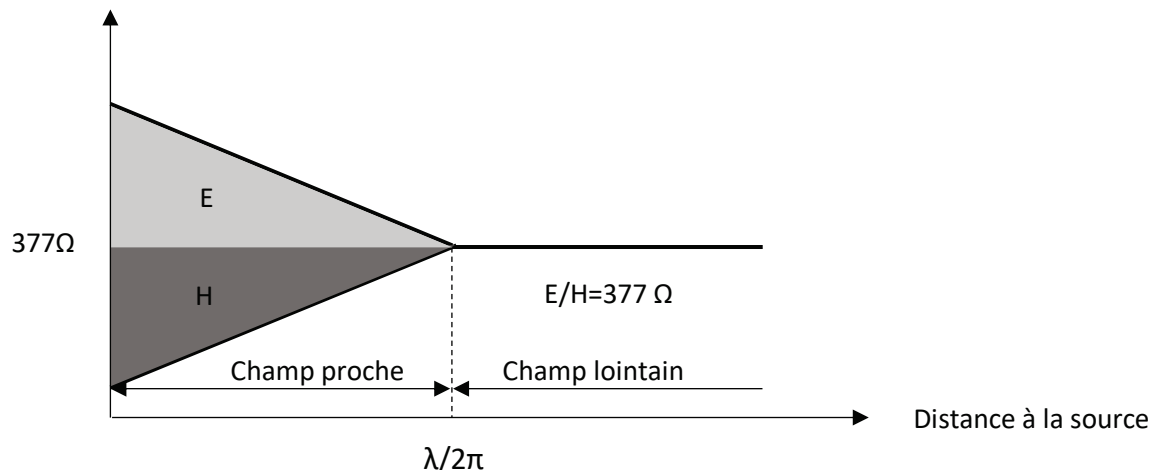


Figure 7: Illustration des concepts de champ lointain et proche pour une onde électromagnétique.
Source : Observatoire de Paris.

Valeurs caractérisant l'exposition

- Champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences

Lors d'une exposition de l'organisme à une source d'extrêmement basses fréquences, la composante électrique du champ va créer des courants qui circulent à la périphérie du corps tandis que la composante magnétique va créer des courants qui circulent dans la totalité de l'organisme (IARC 2002) (Figure 8) mais l'exposition conduit à une absorption d'énergie négligeable (ICNIRP 1998). A ces fréquences on est toujours en situation de champ lointain toutefois, l'absence d'absorption d'énergie par les tissus permet de découpler les deux composantes du champ lorsque l'on considère l'exposition d'un individu. Le champ électrique est atténué à l'intérieur de l'organisme par rapport au champ externe d'un facteur 10^8 à 50 Hz (CSHPF 2004) ainsi, les courants induits par la composante électrique sont négligeables. Ce n'est pas le cas du champ magnétique qui est à peine modifié entre l'air et les tissus biologiques, du fait que la matière vivante ne soit pas magnétique (hormis les particules de magnétites présentes dans certains tissus), de sorte que les courants induits dans l'organisme par l'exposition au champ magnétique sont proportionnels à sa force (IARC 2002). Ainsi, dans cette gamme de fréquence, la grandeur de référence pour quantifier l'exposition d'un individu est la densité de flux magnétique B exprimée en μT (Tableau 5).



Figure 8: Courants induits par exposition à un champ d'extrêmement basses fréquences.

Source : DGS

▪ Radiofréquences

Dans la bande des radiofréquences, l'absorption de l'énergie électromagnétique et sa conversion en chaleur est le seul mécanisme d'interaction avec l'organisme connu (ICNIRP 2009) et l'interaction de l'organisme avec la composante électrique est plus forte qu'avec la composante magnétique (ICNIRP 2009). L'énergie absorbée par les tissus biologiques génère un courant oscillant qui est transformé en mouvement moléculaire de particules chargées et de molécules d'eau. L'échauffement des tissus survient alors du fait que le mouvement de rotation des molécules chargées est gêné par la viscosité de l'eau et les interactions avec les autres molécules. En d'autres termes l'énergie de la rotation est transformée en chaleur dans le milieu aqueux environnant (IARC 2013). Ainsi, à ces gammes de fréquences, la quantité de référence est le débit d'absorption spécifique (DAS) qui correspond à la dose absorbée par les tissus biologiques entraînant une accumulation d'énergie et qui s'exprime en Watts par kg de tissu (W/kg). Le DAS peut être simulé ou mesuré en laboratoire sur des modèles. Cependant, comme ce paramètre ne peut être obtenu facilement pour caractériser l'exposition d'un individu, dans le cas d'une distance à la source suffisamment éloignée, on se rapporte aux caractéristiques physiques de l'onde rencontrées en zone de champ lointain, c'est-à-dire que les grandeurs de référence utilisées pour caractériser l'exposition sont alors les grandeurs plus facilement mesurables de force du champ électrique (V/m) ou de densité de puissance (W/m²) (ICNIRP 1998) (Tableau 5).

Tableau 5 : Grandeurs de référence caractérisant l'exposition.

Bande de fréquences	Extrêmement basses fréquences	Radiofréquences	
Zone d'exposition	Toujours champ lointain	Champ lointain	Champ proche
Grandeur de référence de l'exposition (unité)	Densité d'induction magnétique B (μT)	Force du champ électrique E (V/m) OU Densité de puissance (W/m^2)	Débit d'absorption spécifique (W/kg)

2. Sources d'expositions

a. Champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences

Les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences sont utilisées pour la génération, la transmission et l'utilisation de l'énergie électrique dont la fréquence est de 50 Hz en Europe. Nous présenterons dans un premier temps les sources d'exposition environnementales qui concernent la population générale, puis les sources d'exposition rencontrées en milieux professionnels.

Sources environnementales

Les principales sources environnementales d'extrêmement basses fréquences dont nous donnons un aperçu ci-dessous sont soit liées à des équipements collectifs (systèmes de génération et de distribution d'électricité et réseaux de transports ferrés électrifiés), soit à des équipements privés (appareils domestiques et réseau électrique interne aux logements). Toutes ces sources sont caractérisées par l'intensité du champ électromagnétique qu'elles émettent et leur variabilité dans le temps (émission ponctuelle ou continue) et dans l'espace (distance). De façon générale, l'exposition du public aux extrêmement basses fréquences en Europe est très basse, comprise entre 0,01 et 0,1 μT (Gajšek *et al.* 2016).

Les sources extérieures les plus fréquentes sont les lignes aériennes de transmission à haute tension. Le champ magnétique émis par ces lignes est proportionnel au courant électrique transporté et donc à la tension de la ligne, mais sa valeur décroît rapidement, proportionnellement au carré de la distance à la ligne ($1/d^2$) (Afsset 2010). Les lignes enterrées sont également utilisées mais dans une moindre mesure (pour environ 2% de la totalité de l'énergie électrique en Europe). Le champ magnétique créé par les lignes enterrées décroît plus

rapidement avec la distance que dans le cas des lignes aériennes. Toutefois, une personne à l'aplomb d'un câble souterrain se trouve plus près des conducteurs et, de ce fait, est exposée à un champ magnétique plus élevé que si elle se trouvait à l'aplomb d'une ligne aérienne (CSHPF 2004). Toutefois, à une distance de l'ordre de 50 à 100 mètres, le champ créé par les lignes à haute tension est proche de l'exposition de fond de la population (entre 0,01 et 0,1 μT).

Les champs provenant des réseaux d'alimentation ferroviaire via un troisième rail ou des caténaires présents dans les trains, les métros, les tramways, les trolleys sont généralement inférieurs à 10 μT et peuvent, de façon exceptionnelle, atteindre 100 μT (CSHPF 2004).

De façon générale, ces sources d'exposition extérieures ne contribuent pas de façon très importante à l'exposition de la population et affectent peu l'exposition intérieure aux logements. Une faible proportion (environ 0,5%) de la population générale en Europe est exposée dans les logements à des champs magnétiques de plus de 0,2 μT du fait de la présence de sources fixes (lignes haute tension et de transports) situées à proximité des logements (Gajšek *et al.* 2016).

Dans les habitations, la majeure partie de l'exposition est liée aux appareils électroménagers mais ce sont les champs magnétiques générés par les transformateurs électriques localisés dans les rues et les immeubles qui sont à l'origine des expositions les plus élevées retrouvées dans des appartements situés à proximité (Gajšek *et al.* 2016). Les champs magnétiques liés aux câbles du réseau domestique privé sont généralement faibles et l'exposition diminue selon l'inverse du carré de la distance ($1/d^2$). Le champ magnétique lié aux appareils électroménagers peut être élevé mais seulement à très courte distance car il diminue selon l'inverse du cube de la distance ($1/d^3$) du fait de l'organisation des fils en bobine qui fait chuter l'intensité plus rapidement avec la distance (Bowman 2014). Par ailleurs, peu de ces appareils sont utilisés au contact du corps et lorsque c'est le cas, la durée d'utilisation reste limitée (ex : sèche-cheveux, rasoir électrique). Ainsi, selon le type d'appareil, l'exposition lors de l'utilisation peut être très variable. A titre d'exemple, la valeur du champ magnétique produite par un lave-linge et mesurée à 30 cm est de l'ordre de 0,15 à 3 μT , celle produite par un écran de télévision cathodique mesurée à 30 cm est de l'ordre de 0,04 à 0,2 μT , tandis que celles d'un rasoir ou d'un sèche-cheveux mesurées à 3 cm sont de l'ordre de 15 à 1 500 μT et de 6 à 2 000 μT , respectivement (Afsset 2010).

Le Tableau 6 résume les situations d'exposition par rapport aux sources d'extrêmement basses fréquences les plus fréquentes en population générale.

Tableau 6: Caractéristiques temporelle et spatiale des expositions environnementales courantes aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences.

		Distance	Temporalité de l'émission	Notion d'intensité d'exposition
Exposition à l'extérieur des logements	Lignes de transmission aériennes	Importante	Permanente	0,01 à 0,1 μ T
	Lignes de transmission enterrées	+/- Importante	Permanente	0,01 à 0,1 μ T
	Réseaux ferroviaires	Proche +/- Importante	Transitoire Permanente	< 10 μ T 0,01 à 0,1 μ T
Exposition à l'intérieur des logements	Câbles du réseau domestique	Importante	Permanente	< 0,1 μ T
	Appareils électroménager	Proche (< 5cm) Importante	Transitoire Transitoire	Jusqu'à 2000 μ T < 3 μ T
	Transformateurs	Proche Importante	Permanente Permanente	> 0,2 μ T 0,01 à 0,1 μ T

Sources professionnelles

Parmi les sources qui sont à l'origine d'une exposition des travailleurs, plusieurs sont similaires à celles de la population générale mais sont souvent responsables d'une exposition globale plus importante du fait de la durée d'exposition (ex : conducteurs de transports) et de la distance à la source (ex : maintenance, réparation du réseau de distribution de l'électricité). Par ailleurs, dans le secteur industriel, de nombreux équipements électriques utilisent et émettent des extrêmement basses fréquences dont les amplitudes sont bien supérieures à celles des appareils domestiques et pour lesquelles les travailleurs peuvent se situer à une très courte distance. Les applications industrielles d'équipement particulièrement susceptibles d'émettre des extrêmement basses fréquences d'une importante intensité sont les magnétiseurs/démagnétiseurs utilisés dans l'industrie du métal afin d'augmenter ou réduire l'aimantation rémanente des pièces ferromagnétiques, les appareils de magnétoscopie qui permettent d'effectuer des contrôles des pièces ferromagnétiques, les cuves à électrolyse utilisées dans l'industrie chimique et les machines de soudage par résistance utilisées pour souder des pièces métalliques (INRS 2013).

b. Radiofréquences

Les radiofréquences sont également largement répandues. Elles peuvent être d'origine naturelle du fait du rayonnement de la Terre, du Soleil ou des éclairs. Les sources artificielles restent cependant les principales responsables des émissions de radiofréquences car cette bande de fréquences est utilisée comme support de transmission des informations par un grand nombre de systèmes de communication et d'applications basés sur des liaisons sans fil. Nous décrirons tout d'abord les sources responsables d'une exposition de la population générale, puis celles rencontrées spécifiquement dans les environnements professionnels.

Sources environnementales

Les principales sources d'exposition de la population générale sont associées à trois grands systèmes de communication : les réseaux de diffusion de contenu, les réseaux cellulaires et les réseaux sans fil de moyenne et courte portée.

Les réseaux de diffusion de contenu utilisent des bandes de radiofréquences pour la radiodiffusion (radio AM (0,15 à 26 MHz), et radio FM (87,5 à 108 MHz)), la télédiffusion (télévision hertzienne qui n'est plus d'actualité en France, télévision numérique terrestre (50 à 215 MHz), télévision par satellite (4 à 8 GHz et 12 à 18 GHz)). Pour ces systèmes de diffusion, l'émetteur émet sur une zone plus ou moins étendue dans laquelle se trouvent des récepteurs que sont les postes de radio ou les téléviseurs par exemple. Pour les émissions en modulation d'amplitude (AM), les antennes peuvent atteindre plusieurs dizaines de mètres et les émetteurs ont de larges aires de couverture et opèrent donc à de relativement hauts niveaux d'émission. Bien qu'ils puissent générer des champs assez importants au niveau du sol, ils sont localisés dans des zones interdites au public et ne génèrent donc pas une forte exposition de la population. Les antennes destinées à la télévision et aux émissions de radio en modulation de fréquence (FM) sont montées sur des tours dans des zones d'accès au public du fait qu'à la base de ces tours, le niveau d'exposition est inférieur aux limites recommandées. De petites antennes destinées aux émissions locales de radio et de télévision sont souvent installées sur les toits et peuvent être à l'origine d'une exposition à ces hauteurs. Les valeurs maximales liées à ces réseaux et mesurées dans des zones accessibles au public sont généralement inférieures à 2 V/m (SCENIHR 2009)

Les réseaux cellulaires comprennent en particulier les réseaux de téléphonie mobile GSM 2G, UMTS 3G (0,85 à 1,9 GHz) et 4G (0,8 MHz et 2,6 GHz). Ces systèmes fonctionnent grâce à la présence de stations de base, les antennes relais, réparties sur le territoire afin d'assurer une continuité de service pour les équipements mobiles qui sont des émetteurs-récepteurs. Les stations de base de téléphonie mobile sont des radio-transmetteurs de faible puissance, leurs niveaux d'émission vont de quelques dizaines de Watts en campagnes à 5 mW à l'intérieur des logements (SCENIHR 2015). Le nombre de stations de base augmente du fait des nouvelles technologies et du fait du plus grand nombre de sites qui doivent être partagés entre les opérateurs. En France, 3 836 mesures sur site qui concernent les émetteurs permanents et principalement prises à l'emplacement où des individus pourraient être exposés (typiquement une habitation ou un établissement) ont été réalisées entre le 1^{er} janvier et le 14 décembre 2017 par l'agence nationale des fréquences (ANFR). Le niveau médian était de 0,34 V/m et des expositions supérieures ou égales à 6 V/m ont été recensées dans 0,4% des cas (ANFR 2017), valeur seuil déterminée par l'ANFR comme définissant les lieux où l'exposition dépasse substantiellement celle généralement observée à l'échelle nationale.

Néanmoins, en population générale, les expositions les plus intenses proviennent des téléphones portables (Anses 2013). Puisqu'ils agissent à proximité du corps, et donc en champ proche, les valeurs d'exposition sont fournies en débit d'absorption spécifique (DAS). Ces valeurs varient généralement entre 0,2 et 1,5 W/kg selon le type de téléphone portable, le mode d'utilisation, la position de l'antenne et surtout le contrôle de l'adaptation de puissance qui peut réduire la puissance émise jusqu'à un facteur de 1 000 (SCENIHR 2009). Ces valeurs n'excèdent normalement pas 2 W/kg au niveau de la tête, limite autorisée par les directives européennes pour qu'un téléphone portable puisse être mis sur le marché (SCENIHR 2009).

Les systèmes de communication sans fil de moyenne et courte portée assurent la liaison entre une borne et un appareil ou entre plusieurs appareils. Ils comprennent notamment les systèmes WiFi (*Wireless Fidelity*) (2,4 GHz, 5 GHz et 6 GHz), WiMax (*Worldwide Interoperability for Microwave Access*) (2 à 66 GHz) qui est une bande de fréquences utilisée pour la connexion Wifi sur de plus longues distances, Bluetooth (2,4 GHz) ou encore les téléphones sans fil DECT (*Digital Enhanced Cordless Telecommunications*) (1,9 GHz) dont le combiné communique par onde radio

avec la station de base sur une courte distance, en général à l'intérieur des logements ou à proximité immédiate, la station de base étant située dans le logement. L'exposition liée à la WiFi décroît rapidement lorsque la distance à l'antenne augmente. Ainsi, la valeur du champ émis par un équipement WiFi à 2,45 GHz dans des conditions normales d'utilisation devient négligeable au-delà de quelques mètres et, lorsque l'équipement est très proche, les valeurs de DAS ne dépassent pas 0,6 W/kg (Anses 2013). Concernant les téléphones sans fil de type DECT, l'exposition est variable en fonction de la distance : plus le combiné est proche de la base, plus la puissance émise est faible (Anses 2013).

Le Tableau 7 résume ces sources d'exposition ainsi que les situations d'exposition les plus fréquentes en population générale. Ces systèmes sont en constante évolution du fait du développement permanent des nouvelles technologies impliquant de nouvelles bandes de fréquences, de nouveaux niveaux de puissance mais aussi de nouveaux usages ce qui rend très complexe l'estimation de l'exposition des populations. Il faut bien noter que ce sont les émetteurs qui sont responsables des radiofréquences présentes dans l'environnement et non les récepteurs.

Tableau 7: Caractéristiques temporelle et spatiale des expositions environnementales courantes aux radiofréquences.

		Fréquences	Distance	Temporalité de l'émission	Notion d'intensité d'exposition
Réseaux de diffusion de contenu	Radio AM	0,15 à 26 MHz	Importante	Permanente	< 2 V/m
	Radio FM	87,5 à 108 MHz			
	TNT	50 à 215 MHz			
	Télévision satellite	4 à 8 GHz ; 12 à 18 GHz			
Réseaux cellulaires	Stations de base	0,85 à 1,9 GHz	Importante	Permanente	0,34 V/m
	Portables	0,8 MHz et 2,6 GHz	Proche	+/-transitoire	0,2 à 1,5 W/kg
Systèmes sans fil de moyenne et courte portée	WiFi	2,4 GHz, 5 GHz, 6 GHz	+/- Proche	+/-permanente	< 0,6 W/kg
	WiMax	2 à 66 GHz	Importante	+/-permanente	0,6 W/kg
	Bluetooth	2,4 GHz	Proche	Transitoire	0,06 V/m
	Téléphones sans fil	1,9 GHz	Proche	Transitoire	0,01 à 0,5 W/kg

Sources professionnelles

L'utilisation des radiofréquences dans les environnements professionnels a également largement augmenté depuis les dernières décennies et dans de nombreux secteurs d'activité.

Les systèmes de communication sans fil sont largement utilisés dans les environnements de bureaux, mais également dans les secteurs de l'industrie, des transports, de la santé ou de la sécurité par exemple. Ils sont les mêmes que ceux décrits pour la population générale (GSM, UMTS, Bluetooth, WiFi...) mais il existe également des systèmes portés par d'autres bandes de radiofréquences et utilisés par les professionnels. Nous pouvons citer la Citizen Band (CB) (autour de 27 MHz et 477 MHz), utilisée par les professionnels pour communiquer entre eux sur plusieurs km (ex : routiers), les talkies walkies (433 MHz) et le système « Terrestrial trunked radio » (TETRA) (380 MHz à 400 MHz) dont la bande de fréquence privée est utilisée par les services d'urgence (ICNIRP 2009). Les travailleurs peuvent être exposés aux mêmes intensités que la population générale mais la différence sera liée à la durée d'exposition ou à de plus fortes intensités du fait de la proximité à la source (ex : professionnels qui travaillent sur ou à proximité des antennes relais).

Outre les systèmes de communication, d'autres technologies qui utilisent les radiofréquences exposent les travailleurs. Le recours aux systèmes de sécurité, que ce soient les appareils antivols ou pour le contrôle d'accès des personnes, de type « radiofrequency identification devices » (RFID) (125 à 148 kHz ; 13,56 MHz ; 434 MHz ; 865 à 868 MHz et 2,45 à 5,8 GHz) ou « electronic article surveillance (EAS) (8,2 MHz), dont une minorité utilisent non pas des radiofréquences mais des extrêmement basses fréquences, a rapidement augmenté dans les lieux publics tels que les magasins, les bibliothèques, les aéroports ou d'autres zones contrôlées. Ces systèmes exposent peu le public du fait de la durée d'exposition très brève, mais peuvent être situés à proximité du travailleur en permanence (ex : caissiers ou agents de sécurité) pouvant contribuer à l'augmentation de leur niveau d'exposition (Anses 2013). Les radars (3 MHz à 300 GHz) quant à eux utilisent la propriété des ondes radio à se réfléchir sur les objets et sont conçus pour détecter des objets fixes ou en mouvement. Ils sont en particulier utilisés en météorologie, en défense, en navigation aérienne, maritime et fluviale et en contrôle de la circulation routière (INRS 2014). Dans le milieu médical, les expositions aux radiofréquences proviennent principalement des équipements de diathermie microondes ou ondes courtes utilisés en kinésithérapie pour traiter la douleur et l'inflammation, des appareils d'électrochirurgie utilisés pour couper les tissus et des équipements de diagnostic d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (SCENIHR 2015). Enfin,

dans le secteur industriel, les applications susceptibles d'émettre d'importants champs radiofréquences sont les machines de chauffage soudage par pertes diélectriques utilisées pour souder des objets en plastique ou pour coller des articles en bois et les chauffages par micro-ondes industriels utilisés dans l'industrie du caoutchouc, dans le secteur du bâtiment pour le séchage des murs, dans l'industrie du bois pour le séchage de la peinture ou des vernis ou encore dans l'industrie agro-alimentaire. Ces applications industrielles nécessitent la présence des travailleurs à proximité et peuvent être à l'origine de fortes expositions (INRS 2013).

3. Effets sanitaires des champs électromagnétiques

Bien que les radiations non ionisantes n'aient pas l'énergie suffisante pour rompre les liaisons moléculaires, l'exposition permanente et croissante de la population aux champs électromagnétiques a suscité de nombreux questionnements quant aux possibles répercussions pour la santé humaine. Les effets des champs électromagnétiques sur le vivant ont été étudiés intensément, conduisant à plusieurs centaines de publications scientifiques et à de nombreux rapports dont une synthèse est proposée dans la suite de ce chapitre.

a. Extrêmement basses fréquences

Effets aigus

▪ Effets dus aux courants induits

Le champ électrique ne pénètre que très peu dans les organismes mais induit des courants à la surface du corps, soit au niveau de la peau qui est un tissu très innervé et peut être à l'origine de réponses biologiques. L'effet le plus facilement constaté est la perception du champ électrique du fait de la vibration des poils provoquée par la charge électrique à partir d'un niveau compris entre 2 et 10 kV/m pour des extrêmement basses fréquences de 50-60Hz avec des variations individuelles (INRS 2008). Cette perception peut être douloureuse à partir d'intensités de 15 à 20 kV/m (ICNIRP 2010). L'exposition au champ magnétique, ne produit pas d'effet de perception et ce n'est que par application de très fortes valeurs de champs ($> 50\,000\ \mu\text{T}$) que peuvent se produire des effets de stimulation des neurones, des nerfs périphériques et des muscles qui peuvent aller jusqu'à des phénomènes de fibrillation ventriculaire au-delà de $500\,000\ \mu\text{T}$ (INRS

2008). Un effet physiologique bien établi et réversible est la production de sensations visuelles dites « phosphènes » qui surviennent lorsque la rétine est placée dans un champ magnétique et peuvent apparaître chez l'Homme à une densité de flux magnétique de l'ordre de 5000 μT à une fréquence de 20 Hz qui augmente à des fréquences plus élevées ou plus basses (ICNIRP 2010) (Tableau 8).

Tableau 8: Effets aigus dus aux courants induits par une exposition à un champ électromagnétique d'extrêmement basses fréquences

	Intensité du champ à la fréquence de 50 Hz	Effets
Champ électrique	2 à 10 kV/m	Perception du champ
	15 à 20 kV/m	Perception douloureuse
Champ magnétique	> 5000 μT	Phosphènes
	> 50 000 μT	Stimulation des tissus excitables
	> 500 000 μT	Fibrillation ventriculaire

- Effets dus aux courants de contact

Lors du contact entre une personne et un objet conducteur, les décharges électriques peuvent entraîner des perceptions tactiles à partir de 0,2 à 0,4 mA à 50 Hz, des chocs électriques douloureux et des brûlures voire des chocs sévères ou des difficultés à respirer à partir de 12 à 23 mA à 50 Hz (INRS 2008).

- Les mécanismes d'action impliquant une cible

Les possibilités pour des champs électromagnétiques d'interagir avec la matière vivante par un moyen direct, c'est-à-dire ne mettant pas en jeu des courants induits, impliquent la présence dans les tissus de structures sensibles à ces champs. Du fait que le champ électrique pénètre peu les tissus, ce mode d'action « direct » concerne exclusivement le champ magnétique pour lequel deux cibles ont été identifiées : la magnétite, élément subcellulaire pouvant se comporter comme une aiguille aimantée, et les molécules ou particules produites par certaines réactions chimiques appelées « radicaux libres ». En l'état actuel des connaissances, ces deux catégories de cibles ont été impliquées comme transducteurs dans des mécanismes de perception des champs magnétiques jouant un rôle fonctionnel d'orientation pour les animaux qui en sont dotés comme certains oiseaux et poissons par exemple (Afsset 2010).

Effets à long terme

La suggestion d'un effet sur la santé humaine des champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences a été initiée à la fin des années 1970 par l'étude de Wertheimer et Leeper (1979) qui rapportait une augmentation du risque de leucémie chez les enfants résidant à proximité de lignes haute tension. La recherche sur les effets à long terme des extrêmement basses fréquences s'est ensuite principalement concentrée sur un potentiel effet cancérigène mais d'autres effets en lien avec le système neuroendocrinien, les maladies neurodégénératives, le système cardio-vasculaire, l'immunologie et l'hématologie ainsi que la reproduction et le développement ont également été recherchés. Une synthèse des résultats des rapports d'expertises internationales est proposée dans le Tableau 9. Nous avons pris comme point de départ la monographie du centre international de recherche sur le cancer (CIRC) publiée en 2002 (IARC 2002) puis différents rapports internationaux que sont les rapports de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) de 2007 (WHO 2007), de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail de 2010 (Afsset 2010) et du Comité scientifique européen sur les risques sanitaires émergents et nouvellement identifiés (SCENIHR) de 2009 (SCENIHR 2009) et son actualisation de 2015 (SCENIHR 2015).

Le volume 81 de la monographie du CIRC publié en 2002 est une analyse des données de la littérature disponibles publiées entre 1976 et 2001 visant à évaluer le risque cancérigène des champs électromagnétiques statiques et d'extrêmement basses fréquences. Les examens des publications et les évaluations concernant les effets sur la santé ont été effectués par un groupe de travail d'experts et la présentation des résultats concernant les effets sur la santé se divise en trois grandes parties : les études sur le cancer chez l'Homme, les études de carcinogénicité dans les expérimentations animales et les autres données pertinentes pour l'évaluation de la carcinogénicité et de ses mécanismes qui incluent les études épidémiologiques et expérimentales portant sur la reproduction et le développement, l'immunologie, l'hématologie, le système neuroendocrinien ainsi que le comportement et les effets physiologiques.

Le rapport de l'OMS de 2007 concerne les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences exclusivement. Il s'agit d'un document dans lequel tous les types d'effet pour la santé ont été traités : neurocomportement, système neuroendocrinien, troubles neurodégénératifs,

cardiovasculaires, immunologie et hématologie, reproduction et développement et cancer. Chaque type d'effet a été analysé par un groupe d'experts spécifique en considérant les études épidémiologiques et les études expérimentales publiées entre 1977 et 2005. Pour chacun de ces effets, un avis global du niveau de preuves de l'impact de l'exposition aux extrêmement basses fréquences est donné.

Le rapport de l'Afsset publié en 2010 consiste en une synthèse de l'expertise internationale sur les effets sanitaires des champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences. Cette synthèse s'appuie sur les rapports du CIRC et de l'OMS, sur un rapport d'expertise remis à la direction générale de la santé (DGS) en 2004, sur les rapports du SCENHIR de 2007 et 2009, sur le rapport du projet européen EMF-NET qui s'est déroulé de 2004 à 2009 (avec un groupe d'experts travaillant sur les études de laboratoire (*in vivo* et *in vitro*) et un autre sur les études épidémiologiques) et sur plusieurs publications scientifiques d'importance.

Le SCENHIR est un comité scientifique dont le but est de fournir à la Commission européenne des avis scientifiques et de l'alerter sur les risques sanitaires émergents ou nouvellement identifiés. Le rapport de 2009 porte sur l'analyse des effets sur la santé humaine des radiofréquences, extrêmement basses fréquences, fréquences intermédiaires et champs statiques sur la base des études épidémiologiques et expérimentales disponibles. L'objet du rapport de 2009 est une mise à jour de l'avis précédent datant de 2007 et l'objet de l'avis de 2015 était de mettre à jour celui de 2009.

Les informations résumées dans le Tableau 9 illustrent que, hormis pour le risque de leucémie infantile pour lequel les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences ont été classés en possiblement cancérogènes pour l'Homme (2B) par le CIRC, les données actuelles ne permettent pas d'établir un lien avec le risque d'autres cancers, ni d'effets néfastes sur le système neuroendocrinien, de maladies neurodégénératives, d'effets sur le système cardiovasculaire, sur l'immunologie, sur l'hématologie ou sur la reproduction et le développement.

Tableau 9: Conclusions des rapports d'expertise sur les effets sur la santé des champs d'extrêmement basse

	Rapport d'expertise	Conclusion	Commentaires
Cancer	CIRC 2002	Les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences sont possiblement cancérogènes pour l'Homme (2B)	Preuves limitées chez l'Homme pour la leucémie inf Preuves insuffisantes chez l'Homme pour les autres Preuves insuffisantes chez l'animal
	OMS 2007	Les études publiées depuis les conclusions du CIRC ne remettent pas en cause le classement 2B	Preuves limitées chez l'Homme pour la leucémie inf Preuves insuffisantes chez l'Homme pour les autres Absence de preuve chez l'animal quant à un rôle exposition aux EBF seuls Preuves insuffisantes chez l'animal quant à un rôle d'autres carcinogènes dans le développement de tu
	Afsset 2010	Les données ne remettent pas en cause l'évaluation du CIRC de 2002	Preuves limitées chez l'Homme pour la leucémie inf Preuves insuffisantes chez l'Homme pour les autres Preuves insuffisantes chez l'animal
	SCENIHR 2015	Les nouvelles études épidémiologiques sont cohérentes avec les résultats antérieurs d'un risque accru de leucémie infantile avec des expositions quotidiennes moyennes estimées au-dessus de 0,3 à 0,4 μ T. Aucun mécanisme n'a été identifié et aucune étude expérimentale ne permet d'expliquer ces résultats, ce qui, avec les lacunes des études épidémiologiques, empêche une interprétation causale.	Les études épidémiologiques rapportent une p exposition sur le long terme aux EBF et la leucémie i Les études chez l'animal n'apportent pas la preuve puisse causer des tumeurs ou augmenter la croissan Les études in vitro ne permettent pas d'établir les pourraient induire des effets génotoxiques et autres
Système neuroendocrinien	CIRC 2002	Aucun effet sur la mélatonine n'a été observé après l'exposition nocturne de volontaires humains à des champs magnétiques de 50 ou 60 Hz dans des conditions contrôlées en laboratoire. Par contre, une légère réduction de la concentration de mélatonine a été observée dans les milieux professionnels et résidentiels, mais il est difficile de distinguer les effets du champ magnétique de ceux d'autres facteurs environnementaux.	Dans les études épidémiologiques, une légère ré mélatonine a été observée dans les milieux professi difficile de distinguer les effets du champ magné environnementaux. Aucun effet sur la mélatonine n'a été observé volontaires humains à des champs magnétiques de de laboratoire contrôlées. Chez les primates non humains exposés de façon ch ou magnétiques de 50 ou 60 Hz, aucun effet conva mélatonine n'a été observé. Chez les rongeurs exposés à des champs de 50 ou 6 une réduction des concentrations de mélatonine sérique.

	OMS 2007	Dans l'ensemble, les données n'indiquent pas que les champs électriques et/ou magnétiques EBF modifient le système neuroendocrinien et ont des répercussions indésirables sur la santé humaine, les éléments de preuve sont donc considérés comme insuffisants.	Les résultats des études sur volontaires et des études résidentiel et professionnel, laissent à penser que le pas affecté par l'exposition à des EBF à la fréquence. Parmi les nombreuses études réalisées chez le rat p la fréquence du réseau sur les concentrations pinéal certaines ont montré que l'exposition entraînait une mélatonine. Les effets de l'exposition in vitro à des EBF sur la pro libération dans des épiphyses isolées ont été variabl d'études aient été effectuées
Maladies neurodégénératives	OMS 2007	Dans l'ensemble, les éléments en faveur d'une association entre l'exposition aux EBF et la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique sont insuffisants. Concernant la maladie de Parkinson et la sclérose en plaques, le nombre d'études est faible et rien ne permet de penser qu'il y ait une association avec ces maladies.	
	SCENIHR 2009	Des études épidémiologiques et de laboratoire sont nécessaires afin de reproduire les résultats qui indiquent une augmentation possible du risque de maladie d'Alzheimer résultant de l'exposition aux EBF.	De nouvelles études épidémiologiques indiquent un risque de maladie d'Alzheimer résultant de l'expositi D'après les études expérimentales de neurophysiolo données ne permettent aucune conclusion définitive sur la santé humaine. Une des rares études in vitro a montré la stimulation bêta-amyloïde dans des cellules de neurogliome hu exposition à des EBF 50 Hz de 3,1 mT. Ce peptide jou développement de la maladie d'Alzheimer.
	SCENIHR 2015	Les nouvelles données depuis le rapport de 2009 n'étaient pas la conclusion précédente selon laquelle l'exposition aux EBF augmenterait le risque de maladie d'Alzheimer.	Peu d'études épidémiologiques ont été publiées certaines présentent des limites méthodologiques. Certaines études expérimentales de neurophysiolo magnétiques pourraient offrir un traitement neurodégénératives mais ces résultats doivent être
Système cardiovasculaire	OMS 2007	De façon générale, les études ne sont pas en faveur d'une association entre exposition aux EBF et maladies cardiovasculaires.	A une exception près, aucune étude épidémiologi liées aux maladies cardiovasculaires n'a montré d'as Les études expérimentales sur l'exposition à court et que le choc électrique constitue un risque évident p que d'autres effets cardiovasculaires dangereux asso à des niveaux d'exposition couramment rencontr travail.

	Afsset 2010	Il existe actuellement peu d'éléments en faveur d'une relation entre les EBF et les pathologies cardiovasculaires.	Pour les études épidémiologiques, l'Afsset reprend les données de 2007 et 2009 en faveur d'arguments suffisants pour conclure à l'absence de lien entre les pathologies cardiovasculaires et les EBF. Les données des études expérimentales réalisées chez l'animal ne permettent pas de conclure en faveur d'une association entre l'exposition aux EBF et les pathologies cardiovasculaires.
Immunologie et hématologie	CIRC 2002	Aucune conclusion sanitaire ne peut être tirée des données sur les effets immunologiques et hématologiques.	Les études immunologiques et hématologiques sur l'homme et les très petites tailles des échantillons ne permettent pas de conclure.
	OMS 2007	D'une manière générale, les éléments en faveur d'effets des EBF sur les systèmes immunitaire et hématologique sont considérés comme insuffisants.	Les résultats des données in vitro et in vivo chez les animaux sur des constituants du système immunitaire sont globalement insuffisants. Il y a eu peu d'études sur les effets des EBF sur le système immunitaire.
	Afsset 2010	L'Afsset reprend les conclusions du programme européen EMF-NET statuant que les preuves sont insuffisantes pour conclure à la présence ou non d'un effet des EBF sur le système immunitaire ; et celles de l'OMS selon laquelle les éléments sont insuffisants pour statuer sur l'existence d'effets hématologiques.	
Reproduction et développement	CIRC 2002	Dans l'ensemble, les résultats des études n'établissent pas d'association entre l'exposition aux EBF et des effets nocifs sur la reproduction.	Dans quelques études épidémiologiques, des effets particuliers ont été observés chez les personnes exposées à des intensités élevées de champs électromagnétiques à basse fréquence. Les personnes exposées plus longtemps. Mais la plausibilité d'un lien n'est pas établie. L'exposition prénatale aux EBF n'entraîne généralement pas de problèmes de reproduction et le développement des mammifères.
	OMS 2007	Dans l'ensemble, les éléments en faveur d'effets sur le développement et la reproduction sont insuffisants.	Dans l'ensemble, les études épidémiologiques n'ont pas permis d'établir de lien entre l'exposition maternelle ou paternelle aux EBF et des effets sur le développement ou la reproduction. Les éléments en faveur d'un risque accru de fausses couches ou de malformations congénitales sont insuffisants. L'exposition de mammifères aux EBF jusqu'à 20 mT n'a pas entraîné de malformations externes, squelettiques ou viscérales grossières. Plusieurs études sur des modèles expérimentaux (mammifères, de poulets, poissons, oursins et insectes) ont donné des résultats contradictoires. Les EBF de l'ordre du micro tesla pourraient perturber le développement.
	SCENIHR 2015	Les résultats récents (publiés entre 2011 et 2014) ne montrent pas d'effet des EBF sur la fonction reproductrice chez l'homme.	

EBF : champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences

CIRC: Centre International de recherche sur le cancer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Afsset : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

SCENHIR : Comité scientifique européen sur les risques sanitaires émergents et nouvellement identifiés

c. Radiofréquences

Effet thermique

Comme nous l'avons vu précédemment, le seul mécanisme d'interaction connu des radiofréquences sur les systèmes biologiques est l'échauffement des tissus (IARC 2013). Ce phénomène d'échauffement est corrigé par les capacités de thermorégulation de l'organisme. Toutefois, pour de longues durées et en particulier à des intensités suffisamment hautes, l'énergie des radiofréquences peut produire une augmentation de température assez importante pour submerger les capacités de thermorégulation de l'organisme et impacter son fonctionnement. Les données expérimentales disponibles indiquent que l'exposition de l'humain au repos pendant environ 30 minutes produisant un débit d'absorption spécifique (DAS) corps entier entre 1 et 4 W/kg résulte en une augmentation de la température du corps de moins de 1°C. L'exposition à des champs plus intenses, produisant des valeurs de DAS de plus de 4W/kg peuvent conduire à des effets délétères d'échauffement des tissus. En effet, de nombreuses études expérimentales menées chez des rongeurs et primates ont montré que des dommages tissulaires survenaient suite à une augmentation de température des tissus de 1 à 2°C (ICNIRP 1998).

Effets non thermiques

Bien que la génération des effets thermiques présentés ci-dessus soit aujourd'hui bien comprise, les questionnements actuels sont principalement axés sur la possibilité que les radiofréquences puissent être à l'origine d'effets non thermiques qui pourraient survenir à de plus faibles niveaux d'exposition. Un effet non thermique est défini comme un changement biologique qui survient alors que l'augmentation de la température est inférieure à 1°C (IARC 2013). Ces effets ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales, en particulier pour rechercher les mécanismes pouvant contribuer à la cancérogenèse. Les conclusions des différents rapports d'expertise quant aux résultats des études sont résumées dans le Tableau 10.

Le rapport de la commission internationale de protection contre les radiations non ionisantes (ICNIRP) publié en 2009 (ICNIRP 2009) traite des preuves scientifiques concernant les effets de l'exposition aux champs électromagnétiques de hautes fréquences sur la santé (cancer, reproduction et développement, systèmes nerveux, auditif, endocrinien, cardiovasculaire et

immunologique) à partir de l'analyse des données de la littérature issues des études biologiques (études *in vivo* sur l'animal ou *in vitro*) et épidémiologique publiées entre 1993 et 2007. L'analyse des données, effectuée par des groupes d'experts de chacune des deux disciplines, vise à apporter une contribution à l'évaluation des risques pour la santé.

Le volume 102 de la monographie du CIRC publié en 2013 (IARC 2013) est une analyse des données de la littérature expérimentale et épidémiologique publiées entre 1975 et 2010 afin d'évaluer le risque cancérigène des radiofréquences de façon similaire à ce qui a été présenté pour les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences..

Le rapport d'expertise collective publié par l'Anses en 2013 (Anses 2013) avait pour but de mettre à jour les résultats de la précédente expertise sur le sujet publiée en 2009 avec les données publiées entre 2009 et 2012 afin d'évaluer l'ensemble des effets sanitaires potentiels des radiofréquences, qu'ils soient cancérigènes ou non. Pour chaque effet analysé, les éléments de preuve en faveur de l'existence de l'effet étudié issus des études sur des modèles biologiques (études *in vivo* sur l'animal ou *in vitro*) d'une part et des études cliniques ou épidémiologiques d'autre part, ont été évalués par les experts comme : « suffisants », « limités », « insuffisants », ou « en faveur d'une absence d'effet ». Au final, le niveau de preuve indiquant l'existence de l'effet étudié chez l'Homme a été analysé globalement, au regard de l'ensemble de ces données et classé dans l'une des catégories suivantes : « Effet avéré chez l'Homme » ; « Effet probable chez l'Homme » ; « Effet possible chez l'Homme » ; « Effet pour lequel le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à son existence chez l'Homme ».

En 2016, l'Anses a publié une nouvelle expertise collective intitulée « radiofréquences et santé des enfants » (Anses 2016). L'expertise présentée dans ce rapport reprend les principes méthodologiques du rapport de 2013 en ce qui concerne l'analyse des publications et l'évaluation du niveau de preuves. Enfin, en 2018, l'Anses a publié un rapport exclusivement consacré à l'hypersensibilité électromagnétique (ou intolérance idiopathique aux champs électromagnétiques). Ce rapport ne porte pas uniquement sur les radiofréquences mais aussi sur les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences du fait que l'une des spécificités de l'hypersensibilité électromagnétique est que les symptômes dont se plaignent les

personnes de déclarant électro-hypersensibles sont attribués à des exposition aux deux types de champs électromagnétiques. (Anses 2018).

Le rapport du SCENHIR de 2009 et sa mise à jour de 2015 décrits précédemment pour les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences comprennent également une partie sur l'évaluation des effets des radiofréquences.

Les conclusions des principaux rapports sont reprises dans le Tableau 10. Les radiofréquences ont été classées en 2B par le CIRC pour le risque de gliomes et de neurinome de l'acoustique sur la base de preuves limitées chez l'Homme et chez l'animal, mais les données actuelles sont insuffisantes pour conclure quant à un effet des radiofréquences sur les systèmes neuro-endocrinien, cardiovasculaire immunitaire, hématologique ou encore sur la reproduction. Cependant, un effet possible des radiofréquences sur les fonctions cognitives de l'enfant a été établi à la suite de l'expertise collective de l'Anses de 2016 sur la base de preuves limitées chez l'enfant et chez l'animal. Enfin, les données expérimentales n'ont pas permis d'établir de lien entre les symptômes déclarés par les personnes présentant une intolérance idiopathique aux champs électromagnétiques et l'exposition à des sources de radiofréquences ou d'extrêmement basses fréquences.

Tableau 10: Conclusions de rapports d'expertise sur les effets sur la santé des radiofréquences.

	Rapport d'expertise	Conclusions	Commentaires
Cancer	ICNIRP 2009	Les résultats ne permettent pas de conclure à une association ou non entre exposition aux RF et risque de cancer.	Les résultats des études épidémiologiques ne fournissent pas une preuve convaincante d'une relation de cause à effet entre l'exposition aux RF et le risque de cancer. D'autre part, ces études présentent trop de lacunes pour exclure une association. Les études sur la génotoxicité et la cancérogénicité in vitro et in vivo sont contradictoires dans l'ensemble et indiquent que de tels effets sont peu probables jusqu'à 4 W kg ⁻¹ . Les résultats des études in vitro des effets des RF sur des paramètres biologiques sont plus équivoques, mais l'ampleur des changements induits est généralement faible. Les études in vitro sur la prolifération et la différenciation cellulaire sont pour la plupart négatives.
	SCENHIR 2009	Les données ne fournissent aucune preuve d'un risque accru de tumeur cérébrale. Toutefois, l'existence d'une légère augmentation du risque ne peut être exclue et un niveau d'incertitude demeure.	Les données des études épidémiologiques indiquent que l'utilisation de téléphones portables pendant moins de dix ans n'est pas associée à un risque accru de tumeur cérébrale. Dans l'ensemble, les résultats des nouvelles études concordent avec ceux des études précédentes et renforcent la preuve que les RF tels que ceux des téléphones portables ne sont pas cancérogènes chez les rongeurs de laboratoire. Pour des RF de DAS inférieurs à 2 W/kg, les études in vitro et in vivo sont reproductibles par lesquels la cancérogénicité dans les systèmes biologiques est faible.
	CIRC 2013	Les RF sont possiblement cancérogènes pour l'Homme (groupe 2B).	Preuves limitées chez l'Homme pour la cancérogénicité des RF. Des associations possibles ont été observées entre l'exposition aux RF des téléphones portables et le risque de gliome et de neurinome de l'acoustique. Preuves limitées chez l'animal pour la cancérogénicité des RF.
	Anses 2013	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un risque de gliome associé aux expositions environnementales aux RF. Toutefois, un effet est possible pour les utilisateurs « intensifs », c'est-à-dire ayant cumulé plus de 1 640 heures d'exposition. Niveau de preuve limité pour le neurinome du nerf acoustique. Niveau de preuve insuffisant pour les autres types de cancers.	Absence de données spécifiques de qualité chez l'animal. Les données sur les mécanismes génotoxiques et le développement sont insuffisantes.

	SCENHIR 2015	Dans l'ensemble, les études épidémiologiques sur l'exposition aux RF ne montrent pas un risque accru de tumeurs cérébrales ni d'autres cancers. Les résultats des études chez l'animal sont considérés comme des preuves solides de l'absence d'effet.	Certaines études épidémiologiques ont soulevé des questions sur le lien entre l'exposition aux RF et le gliome et de neurinome de l'acoustique chez les gros utilisateurs. Les résultats des études de cohorte n'appuient pas un risque accru d'une association avec le neurinome acoustique demeure ouverte. Les études in vivo bien réalisées sur modèles animaux ont été globalement négatives. Dans la plupart des études in vitro portant sur les effets génétiques, aucun effet de l'exposition à des niveaux admissibles n'a été observé. Dans certains cas, des ruptures de brins d'ADN et des perturbations du fuseau mitotique ont été observées.
	Anses 2016	Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet cancérogène des RF chez l'enfant.	Les éléments de preuve disponibles issus des études épidémiologiques ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet cancérogène des radiofréquences. Les éléments de preuve disponibles issus des expérimentations animales ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet cancérogène ou co-cancérogène.
Système neuroendocrinien	ICNIRP 2009	Les données probantes suggèrent qu'il n'y a pas d'effet retrouvé de façon cohérente de l'exposition aux RF à des niveaux non thermiques sur les niveaux d'hormones circulantes.	Dans les études expérimentales réalisées chez l'Homme volontaire, aucune perturbation n'a été observée. Une diminution des taux de thyroxine et des hormones thyroïdiennes a été observée à la suite d'une exposition à des RF. Aucun effet n'a été observé sur la sécrétion en circulation et pour l'excrétion de mélatonine en lien avec l'utilisation de téléphonie mobile.
	CIRC 2013		Chez l'Homme volontaire, aucun effet cumulatif sur les taux de sécrétion des hormones hypophysaires n'a été observé à la suite d'une exposition à des RF pendant 1 mois. La plupart des études n'ont pas signalé d'effets adverses. Cependant, souvent, la puissance statistique était insuffisante en raison du faible nombre de sujets.
	Anses 2013	Le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à un éventuel effet des RF sur le système endocrinien chez l'Homme.	Les éléments de preuve issus des études cliniques et épidémiologiques ne permettent pas de conclure à l'existence d'un effet des RF sur le système neuroendocrinien. Les éléments de preuve en faveur de l'existence de l'effet étudié sont insuffisants.

Système nerveux (activité électrique cérébrale, cognition, comportement, sommeil et fonctions auditives)	ICNIRP 2009	Chez l'Homme, il existe des preuves de faibles changements dans la physiologie du cerveau qui peuvent avoir des conséquences fonctionnelles limitées. Aucun effet sur la fonction cognitive n'a été observé. Chez l'enfant et l'adolescent il n'existe aucune preuve solide d'un quelconque effet des RF émises par les portables sur l'électroencéphalogramme et les fonctions cognitives. Les résultats des études sur la fonction auditive et vestibulaire indiquent que ni l'ouïe ni le sens de l'équilibre ne sont influencés par l'exposition à court terme aux signaux des téléphones mobiles.	Chez l'Homme volontaire adulte, plusieurs études rapportent que l'exposition au type GSM peut entraîner une modification de l'électroencéphalogramme sur les électroencéphalogrammes générés pendant le sommeil. On observe quelques changements de la circulation sanguine cérébrale on observe également l'exposition aux RF, mais les données disponibles sont équivoques. Chez l'animal, les résultats montrent de façon cohérente une modification des comportements appris lorsque l'exposition aux RF augmente la température d'environ 1°C ou plus. Chez l'animal et chez l'Homme, les preuves suggèrent qu'il n'y a pas d'effets de l'exposition aux RF à des niveaux non thermiques sur la fonction auditive, à l'exception de la perception auditive des RF pulsés caractéristique.
	SCENHIR 2009	il n'y a aucune preuve qu'une exposition aiguë ou à long terme aux RF à des niveaux cohérents à ceux de la téléphonie mobile puissent influencer les fonctions cognitives et aient des effets sur l'audition.	Chez l'Homme volontaire, il y a quelques preuves selon lesquelles l'exposition aux RF pourrait influencerait l'activité cérébrale visible sur les électroencéphalogrammes. Chez l'homme indiquent également la possibilité d'effets sur le sommeil. L'électroencéphalogramme du sommeil mais certains résultats suggèrent que les mécanismes ne sont pas étayés par des études cellulaires.
	CIRC 2013	A l'exception des changements observés concernant la circulation sanguine cérébrale, les autres études qui se sont concentrées sur l'activité électrique cérébrale et les fonctions cognitives fournissent des informations contradictoires ou peu nombreuses qui ne permettent pas de tirer une conclusion.	
	Anses 2013	Le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à un éventuel effet des RF sur les fonctions cognitives, à un effet pathologique à court terme sur le sommeil, à un effet pathologique à court terme sur les fonctions auditives et à un effet sur les maladies neurologiques.	Pour les fonctions cognitives, le niveau de preuve est insuffisant chez l'Homme et l'animal. Pour le sommeil, le niveau de preuve est insuffisant chez l'Homme et il n'existe pas de données pour les effets à long terme. Le niveau de preuve est insuffisant chez l'animal. Pour les fonctions auditives le niveau de preuve est insuffisant chez l'Homme à court terme (potentiels évoqués et acouphènes) et il n'existe pas de données à long terme. Le niveau de preuve est insuffisant chez l'animal. Pour les maladies neurologiques (sclérose en plaque, sclérose latérale amyotrophique et maladie d'Alzheimer) le niveau de preuve est insuffisant chez l'Homme et il n'existe pas de données de qualité chez l'animal.

	SCENHIR 2015	Il y a un manque de preuves selon lesquelles les RF pourraient affecter les fonctions cognitives chez l'Homme.	Les études épidémiologiques qui se sont intéressées à l'effet s en lien avec l'exposition maternelle aux téléphones portables des limites méthodologiques. Les études épidémiologiques n'c du risque de maladies neurologiques en lien avec l'exposition limitées. Chez l'Homme volontaire, les résultats selon lesquels l'expo l'activité cérébrale pendant le réveil et le sommeil, sont confirm mais la pertinence de ces petits changements physiologi mécanistique fait toujours défaut. Chez l'animal, bien que quelques études suggèrent un effet à l'apprentissage, la mémoire ou le comportement, aucune conc Les quelques études in vitro disponibles ne fournissent pas de effets possibles sur la fonction du système nerveux ou sur les système nerveux.
	Anses 2016	Les données disponibles permettent de conclure à un effet possible des RF sur les fonctions cognitives de l'enfant. Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non de l'effet des RF sur le comportement de l'enfant. Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet des RF sur le sommeil chez l'enfant. Les données disponibles permettent de conclure à un effet possible des RF sur les fonctions auditives de l'enfant	Les éléments de preuve des études cliniques et épidémiologi un effet des RF sur les fonctions cognitives des enfants. Deux é rapporté une amélioration de certaines fonctions cognitives ap mobile in utero ou lors de l'enfance. Une autre étude a rappor adolescents les plus gros utilisateurs de téléphone mobile prés plus courts, mais des résultats moins exacts que les non utilis ne sont pas confirmés par trois des quatre études de type exp l'absence de différence entre les exposés et les non exposés au cognitives. Chez l'animal, les éléments de preuve disponibles sont limités sur les fonctions cognitives de l'animal. D'après les études épidémiologiques, une association entre l' troubles du comportement chez l'enfant pourrait exister et éléments de preuves disponibles ne permettent pas de conclu des RF sur le comportement des enfants. Chez l'animal, les éléments de preuve disponibles ne permette ou non d'un effet des RF sur l'anxiété chez l'animal. Les éléments de preuves épidémiologiques disponibles ne per l'existence ou non d'un effet des RF sur le sommeil de l'enfant. Chez l'animal, les éléments de preuves disponibles ne permet l'existence ou non d'un effet des RF sur le sommeil. Les éléments de preuves épidémiologiques disponibles ne per l'existence ou non d'un effet des RF sur les fonctions auditives Chez l'animal, les éléments de preuves disponibles ne permet l'existence ou non d'un effet des RF sur les fonctions auditives.

Système cardiovasculaire	ICNIRP 2009	Les données probantes suggèrent qu'il n'y a pas d'effets cohérents des expositions RF à des niveaux non thermiques sur la physiologie cardiovasculaire.	Chez l'Homme volontaire, les résultats des études sur l'impact des champs électromagnétiques à radiofréquence (RF) sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont insuffisants pour tirer de conclusions. Les effets les plus constants observés sont les réponses thermorégulatrices au chauffage induit par de hautes fréquences. Chez l'animal, les effets observés sont également relatifs à la température.
	Anses 2013	Le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à un éventuel effet des RF sur le rythme cardiaque, la tension artérielle et la vasomotricité des vaisseaux sanguins.	Pour la vasomotricité des vaisseaux sanguins le niveau de preuve est insuffisant chez l'Homme. Pour le rythme cardiaque il y a une absence de données de qualité. Pour la tension artérielle il y a une absence de données de qualité. Le niveau de preuves est insuffisant chez l'Homme.
Systèmes immunitaire et hématologique	ICNIRP 2009		Chez l'animal, la plupart des études indiquent que les changements de l'hématologie induits par les RF les plus régulièrement associés à une élévation de température de 1°C ou plus. Il y a une absence de donnée chez l'Homme.
	CIRC 2013	Preuves insuffisantes pour déterminer que les altérations de la fonction immunitaire induites par l'exposition aux RF puissent affecter la carcinogénèse chez les humains.	Les études sur les humains exposés aux RF ne fournissent qu'une image incomplète du système immunitaire humoral. Chez l'animal, les données provenant des nombreuses études sont contradictoires quant aux changements dans le nombre et/ou l'activité des cellules immunitaires détectés. Toutefois, les résultats ont été incohérents d'une exposition à des conditions d'exposition comparables. Une exposition de courte durée peut stimuler temporairement certaines fonctions immunitaires, tandis qu'une irradiation prolongée inhibe les mêmes fonctions. La relation entre l'exposition aux RF et le rapport à la cancérogénicité n'est pas claire. L'exposition in vitro à des intensités de RF à des niveaux non thermiques ne fournit aucune preuve d'effets sur les cellules immunocompétentes.
	Anses 2013	Le niveau de preuve est insuffisant pour conclure quant à un effet des RF sur le système immunitaire. En l'absence de données de qualité, il est impossible d'évaluer un effet des RF sur les paramètres hématologiques.	Le niveau de preuve est insuffisant chez l'Homme. Le niveau de preuves est insuffisant chez l'animal.
	Anses 2016	Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet des RF sur le système immunitaire de l'enfant.	Il y a une absence de donnée chez l'enfant.

Reproduction et développement	ICNIRP 2009		Chez l'animal, une exposition aux RF thermiquement significatives peut causer une augmentation des pertes d'embryons, une augmentation de l'incidence des malformations et anomalies fœtales. De tels effets sont observés de façon constante à des niveaux d'exposition qui n'induisent pas de surchauffe de 1°C ou plus. Les études qui se sont penchées sur les indices de développement du comportement après une exposition prénatale à des RF ont généralement fait état d'une absence d'effet. Les effets résultant de l'exposition pendant le développement des animaux juvéniles n'ont été abordés que dans une mesure limitée et les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions.
	SCENHIR 2009	il n'y a aucune preuve d'effets néfastes pour la santé à des niveaux non thermiques sur le développement prénatal et des preuves insuffisantes concernant la fertilité masculine.	De nombreuses études animales ont clairement montré que les effets des RF à des niveaux d'exposition suffisamment élevés pour provoquer une surchauffe (>1°C) de la température.
	Anses 2013	Le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à un effet des RF sur la fertilité masculine, sur la fertilité féminine, sur la taille, le poids ou la viabilité de la descendance ou à des effets tératogènes sur le développement in utero	Pour l'ensemble de ces effets, il y a une absence de données de l'Homme. Chez l'animal, le niveau de preuve est limité pour la fertilité masculine, la fertilité féminine, le poids, la taille et la viabilité de la descendance et les effets tératogènes sur le développement in utero.
	SCENHIR 2015	il existe dans l'ensemble de solides éléments de preuve à l'encontre d'un effet des RF dont les niveaux peuvent être rencontrés chez l'Homme sur la reproduction ou le développement.	
	Anses 2016	Les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet tératogène des RF ou sur le développement de l'enfant, sur le système reproducteur femelle de l'adulte ou sur le système reproducteur mâle de l'adulte.	Il y a une absence de données issues d'études épidémiologiques de l'Homme. Chez l'animal, les éléments de preuve disponibles ne montrent pas d'effets tératogènes et le développement et ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un effet des RF sur le système reproducteur femelle et sur le système reproducteur mâle.
Symptômes subjectifs intolérance	ICNIRP 2009		En général, les études sur les symptômes et le bien-être révèlent une corrélation entre des symptômes et un bien-être moindre chez les personnes exposées à des RF à partir des stations de base, mais il y a peu de preuves d'une association causale entre les RF mesurés et les symptômes déclarés.
	SCENHIR 2009	Les études n'ont pas réussi à démontrer l'effet des RF sur les symptômes déclarés.	Il y a un écart entre les expositions environnementales aux RF qui déclenchent des symptômes, et les études de provocation en double insu dans lesquelles les symptômes sont cohérents entre RF et symptômes (les sujets ne savent pas qu'ils sont exposés). Les résultats indiquent qu'un effet nocebo joue un rôle dans la formation de symptômes, mais cela n'exclut pas la possibilité d'un effet des RF.

	Anses 2013	Niveau de preuve insuffisant pour conclure à un effet des RF sur le bien-être en population générale.	L'absence de corrélation entre les symptômes perçus ou leur intensité et le fait que les symptômes soient le plus souvent associés à la distance mesurée à la source d'exposition conduisent à penser qu'ils peuvent être dus au stress lié à l'appréhension d'être à proximité d'une source, plutôt qu'à l'existence d'un effet nocebo
	SCENHIR 2015	L'exposition aux RF n'est pas la cause de ces symptômes	Pour les symptômes déclenchés par une exposition à court terme, les résultats de multiples expériences en double aveugle conduisent à penser que, dans les conditions de la vie courante, les RF ne causent pas de tels effets. Pour les symptômes associés à des expositions à plus long terme, les études observationnelles sont globalement cohérentes mais ne permettent pas de conclure, notamment en ce qui concerne la surveillance objective de l'exposition, à l'absence d'effets dus à l'exposition aux RF
	Anses 2016	Les données disponibles permettent de conclure à un effet possible des RF sur le bien-être des enfants.	Les éléments de preuves disponibles à ce jour sont limités pour conclure à un effet des radiofréquences sur le bien-être des enfants. Il n'existe pas de données sur les enfants de moins de 6 ans. Les études investiguant les conséquences d'une exposition chronique aux RF chez des enfants et des adolescents ne montrent pas d'association entre l'exposition et les symptômes. Certaines associations rapportent que chez les adolescents les symptômes d'irritabilité et la fatigue sont augmentées le midi. Les résultats de certaines études mettent en relation l'utilisation intensive des RF avec des effets sur la fatigue des enfants, sans qu'il soit possible de différencier les effets des RF de l'effet de l'utilisation du téléphone mobile
	Anses 2018	Aucune preuve expérimentale solide ne permet d'établir un lien de causalité entre l'exposition aux champs électromagnétiques et les symptômes décrits par les personnes se déclarant électrohypersensibles.	Les études de provocation n'ont pas permis de mettre en évidence un lien reproductible, l'apparition de symptômes ou d'anomalies physiologiques spécifiques à l'électrohypersensibilité pendant ou après une exposition aux RF

RF : radiofréquences

ICNIRP ; Commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants

CIRC: Centre International de recherche sur le cancer

Anses : Agence française de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail

SCENHIR : Comité scientifique européen sur les risques sanitaires émergents et nouvellement identifiés

4. Législation

a. Les recommandations internationales de l'ICNIRP

La commission internationale de protection contre les rayonnements non ionisants (ICNIRP) est une commission scientifique indépendante mise en place par l'association internationale de radioprotection (IRPA) pour promouvoir la protection contre les rayonnements non ionisants dans l'intérêt de la population et de l'environnement. Il s'agit d'une organisation non-gouvernementale officiellement reconnue par l'OMS et l'Organisation internationale du travail (OIT) dans le domaine des rayonnements non ionisants. L'ICNIRP propose des recommandations pour l'exposition aux champs électromagnétiques afin de protéger le public et les travailleurs de leurs potentiels effets sur la santé. Deux types de restrictions sont donnés par l'ICNIRP. Les premières sont appelées restrictions de base. Elles sont établies directement à partir des effets sur la santé avérés (l'électrostimulation pour les fréquences < 100 kHz et l'échauffement excessif des tissus pour les fréquences > 100 kHz). Les grandeurs physiques utilisées pour spécifier ces restrictions sont la densité de courant (mA/m^2) pour les fréquences < 100 MHz, le DAS (W/kg) pour les fréquences de 100 kHz à 10 GHz (deux types de grandeurs physiques sont fournies pour les fréquences de 100 kHz à 100 MHz) et la densité de puissance dans l'air (W/m^2) pour les fréquences de 10 à 300 GHz (Tableau 11). A partir des valeurs seuils qui induisent les effets aigus reconnus, les restrictions de base sont calculées en appliquant un facteur de sécurité de 50 pour la population générale et de 10 pour les travailleurs. Les seuils d'apparition des effets biologiques vont varier selon les fréquences considérées au sein même de la bande des extrêmement basses fréquences et de celle des radiofréquences. Ainsi, des restrictions de base sont fournies pour différentes bandes de fréquences comme illustré dans le Tableau 11.

Tableau 11: Restrictions de base de l'ICNIRP pour l'exposition de la population générale.

Bandes de fréquences		Densité de courant tête et tronc (mA/m^2)	DAS corps entier (W/kg)	Densité de puissance (W/m^2)
Extrêmement basses	1-4Hz	$40/f^b$	--	--
	4Hz-1 kHz ^a	10	--	--
Intermédiaires	1-100 kHz	$f/100$	--	--
	100 kHz-10 MHz	$f/100$	0,4	--
Radiofréquences	10 MHz-10 GHz	--	0,4	--
	10 GHz-300 GHz	--	--	10

^a Extrêmement basses fréquences jusqu'à 300 Hz puis fréquences intermédiaires jusqu'à 1kHz

^b f est la fréquence considérée (ex : 50Hz pour le réseau électrique domestique)

Seule la densité de puissance dans l'air peut être mesurée à l'extérieur du corps chez les personnes exposées. Ainsi, lorsque nécessaire, l'ICNIRP fournit un deuxième type de restrictions : les niveaux de référence. Ils sont indiqués à des fins d'évaluation pratique de l'exposition, afin de déterminer s'il est vraisemblable que les restrictions de base soient dépassées. Ils sont obtenus à partir des valeurs des restrictions de base par modélisation mathématique et sont exprimés selon des grandeurs physiques qui peuvent être mesurées à l'extérieur de l'organisme telles que l'intensité du champ électrique (V/m), l'intensité du champ magnétique (A/m) ou encore la densité de flux magnétique (μT) (ICNIRP 1998, 2010). La relation entre restrictions de bases et niveaux de référence est illustrée dans la Figure 9.

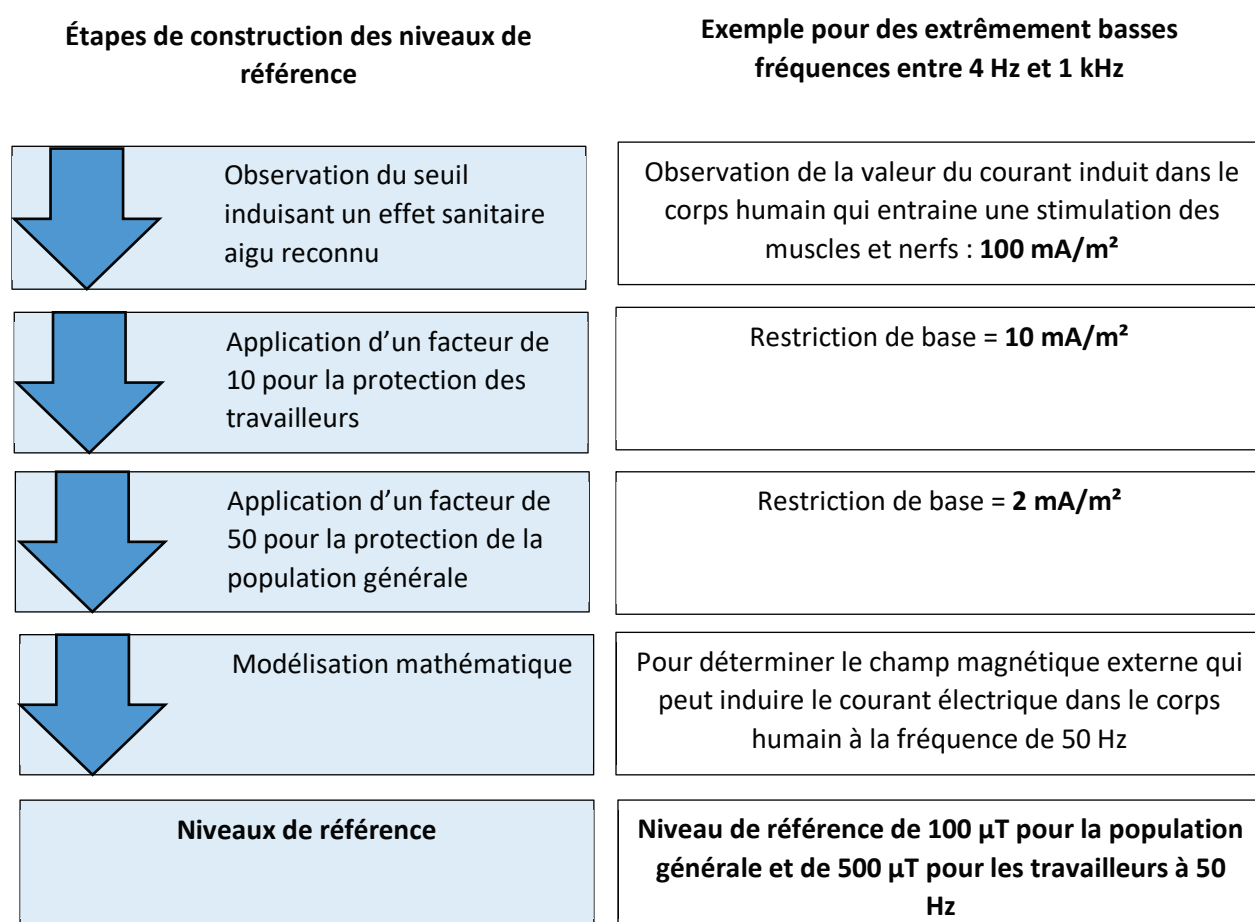


Figure 9: Étapes de construction des niveaux de référence fournis par l'ICNIRP.

b. Règlementation en France

Valeurs limites d'exposition du public

Les limites d'exposition du public sont définies en Europe par la recommandation européenne du 12 juillet 1999 et en France par le décret N° 2002-775 du 3 mai 2002. Elles suivent, avec quelques variations, les limites publiées par l'ICNIRP et sont donc fournies sous forme de restrictions de base et de niveaux de références. Ces valeurs limites sont nombreuses, nous en présentons quelques applications courantes ci-dessous, à titre d'exemples.

Pour les extrêmement basses fréquences, à la fréquence de l'électricité domestique de 50 Hz, les niveaux de référence exprimés en induction magnétique sont de $5/f$ soit $100 \mu\text{T}$.

Pour les expositions aux radiofréquences, les applications courantes des limites d'exposition vont dépendre du type de source. S'il s'agit d'une source responsable d'une exposition dans l'environnement ; c'est-à-dire pour laquelle l'ensemble du corps est exposé (antenne relais, WiFi, four micro-ondes...), on utilisera les niveaux de référence fournis en intensité du champ électrique (V/m) qui se calculent selon la fréquence d'émission de la source. Par exemple, pour la gamme de fréquence entre 400 et 2 000 MHz qui est celle des stations de base de téléphonie mobile, la valeur limite est $1,375 \cdot f^{1/2}$; ainsi pour une antenne GSM 900, la valeur limite d'exposition à ne pas dépasser est $1,375 \cdot 900^{1/2} = 41,25 \text{ V/m}$. S'il s'agit d'un téléphone portable, seule une partie du corps est exposée en champ proche. Le paramètre de mesure est alors le DAS. La valeur limite réglementaire à ne pas dépasser pour un portable est de 2 W/kg (restriction de base pour la bande de fréquences 10 MHz-10 GHz). Ce DAS varie d'un portable à l'autre, est évalué en laboratoire et doit aujourd'hui être inscrit dans le guide d'utilisateur du téléphone portable.

Textes réglementaires spécifiques relatifs à l'exposition du public

Au-delà du Décret n° 2002-775 du 3 mai 2002 qui impose un niveau global maximum d'exposition du public aux champs électromagnétiques, d'autres textes réglementaires français régissent l'exposition de la population. C'est l'arrêté du 8 octobre 2003 qui fixe le fait de faire figurer obligatoirement le DAS dans la notice d'emploi des téléphones mobiles. La loi n°2010-788 du 12 juillet 2012 prévoit un certain nombre de mesures visant à diminuer l'exposition aux ondes émises par les téléphones mobiles telles que l'interdiction de la publicité visant les enfants de moins de

14 ans promouvant l'usage ou l'achat d'un téléphone mobile ou l'interdiction de l'usage d'un téléphone mobile par les élèves des écoles et collèges. Le décret n°2010-1207 du 12 octobre 2010 précise les modalités d'affichage équipements terminaux radioélectriques. Le Décret du 1^{er} décembre 2011 et son arrêté d'application mettent en place un vaste dispositif de surveillance et de contrôle des ondes électromagnétiques émises par les réseaux publics de transport d'électricité qui s'appuie en particulier sur la réalisation par les gestionnaires de réseaux de plans de contrôle et de surveillance des ouvrages susceptibles d'exposer des personnes de façon continue à un champ électromagnétique et la possibilité pour les communes ainsi que pour certaines associations de demander des mesures supplémentaires. Enfin, la loi n°2015-136 du 9 février 2015 instaure le principe de sobriété de l'exposition du public avec, parmi ses principales mesures, l'interdiction du WiFi dans les crèches pour les enfants de moins de 3 ans et l'obligation de désactiver le WiFi lorsqu'il n'est pas utilisé pour des activités pédagogiques dans les écoles primaires.

→ Modalités d'évaluation de l'exposition du public

En ce qui concerne l'exposition de la population aux extrêmement basses fréquences, en application du Décret du 1^{er} décembre 2011, un dispositif d'information du public sur les champs électromagnétiques émis par les lignes à haute tension a été créé en 2013. Des mesures sont réalisées dans les zones urbanisées de communes traversées par des lignes à haute tension. Les laboratoires réalisant ces mesures sont indépendants et agréés auprès du Comité français d'accréditation (COFRAC) et les mesures suivent un protocole fixé par une norme française (référéncée UTE C99-132). RTE, le gestionnaire d'électricité publie les données collectées dans ce cadre.

En ce qui concerne l'exposition de la population aux radiofréquences, dans le cadre de ses missions, l'agence nationale des fréquences (ANFR) veille au respect des valeurs limites d'exposition du public aux champs électromagnétiques qui sont fixées par le décret n°2002-775 du 3 mai 2002. Pour mener à bien cette mission, elle élabore un protocole de mesure de l'exposition et l'actualise en fonction des évolutions technologiques. Ce protocole, référencé au Journal Officiel, est le texte de référence des laboratoires accrédités qui réalisent des mesures sur

le terrain. L'agence assure également le contrôle de la conformité des équipements radioélectriques mis sur le marché.

Valeurs limites d'exposition des travailleurs

Les valeurs limites d'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques sont supérieures à celles établies pour le public (facteur de sécurité de 10 et non de 50). Elles sont également définies par la directive 2013/35 EC du parlement européen et du conseil du 26 juin 2013. La transposition de cette Directive a été effectuée en France par le décret 2016-1074 du 3 août 2016 (JORF 2016). Ces valeurs sont fournies sous forme de restrictions de base et de niveaux de référence et varient, comme pour celles de l'exposition du public, en fonction de la fréquence du champ électromagnétique.

→ Modalités d'évaluation de l'exposition des travailleurs

C'est à l'employeur qu'il revient d'évaluer l'exposition des travailleurs aux champs électromagnétiques (JORF 2016). Pour mener à bien cette évaluation, les valeurs limites pertinentes au regard de la situation de travail doivent être identifiées afin de pouvoir constater si, dans une situation donnée, l'une de ces valeurs est susceptible d'être dépassée et déterminer, le cas échéant, les mesures et moyens de prévention. Pour procéder à cette évaluation, l'employeur s'appuie sur le ou les salariés compétents ou, à défaut, sur des organismes accrédités mentionnés dans l'article L4644-1 du code du travail.

5. Évaluation de l'exposition aux champs électromagnétiques dans les études épidémiologiques

La définition de l'exposition est une étape fondamentale des études épidémiologiques. Des erreurs lors de l'estimation de l'exposition peuvent être à l'origine de biais d'information différentiels ou non qui pourront impacter la validité des associations observées et impacter la puissance de l'étude (Röösli et Vienneau 2014). Certaines des caractéristiques de l'exposition aux champs électromagnétiques rendent particulièrement difficile son évaluation aux fins d'études épidémiologiques. Différents outils, présentant chacun des avantages et des inconvénients ont été développés et utilisés au cours du temps.

a. Généralités

Du point de vue d'un épidémiologiste, une question importante du potentiel impact des champs électromagnétiques sur la santé de la population générale concerne les expositions de fond, c'est-à-dire les expositions quotidiennes au travail ou dans l'environnement rencontrées sur des périodes prolongées. Comme nous avons pu le voir précédemment, tous les membres de la population sont exposés dans une certaine mesure aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et radiofréquences. Par conséquent, l'évaluation de l'exposition doit permettre, non pas de distinguer des personnes exposées et des non exposées mais de distinguer les individus " très exposés " et " moins exposés " ou plusieurs niveaux d'exposition. Idéalement, l'indicateur d'exposition choisi doit pouvoir tenir compte de la variabilité temporelle et spatiale pour optimiser l'estimation de l'exposition et maximiser les contrastes d'exposition (Röösli et Vienneau 2014) et doit être par ailleurs biologiquement pertinent. Ainsi, lorsque l'on s'intéresse à l'exposition d'un individu, trois dimensions sont pertinentes à considérer : i) la fréquence de l'onde, ii) l'intensité de l'onde, iii) la durée et / ou la période d'exposition.

La fréquence de l'onde est nécessaire à prendre en compte étant donné que selon la fréquence, les mécanismes d'interaction avec l'organisme ne seront pas les mêmes (pertinence biologique de la mesure). Ainsi, les estimations d'exposition doivent distinguer, d'une part les extrêmement basses fréquences et, d'autre part, les radiofréquences. L'intensité et la durée d'exposition vont également influencer l'absorption de l'onde par l'organisme et une de ces deux dimensions ou les deux ensembles peuvent être utilisées pour caractériser l'exposition dans les études épidémiologiques. Selon les outils utilisés, ces paramètres seront reflétés par différents indicateurs. En général, il y a un compromis à faire entre le type et la quantité d'informations qui peut être collectée auprès d'un individu et la taille de la population d'étude nécessaire. La qualité de l'estimation de l'exposition est garante de la qualité des résultats mais la taille de l'étude est également à prendre en compte car, en règle générale, les risques associés aux expositions environnementales chez l'Homme sont relativement faibles et plus les effets sont subtils, plus la taille de la population d'étude nécessaire pour pouvoir mettre en évidence ces effets devra être importante.

b. Outils utilisés en épidémiologie pour définir l'exposition aux champs électromagnétiques

Parmi les outils présentés ci-dessous certains sont spécifiques à l'estimation des expositions professionnelles, d'autres à l'estimation des expositions environnementales et d'autres peuvent être utilisés pour estimer les deux. Les avantages et inconvénients de l'utilisation de ces outils dans le cadre d'études épidémiologiques sont abordés ci-dessous et résumés dans la Figure 11.

Mesures directes

▪ Mesures en points fixes

Ces mesures en points fixes sont effectuées avec des appareils portables appelés exposimètres qui peuvent être placés à l'intérieur des domiciles ou sur les lieux de travail. Ces appareils fournissent une mesure objective de l'exposition à l'endroit où les individus passent du temps. Des mesures en points fixes ont été effectuées dans les chambres et autres pièces des domiciles des participants à certaines études épidémiologiques sur le lien entre l'exposition aux extrêmement basses fréquences et la leucémie infantile (Green *et al.* 1999; Schüz *et al.* 2001) ou sur le lien entre l'exposition aux radiofréquences et divers effets de santé (Berg-Beckhoff *et al.* 2008; Hutter 2006; Preece *et al.* 2006). Ce type de mesures a également été effectué pour évaluer l'exposition professionnelle aux radiofréquences des marins militaires de l'armée norvégienne. Des mesures ont été effectuées aux différents endroits du bateau où l'équipage était le plus susceptible d'être situé (Baste *et al.* 2010) et ont ensuite été utilisées pour étudier le lien avec diverses issues de grossesse (Baste *et al.* 2012). L'avantage de ces mesures est qu'elles sont objectives, prennent en compte l'ensemble des sources d'exposition à l'endroit considéré et peuvent être effectuées de façon standardisée pour l'ensemble des participants à l'étude et ainsi minimiser les biais d'information différentiels. Toutefois, ces méthodes sont coûteuses en temps et en matériel et ne peuvent être appliquées sur de grandes populations. Par ailleurs, elles sont généralement réalisées sur une courte période (48h au maximum), ne permettent que partiellement de tenir compte de la variabilité temporelle de l'exposition et ne tiennent pas compte de la variabilité spatiale de l'exposition liée au déplacement des individus. Elles ne sont ainsi pas toujours représentatives de l'exposition sur le long terme. Enfin, elles nécessitent l'accord des participants pour intervenir à leur domicile ce qui peut entraîner un biais de sélection.

- Mesures individuelles

Grace à des mesures individuelles effectuées via des exposimètres portés par les sujets, les données d'exposition sont collectées pendant que les participants mènent leur vie quotidienne. Ces mesures objectives permettent de tenir compte des comportements individuels (Röösli et Vienneau 2014). Ce type de méthode a par exemple été utilisé dans deux études cas-témoins canadiennes sur la leucémie infantile (Green *et al.* 1999; McBride *et al.* 1999). Toutefois, ces mesures individuelles sont difficilement utilisables dans des études épidémiologiques car la logistique est lourde et les participants doivent porter l'exposimètre et également tenir un journal sur leurs activités. Ainsi, ces mesures ne peuvent être effectuées sur de grandes populations d'étude. Par ailleurs, pour qu'une campagne de mesures soit efficace, il est nécessaire que les participants y adhèrent ce qui peut entraîner un biais de sélection et des biais d'informations si certains n'appliquent pas les consignes (ex : retrait ou manipulation de l'appareil) ou si les personnes changent leur comportement du fait de l'enregistrement de leur exposition. Enfin, la durée des mesures ne peut excéder quelques jours et peut ne pas refléter l'exposition typique des sujets sur le long terme.

Les méthodes de mesure directes sont difficilement applicables dans les grandes études épidémiologiques mais sont toutefois très utiles dans les études d'exposition mises au point pour élucider les déterminants de l'exposition environnementale (Gajšek *et al.* 2016; Sagar *et al.* 2017) et professionnelle (Hareuveny *et al.* 2015). Ces études sont réalisées sur des échantillons de populations et sont essentielles pour connaître les niveaux d'exposition et comprendre les facteurs qui contribuent à leur augmentation ou à leur diminution (Burstyn et Teschke 1999). Par ailleurs, les données recueillies dans le cadre de ces études d'exposition peuvent permettre la construction et l'amélioration d'outils d'évaluation indirecte de l'exposition que nous verrons dans la suite de ce chapitre (Teschke *et al.* 2002).

Modélisation

- Modélisation incluant de multiples paramètres

Ce type de modélisation permet d'estimer l'exposition aux champs électromagnétiques à un emplacement donné à partir des caractéristiques d'émission de la source, la présence d'obstacles

sur le trajet de l'onde et d'autres caractéristiques. L'avantage principal de cette méthode est qu'elle peut fournir une mesure objective de l'exposition et que, une fois élaborée, elle peut être appliquée sur de grandes populations. Ce type de modélisation de l'exposition a été notamment utilisé pour étudier l'exposition aux émetteurs de radiodiffusion en lien avec la leucémie infantile (Merzenich *et al.* 2008; Ha *et al.* 2007) et aux stations de base de téléphonie mobile (Elliott *et al.* 2010). Toutefois, cette méthode est applicable lorsque les conditions d'émission et de propagation des champs électromagnétiques sont connues, informations qui ne sont pas toujours accessibles et l'élaboration de ces modèles peut être longue et fastidieuse.

- Codes de câblages et calculs

L'approche basée sur un code de câblage concerne l'estimation de l'exposition aux extrêmement basses fréquences. Il s'agit d'une méthode non intrusive qui permet de classer un logement en fonction de sa distance à une installation électrique visible et de ses caractéristiques comme cela a été fait dans la première étude sur la leucémie infantile (Wertheimer et Leeper 1979) dans laquelle les domiciles étaient classés comme ayant une « configuration fort courant » ou une « configuration faible courant ». Une autre méthode d'estimation de l'exposition aux extrêmement basses fréquences consiste à procéder au calcul du champ magnétique généré par les lignes électriques sur la base de leur distance, leurs caractéristiques géométriques et également des courants qui y circulent d'après les données des opérateurs. Elle a également été utilisée dans certaines études sur la leucémie infantile (Olsen *et al.* 1993; Verkasalo *et al.* 1993; Feizi et Arabi 2007; Kroll *et al.* 2010). Ces méthodes ne permettent de prendre en compte l'exposition qu'à une unique source.

- Distance à la source

Utiliser la distance entre le géocodage de la résidence des participants à l'étude et la plus proche source d'exposition aux extrêmement basses fréquences (ex : lignes à haute tension) ou aux radiofréquences (ex : stations de base) comme indicateur de l'exposition est souvent attrayant du fait de son faible coût, de sa capacité à être appliqué à une grande population et du fait qu'il ne nécessite pas de contact avec les participants, limitant ainsi les biais de sélection et d'information. Cette méthode a été par exemple utilisée dans les études épidémiologiques

s'intéressant au lien entre l'exposition aux lignes à haute tension et leucémie infantile (Draper *et al.* 2005; Amoon *et al.* 2018), les maladies neurodégénératives (Frei *et al.* 2013) ou encore les issues de grossesse (de Vocht *et al.* 2014) mais également pour étudier le lien entre les émetteurs de radiodiffusion et les stations de base de téléphonie mobile et divers risques pour la santé (Satta *et al.* 2018; Blettner *et al.* 2008). Malgré les avantages cités précédemment, ces méthodes ne permettent pas de tenir compte des autres sources d'exposition présentes dans l'environnement du sujet et il a été montré qu'en l'absence de prise en compte du voltage de la ligne, la distance seule n'était pas un bon estimateur de l'exposition. En effet une étude menée sur deux populations au Royaume-Uni et en Allemagne a rapporté que la distance par rapport aux lignes électriques est un prédicteur relativement faible des champs magnétiques résidentiels mesurés. Même à une distance de 50 m ou moins des lignes, la proportion de résidences pour laquelle la proximité prédisait un champ magnétique élevé ($> 0,2 \mu\text{T}$) n'était que de 19,4 % (Maslanyj *et al.* 2009).

Méthodes basées sur les données de questionnaires

Les questionnaires sont des outils très utilisés dans les études épidémiologiques. Ils peuvent être remplis lors d'interview, ou directement par les participants, on parle alors d'auto-questionnaires. L'avantage des questionnaires est qu'ils peuvent être appliqués à une grande population et à moindre coût car ils peuvent être facilement conçus pour répondre aux objectifs spécifiques d'une étude à partir du moment où les éléments nécessaires à recueillir pour estimer l'exposition sont connus. A partir des données des questionnaires, différentes méthodes d'estimation de l'exposition existent.

- Déclaration des expositions

Dans le cas de l'évaluation de l'exposition aux champs électromagnétiques, il s'agira de recueillir les sources environnementales et/ou professionnelles auxquelles les participants sont ou ont été exposés. L'avantage est la simplicité de recueil et la possibilité d'approcher les variabilités spatiale (distance à la source) et temporelle (fréquence d'utilisation) des expositions individuelles. Par exemple, l'auto-déclaration sur les durées d'utilisation des téléphones mobiles a été utilisée dans des études sur les tumeurs cérébrales de l'adulte (Coureau *et al.* 2014; The INTERPHONE Study

Group 2010), de l'enfant et de l'adolescent (Aydin *et al.* 2011) ou sur l'impact de l'utilisation maternelle au cours de la grossesse sur la santé de l'enfant (Birks *et al.* 2017; Divan *et al.* 2010; Guxens *et al.* 2013). L'inconvénient principal est le caractère subjectif de la déclaration des expositions. L'exactitude des réponses est difficile à évaluer, en particulier en ce qui concerne les questions relatives à des expositions passées dont les réponses peuvent être sujettes au biais de mémorisation dans lequel l'exactitude des réponses dépendra de l'état de santé des participants, entraînant un biais d'information différentiel (Frei et Röösli 2014; ICNIRP 2004). Dans le cadre de l'auto-déclaration sur les durées d'utilisation des téléphones mobiles, les données peuvent être enrichies par un suivi prospectif des consommations individuelles à partir des données fournies par les opérateurs de téléphonie mobile. De façon plus générale, la validité des expositions évaluées par questionnaires peut être améliorée grâce aux résultats des études sur les déterminants de l'exposition qui permettent d'identifier les caractéristiques (ex : les activités, les tâches, l'automatisation, la distance) associées à des niveaux d'exposition accrus ou réduits. La traduction de ces données en questions de qualité peut être utile pour évaluer les expositions car les déterminants pourront être plus faciles à renseigner avec précision par les participants qu'une exposition plus globale et peut permettre de distinguer différents niveaux d'exposition (Teschke *et al.* 2002). Ce type de questionnaire a été utilisé notamment dans le cadre de l'étude cas-témoins INTEROCC sur les tumeurs cérébrales dans laquelle des questions filtres portaient sur le fait d'avoir travaillé avec ou à proximité de sources de champs électromagnétiques spécifiques listées puis, en cas de réponse positive à une source, des questions plus précises concernant l'emploi dans lequel l'exposition s'est produite, les tâches, les matériaux, les procédés et d'autres détails sur l'organisation du travail, ainsi que sur la durée d'utilisation ont été recueillies. Ces informations détaillées ont ensuite été utilisées afin d'étudier le lien entre l'exposition aux champs électromagnétiques de hautes fréquences et le risque de tumeurs cérébrales (Vila *et al.* 2018).

- Les avis d'experts

Cette méthode est utilisée pour estimer les expositions professionnelles. Le principe est de se baser sur les connaissances approfondies d'experts (hygiénistes industriels, ingénieurs, médecins du travail...) qui disposent d'une expérience reconnue dans le champ d'une nuisance professionnelle, et capables de documenter des niveaux d'exposition à partir de l'information recueillie auprès des participants sur les emplois qu'ils occupent ou ont occupés. Les experts vont se prononcer au cas par cas sur les niveaux d'exposition des participants en aveugle du statut malade/non-malade. Cette méthode est avantageuse par rapport aux auto-déclarations car elle permet de fournir des données d'expositions riches à partir d'informations recueillies facilement auprès des participants à l'étude (documenter ses emplois est plus simple que se souvenir de l'utilisation d'une source) et peuvent être d'autant plus précises si des informations complémentaires (tâches effectuées, durée d'utilisation d'une source...) ont pu également être recueillies. Cette méthode a été utilisée dans les études épidémiologiques pour estimer l'exposition professionnelle aux radiofréquences (Baldi *et al.* 2011; Berg *et al.* 2006) et aux extrêmement basses fréquences (Johansen *et al.* 2007). Néanmoins cette méthode demande du temps et est coûteuse pour obtenir des estimations d'exposition dans de grandes populations d'étude (Peters *et al.* 2013, 2010).

- Les matrices emploi-exposition

Une matrice emploi-exposition peut être facilement conceptualisée comme un tableau dans lequel chaque ligne est relative à un emploi et chaque colonne correspond à un indicateur d'exposition (intensité, probabilité, fréquence). Les matrices permettent d'attribuer une exposition à un sujet à partir de la seule connaissance des emplois qu'il a occupés. Leur avantage est qu'elles peuvent être appliquées sur de grandes populations à partir du recueil d'informations facilement obtenues et permettent de se dédouaner, en partie, de l'aspect subjectif associé aux jugements d'experts. La principale limite commune aux matrices est qu'elles vont attribuer la même valeur d'exposition à tous les participants ayant eu le même emploi sans tenir compte des caractéristiques individuelles.

Pour les extrêmement basses fréquences, différentes matrices ont été créées depuis les années 90 à partir de mesures personnelles et en points fixes effectuées sur des populations de travailleurs en Suède (Floderus *et al.* 1996; Forssen 2004), au Royaume Uni (Mee *et al.* 2009), en Italie (Gobba *et al.* 2011) ou dans divers pays (Burau *et al.* 1998; Bowman *et al.* 2007; Turner *et al.* 2014). La plus récente qui comprend le plus grand nombre de professions est celle qui a été utilisée dans le cadre de l'étude cas-témoins INTEROCC afin d'évaluer le lien entre l'exposition professionnelle aux extrêmement basses fréquences et le risque de tumeurs cérébrales (Turner *et al.* 2014). Il s'agit d'une mise à jour d'une matrice préalablement publiée en 2007 (Bowman *et al.* 2007).

Matrice originale de Bowman

La matrice originale a été construite à partir 2 317 mesures d'intensité de champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences exprimées en μT et effectuées dans le cadre de 10 études sur ou à proximité de travailleurs aux États-Unis, en Suède, en Nouvelle-Zélande, en Finlande et en Italie, entre 1990 et 2000. Les valeurs quantitatives obtenues à partir de ces 10 sources de données, pour une profession donnée, correspondaient : i) soit à la moyenne journalière d'exposition enregistrée à partir de mesures personnelles d'un travailleur de la profession sur une journée de travail ; ii) soit à la moyenne des différentes mesures en points fixes prises dans l'environnement de travail d'un travailleur de la profession ; iii) soit à une moyenne journalière d'exposition déjà calculée dans l'étude pour la profession donnée. Au total, 3% des données sélectionnées pour la matrice provenaient de mesures en points fixes et 97% de mesures personnelles. Ces données quantitatives ont été combinées afin de fournir, pour chaque profession, une moyenne journalière d'exposition pour une journée de travail de 8 heures exprimée en μT . Chaque moyenne journalière a été calculée sous la forme d'une moyenne arithmétique et d'une moyenne géométrique pour 251 intitulés d'emplois codés selon la nomenclature américaine « Standard Classification of Occupations » de 1980. A partir des valeurs calculées ont été déduites des moyennes journalières d'exposition pour 287 intitulés d'emplois supplémentaires pour lesquels aucune mesure n'avait été effectuée. Les valeurs d'un code donné ont ainsi été déduites à partir des codes les plus proches dans la hiérarchie de la nomenclature. Par exemple le code 6412 (maçons spécialistes dans les briques) a été utilisé pour déduire

l'exposition pour le code 6312 (maçons superviseurs ; briques, pierres et carreaux durs) parce qu'il a été supposé que les superviseurs travaillent aux côtés de leurs travailleurs. Cette matrice originale a notamment été utilisée dans une étude cas-témoins américaine pour évaluer le risque de gliome et de méningiome associé à l'exposition professionnelle aux extrêmement basses fréquences (Coble *et al.* 2009).

Version mise à jour de la matrice de Bowman

Une mise à jour a été effectuée afin de convertir la matrice de Bowman en une nomenclature internationale : la nomenclature « International Standard Classification of Occupation » (ISCO) du Bureau International du travail version 1988 (et version 1968 pour certains intitulés d'emploi relatifs aux professions de l'électricité dans laquelle ils sont plus détaillés). Par ailleurs, des mesures supplémentaires de l'exposition aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences de type mesures personnelles ou mesures en points fixes réalisées entre 1995 et 2010 dans différents environnements professionnels et différents pays (Canada, Angleterre, Finlande, Italie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Suède et États-Unis) ont été intégrées dans la matrice afin de fournir des moyennes journalières d'exposition supplémentaires. Ainsi cette version de la matrice fournit une moyenne journalière d'exposition sous la forme d'une moyenne arithmétique et d'une moyenne géométrique d'exposition journalière aux extrêmement basses fréquences pour 544 codes ISCO (22 ISCO68 et 522 ISCO88). Ces valeurs proviennent soit de mesures (415 codes), de valeurs déduites à partir des codes proches (72 codes) ou de jugements d'experts (61 codes). Par ailleurs la matrice fournit une moyenne journalière d'exposition pour une journée de 8 heures pour cinq situations non professionnelles relatives aux situations de « personne au foyer », « personne au chômage », « personne étudiante », « personne retraitée » et « personne en prison ». Hormis pour la situation de « personne en prison » qui a été obtenue par jugement d'experts, les valeurs d'exposition pour les quatre autres situations ont été calculées à partir des valeurs obtenues suite à une campagne de mesures individuelles effectuées en 1998 sur une population de 1 012 personnes aux États-Unis qui ont porté un exposimètre personnel sur 24 heures. Les moyennes obtenues permettent de tenir compte, non seulement de l'exposition au domicile, mais également de l'exposition liée aux périodes de transport ou de loisir.

Pour les radiofréquences, une matrice emploi-exposition généraliste Finlandaise FINJEM (Kauppinen *et al.* 1998) fournit des estimations de probabilité (%) et d'intensité d'exposition (W/m^2) pour seulement quatre intitulés d'emploi codés selon la classification finnoise des professions et à notre connaissance aucune autre matrice-emploi exposition pour les radiofréquences n'existe à ce jour.

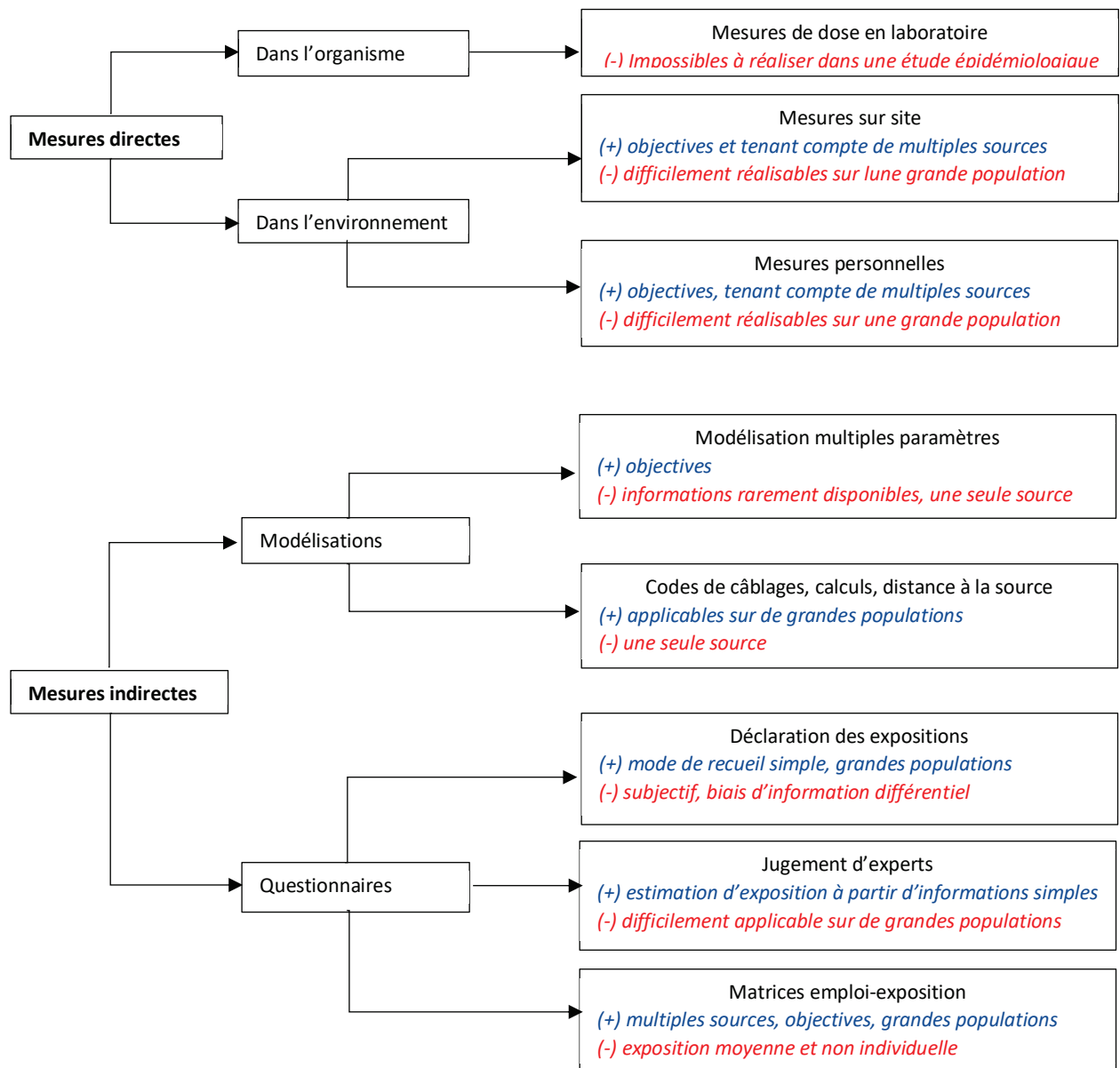


Figure 10: Avantages et inconvénients des différentes méthodes d'estimation de l'exposition aux champs électromagnétiques dans les études épidémiologiques

Partie 3. EXPOSITION MATERNELLE AUX CHAMPS ELECTROMAGNETIQUES ET CROISSANCE FŒTALE : DONNEES DE LA LITTERATURE

Un faible nombre d'études s'est intéressé au lien entre l'exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences ou radiofréquences et le risque de faible poids de naissance ou de prématurité. Ainsi, nous présenterons toutes les études qui se sont intéressées aux issues de grossesses défavorables incluant, en plus de ces deux issues de grossesse, les fausses-couches, les malformations congénitales et la mortinatalité afin d'avoir un aperçu des différentes méthodologies mises en place et des résultats obtenus. Pour les radiofréquences, nous présenterons également les études qui ont traité du lien entre l'exposition maternelle aux téléphones portables au cours de la grossesse et le développement de l'enfant après la naissance.

1. Champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences

a. Études in vivo et in vitro

Dans l'organisme, des phénomènes électriques assurent physiologiquement des fonctions de commande ou de régulation des cellules ou des tissus. Toutes les cellules sont polarisées et des variations de leur potentiel membranaire (potentiel de repos et potentiel d'action) déterminent leur activité (INRS 2008). Il a été rapporté par plusieurs expérimentations animales que les fonctions de signalisation et de transport par modulation du flux des ions au niveau de l'épithélium embryonnaire jouaient un rôle important dans les processus de développement. Il a donc été suggéré qu'une altération de ces processus physiologiques par une exposition aux extrêmement basses fréquences pourrait avoir un impact sur le développement embryonnaire et fœtal (Saunders et McCaig 2005).

Plusieurs études expérimentales ont analysé les effets de l'exposition aux extrêmement basses fréquences sur le développement des rongeurs et ont fait l'objet de revues (IARC 2002; Juutilainen 2003). De façon générale les résultats n'étaient pas en faveur d'un effet sur des malformations viscérales ou externes ou sur une augmentation des fausses-couches. Des

altérations mineures du squelette ont été observées dans certaines expérimentations sur rats et souris pour un niveau minimal de 13 μ T mais n'ont pas été retrouvées dans de nombreuses autres études réalisées également chez le rat et la souris. Par ailleurs, les altérations du squelette sont fréquentes dans les études tératologiques et sont souvent considérées sans valeur biologique. Toutefois, des effets subtils des extrêmement basses fréquences sur le développement du squelette ne peuvent être totalement écartés. Des études plus récentes ont exposé des rats à des densités de flux magnétique jusqu'à 500 μ T et de façon générale, les auteurs n'ont pas rapporté d'anomalies viscérales ou squelettiques de l'embryon (Lagroye *et al.* 2011).

Des études *in vitro* ont également été réalisées sur des embryons de mammifères et aucun effet sur la morphologie ou le développement des embryons pour des expositions à des extrêmement basses fréquences de 50-60 Hz jusqu'à 220 μ T n'a été observé (Beraldi 2003; Huuskonen *et al.* 2001).

Des expérimentations sur espèces non mammifères (embryons de poulet, de poissons, d'oursin et d'insectes) ont rapporté que l'exposition à des extrêmement basses fréquences de l'ordre du μ T pourrait perturber le développement embryonnaire. (Delgado *et al.* 1982) ont rapporté que des extrêmement basses fréquences pulsées de 0,12 à 12 μ T affectaient le début du développement de l'embryon du poulet. Après ce résultat, des effets similaires ont été rapportés mais pas par toutes les études (Juutilainen 2005). En 2011, (Roda *et al.* 2011) ont suggéré qu'une exposition à des extrêmement basses fréquences de 50 ou 100 Hz d'une intensité de 10 μ T pourrait entraver le développement embryonnaire normal *in vivo* chez les poulets. Néanmoins, les observations sur les modèles expérimentaux non mammifères ont généralement moins de poids dans l'évaluation de la toxicité sur le développement que celles observées sur des espèces mammifères (WHO 2007).

b. Études épidémiologiques

Exposition professionnelle au cours de la grossesse

Les études qui se sont intéressées aux effets de l'exposition professionnelle des mères aux extrêmement basses fréquences sur le risque d'issues de grossesse défavorables (fausse couche, malformation, décès, prématurité, faible poids de naissance) ont toutes été menées entre le

début des années 1980 et le début des années 2000 et sont, pour la très grande majorité, des études de schéma cas-témoins (Tableau 12). Dans l'étude transversale de Blaasaas *et al.* (2002), qui est la plus récemment publiée, l'exposition professionnelle globale aux extrêmement basses fréquences a été évaluée par avis d'expert à partir des intitulés d'emploi. Une estimation du nombre d'heures par semaine d'exposition potentielle au-dessus du niveau de fond (environ 0,1 μ T) a été utilisée. Dans l'ensemble des autres études, l'exposition professionnelle considérait une seule source d'exposition qui était les écrans d'ordinateurs à tube cathodique. Cette exposition était, pour la majorité des études, obtenue via l'auto déclaration des mères sur leur utilisation d'écran (oui/non) ou sur leur durée d'utilisation moyenne par semaine. Dans une seule étude (Lindbohm *et al.* 1992) des mesures en points fixes aux niveaux où se situeraient les femmes et le fœtus en face des écrans ont été réalisées afin de définir des groupes d'exposition (notamment classement selon la valeur maximale mesurée <0,4 ; 0,4-0,9 ; > 0,9 μ T).

Concernant l'impact de l'exposition aux écrans sur les malformations congénitales, les résultats des études étaient homogènes et non en faveur d'un lien lorsque l'exposition était estimée de façon binaire, selon la durée d'utilisation par semaine et selon la proportion de temps de travail (Kurppa *et al.* 1985; Brandt et Nielsen 1990; Tikkanen *et al.* 1990; Ericson et Källén 1986; McDonald *et al.* 1988 ; Goldhaber *et al.* 1988 ; Grajewski *et al.* 1997). Seule l'étude de Blaasaas *et al.* (2002) qui considère l'exposition globale a rapporté une augmentation du risque de spina bifida chez les enfants des femmes exposées plus de 24 heures par semaine au-dessus du niveau de fond en comparaison à celles exposées moins de 4 heures (OR=2,33 ; IC95% (1,10-4,94)). En ce qui concerne le risque de fausses-couches, les résultats ne sont pas homogènes. La majorité des études n'a rapporté aucun lien avec l'exposition oui/non aux écrans ou avec la durée d'utilisation par semaine que ce soit au Danemark (Bryant et Love 1989; Nielsen et Brandt 1990), aux États-Unis (Schnorr *et al.* 1991; Windham *et al.* 1990; Pastore *et al.* 1997), en Suède (Ericson et Källén 1986), en Angleterre (Roman *et al.* 1992) ou en Italie (Grasso *et al.* 1997). Cependant, en 1988, une étude cas-témoin américaine (Goldhaber *et al.* 1988) a rapporté un odds ratio de 1,8 (IC95% (1,2-2,8)) pour le risque de fausse-couche chez les femmes exposées plus de 20 heures par semaine aux écrans par rapport aux femmes non exposées. La même année, une autre étude cas-témoins américaine (McDonald *et al.* 1988) a trouvé un ratio observé/attendu de 1,23 (IC90%

(1,09-1,38)) pour les femmes exposées 15 heures par semaine ou plus aux écrans. Enfin, en 1992, Lindbohm *et al.* (1992), n'ont pas rapporté d'augmentation de risque de fausse-couche chez les femmes finlandaises exposées plus de 20 heures par semaine aux écrans par rapport à celles exposées moins de 10 heures (OR=1,7 ; IC95% (0,8-3,7)) mais ont estimé un odds ratio de 3,4 ; (IC95% (1,4-8,6)) pour les femmes exposées aux écrans dont la densité de flux magnétique maximale mesurée était supérieure à 0,9 μ T par rapport à celles exposées à des écrans dont la valeur maximale mesurée était à 0,4 μ T ou moins.

Cinq études se sont intéressées aux effets de l'exposition maternelle aux extrêmement basses fréquences sur le poids de naissance et la prématurité. Dans l'ensemble, l'intensité d'exposition était estimée selon la durée d'utilisation des écrans au cours de la grossesse déclarée par la mère. Les résultats étaient cohérents et non en faveur d'un lien entre l'exposition estimée de façon binaire (oui/non) ou en heures d'utilisation par semaine et la prématurité, qu'elle soit définie comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (Grajewski *et al.* 1997; McDonald *et al.* 1988) ou avant 36 semaines d'aménorrhée (Nielsen et Brandt 1992). De la même façon, aucune association n'a été rapportée avec le risque de faible poids inférieur à 1 500 grammes (Ericson et Källén 1986), inférieur à 2 500 grammes (McDonald *et al.* 1988; Nielsen et Brandt 1992) ou inférieur ou égal à 2 800 grammes (Grajewski *et al.* 1997). Enfin, deux études se sont intéressées au faible poids de naissance pour l'âge gestationnel définis selon des courbes de références (Nielsen et Brandt 1992; Windham *et al.* 1990) et aucun lien avec l'utilisation d'un écran (oui/non) ou la durée d'exposition n'a été trouvé.

Exposition résidentielle au cours de la grossesse

De nombreuses études se sont penchées sur la question de l'impact de l'exposition résidentielle aux extrêmement basses fréquences sur les issues de grossesse (Tableau 13). Ces études, menées dès les années 80, ont utilisé différents outils pour estimer l'exposition. Beaucoup, notamment les premières, se sont concentrées sur un type de source d'exposition domestique que sont les couvertures chauffantes et les lits chauffants électriques en ayant recours à l'auto déclaration des mères quant à leur utilisation au cours de la grossesse (Wertheimer et Leeper 1986; Dlugosz *et al.* 1992; Juutilainen *et al.* 1993; Li *et al.* 1995; Belanger *et al.* 1998; Shaw *et al.* 1999; Lee *et al.* 2000; Bracken *et al.* 1995). D'autres se sont concentrées sur un type de source d'exposition

environnementale que sont les lignes haute tension, câbles et stations électriques en modélisant la distance entre ces sources et le logement à l'aide de systèmes d'information géographique et en y associant une estimation de l'intensité d'exposition (Blaasaas *et al.* 2003; Blaasaas 2004; Malagoli *et al.* 2012) ou non (Robert *et al.* 1996; Auger *et al.* 2011; Auger *et al.* 2012; Mahram et Ghazavi 2013; de Vocht *et al.* 2014; de Vocht et Lee 2014; Sadeghi *et al.* 2017). D'autres méthodes de modélisation à partir des codes de câblage des lignes électriques situées à proximité ou dans les logements ont permis de classer les femmes selon différents niveaux d'exposition (Savitz et Ananth 1994; Lee *et al.* 2002; Li *et al.* 2002). Enfin, les méthodes de mesures directes ont été beaucoup utilisées dans les études de petits effectifs (Tableau 13). Elles étaient soit effectuées en points fixes à l'intérieur et autour des logements (Juutilainen *et al.* 1993; Savitz et Ananth 1994; Lee *et al.* 2002; Wang *et al.* 2013; Shamsi Mahmoudabadi *et al.* 2013) soit, plus rarement, effectuées en mesures individuelles sur 24 heures (Lee *et al.* 2002; Li *et al.* 2002; Su *et al.* 2014).

Concernant l'impact de l'exposition résidentielle aux extrêmement basses fréquences sur les malformations congénitales, la plupart des résultats ne sont pas en faveur d'un lien, que ce soit avec l'utilisation de couvertures ou de lits chauffants au cours de la grossesse (Dlugosz *et al.* 1992; Shaw *et al.* 1999) ou avec la proximité du logement aux lignes haute tension (Robert *et al.* 1996; Blaasaas 2004; Malagoli *et al.* 2012 ; Mahram et Ghazavi 2013). En 1995, une étude cas-témoins américaine (Li *et al.* 1995) a rapporté une augmentation de risque de malformation du tractus urinaire chez les enfants des femmes ayant utilisé une couverture chauffante ou un lit électrique chauffant au cours de leur grossesse et qui avaient des antécédents d'infertilité (OR=10,0 ; IC95% (1,2-85,5)). Toutefois de nombreuses comparaisons ont été effectuées dans le cadre de cette étude et seule cette association apparaissait significative avec uniquement 3 cas. Une grande étude de cohorte Norvégienne (Blaasaas *et al.* 2003) a conclu à un risque augmenté de malformation de l'œsophage et un effet protecteur pour les malformations respiratoires et cardiaques chez les enfants des mères exposées au-dessus de 0,1 μ T en modélisant la distance entre les logements et les lignes haute tension à partir de l'utilisation d'un système d'information géographique. Cependant, une étude cas-témoins nichée dans cette cohorte (Blaasaas 2004) utilisant la mesure des distances entre les logements et les lignes haute tension définie à partir de cartes à l'échelle 1 : 5000 n'a rapporté aucune association avec ces trois types de

malformations. Récemment, les résultats d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte iranienne (Sadeghi *et al.* 2017) ont rapporté un odds ratio de 5,05 (IC95% (1,52-16,78)) pour le risque de malformations congénitales (malformations du système nerveux central, cardiaques, du système respiratoire, de l'œsophage et les pieds bot) parmi les enfants des femmes résidant à moins de 600 mètres d'une source d'exposition (câble souterrain, ligne haute tension, tour électrique) en comparaison aux femmes résidant à 600 mètres ou plus.

Les résultats des études sur les fausses-couches ne sont pas homogènes. Dès 1986, Wertheimer et Leeper (1986) ont rapporté un excès de fausses-couches sur la période septembre-janvier parmi les femmes utilisatrices de couverture ou lit chauffants en comparaison aux non utilisatrices. En 1993, une étude cas-témoins finlandaise nichée dans une cohorte (Juutilainen *et al.* 1993) et dans laquelle des mesures en points fixes aux domiciles de 191 femmes ont été réalisées était également en faveur d'une augmentation de risque de fausses-couches chez les femmes dont l'exposition moyenne estimée était supérieure ou égale à 0,2 μ T (OR=5,44 ; IC95% (1,1-28,0)). Trois études publiées par la suite n'ont pas montré de lien entre le risque de fausses couches et une intensité de champs mesurée au domicile supérieure ou égale à 0,2 μ T (Savitz et Ananth 1994) ou l'utilisation de couverture ou lit chauffants (Belanger *et al.* 1998; Lee *et al.* 2002). Deux études américaines ayant effectué des campagnes de mesures personnelles sur 24 heures ont ensuite rapporté des résultats en faveur d'une augmentation de risque lorsque le maximum mesuré sur 24 heures était supérieur à 35,05 mG en comparaison à un maximum inférieur à 4,31 mG (OR=2,3 ; IC95% (1,2-4,4)) (Lee *et al.* 2002) et lorsque ce maximum était supérieur ou égal à 16 mG en comparaison à un maximum inférieur à 16 mG (OR=1,80 ; IC95% (1,2-2,7)) (Li *et al.* 2002). Plus récemment, une étude de cohorte rétrospective canadienne (Auger *et al.* 2012) a rapporté un odds ratio de 2,25 (IC95% (1,14-4,45)) pour le risque de mortinatalité à terme chez les femmes ayant résidé à moins de 25 mètres d'une ligne haute tension par rapport à celles ayant résidé à 100 m ou plus. Une étude de cohorte menée en Chine (Wang *et al.* 2013) ainsi qu'une étude cas-témoins menée en Iran (Shamsi Mahmoudabadi *et al.* 2013) ont respectivement trouvé un lien avec l'exposition maximale mesurée dans l'allée du logement et considérée comme une variable continue (RR=1,72 ; IC95% (1,10-2,69)) et avec l'exposition moyenne mesurée dans le logement et considérée comme une variable continue

également (OR=1,85 ; IC95% (1,38-2,47). Enfin, l'étude cas-témoins la plus récente n'a rapporté aucun lien entre la distance du logement à une source d'exposition (câble souterrain, ligne haute tension ou tour électrique) et le risque de fausse-couche (Sadeghi *et al.* 2017).

Plusieurs études ont également analysé le lien entre l'exposition résidentielle de la mère aux extrêmement basses fréquences et la prématurité ou le faible poids de naissance en utilisant divers indicateurs d'exposition et les résultats obtenus étaient divergents (Tableau 13). Dès 1994, (Savitz et Ananth 1994) ont rapporté une augmentation du risque de faible poids de naissance (<2 500g) chez les femmes dont l'exposition résidentielle avait été définie comme modérée via les codes de câblage en comparaison aux femmes dont l'exposition avait été définie comme faible (OR=2,6 ; IC95% (1,2-6,5)) mais pas chez celles dont l'exposition avait été définie comme élevée (OR=0,7 ; IC95% (0,2-2,3) avec 2 cas exposés). En 1995, les résultats d'une étude de cohorte américaine ont montré que les risques de faible poids de naissance et de retard de croissance intra utérin n'étaient pas augmentés après utilisation de couvertures électriques chauffantes au cours de la grossesse (Bracken *et al.* 1995). Deux études au Canada et en Iran n'ont pas rapporté d'association entre le risque de naissance prématurée ou de faible poids de naissance et la proximité résidentielle aux lignes haute tension (Auger *et al.* 2011; Mahram et Ghazavi 2013), mais récemment une étude cas témoins nichée dans une cohorte (Sadeghi *et al.* 2017) a observé que les femmes vivant à moins de 600 m d'une ligne électrique haute tension au cours de leur grossesse avaient un risque plus élevé de donner naissance prématurément (OR=3,28 ; IC95% (1,37-7,85)) en comparaison aux femmes résidant à plus de 600 mètres. En 2014, une étude transversale menée en Chine parmi des femmes souhaitant avorter pour des raisons non médicales (Su *et al.* 2014) a montré que l'exposition moyenne mesurée sur 24 heures supérieure ou égale à 0,82 mG (versus <0,82 mG) était associée à un bourgeon embryonnaire de petite taille (OR=3,65 ; IC95% (1,10-14,20)). La même année, à partir des données d'une grande étude de cohorte anglaise (de Vocht *et al.* 2014) ont suggéré que le fait de résider à proximité (≤ 50 m) d'une source d'extrêmement basse fréquence (câble souterrain, ligne aérienne, sous-station ou tour) au cours de la grossesse est associé avec une réduction du poids de naissance moyen (-212g ; IC95% (-395g;-29g)), réduction diminuée mais persistante avec une minimisation des biais de confusion résiduels (-116g ; IC95% (-224g;-7g)) (de Vocht et Lee 2014). Dans cette

même étude, il n'était pas rapporté de lien avec le risque de prématurité, de faible poids de naissance ou de faible poids pour l'âge gestationnel. Toutefois, dans une étude de cohorte finlandaise, suite à la réalisation de mesures en points fixes aux domiciles de 373 femmes enceintes, Eskelinen *et al.* (2016) ont conclu à une absence d'association entre une exposition moyenne supérieure ou égale à 0,2 μT ou supérieure ou égale à 0,3 μT et le risque de faible poids de naissance pour l'âge gestationnel.

Conclusion sur les études épidémiologiques et nécessités de recherche

Les résultats de ces études, divergents, ne permettent pas de conclure quant à un potentiel effet des extrêmement basses fréquences sur les issues de grossesse et un très faible nombre d'études s'est intéressé à l'impact sur le faible poids de naissance et la prématurité qui sont deux indicateurs majeurs de la santé néonatale, infantile et adulte. Par ailleurs, les études professionnelles se sont concentrées sur une unique source d'exposition. Du fait de l'ancienneté de ces études, les écrans d'ordinateurs à tube cathodique sont aujourd'hui de moins en moins utilisés et ne reflètent pas les expositions présentes dans les environnements professionnels où de multiples autres sources peuvent être présentes. Beaucoup de ces études se sont appuyées sur l'auto déclaration des mères qui peut être à l'origine de biais d'informations importants et les indicateurs retenus ne permettaient pas de distinguer différents niveaux d'exposition et notamment des groupes fortement exposés. De plus, peu de ces études comprennent de grands effectifs de population nécessaires à l'observation de faibles effets. Enfin, bien que l'exposition professionnelle soit, dans de nombreux cas, le principal déterminant de l'exposition totale (Forssén *et al.* 2002; Van Tongeren 2004), au cours de la grossesse l'exposition domestique peut ne pas être négligeable car sa durée peut être égale ou même supérieure à l'exposition professionnelle, en particulier pour les femmes au foyer, mais aussi pour les femmes en congé de maternité précoce. Dans les études résidentielles, des efforts ont été effectués pour améliorer l'estimation de l'exposition, néanmoins, compte-tenu de l'importance que peut avoir l'exposition professionnelle sur l'exposition globale, il y a un manque d'étude considérant à la fois l'exposition professionnelle et l'exposition résidentielle au cours de la grossesse.

Les études publiées avant 2001 ont fait l'objet d'une revue de l'ICNIRP (Ahlbom *et al.* 2001) dont les conclusions étaient que les preuves potentielles d'un lien entre l'exposition aux extrêmement

basses fréquences et les diverses issues de grossesse étaient inadéquates, notamment du fait des limites suivantes : i) précision sur la définition des issues de grossesse, ii) erreurs de classement de l'exposition et iii) ambiguïté temporelle entre l'exposition et les issues de grossesse. Les études publiées entre 2002 et 2015 ont fait l'objet d'une seconde revue (Lewis *et al.* 2016) dont les recommandations en matière de recherche épidémiologique étaient notamment de maximiser la validité, minimiser les biais et atteindre une puissance suffisante dans les études et de tester de nouveaux indicateurs d'exposition tels que l'exposition cumulée ou l'exposition aigue au-delà d'un certain seuil, ce qui nécessite d'avoir recours à une estimation quantitative des expositions.

Tableau 12: Exposition professionnelle de la mère aux extrêmement basses fréquences et issues de grossesse

Auteur et année	Type d'étude ; Années et pays d'inclusion	Paramètres de santé	Effectif	Exposition : outil de recueil et paramètre utilisé	Principaux résultats
Kurppa 1985	Etude cas-témoins 1976-1982, Finlande	Malformations congénitales	N=1 475 cas N=1 475 témoins	Questionnaire et jugement d'experts à partir de l'intitulé d'emploi Heures par jour d'utilisation des écrans : <1 ; 1-4 ; ≥4	Aucune
Ericson 1986	Etude cas-témoins 1980-1981, Suède	Faible poids : <1 500g Malformations congénitales Fausse-couche	N=36 cas de malformation N=219 cas de fausse-couche N=15 cas de faible poids N=1 032 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 0 ; 0-10 ; ≥10	Aucune
Goldhaber 1988	Etude cas-témoins 1980-1981, Etats- Unis (Californie)	Fausse couches Malformations congénitales	N=712 cas de fausse-couche N= 156 cas de malformation N=1 123 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 0 ; <5 ; 5-20 ; >20	Aucune malform OR=1,8 ; couches 20h/sem
Mc Donald 1988	Etude de cohorte 1982-1984, Canada	Fausse couches Malformations congénitales Faible poids : <2 500g Prématurité : <37SA	N=22 681	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'un écran : oui/non Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 0 ; <15 ; ≥15	Aucune la prén congénit Ratio IC90% (1 couches façon gl Ratio Ob IC90% (1 couches confond
Bryant 1989	Etude cas-témoins 1984-1985, Danemark	Fausse couches	N=334 cas N=647 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'un écran : oui/non Heures d'utilisation par semaine d'un écran : <2 ; 2-10 ; 11-20 ; >21	Aucune

Windham 1990	Etude cas-témoins 1987, USA (Californie)	Fausses couches Faible poids : <2 500g Faible poids pour l'âge gestationnel : <10 ^{ème} percentile des standards californiens par âge gestationnel en semaines	N=447 cas de fausses-couches N=913 témoins (faible poids étudié parmi 880 témoins)	Questionnaire, déclaration de l'exposition Heures d'utilisation par semaine d'un écran en moyenne sur la grossesse : 0 ; <20 ; ≥20	Aucune
Brandt 1990	Etude cas-témoins 1984-1985, Danemark	Malformations Congénitales	N=505 cas N=1 699 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'un écran : oui/non Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 0 ; <1 ; 1-10 ; 11-20 ; 21-30 ; ≥31	Aucune
Nielsen 1990	Etude cas-témoins 1984-1985, Danemark	Fausses-couches	N=2 248 cas N=2 252 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'un écran : oui/non Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 0 ; <1 ; 1-10 ; 11-20 ; 21-30 ; 31-40	Aucune
Tikkanen 1990	Etude cas-témoins 1982-1984, Finlande	Malformations cardiovasculaires	N=500 cas N=2 252 témoins	Questionnaire et jugement d'experts à partir de l'intitulé d'emploi Heures par semaine d'utilisation des écrans : <20 ; ≥20	Aucune
Schnorr 1991	Etude cas-témoins 1983-1986, Etats- Unis	Fausses-couches	N=145 cas N=737 témoins	Questionnaire aux employeurs Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 0 ; 1-25 ; >25	Aucune
Lindbohm 1992	Etude cas-témoins 1975-1985, Finlande	Fausses-couches	N=191 cas N=394 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 1-10 ; 11-20 ; >20 Mesures en points fixes au niveau des écrans <0,4 ; 0,4-0,9 ; >0,9μT	OR=1,7 d'utilisa h/sem. OR= 3, femmes magnét
Nielsen 1992	Etude cas-témoins 1984-1985, Danemark	Faible poids : < 2 500g) Faible poids pour l'âge gestationnel : <5 ^{ème} percentile des références par sexe et âge gestationnel	N=347 cas de faible poids N=362 cas de prématurité	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'un écran : oui/non	Aucune

		Prématurité : <36SA	N=615 cas de faible poids pour l'âge gestationnel N=1 365 témoins	Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 0 ; <1 ; 1-10 ; 11-20 ; 21-30 ; ≥31	
Roman 1992	Etude cas-témoins 1987-1989, Angleterre	Fausses-couches	N=150 cas N=297 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'un écran : oui/non Heures d'utilisation par semaine d'un écran : <11 ; 11-20 ; ≥20	Aucune
Grajewski 1997	Etude de cohorte 1983-1986, Etats-Unis	Faible poids : ≤2 800g Prématurité : 21 à 37 SA Malformations congénitales	N=707	Recueil rétrospectif des données des employeurs Utilisation d'un écran : oui/non Heures d'utilisation par semaine d'un écran : 0 ; 1-25 ; ≥25	Aucune
Pastore 1997	Etude cas-témoins 1984, Etats-Unis (Californie)	Mortinatalité	N=332 cas N=357 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'un écran : oui/non	Aucune
Grasso 1997	Etude cas-témoins 1992-1995, Italie	Fausses-couches	N=508 cas N=1 148 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'un écran : oui/non Heures d'utilisation par semaine d'un écran : <11 ; 11-20 ; ≥20	Aucune
Blaasas 2002	Etude transversale 1967-1995, Norvège	Malformations congénitales	N=2 126 773	Recensement de la population pour l'intitulé d'emploi puis jugement d'experts pour attribuer une durée d'exposition >0.1μT par semaine <4 ; 4-24 ; >24	OR=1,06 l'ensembl mères e OR=2,33 bifida >24h/se

Tableau 13 : Exposition résidentielle de la mère aux extrêmement basses fréquences aux cours de la grossesse défavorables

Auteur et année	Type d'étude ; Années et pays d'inclusion	Paramètres de santé	Effectif	Exposition : outil de recueil et paramètre utilisé	Principaux résultats
Wertheimer 1986	Etude transversale 1976-1981, Etats- Unis	Fausses-couches	N=1 256	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique : oui/non	Excès de fausses couches pendant la période d'exposition ; utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique : par rapport à non
Dlugosz 1992	Etude cas-témoins 1988-1989, Etats- Unis	Malformations congénitales	N=542 cas N=542 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique : oui/non	Aucune association
Juutilainen 1993	Etude cas-témoins nichée dans une cohorte 1984-1986, Finlande	Fausses-couches	N=89 cas N=102 témoins	Mesures en points fixes au domicile Exposition moyenne < 0,2 µT ; ≥0,2 µT	OR=5,1 pour l'exposition moyenne < 0,2 µT ; <0,2 µT
Savitz 1994	Etude transversale à partir des données d'une étude cas- témoins sur le cancer de l'enfant 1976-1983, Etats- Unis	Prématurité : <37SA Faible poids de naissance : <2500g Fausses-couches	N=396	Mesures en points fixes au domicile < 0,2 µT ; ≥0,2 µT Codes de câblage Haut ; moyen ; bas	Aucune association pour les fausses couches ; Pour les cancers (OR=6,5) p=0,001 ; codes de câblage : avec 2
Bracken 1995	Etude de cohorte Etats-Unis	Faible poids de naissance Retard de croissance intra- utérin	N=2 967	Questionnaire durant la grossesse, déclaration de l'exposition Utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique : oui/non	Aucune association
Li 1995	Etude cas-témoins 1990-1991, Etats- Unis	Malformations du tractus urinaire		Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique ou d'un écran : oui/non	OR=10,1 pour l'utilisation d'un écran ; l'utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique : prématurité ; avaient

Robert 1996	Etude cas-témoins 1988-1991, France	Malformations congénitales	N=151 cas N=302 témoins	Modélisation de la distance la plus courte entre les coordonnées du logement et la ligne haute tension Classification : <50m/50- 100m/>100m	Aucun
Belanger 1998	Etude de cohorte Etats-Unis	Fausses-couches	N=2 967	Questionnaire durant la grossesse, déclaration de l'exposition Utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique : oui/non	Aucun
Shaw 1999	2 études cas témoins Etats-Unis	Malformations congénitales	1 ^{ère} étude : N=538 cas de tube neural N=539 témoins 2 ^{ème} étude : N=652 cas de fente palatine N=734 témoins N=265 cas de tube neural N=481 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique : oui/non	Aucun
Lee 2000	Etude de cohorte 1990-1991, Etats- Unis	Fausses-couches	N=5 342	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'une couverture chauffante ou d'un lit électrique : oui/non Heures d'utilisation par nuit d'une couverture chauffante : ≤1 ; 2-5 ; ≥6 Heures d'utilisation par nuit d'un lit chauffant : <8 ; ≥8 Réglage du chauffage Bas ; moyen ; haut	Aucun
Lee 2002	Etude cas-témoins nichée dans une cohorte 1990-1991, Etats- Unis	Fausses-couches	N=155 cas N=509 témoins	Codes de câblage Mesures résidentielles en points fixes ≤2,0mG ; >2,0 mG Mesures personnelles sur 24h Moyenne 24 h ≤2,0mG ; >2,0 mG Max <0.43mG ; >35.05mG	OR=2, donc l mG en <4,31 Aucun le cod réside

Li 2002	Etude de cohorte 1996-1998, Etats- Unis (Californie)	Fausses-couches	N=969	Codes de câblage Mesures personnelles sur 24h Max <16mG ; >16mG	RR=1,4 dont le rapport
Blaasas 2003	Etude de cohorte 1980-1997, Norvège	Malformations congénitales	N=989 408	Modélisation d'un corridor d'exposition autour des lignes hautes tension de largeur proportionnelle à sa puissance (SIG) Calcul de l'intensité des champs selon la distance du logement <0,1µT ; ≥0,1 µT	OR=2,1 malfor enfant rapport Effets respira
Blaasas 2004	Etude cas-témoins nichée dans une cohorte 1980-1997, Norvège	Malformations congénitales	N=465 cas N=930 témoins	Calcul de la distance entre le logement et les lignes haute tension à partir de cartes 1 :5000 Calcul de l'intensité des champs selon la distance du logement <0,1µT ; ≥0,1 µT	Aucun
Auger 2011	Etude de cohorte retrospective 1990-2004, Canada	Prématurité : <37 SA Faible poids de naissance : <2500g Faible poids pour l'âge gestationnel : <10 ^{ème} percentile pour l'âge gestationnel et le sexe	N=707 215	Modélisation de la distance la plus courte entre les coordonnées du logement et la ligne haute tension (logiciel MapInfo) Classification : <50m/50-74,9m/75- 99,9m/100-149,9/150- 399,9/≥400m	Aucun le faib OR=0,1 poids group OR = group
Auger 2012	Etude transversale 1990-2004, Canada	Mortinatalité		Modélisation de la distance la plus courte entre les coordonnées du logement et la ligne haute tension (logiciel MapInfo) Classification : <25m/25-49,9m/50- 74,9m/75-99,9/≥100m	OR=2,1 de m vivant celles
Malagoli 2012	Etude cas-témoins 1998-2006, Italie	Malformations congénitales	N=228 cas N=228 témoins	Modélisation d'un corridor d'exposition autour des lignes hautes tension de largeur proportionnelle à sa puissance Calcul de la densité de flux magnétique selon la distance du logement <0,1µT ; 0,1-0,2 ; 0,2-0,4 ; ≥0,4 µT	Aucun

Mahram 2013	Etude de cohorte historique 2011, Iran	Prématurité Durée de grossesse Poids de naissance Malformation	N=380	Modélisation par détermination des zones d'exposition dans la ville à partir des lignes haute tension Exposées / non exposées	Aucun
Wang 2013	Etude de cohorte 2010-2012, Chine	Fausses-couches	N=413	Mesures résidentielles en points fixes pendant la grossesse. <0,1 ; 0,1-0,4 ; ≥0,4 μT	RR=1, maxim (pou
Shamsi Mahmoudabadi 2013	Etude cas-témoins 2012, Iran	Fausses-couches	N=58 cas N=58 témoins	Mesures résidentielles en points fixes TWA en mG	OR=1, l'inten
De Vocht 2014	Etude de cohorte 2004-2008, Angleterre .	Prématurité : <37SA) Faible poids pour l'âge gestationnel : <10 ^{ème} p. pour l'âge gestationnel et le sexe Faible poids : <2500g Poids de naissance	N=140 356	Modélisation de la distance la plus courte entre les coordonnées du logement et les sources d'exposition (câble souterrain, ligne aérienne, sous-station ou tour) (logiciel ArcGIS) ≤50m versus > 50m; ≤100m versus >100m ; ≤200m versus >200m	Aucun faible faible Réduc 212g enfant source
De Vocht 2014	Etude de cohorte 2004-2008, Angleterre En minimisant l'impact des facteurs de confusion résiduels de l'étude précédente	Poids de naissance	N=140 356	Modélisation de la distance la plus courte entre les coordonnées du logement et les sources d'exposition (câble souterrain, ligne aérienne, sous-station ou tour) (logiciel ArcGIS) ≤50m versus > 50m	Réduc -116g; des fe
Su 2014	Etude transversale chez des femmes voulant avorter 2009-2010, Chine	Petite taille du bourgeon embryonnaire (≤25 ^{ème} percentile)	N=149	Mesures personnelles sur 24 h TWA <0,82mG et ≥0,82mG	OR=3, risque petite TWA≥ une T
Eskelinen 2016	Etude de cohorte 1990-1994, Finlande	Poids de naissance Le faible poids pour l'âge gestationnel : <10 ^{ème} percentile des références pour l'âge gestationnel et le sexe	N=373	Questionnaire rétrospectif, déclaration de l'exposition aux appareils domestiques Heures d'utilisation par semaine Questionnaire, déclaration sur le travail à proximité d'appareils électriques	Aucun

					Exposition professionnelle (oui / non) Mesures en points fixes rétrospective au domicile	
Sadeghi 2017	Etude cas-témoins nichée dans une cohorte 2013-2014, Iran	Prématurité : <37 SA Malformations congénitales Décès néonataux	N=135 cas de prématurité N=150 témoins N=16 cas de malformations N=169 témoins		Modélisation de la distance la plus courte entre les coordonnées du logement et les sources d'exposition (câble souterrain, ligne aérienne, ou tour) (logiciel ArcGIS) < 600m ; ≥ 600 m	OR=3, risque vivant OR=5, risque vivant Aucun néonata

TWA=moyenne journalière d'exposition

2. Radiofréquences

a. Études in vivo et in vitro

Une revue de 2005 a analysé les études expérimentales sur les effets des radiofréquences sur le développement chez différentes espèces animales mammifères et non-mammifères (Juutilainen 2005). Il en a été conclu que les radiofréquences sont tératogènes à des niveaux d'exposition suffisamment élevés pour causer une augmentation significative de température. Cependant, il n'existait aucune preuve cohérente pour des effets sur le développement prénatal à des niveaux d'exposition non thermiques, y compris pour des expositions durant la totalité de la grossesse. Plus récemment, les conclusions de l'expertise de l'ICNIRP en 2009 étaient que chez l'animal, une exposition aux RF thermiquement significative peut nuire à la fertilité masculine, causer une augmentation des pertes d'embryons et de fœtus et augmenter l'incidence des malformations et anomalies fœtales mais que de tels effets n'ont pas été montrés lorsque les niveaux d'exposition n'étaient pas suffisants pour induire une élévation de température de 1°C ou plus. Par ailleurs, les études qui se sont penchées sur les indices de développement postnatal ou le comportement après une exposition prénatale à de faibles rayonnements RF ont généralement fait état d'un manque d'effets. Les effets résultant d'une exposition à long terme pendant le développement des animaux juvéniles n'ont été abordés que dans quelques études, et les données restent insuffisantes pour tirer des conclusions (ICNIRP 2009). Des études récentes qui ont investigué les effets tératogènes par exposition de rats in utero à différents signaux de radiofréquences pouvant être rencontrés par l'Homme n'ont rapporté aucun effet (Lee *et al.* 2009; Ogawa *et al.* 2009; Poullietier de Gannes *et al.* 2012; Sommer *et al.* 2009; Aït-Aïssa *et al.* 2012).

b. Études épidémiologiques

Exposition professionnelle au cours de la grossesse

Peu d'études épidémiologiques se sont intéressées à l'impact de l'exposition professionnelle des mères aux radiofréquences sur les issues de grossesse. Nous avons recensé sept études qui ont analysé le risque de fausses couches, de malformations congénitales, de faible poids de naissance et de prématurité. Ces études ont porté sur une profession exclusivement, celle de

kinésithérapeute. Ces professionnels administrent des radiofréquences à visée thérapeutique sous forme d'appareils de diathermie ondes courtes et microondes. Les résultats obtenus par ces études n'étaient pas tous cohérents. Concernant le risque de fausses-couches, une étude cas-témoins américaine publiée en 1993 (Ouellet-Hellstrom et Stewart 1993) a rapporté une augmentation du risque chez les femmes kinésithérapeutes exposées dans les six mois précédents la grossesse et lors du premier trimestre à la diathermie microondes (OR=1,28 ; IC95% (1,02-1,59)) mais n'a pas trouvé d'association avec la diathermie ondes courtes. Cette absence d'association pour l'exposition aux ondes courtes est cohérente avec les résultats de trois autres études cas-témoins finlandaise (Taskinen *et al.* 1990), israélienne (Lerman *et al.* 2001) et Australienne (Cromie *et al.* 2002). Pour le risque de malformations, une incidence plus élevée de l'utilisation d'ondes courtes chez les mères kinésithérapeutes ayant eu un enfant malformé ou décédé par rapport aux mères non exposées a été trouvé dans une étude cas-témoins norvégienne (Källén *et al.* 1992). En Finlande, Taskinen *et al.* (1990) ont rapporté une augmentation du risque chez les femmes exposées aux ondes courtes entre une et quatre heures par semaine mais cette augmentation n'a pas été retrouvée chez les femmes exposées plus de cinq heures par semaine ni dans deux autres études cas-témoins danoise (Larsen 1991) et israélienne (Lerman *et al.* 2001). En ce qui concerne le faible poids de naissance, les résultats sont aussi divergents. En 1992 et 1994, deux études cas-témoins n'ont pas rapporté d'association entre l'exposition aux ondes courtes au cours du premier trimestre de grossesse et le risque de faible poids de naissance (< 2 500g) (Guberan *et al.* 1994; Källén *et al.* 1992; Guberan *et al.* 1994) tandis que Lerman *et al.* (2001) ont montré une augmentation du risque chez les mères exposées aux ondes courtes par rapport aux mères non exposées (OR =2,75 ; IC95% (1,07-7,04). La prématurité n'a été étudiée que dans deux études cas-témoins qui n'ont rapporté aucune association avec l'exposition maternelle à la diathermie ondes courtes (Lerman *et al.* 2001 ; Källén *et al.* 1992) ou à la diathermie micro-ondes (Källén *et al.* 1992).

Exposition résidentielle maternelle au cours de la grossesse

La littérature sur le sujet est assez pauvre. Plusieurs études ont étudié le lien entre l'utilisation du téléphone portable par la mère au cours de la grossesse et le développement psychomoteur à plusieurs âges de l'enfance et sont, pour la plupart, en faveur d'un effet (Tableau 15). A partir des

données de l'étude de cohorte de naissance danoise « *Danish National Birth Cohort* », l'utilisation de téléphone portable au moins une heure par jour au cours de la grossesse et déclarée par la mère de façon rétrospective (aux 7 ans de l'enfant) a été montrée comme associée à l'augmentation du risque de troubles comportementaux chez l'enfant évalués à 7 ans (Divan *et al.* 2008, 2010) et à l'augmentation de symptômes associés aux maux de tête (maux de tête, de ventre et nausées) évalués à 7 ans (Sudan 2012) mais pas à l'augmentation de troubles du comportement ou de troubles émotionnels évalués à 11 ans (Sudan *et al.* 2016). En utilisant la même méthodologie d'estimation de l'exposition prénatale aux téléphones portables, Guxens *et al.* (2013) ont rapporté une augmentation non significative du risque de troubles du comportement de l'enfant à 5 ans à partir des données de la cohorte de naissance Hollandaise « *Amsterdam born child and their development study* ». Dans une cohorte espagnole mise en place dans la ville de Sabadell (Vrijheid *et al.* 2010), la fréquence d'utilisation du téléphone portable déclarée par les mères lors d'un questionnaire réalisé au troisième trimestre de grossesse a été étudiée en lien avec le neuro-développement de l'enfant à 14 mois. Une diminution significative du score de développement psychomoteur chez les enfants des mères ayant déclaré plus de cinq appels par jours par rapport aux enfants des mères non exposées a été rapportée (-5,6 ; IC95% (-10,7 ; -0,5)). Toutefois, cette diminution de score n'était pas retrouvée lorsque le groupe de référence était celui des mères ayant déclaré un appel en moyenne par jour suggérant un biais de confusion résiduel entre les utilisatrices de téléphones et le petit groupe de mères non utilisatrices, pouvant être lié au niveau social ou à l'âge de la mère entre autres. Enfin, une méta-analyse (Birks *et al.* 2017) combinant les données de ces trois cohortes de naissances (Danoise, Hollandaise et Espagnole) ainsi que de deux cohortes de naissance coréenne et norvégienne n'a pas retrouvé d'augmentation de risque de troubles du comportement de façon générale à 5-7 ans en lien avec l'exposition maternelle au téléphone portable au cours de la grossesse, ni spécifiquement de troubles émotionnels. Une augmentation significative du risque de développer des troubles de l'attention / une hyperactivité pour les enfants des utilisatrices moyennes (OR=1,11 ; IC95% (1,01-1,22)) et fortes (OR=1,28 ; IC95% (1,12-1,48)) a été rapportée en comparaison aux enfants des faibles utilisatrices.

En ce qui concerne les effets sur les issues de grossesse, très peu d'études se sont intéressées au sujet (Tableau 15). Une étude cas-témoins iranienne (Shamsi-Mahmoudabadi *et al.* 2014) a étudié le lien entre la survenue de fausses couches avant 14 semaines d'aménorrhée et l'utilisation du téléphone portable au cours de la grossesse. Une augmentation significative du risque de fausse couche en lien avec le DAS effectif moyen défini comme le DAS rapporté par le fabricant du téléphone multiplié par la durée moyenne journalière des appels déclarée par les mères ($OR=1,10$; $IC95\% (1,07-1,16)$) a été rapportée. Par ailleurs, dans le cadre d'une étude transversale s'intéressant aux facteurs affectant la morbidité périnatale, les effets de l'utilisation des téléphones portables au cours de la grossesse sur le faible poids de naissance et la prématurité ont été analysés (Col-Araz 2013). Une proportion significativement plus importante de naissances prématurées parmi les mères ayant utilisé un téléphone portable au cours de leur grossesse a été trouvée, tandis qu'aucune association avec le faible poids de naissance n'a été rapportée. Aucune autre étude sur le sujet n'a été trouvée dans la littérature.

Conclusions sur les études épidémiologiques et nécessité de recherche

Il y a un manque important d'études portant sur le lien entre exposition maternelle aux radiofréquences et issues de grossesse. Les études professionnelles se sont concentrées sur une unique profession tandis que de multiples autres sont exposées et ces études ne permettent pas d'évaluer le risque en population générale. Les études publiées entre 1990 et 2010 ont fait l'objet d'une revue en 2014 (Shah et Farrow 2014). Le caractère rétrospectif cas-témoins de l'ensemble de ces études sur une période plus ou moins longue et parfois non définie est une des limites majeures de ces études du fait du biais de mémorisation qui peut être différentiel entre les cas et les témoins. Les auteurs mettent en évidence l'importance d'études prospectives pour compléter les résultats obtenus jusqu'à lors. En ce qui concerne les indicateurs d'exposition, la distance à la source et la durée d'exposition n'ont pas été considérées systématiquement et l'intensité d'exposition n'a jamais été évaluée ni utilisée. Les auteurs concluent également à la nécessité de considérer d'autres sources d'exposition aux radiofréquences au-delà des expositions rencontrées en kinésithérapie.

Les expositions résidentielles ont été évaluées uniquement via l'utilisation du téléphone portable sur la base de l'auto-déclaration des mères, parfois recueillie de façon rétrospective, ce qui peut générer des biais de mémorisation. Les téléphones portables apparaissent comme les principaux déterminants de l'exposition résidentielle mais les mécanismes biologiques d'une possible association entre utilisation du téléphone portable par la mère et effet sur le fœtus sont mal compris. Lors des appels, la plupart de l'énergie émise par le téléphone portable est absorbée par la tête et l'exposition directe du fœtus est extrêmement faible. Une hypothèse impliquant la sécrétion de mélatonine, hormone agissant sur le rythme circadien et la reproduction, a été proposée supposant que l'exposition maternelle aux radiofréquences via le téléphone portable tenu proche du visage pourrait agir sur le trajet neurologique du signal qui détermine la sécrétion de mélatonine car celui-ci part de la rétine pour aller jusqu'à la glande pinéale en passant par le cou et pourrait ainsi affecter la sécrétion de mélatonine par cette glande. La mélatonine pourrait alors altérer le développement du fœtus par des changements du métabolisme maternel ou de l'environnement des hormones sexuelles (Hocking 2009). En 2009, les recommandations du SCENIHR pour les études épidémiologiques étaient de considérer les multiples sources d'exposition et non seulement une source unique telle que le téléphone portable (SCENIHR 2009). En 2013, l'Anses soulignait l'importance à accorder à une meilleure caractérisation des expositions des populations étudiées, à l'étude des effets potentiels des radiofréquences sur la santé des populations les plus exposées, notamment en milieu de travail et sur la santé des populations potentiellement plus fragiles (enfants, femmes enceintes, personnes âgées...).

Tableau 14 : Exposition professionnelle de la mère aux radiofréquences aux cours de la grossesse et issues d

Auteur et année	Type d'étude ; Années et pays d'inclusion	Paramètres de santé	Effectif	Exposition : outil de recueil et paramètre utilisé	Principa
Taskinen 1990	Étude cas-témoins nichée dans une cohorte de femmes kinésithérapeutes 1973-1983, Finlande	Fausses-couches Malformations congénitales	N=204 cas de fausses-couches N=483 témoins N=47 cas de malformations N=227 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Heures d'utilisation d'ondes courtes par semaine : non ; 1-4 h ; ≥ 5h/sem.	Aucune Pour IC95% (1 (versus n groupe c
Larsen 1991	Étude cas-témoins nichée dans une cohorte de femmes kinésithérapeutes 1978-1985, Danemark	Malformations congénitales	N=54 cas N=247 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Distance et type d'électrodes : 0= non exposée ou exposition aux circuplodes uniquement / 1=travail avec ou proche (< 2m) des diplodes / 10=travail avec ou proche (< 2m) d'électrodes plates	Aucune
Källen 1992	Étude de cohorte de femmes kinésithérapeutes 1973-1978, Suède	Décès périnataux Malformations congénitales Prématurité Faible poids de naissance	N=2 018	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'ondes courtes et de micro-ondes	Aucune faible po Inciden courtes enfants
Ouellet- Hellstrom 1993	Étude cas-témoins nichée dans une cohorte de femmes kinésithérapeutes 1986, États-Unis	Fausses-couches	N=1 753 cas N=1 753 témoins	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'appareils de diathermie micro-ondes ou ondes-courtes : oui/non Fréquence d'exposition par mois : 0 ; <5 fois ; 5-20 fois ; >20 fois/mois	Aucune diatherm OR=1,28 l'utilisat (versus n OR=1,50 utilisatio OR=1,59 utilisatio
Lerman 2001	Étude cas-témoins nichée dans une cohorte de femmes kinésithérapeutes Israël	Fausses couches Malformations congénitales, Prématurité : < 36 SA Faible poids de naissance : <2500g après 36SA	N=180 cas de fausses-couches N=69 cas de malformations N=67 cas de prématurité	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'appareils de diathermie ondes-courtes : oui/non	Aucune

			N=54 cas de faible poids N=943 témoins	Heures par semaine d'utilisation : 0 ; <10h/sem. ; ≥10h/sem.	
Cromie 2002	Etude de cohorte de kinésithérapeutes (hommes, femmes) Australie	Fausses-couches	N=107 cas chez les femmes N=550 témoins chez les femmes	Questionnaire, déclaration de l'exposition Utilisation d'ondes courtes (oui/non)	Aucune

Tableau 15 : Exposition maternelle aux téléphones portables au cours de la grossesse, issues de grossesse et d

Auteur et année	Type d'étude ; Années et pays d'inclusion	Paramètres de santé	Effectif	Exposition : outil de recueil et paramètre utilisé	Princip
Divan 2008	Etude de cohorte 1997-1999, Danemark	Troubles de comportement chez l'enfant à 7 ans	N=12 796	Questionnaire effectué aux 7 ans de l'enfant, déclaration de l'exposition au cours de la grossesse Utilisation du téléphone portable (oui/non) Temps d'appel par jour : 0-1h ; 2- 3h ; ≥4h/j. Proportion de temps allumé : 0 ; 0- 49 ; 50-99 ; 100%	OR=1, problè chez le un tél grosse
Divan 2010	Etude de cohorte 1996-2002, Danemark	Troubles de comportement chez l'enfant à 7 ans	N=28 745	Questionnaire effectué aux 7 ans de l'enfant, déclaration de l'exposition au cours de la grossesse Utilisation du téléphone portable (oui/non) Temps d'appel par jour : 0-1h ; 2- 3h ; ≥4h/j. Proportion de temps allumé : 0 ; 0- 49 ; 50-99 ; 100%	OR=1, problè chez le un tél grosse natale
Vrijheid 2010	Etude de cohorte 2004-2006, Espagne	Neuro-développement de l'enfant à 14 mois	N=530	Questionnaire au 3 ^{ème} trimestre de grossesse, déclaration de l'exposition Utilisation d'un portable au 3 ^{ème} trimestre (oui/non) Nombre d'appels/jour: 0, 1, 2 à 4, ≥5	Aucun dévelo Dimin dévelo enfant jours / Relati appel

Sudan 2012	Étude de cohorte 1996-2002, Danemark	Migraines de l'enfant à 7 ans Autres symptômes relatifs aux maux de tête : Maux de tête, maux de ventre, nausées	N=52 680	Questionnaire aux 7 ans de l'enfant, déclaration de l'exposition au cours de la grossesse Utilisation du téléphone portable (oui/non) Temps d'appel par jour : 0-1h ; 2- 3h ; ≥4h/j. Proportion de temps allumé : 0 ; 0- 49 ; 50-99 ; 100%	Aucun préna OR=1, l'expo sympt
Guxens 2013	Étude de cohorte 2003-2004, Pays-Bas	Troubles du comportement de l'enfant à 5 ans		Questionnaire aux 7 ans de l'enfant, déclaration de l'exposition au cours de la grossesse Fréquence d'utilisation : 0, <1appel/jour ; 1 à 4 ; ≥5	Aucun
Col-Araz 2013	Étude transversale 2009, Turquie	Prématurité : <37SA Faible poids de naissance : <2500 g	N=500	Questionnaire, déclaration de l'exposition au cours de la grossesse Utilisation du téléphone portable : oui/non	Propo signifi utilisat Aucun naissa
Shamsi- Mahmoudabadi 2014	Étude cas-témoins Iran	Fausses-couches		Questionnaire, déclaration de l'exposition Durée moyenne des appels par jour DAS effectif=durée moyenne * DAS du téléphone	OR=1, effecti couch
Sudan 2016	Étude de cohorte 1996-2002, Danemark	Troubles du comportement de l'enfant à 11 ans		Questionnaire aux 7 ans de l'enfant, déclaration de l'exposition au cours de la grossesse Utilisation du téléphone portable (oui/non) Temps par jour : 0-1h ; 2-3h ; ≥4h. Proportion de temps allumé : 0 ; 0- 49 ; 50-99 ; 100%	Aucun préna compo
Birk 2017	Méta-analyse de 5 études de cohorte	Troubles du comportement de l'enfant à 5-7 ans		Création d'une variable commune aux cohortes relative à la fréquence d'utilisation des téléphones au cours de la grossesse : non exposée/faible utilisation ; utilisation moyenne ; utilisation élevée	Aucun troubl Augme d'inatt enfant (1,01- 1,48))

Chapitre 2. Exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences, prématurité et petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

Dans un premier temps, l'étude du lien entre l'exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et la prématurité et le petit poids pour l'âge gestationnel a été effectuée à partir des données de la cohorte de naissances française Elfe (*Etude longitudinale française depuis l'enfance*). Par la suite, l'ajout des données de la cohorte Epipage2 (*Etude épidémiologiques pour les petits âges gestationnels*) a permis d'effectuer une analyse poolée des deux cohortes.

La méthodologie développée pour chacune de ces analyses diffère sur certains points ; tels que les populations incluses, la définition des issues de grossesse et des indicateurs d'exposition ainsi que pour différents aspects de l'analyse statistique. Aussi, nous présenterons dans la première partie de ce chapitre la population de la cohorte Elfe, la méthodologie développée pour analyser ses données et les résultats obtenus. Dans la deuxième partie nous présenterons la population de la cohorte Epipage2, la méthodologie développée pour analyser les données poolées des deux cohortes et les résultats obtenus. Enfin, la troisième partie sera consacrée à une discussion commune aux deux analyses menées.

Partie 1. ANALYSE DES DONNEES DE LA COHORTE ELFE

1. La cohorte Elfe

L'étude Elfe, ou *Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance*, est une cohorte de naissances prospective qui a débuté en avril 2011 en France métropolitaine. Cette étude a été initiée avec l'objectif de suivre les enfants depuis leur naissance jusqu'à leurs 20 ans afin d'étudier l'impact des contextes familial, culturel, socio-économique et environnemental dans lequel ils grandissent sur leur santé, leur développement et leur comportement (Vandentorren *et al.* 2009). Le recrutement a été effectué au cours de quatre périodes de l'année 2011 (du 1^{er} au 4 avril, du 27 juin au 4 juillet, du 27 septembre au 4 octobre et du 28 novembre au 5 décembre) dans une des 320 maternités de France métropolitaine ayant accepté de participer à l'étude. Initialement, 344 maternités avaient été tirées au sort parmi les 540 maternités de France métropolitaine en 2011. Ce tirage au sort était stratifié sur la taille (définie par le nombre de naissances attendues) en cinq strates, avec surreprésentation des maternités de grande taille, c'est-à-dire que la strate comprenant les plus grosses maternités a été intégralement sélectionnée. Les critères d'inclusion étaient les naissances uniques ou jumeaux, survenues à 33 semaines d'aménorrhée ou plus (exclusion des extrêmes et grands prématurés), dont les parents résidaient en France métropolitaine et n'avaient pas prévu de déménager à l'étranger ou dans les départements et régions d'outre-mer dans les trois prochaines années, étaient majeurs et en mesure de donner leur consentement éclairé. Au total, 95% des accouchements ont été éligibles et le taux d'acceptation a été de 51%. Ainsi 18 041 familles ont participé, permettant l'inclusion de 18 329 enfants (dont 288 jumeaux).

2. Données recueillies et modes de recueil

A l'inclusion à la maternité, un questionnaire a été complété lors d'entretiens réalisés en face à face avec les mères par des sages-femmes, infirmières ou puéricultrices spécialement formées pour l'étude. Ce questionnaire comportait des items sur la situation sociodémographique de la mère et du père, le suivi de la grossesse, l'accouchement, la consommation de tabac et d'alcool

au cours de la grossesse et l'organisation du suivi médical de l'enfant. Par ailleurs, l'enquêtrice proposait à la mère de remplir un auto-questionnaire portant sur ses habitudes alimentaires des trois derniers mois de la grossesse, l'usage de cosmétiques, l'utilisation de produits ménagers ainsi que sur ses activités et loisirs au cours de sa grossesse. Les informations relatives aux antécédents obstétricaux de la mère, à ses pathologies antérieures, aux données médicales sur le déroulement de la grossesse et à la santé de l'enfant à la naissance ont été relevées dans les dossiers médicaux.

Aux deux mois de l'enfant, un premier questionnaire de suivi par téléphone a été réalisé par des enquêteurs formés afin de recueillir auprès des mères un certain nombre de données sur les conditions de vie des enfants, notamment le contexte familial, l'alimentation, l'environnement et l'éducation. Suite à l'accord de la mère, le père était contacté pour répondre à des modules spécifiques portant sur ces thématiques. Ainsi 12 395 questionnaires pères ont été remplis aux deux mois de l'enfant. Si la mère refusait de répondre au questionnaire qui lui était destiné, le père pouvait la remplacer pour l'ensemble de l'entretien. Au total, 16 301 familles ont renseigné le questionnaire aux deux mois, soit un taux de participation de 90,4%. Entre les deux mois et les dix mois de l'enfant, deux auto-questionnaires sur l'alimentation ont été mis en place. Au bout d'un an, les familles (mères et pères) ont de nouveau été sollicitées par téléphone afin d'obtenir des informations sur la santé de l'enfant, son mode de garde et documenter les évolutions de la famille et du logement. Par la suite, des suivis ont été mis en place à 2 ans, 3 ans et demi, 5 ans, 5 ans et demi afin de poursuivre le recueil concernant l'environnement de l'enfant (familial, social, économique, culturel, alimentaire, toxique...). Le suivi à 7 ans est actuellement en cours. Le Tableau 16 récapitule les principales modalités de suivi des enfants jusqu'à aujourd'hui. Les données utilisées dans le cadre de cette thèse correspondent à celles recueillies à la maternité et aux deux mois.

Tableau 16: Calendrier des principaux modes de suivi des enfants de la cohorte Elfe depuis 2011

Age de l'enfant (<i>Année</i>)	Modes de recueil de l'information
Naissance (2011)	Entretien en face à face + Auto-questionnaire alimentation, cosmétiques...
2 mois (2011-2012)	Enquête par téléphone
2-10 mois (2011-2012)	Auto-questionnaires alimentation
1 an (2012)	Enquête par téléphone
2 ans (2013)	Enquête par téléphone + Questionnaire au médecin
3,5 ans (2014-2015)	Enquête par téléphone + Visite à domicile : jeux avec l'enfant
5 ans (2016)	Enquête école + Questionnaires-jeux par internet
5,5 ans (2016-2017)	Enquête par téléphone
7 ans (2018)	Enquête école

3. Méthodes

a. Population d'étude : critères d'inclusion

La population d'étude a été restreinte aux naissances uniques en raison du risque très élevé de prématurité et de petit poids de naissance inhérent aux grossesses multiples. En effet, d'après les résultats de 19 études de cohortes européennes incluses dans le projet européen Euro-Peristat, le taux de prématurité global est de 8 à 12 fois plus élevé en cas de grossesse multiple pour des raisons inhérentes à la présence de plusieurs fœtus (Zeitlin *et al.* 2013). Par ailleurs, les mères présentent également des risques plus élevés de complications, elles seraient notamment hospitalisées près de trois fois plus souvent au cours de leur grossesse (Inserm et DREES 2017). Les grossesses multiples constituent donc une population particulière qu'il convient d'étudier séparément aux grossesses uniques.

b. Définition des issues de grossesse

Les deux issues de grossesse étudiées étaient la prématurité modérée, définie comme une naissance entre 33 et 37 semaines complètes d'aménorrhée, et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, défini selon l'algorithme associé aux normes de l'Audipog qui prennent en compte l'âge gestationnel de l'enfant, son sexe et son rang de naissance ainsi que l'âge, la taille et le poids de sa mère (Mamelle *et al.* 2006). Les variables nécessaires à la définition de ces issues de grossesse étaient disponibles dans le dossier médical et dans le questionnaire rempli à la maternité. Pour les enfants pour lesquels une de ces variables était manquante, la donnée était considérée comme manquante pour l'issue de grossesse considérée. Par ailleurs, les données

aberrantes pour le poids de naissance (500, 540 et 640 g) et pour l'âge gestationnel (45 semaines d'aménorrhée) ont été considérées comme des données manquantes.

c. Estimation de l'exposition

Données des questionnaires

Des informations sur le statut des mères vis-à-vis du travail au cours de leur grossesse ont été recueillies dès l'entretien réalisé à la maternité. Puis, lors du questionnaire de suivi réalisé aux deux mois, des données détaillées sur la profession principale occupée par la mère, sur l'activité de l'entreprise, les tâches professionnelles effectuées ainsi que la date de départ en congé maternité ou pathologique ont été obtenues. Ces données ont été le point de départ de l'estimation de l'exposition des mères aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences au cours de leur grossesse.

La matrice emploi-exposition de Bowman comme outil d'estimation de l'exposition

A partir des données professionnelles recueillies dans les questionnaires, l'outil le plus pertinent pour estimer l'exposition maternelle aux extrêmement basses fréquences de façon quantitative que nous avons identifié était la matrice emploi exposition de Bowman, spécifique aux extrêmement basses fréquences et récemment mise à jour. Cette matrice fournit des moyennes journalières d'exposition exprimées en μT pour 522 professions codées selon la nomenclature internationale ISCO-88 et pour cinq situations non professionnelles relatives aux personnes au foyer, étudiantes, au chômage, retraitée et emprisonnées.

Codage des professions

La nomenclature ISCO-88 utilisée par la matrice emploi-exposition comprend une structure hiérarchique de codes qui comprennent entre 1 et 4 chiffres et reflètent différents niveaux de détails sur les professions. Par exemple, le code à 4 chiffres 3231 correspond au « personnel infirmier (niveau intermédiaire) », le code à 3 chiffres 323+ correspond au « personnel infirmier et sages-femmes », le code à 2 chiffres 32++ correspond aux « professions intermédiaires des sciences de la vie et de la santé » et le code à 1 chiffre 3+++ correspond aux « professions intermédiaires ». A partir des informations recueillies sur la profession principale des mères, un

premier codage selon la version de 1968 de la nomenclature ISCO qui comporte des codes allant de 1 à 5 chiffres avait été effectué préalablement par un enquêteur de la cohorte Elfe et mis à disposition des chercheurs. Il n'existe pas de correspondance directe entre les deux versions de la nomenclature et un recodage des professions des mères selon la version de 1988 a été effectué de façon individuelle, à partir du codage existant et de l'ensemble des informations des questionnaires. Les étapes de ce recodage sont récapitulées dans le Tableau 17.

Les informations détaillées sur la profession telles que recueillies dans les questionnaires concernent la profession principale occupée au cours de la grossesse, ou la dernière profession occupée si la mère n'avait pas travaillé lors de sa grossesse. Ainsi, une seconde variable précisant si la mère avait travaillé au cours de sa grossesse et, sinon sa situation non professionnelle (femme au foyer, étudiante, en congé parental, retraitée ou au chômage) a été construite selon la procédure présentée dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Codage des variables relatives au statut professionnel de la mère au cours de la grossesse- don

Intitulé de la variable NOM Codage final	Variable initiale Elfe : <i>définition</i> (questionnaire) Codage initial Elfe	Détails du recodage
Codage de la profession ISCO-88	M02M_CITPM1: <i>codage de l'emploi principal de la mère selon la version ISCO de 1968</i> (Effectué à partir des données recueillies dans le questionnaire mère aux deux mois) M02M_PROFESSG: <i>profession précise pendant la grossesse en clair</i> (questionnaire mère 2 mois) M02M_TACHEG: <i>tâches professionnelles précises pendant la grossesse décrites « en clair »</i> (questionnaire mère 2 mois) M02M_ACTPEG : <i>activité de l'entreprise</i> (questionnaire mère 2 mois) Les variables M02M_PROFI... (5C, 6C1, 7 et 7B): <i>permettent de savoir que les réponses sont relatives à la mère et non à d'autres membres de la famille</i> (questionnaire mère 2 mois) Les variables M02M_STATUT... (1, 2, 3 et 4): <i>précisions sur le statut salarié / indépendant</i> (questionnaire mère 2 mois)	Ce recodage a été effectué en utilisant comme base le codage effectué précédemment par un enquêteur de l'équipe. Les codes complets de la ISCO-68 sont à 5 chiffres (exemple : 07111=infirmerie générale). Selon la précision des informations recueillies dans le questionnaire, les codes CIP68 peuvent être à 3 chiffres (0711+=infirmier diplômé d'Etat), à 4 chiffres (07111=dentistes, vétérinaires et travailleurs assimilés) ou 1 chiffre (07=travailleurs scientifiques, techniques, libérales et assimilées). Les codes complets de la ISCO-88 sont à 4 chiffres (exemple : 3233=personnel infirmier et aide-soignant intermédiaire), 3 chiffres (323=personnel infirmier et aide-soignant), 2 chiffres (32=professions intermédiaires des sciences de la vie et de la santé) ou 1 chiffre (3=professions intermédiaires). Il n'y a pas toujours d'équivalence directe entre les deux nomenclatures. Le recodage a été effectué selon les règles suivantes : - Lorsqu'un seul code ISCO-88 4 chiffres correspondait à un code ISCO-68 5 chiffres, ce nouveau code était appliqué aux mères. - Lorsque plusieurs codes ISCO-88 pouvaient correspondre à un code ISCO-68 5 chiffres, les codes ont été retournés aux tâches décrites « en clair » (M02M_TACHEG, M02M_ACTPEG, M02M_PROFI... (5C, 6C1, 7 et 7B), M02M_CITPM1). Si les tâches étaient suffisamment détaillées pour obtenir un code unique, ce code était appliqué aux mères ; ii) si les tâches n'étaient pas suffisamment détaillées, le code moins détaillé à 3, 2 ou 1 chiffres était appliqué aux mères. - Lorsqu'aucun code à 3 ou 2 chiffres ne pouvait correspondre à un code ISCO-68 5 chiffres, d'information et des différences entre les deux nomenclatures ont été prises en compte sur la ISCO-88 était appliquée aux mères. - Lorsqu'aucun code ISCO-68 n'était présent, nous retournons les codes ISCO-88 aux mères. Si les informations permettaient un codage ISCO-88, alors ce code était appliqué aux mères ; sinon une donnée manquante était attribuée.
Situation vis à vis du travail au cours de la grossesse SITUG 1- en emploi	M00M2_SITUG: <i>situation au moment de la grossesse</i> (questionnaire mère maternité)	Le point de départ était la variable M00M2_SITUG. Si M00M2_SITUG était manquante mais que M02M_TRGR était présente, le codage SITUG était attribué : M02M_TRGR=1 et SITUG=7 si M02M_TRGR=2.

2- femme au foyer 3- élève, étudiante, en formation 4- au chômage 5- en congé parental 6- retraitée 7- autre situation ou sans emploi sans précision	1- en emploi / 2- femme au foyer / 3- élève, étudiante ou en formation / 4- au chômage / 5- en congé parental/ 6- retraitée / 7- autre M00M2_PROFMAUCUN: <i>absence de profession</i> (questionnaire mère maternité) 1- aucune profession M02M_TRGR: <i>travail pendant la grossesse</i> (questionnaire mère 2 mois) 1- Oui / 2- Non	Si après cela SITUG était toujours manquante mais que M00M2_PROFMAUCUN renseignée, alors SITUG=7 car on savait que la mère n'avait pas d'information plus détaillée sur sa situation de « non travail ».
Durée du travail au cours de la grossesse exprimée en jours (week-end inclus) DUREE Variable continue exprimée en jours	M00M2_DARRETTJR: <i>durée en jours entre la date de conception et la date d'arrêt du travail</i> (questionnaire mère maternité) Variable continue exprimée en jours M02M_DELAICE: <i>durée en jours entre la date de conception et la date d'arrêt du travail (y compris congés maladies ou pathologiques)</i> (questionnaire mère 2 mois) Variable continue exprimée en jours M02M_DELAICT: <i>durée en jours entre la date de conception et la date d'arrêt du travail</i> (questionnaire mère 2 mois) Variable continue exprimée en jours	A partir de M02M_DELAICT et M02M_DELAICE a été créé DELAI1. M02M_DELAICT et M02M_DELAICE prenaient 4 types de valeurs : - Supérieure à 0: la mère avait arrêté de travailler après la grossesse - Inférieure à 0: la mère avait arrêté de travaillé avant la grossesse - Égale à 0: la mère n'avait pas travaillé pendant la grossesse - Donnée manquante: la mère n'avait pas travaillé ou avait arrêté de travailler pendant la grossesse Si les deux valeurs étaient renseignées et étaient > 0, DELAI1=la valeur la plus élevée. Si les deux valeurs étaient égales et > 0, DELAI1=cette même valeur. Si une des deux valeurs était non renseignée et l'autre > 0, DELAI1=la valeur renseignée. Si les deux valeurs étaient < 0, DELAI1=0. Si une des deux valeurs était < 0 et l'autre > 0, DELAI1=la valeur la plus élevée. Si les deux valeurs étaient < 0 et l'autre nulle, DELAI1=0. Si les deux valeurs étaient manquantes, DELAI1= valeur manquante. DELA1 a ensuite été combinée avec la variable M00M2_DARRETTJR pour créer la variable finale DUREE : M00M2_DARRETTJR prenait deux types de valeurs : - Supérieure à 0 - Donnée manquante La combinaison des deux valeurs a été faite de telle sorte à ce que si la mère avait travaillé pendant la grossesse, DUREE= M00M2_DARRETTJR sinon DUREE=DELA1.

Application de la version mise à jour de la matrice emploi-exposition de Bowman

La version mise à jour de la matrice de Bowman a été utilisée pour attribuer une valeur moyenne journalière d'exposition (*time weighted average exposure* ou TWA) exprimée en μT à chaque mère selon son code ISCO-88 à 4 chiffres, 3 chiffres, ou 2 chiffres (la matrice ne fournit pas de valeurs pour des codes à 1 chiffre) si elle avait travaillé au cours de sa grossesse et selon son statut non professionnel si elle n'avait pas travaillé (Figure 11).

Concernant les mères qui avaient travaillé mais dont le code ISCO-88 n'était pas présent dans la matrice (507 mères), nous avons procédé de la façon suivante : s'il s'agissait d'un code à 4 chiffres, nous avons attribué à la mère la moyenne journalière d'exposition du code à 3 chiffres équivalent dans la hiérarchie si il était présent dans la matrice (463 mères), sinon la moyenne journalière d'exposition du code à 2 chiffres équivalent (8 mères) ; s'il s'agissait d'un code à 3 chiffres, nous avons attribué la moyenne journalière d'exposition du code à 2 chiffres équivalent dans la hiérarchie si il était présent dans la matrice (1 mère) ; enfin, s'il s'agissait d'un code à 1 chiffre, alors une donnée manquante était attribuée pour la moyenne journalière d'exposition (40 mères).

Concernant les situations non professionnelles, la valeur de la matrice pour les personnes au foyer a été attribuée aux mères qui avaient déclaré être femme au foyer et à celles qui avaient déclaré être en congé parental ; la valeur pour les étudiants a été attribuée aux mères étudiantes ; la valeur pour les personnes au chômage a été attribuée aux mères qui avaient déclaré être au chômage ou en recherche d'emploi et la moyenne de ces trois valeurs a été attribuée aux mères qui avaient déclaré être à la retraite, à celles qui avaient déclaré une situation non professionnelle « autre » ou dont le statut non professionnel précis n'était pas renseigné (Figure 11). Bien que la matrice fournisse une valeur pour les personnes à la retraite, les deux mères qui avaient déclaré être à la retraite avaient 33 et 39 ans et nous avons considéré que leurs activités journalières n'étaient probablement pas comparables à celles de personnes en âge classique d'être à la retraite. Nous avons vu précédemment que la matrice fournissait les valeurs des moyennes d'exposition journalière sous forme d'une moyenne arithmétique et sous forme d'une moyenne géométrique. Du fait que la distribution de l'exposition aux extrêmement basses fréquences dans l'environnement est log-normale (c'est à dire que de nombreuses personnes sont peu exposées

et peu sont très exposées), nous avons utilisé la moyenne géométrique qui est considérée comme la mesure de tendance centrale la plus appropriée dans ce type de distribution (Röösli et Vienneau 2014; Bowman *et al.* 2007).

MATRICE	
ISCO-88	TWA-moyenne géométrique(μ T)
2331	0,085
3112	0,125
4133	0,152
9131	0,284
131+	0,145
323+	0,137
23++	0,086
2352	0,121
2445	0,130
Femme au foyer	0,064
Étudiante	0,078
Au chômage	0,106
.	.
.	.
.	.

TWA=moyenne journalière d'exposition

Figure 11 : Attribution des moyennes journalières d'exposition avec la matrice emploi-exposition.

Calcul de l'exposition cumulée au cours de la grossesse

Après attribution d'une moyenne journalière d'exposition à chacune des mères, l'objectif était de calculer une exposition cumulée sur l'ensemble de la grossesse exprimée en μ T-jours. Partant de ce principe, la durée de la grossesse influençait l'exposition cumulée. En effet, les mères qui avaient donné naissance plus tôt avaient, *de facto*, de plus faibles expositions cumulées. Afin d'éviter de masquer de potentielles associations par une sous-estimation de l'exposition des mères dont les enfants étaient nés prématurément en comparaison à celle des mères dont les enfants étaient nés à terme, nous avons considéré une durée d'exposition totale égale pour l'ensemble des mères de la cohorte. Cette durée correspondait aux 33 premières semaines d'aménorrhée, soit la plus courte durée de grossesse dans la population d'étude. Pour les mères ayant accouché plus tardivement, l'exposition au-delà de 33 semaines n'était alors pas considérée.

Pour les mères qui n'avaient pas travaillé au cours de leur grossesse, l'exposition cumulée a été calculée en multipliant la moyenne journalière d'exposition qui leur a été attribuée par application de la matrice par 33 semaines (durée de grossesse tronquée) (Figure 12). Pour les mères qui avaient travaillé, en l'absence d'information plus précise, nous avons considéré qu'elles

avaient occupé l'emploi principal déclaré du début de leur grossesse jusqu'à la date d'arrêt de travail et que, durant cette période, l'exposition résidentielle aux extrêmement basses fréquences était négligeable en comparaison à l'exposition professionnelle. Ainsi, leur exposition cumulée était la somme de l'exposition cumulée professionnelle sur la période de travail et de l'exposition cumulée résidentielle sur la période de congé maternité en attribuant, durant cette période de congé la valeur de la moyenne journalière d'exposition des femmes au foyer (Figure 13). L'obtention de la valeur de la durée du travail au cours de la grossesse a également fait l'objet d'un recodage combinant les informations obtenues dans les différents questionnaires. Ce recodage est détaillé dans le Tableau 17.

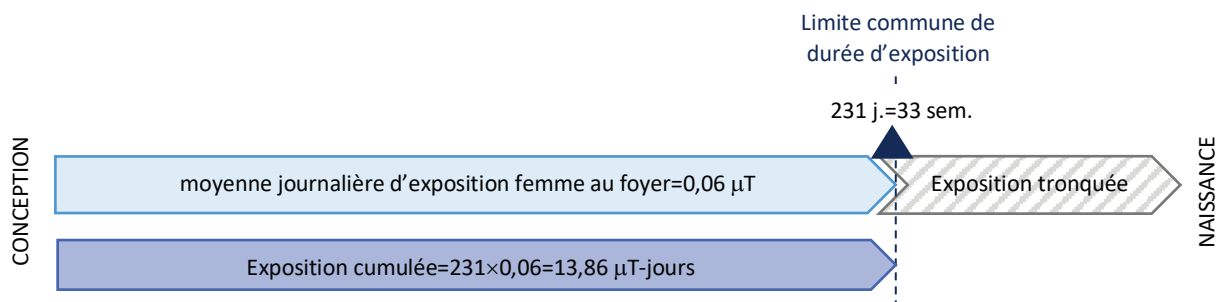


Figure 12 : Calcul de l'exposition cumulée pour une mère au foyer- cohorte Elfe.

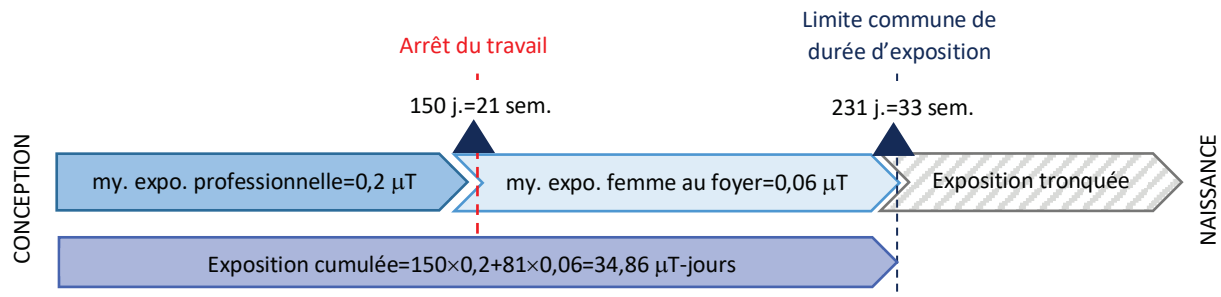


Figure 13 : Calcul de l'exposition cumulée pour une mère ayant travaillé - cohorte Elfe.

d. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir de modèles de régression logistique multivariés rapportant les associations sous forme d'Odds Ratio (OR) associés à leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

Variables d'exposition considérées

Du fait qu'il n'existe pas de seuil d'intensité d'exposition considéré comme biologiquement pertinent pour l'observation d'un effet des extrêmement basses fréquences sur la santé des populations (Savitz 2002), l'exposition cumulée a été analysée alternativement sous forme de variable catégorielle, de variable binaire et de variable continue log-transformée.

Pour définir les classes de la variable catégorielle, du fait que l'exposition était globalement faible dans la population d'étude (médiane des moyennes d'exposition journalières=0,1 μ T), l'utilisation classique des quartiles de la distribution de l'exposition cumulée ne permettait pas d'identifier de groupe « hautement exposé ». Pour définir les points de coupure nous avons donc utilisé les quartiles et le 90^{ème} percentile de la distribution de l'ensemble des moyennes d'exposition journalières existantes dans la matrice (donc y compris celles des professions non occupées par les mères de la cohorte) multipliés par la durée moyenne du travail dans notre population d'étude (188 jours). Les valeurs ainsi obtenues étaient de 17,5 ; 23,8 ; 36,2 et 61,6 μ T-jours. Pour la variable binaire, le point de coupure (44,1 μ T-jours) a été calculé en multipliant la moyenne de l'ensemble des valeurs de la matrice par 188 jours. En l'absence d'exposition nulle, le groupe de référence était défini, pour l'ensemble des analyses, comme le groupe présentant la plus faible exposition. Concernant la variable continue, l'hypothèse de linéarité du logit n'était initialement pas vérifiée, nous avons procédé à une log-transformation de celle-ci afin de pouvoir l'intégrer dans les modèles de régression logistique.

Sélection des facteurs d'ajustement

Les variables évoquées dans ce paragraphe ont été recueillies à travers les différents questionnaires réalisés à l'inclusion et lors du suivi aux 2 mois. Une même information pouvait avoir été demandée plusieurs fois aux familles à des temps de recueil différents. Ainsi, une information non fournie ou mal renseignée dans un questionnaire pouvait avoir été renseignée dans un autre questionnaire. Par conséquent, un travail de gestion des données qui avait pour objectif d'obtenir les informations les plus complètes possibles pour le plus grand nombre de familles a été réalisé préalablement aux analyses et est résumé dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Gestion des variables recueillies dans la cohorte Elfe

NOM de la variable Intitulé Codage final	Variables initiales Elfe : <i>définition</i> Codage initial	Questionnaire Elfe contenant la variable
AGEMC Age maternel à l'accouchement : 1- < 25 ans 2- [25-30[ans 3- [30-35[ans 4- ≥ 35 ans	M00M2_AGEM Variable continue (années)	Questionnaire mère maternité
IMCCL IMC maternel av. grossesse : 1- < 18,5 2- [18,5-25,0[3- [25,0-30,0[4- ≥ 30,0	M00M2_TAIM : <i>taille de la mère</i> Variable continue en cm M00M2_POIMAVTG : <i>poids av. grossesse</i> Variable continue en kg	Questionnaire mère maternité Questionnaire mère maternité
ETUDES Niveau d'étude mère : 1- secondaire ou moins 2- universitaire	M00M2_NIVET 1- primaire / 2- collège / 3- CAP ou BEP / 4- lycée général / 5- lycée technique / 6- lycée professionnel / 7- Études supérieures / 8- jamais scolarisée	Questionnaire mère maternité
PARITE Parité (enfants nés à 22 SA ou plus): 0- primipare 1- multipare	M00M2_GANT : <i>enceinte av. cette grossesse</i> 0- Non / 1- Oui M00M2_ENFGANT : <i>enfants ant.</i> 0- Non / 1- Oui / 9- ne sais pas M00M2_NBGANT : <i>Nb d'enfant ant.</i> Variable ordinale M00X_NACC : <i>Nb accouchements ant.</i> Variable ordinale	Questionnaire mère maternité Questionnaire mère maternité Questionnaire mère maternité Dossier médical
TABAC Exposition au tabac (actif ou passif) au cours de la grossesse : 0- non 1- oui	M00M2_TABAG : <i>tabagisme pendant grossesse</i> 0- Non / 1- Oui / 9 - Ne sait pas M00M2_EXPTABD : <i>exposée au tabac au domicile</i> 0- Jamais ou presque jamais / 1- Moins d'une heure par jour / 2- 1 à 2 heures par jour / 3- 2 à 5 heures par jour / 4- Plus de 5 heures par jour	Questionnaire mère maternité Questionnaire mère maternité
ALCOOL Consommation d'alcool au moins une fois au cours de la grossesse	M00M2_FQALCOOL : <i>fréquence de consommation d'alcool</i> 0- Jamais/ 1- ≤1 fois par mois ou lors d'occasions particulières comme les fêtes / 2- 2 à 4 fois par mois	Questionnaire mère maternité

0- non 1- oui	/ 3- 2 à 3 fois par semaine / 4- 4 fois par semaine ou plus mais pas tous les jours / 5- Tous les jours / 6- Seulement avant de se savoir enceinte / 7- Ne souhaite pas répondre	
HTA Hypertension préexistante : 0- non 1- oui	M00X_HTA : <i>hypertension</i> 0- Non / 1- HTA chronique / 2- HTA pendant une grossesse antérieure uniquement	Dossier médical
HTAG Hypertension gestationnelle 0- non 1- oui	M00X_HTAG : <i>hypertension apparue pendant la grossesse</i> 0- Non / 1- Oui avec protéinurie / 2- Oui sans protéinurie	Dossier médical
DIABETE Diabète maternel (gestationnel ou préexistant) : 0- non 1- oui	M00X_DIABETE : <i>diabète préexistant</i> 0- Non / 1- Type 1 / 2- Type 2 / 3- Diabète gestationnel lors de grossesses antérieures M00X_DIABGEST : <i>diabète gestationnel pour cette grossesse</i> 0- Non / 1- Oui / 9- Ne sait pas	Dossier médical Dossier médical
SITUAFAM Situation familiale de la mère : 0- seule 1- en couple	M00M2_ETATMAT 1- Mariée ou remariée / 2- Pacsée / 3- Divorcée / 4- Célibataire / 5- Veuve M02M_SITUAFAMM 1 et 2- Vit en couple avec le père / 3 et 4- Vit en couple avec une personne qui n'est pas le père / 5- Vit en couple avec le père mais il ne réside pas avec elle / 6- Vit en couple avec une personne ne vivant pas avec elle et qui n'est pas le père / 7- Ne vit pas en couple M02M_ETAMATRI 1- Mariée ou remariée / 2- Pacsée / 3- Divorcée / 4- Célibataire / 5- Veuve / 6- Mariée ou pacsée M02P_SITUAFAMP codage similaire à M02M_SITUAFAMM pour père	Questionnaire mère maternité Questionnaire mère 2 mois Questionnaire mère 2 mois Questionnaire père 2 mois
REVENUC Revenu mensuel du ménage : 1- < 2 500€/mois 2- [2 500 ; 4 100[€/mois 3- ≥ 4 100€/mois	M02M_TOTREVEN : <i>revenu mensuel du ménage</i> M02P_TOTREVEN : <i>revenu mensuel du ménage</i>	Questionnaire mère 2 mois Questionnaire mère 2 mois et père cohabitant / référent (M02P_MTYPPERE=1, 2 ou 4))
TTSTER Traitement de l'infertilité pour cette grossesse 0- non 1- oui	M00M2_TTSTER 0- non / 1- oui	Questionnaire mère maternité
PSY Difficultés psychologiques au cours de la grossesse 0- non 1- oui	M00M2_DIFFPSY : <i>difficultés psychologique ressenties au cours de la grossesse</i> 0- Non / 1- Oui M00M2_CONSLPSY : <i>consultation pour difficultés psychologiques</i> 0- Non / 1- Oui	Questionnaire mère maternité Questionnaire mère maternité

Pour chacune des deux issues de grossesse considérées, les variables d'ajustement candidates étaient les facteurs de risque potentiels retrouvés dans la littérature et disponibles dans la base de données. Il s'agissait de l'âge maternel à l'accouchement (< 25, [25-30[, [30-35[, ≥ 35 ans), du

revenu mensuel du ménage ($< 2\,500$, $[2\,500-4\,100[$, $\geq 4\,100$ €/mois), du niveau d'étude de la mère (secondaire ou moins, universitaire), de l'indice de masse corporelle de la mère en début de grossesse (insuffisance pondérale, corpulence normale, surpoids, obésité), de la situation matrimoniale de la mère (en couple, seule), de la parité (primipare, multipare), de l'exposition au tabac (actif ou passif) au cours de la grossesse (oui, non), de la consommation d'alcool (y compris avant de se savoir enceinte) (oui, non), du diabète gestationnel ou chronique (oui, non), de l'hypertension gravidique (oui, non), de l'hypertension chronique (oui, non), de la prise d'un traitement pour la fertilité (oui, non) et des difficultés psychologiques ressenties par la mère au cours de la grossesse (oui, non). Après cette première phase de sélection, les variables ont été testées en association avec les issues de grossesse dans des modèles de régression logistique univariée et retenues si la p-value globale était inférieure à 20%. Puis, afin d'éviter d'intégrer dans les modèles multivariés des variables très corrélées entre elles, nous avons effectué une analyse de corrélation (V de Cramer, seuil arbitrairement choisi : $> 0,3$) afin d'effectuer un choix entre deux variables si elles apparaissaient corrélées. L'ensemble final a été sélectionné à l'issue d'une procédure pas à pas descendante en utilisant une p-value globale à 5% et en vérifiant que l'exclusion des variables, le cas échéant, n'entraînait pas une forte variation des Odds ratio relatifs à l'exposition (variation relative $> 10\%$).

Les analyses ont été restreintes aux mères ayant des données complètes pour l'ensemble des variables finalement sélectionnées et ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.3).

Calcul du plus petit risque décelable a posteriori

Du fait que les potentiels effets des extrêmement basses fréquences sur les issues de grossesse seraient, le cas échéant, très probablement des effets fins et du fait que les expositions élevées sont peu fréquentes en population générale, des calculs *a posteriori* ont été effectués afin d'estimer le plus petit risque décelable, en particulier dans les groupes les plus exposés. Pour cela nous avons calculé les valeurs des odds ratio des associations qui pourraient être détectées comme significatives avec un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80% en considérant la taille de notre échantillon d'étude. Ces calculs ont été effectués avec le logiciel

NCSS qui permet de tenir compte de l'impact des variables d'ajustement intégrées dans les modèles sur la valeur des odds ratio afin de ne pas les surestimer.

Analyses de sensibilité et analyses complémentaires

Deux analyses de sensibilité ont été effectuées. La première a consisté à restreindre la population d'étude aux mères qui avaient travaillé. En effet, il a été suggéré que le fait de travailler au cours de la grossesse pouvait être associé à une plus longue durée de grossesse en raison de caractéristiques sociales, démographiques et de santé différentes de celles des mères ne travaillant pas (Casas *et al.* 2015). Cet effet travail, si mal contrôlé, pourrait masquer un potentiel effet des hautes expositions aux extrêmement basses fréquences du fait que, dans notre population, le groupe le plus exposé n'était constitué que de mères ayant travaillé. La seconde analyse de sensibilité a consisté à tester, dans la population des mères qui avaient travaillé, un ajustement supplémentaire sur le travail de nuit afin d'évaluer l'influence des rythmes circadiens sur la physiologie maternelle et fœtale au cours de la grossesse (Reiter *et al.* 2014). Par ailleurs, du fait que l'indicateur d'exposition le plus pertinent n'était pas connu et que dans les perspectives de recherche sur le sujet, il a été recommandé de tester différents indicateurs d'exposition, dont l'exposition aigue au-delà d'un certain seuil, une analyse complémentaire a été réalisée. Cette analyse était restreinte aux mères qui avaient travaillé et l'indicateur d'exposition étudié était l'exposition professionnelle moyenne journalière. Un ajustement sur la durée totale du travail au cours de la grossesse (sans limitation à 33 semaines d'aménorrhée) a été ajouté. De façon similaire à ce qui a été réalisé dans les analyses principales, l'exposition moyenne journalière était considérée comme une variable catégorielle en utilisant comme points de coupure les quartiles et le 90^{ème} percentile de la distribution des valeurs de la matrice (0,09 ; 0,13 ; 0,19 et 0,33 μ T) mais également comme une variable binaire en utilisant comme point de coupure la moyenne de la distribution des valeurs de la matrice (0,23 μ T) et comme une variable continue log-transformée. Toutes ces analyses ont été ajustées sur les mêmes facteurs que les analyses principales.

4. Résultats

a. Description de la population d'étude

Parmi les 18 329 enfants inclus dans la cohorte Elfe, 576 étaient des jumeaux. Au moment de la réception de la base de données, parmi les naissances uniques, 52 familles avaient demandé la destruction de leurs données. Les analyses descriptives présentées ci-dessous ont donc porté sur une population de 17 701 couples mère-enfant.

Caractéristiques des mères et comparaison selon le statut vis-à-vis du travail

Parmi les 17 701 mères de la population d'étude, 17 620 (99,9%) avaient renseigné si elles avaient travaillé ou non au cours de leur grossesse. Parmi elles, 13 474 (76,5%) avaient rapporté avoir travaillé et la profession a pu être codée pour 13 122 (97,4%) avec, selon les informations disponibles dans les questionnaires, un niveau de détail à 4 chiffres (91%), 3 chiffres (8%), 2 chiffres (0,9%) ou 1 chiffre (< 0,1%). Parmi les 4 146 mères qui n'avaient pas travaillé au cours de leur grossesse, 2 010 (48,5%) étaient femmes au foyer ou en congé maternité, 442 (10,7%) étaient étudiantes, 1 005 (24,2%) était au chômage, 2 (< 0,1%) étaient à la retraite et 687 (16,6%) avaient un statut non professionnel « autre ou inconnu ».

Les caractéristiques des mères de la population d'étude et une comparaison entre les mères qui avaient travaillé et celles qui n'avaient pas travaillé sont présentées dans le Tableau 19. La majorité des mères (67%) avaient entre 25 et 35 ans à l'accouchement, la moitié venait d'un ménage dont le revenu mensuel était compris entre 2 100 et 4 500 € et 60% avaient un niveau d'étude universitaire. La plupart des mères (65%) avaient une corpulence normale en début de grossesse, une très grande majorité vivaient en couple (91,5%) et 56% étaient multipares. Au total, 28% avaient été exposées au tabac au cours de leur grossesse et 24% avaient consommé de l'alcool, y compris avant de se savoir enceinte. Moins de 5% des mères avaient une hypertension préexistante ou en avaient développé une au cours de la grossesse et 7% présentaient un diabète. La prise d'un traitement pour la fertilité a été déclarée par 7% des mères et 12,5% avaient ressenti des difficultés psychologiques au cours de leur grossesse.

De façon générale, en comparaison aux mères qui n'avaient pas travaillé, celles ayant occupé un emploi durant la grossesse étaient plus âgées (20,7% $\geq$ 35 ans versus 17,8% et 9,2% < 25 ans versus 26,7%), étaient issues de ménages dont les revenus étaient plus élevés (25,7% $\geq$ 4 100€/mois versus 13,7%) et plus nombreuses avoir atteint un niveau d'étude universitaire (68,6% versus 32,6%). Elles étaient également moins souvent obèses ou en surpoids (25,1% versus 35,6%), vivaient moins souvent seules (5,8% versus 16,9%), étaient plus fréquemment primipares (53,0% versus 64,3%), moins nombreuses à avoir été exposées au tabac au cours de leur grossesse (24,8% versus 40,0%) mais plus nombreuses à avoir consommé de l'alcool, y compris avant de se savoir enceinte (25,4% versus 17,6%). Enfin, elles étaient moins souvent diabétiques (7,3% versus 9,0%) et moins nombreuses à avoir ressenti des difficultés psychologiques au cours de leur grossesse (12,2% versus 13,6%) mais avaient plus souvent suivi un traitement pour la fertilité (7,8% versus 4,9%). Concernant l'hypertension, 1% des mères avait une hypertension chronique et 3% en avaient développé une au cours de leur grossesse et ces chiffres restaient les mêmes quel que soit le statut vis à vis du travail.

Issues de grossesse et comparaison selon le statut vis à vis du travail de la mère

Les issues de grossesse sont décrites dans le Tableau 20. Parmi les 17 701 naissances uniques de la cohorte Elfe, il y avait une légère majorité de garçons (51,4%). Le poids de naissance était disponible dans les dossiers médicaux pour 17 274 (97,6%) enfants. Il était en moyenne de 3 335 grammes et significativement plus faible chez les enfants des mères ayant travaillé en comparaison à ceux dont les mères n'avaient pas travaillé au cours de leur grossesse (3 321 versus 3 340 grammes). L'algorithme de l'Audipog tenant compte du poids de l'enfant, de son sexe, de son rang de naissance et de son âge gestationnel ainsi que de la taille, du poids et de l'âge de la mère, avait pu être appliqué pour 16 733 (94,5%) enfants avec données complètes et parmi eux, 1 284 (7,7%) ont été définis comme ayant un petit poids de naissance pour leur âge gestationnel. Cette proportion était significativement plus basse chez les enfants dont les mères avaient travaillé au cours de leur grossesse en comparaison à ceux dont les mères n'avaient pas travaillé (7,3% versus 8,9%). L'âge gestationnel était disponible dans 17 384 (98,2%) des dossiers médicaux et était en moyenne de 277,4 jours d'aménorrhée (soit 39,6 semaines). Bien que proche, l'âge gestationnel des enfants dont les mères avaient travaillé était significativement plus élevé que

celui des enfants dont les mères n'avaient pas travaillé (277,6 versus 276,6 jours d'aménorrhée). Un total de 759 (4,4%) enfants étaient nés prématurés modérés et cette proportion était significativement plus basse chez les enfants dont les mères avaient travaillé (4,2% versus 4,9%).

Tableau 19 : Caractéristiques des 17 701 mères de la cohorte Elfe ayant donné naissance à un enfant unique et comparaison selon leur statut vis-à-vis du travail au cours de la grossesse.

	Population étudiée		Mères ayant travaillé		Mères n'ayant pas travaillé		p-value
	N	%	n	%	n	%	
	17 701	-	13 474	76,5	4 146	23,5	
Age maternel	N=17 568		N=13 421		N=4 126		<10 ⁻⁴
< 25 ans	2 347	13,3	1 240	9,2	1 103	26,7	
[25-30[ans	5 675	32,3	4 412	32,9	1 254	30,4	
[30-35[ans	6 037	34,4	4 995	37,2	1 037	25,1	
≥ 35 ans	3 509	20,0	2 774	20,7	732	17,8	
Revenu mensuel du ménage	N=15 747		N=12 420		N=3 316		<10 ⁻⁴
< 2 500€	4 276	27,2	2 363	19,0	1 906	57,5	
[2 500€-4 100[€	7 829	49,7	6 871	55,3	956	28,8	
≥ 4 100€	3 642	23,1	3 186	25,7	454	13,7	
Niveau d'étude de la mère	N=17 573		N=13 426		N=4 128		<10 ⁻⁴
Secondaire ou moins	7 013	39,9	4 218	31,4	2 783	67,4	
Universitaire	10 573	60,1	9 208	68,6	1 345	32,6	
Indice de masse corporelle	N=17 341		N=13 285		N=4 040		<10 ⁻⁴
Insuffisance pondérale	1 363	7,9	983	7,4	380	9,4	
Poids normal	11 204	64,6	8 974	67,5	2 222	55,0	
Surpoids	3 040	17,5	2 217	16,7	817	20,2	
Obésité	1 734	10,0	1 111	8,4	621	15,4	
Situation matrimoniale	N=17 604		N=13 443		N=4 130		<10 ⁻⁴
Mère en couple	16 116	91,5	12 662	94,2	3 431	83,1	
Mère seule	1 488	8,5	781	5,8	699	16,9	
Parité	N=17 596		N=13 426		N=4 121		<10 ⁻⁴
Primipare	7 797	44,3	6 304	47,0	1 476	35,7	
Multipare	9 799	55,7	7 122	53,0	2 657	64,3	
Exposition au tabac	N=17 446		N=13 333		N=4 096		<10 ⁻⁴
Non	12 492	71,6	10 022	75,2	2 457	60,0	
Oui	4 954	28,4	3 311	24,8	1 639	40,0	
Consommation d'alcool	N=17 447		N=13 332		N=4 099		<10 ⁻⁴
Non	13 338	76,4	9 945	74,6	3 379	82,4	
Oui	4 109	23,6	3 387	25,4	720	17,6	
Diabète	N=17 169		N=13 104		N=4 027		0,001
Non	15 852	92,3	12 149	92,7	3 666	91,0	
Oui	1 317	7,7	955	7,3	361	9,0	
Hypertension chronique	N=17 280		N=13 193		N=4 049		0,91
Non	17 107	99,0	13 060	99,0	4 009	99,0	
Oui	173	1,0	133	1,0	40	1,0	
Hypertension gravidique	N=17 160		N=13 100		N=4 024		0,58
Non	16 600	96,7	12 677	96,8	3 887	96,6	
Oui	560	3,3	423	3,2	137	3,4	
Traitement pour la fertilité	N=17 354		N=13 257		N=4 080		<10 ⁻⁴
Non	16 116	92,9	12 221	92,2	3 878	95,1	
Oui	1 238	7,1	1 036	7,8	202	4,9	
Difficultés psychologiques	N=17 464		N=13 352		N=4 096		0,02
Non	15 284	81,5	11 729	87,8	3 540	86,4	
Oui	2 180	12,5	1 623	12,2	556	13,6	

^a p-value des tests de comparaison (chi2)

Tableau 20 : Issues de grossesse selon le statut vis à vis du travail. Cohorte Elfe, N=17 701.

	Population étudiée		Mères ayant travaillé		Mères n'ayant pas travaillé		p-value ^a
	N	%	n	%	n	%	
	17 701	-	13 474	76,5	4 146	23,5	
Sexe de l'enfant	N=17 502		N=13 359		N=4 102		0,81
Garçon	8 992	51,4	6 857	51,3	2 113	51,5	
Fille	8 510	48,6	6 502	48,7	1 989	48,5	
Poids de naissance^a (grammes)	N=17 274		N=13 187		N=4 048		0,03
		3335±478		3321±503		3340±470	
Petit poids pour l'âge gestationnel	N=16 733		N=12 828		N=3 889		0,001
Non	15 449	92,3	11 895	92,7	3 541	91,1	
Oui	1 284	7,7	933	7,3	348	8,9	
Age gestationnel^b (jours d'aménorrhée)	N=17 384		N=13 265		N=4 080		<10 ⁻⁴
		277,4±9,8		277,6±9,8		276,6±10,1	
Prématurité modérée	N=17 384		N=13 265		N=4 080		0,04
Non	16 625	95,6	12 709	95,8	3 879	95,1	
Oui	759	4,4	556	4,2	201	4,9	

^a p-value des tests de comparaison (chi2 pour les variables qualitatives et Student pour les variables quantitatives)

^b moyenne ± écart-type

Description de l'exposition

▪ Moyenne journalière d'exposition

Suite à l'application de la matrice, une moyenne journalière d'exposition a pu être obtenue pour les 4 146 mères n'ayant pas travaillé et pour 13 077 (97,0%) mères ayant travaillé. Les données manquantes étaient liées aux 367 mères pour lesquelles la profession n'a pu être codée et aux 31 mères pour lesquelles la profession n'a pu être codée qu'à 1 chiffre, niveau de codage qui n'a pas d'équivalence dans la matrice. Concernant les expositions professionnelles, la valeur des moyennes journalières d'exposition variait de 0,019 µT pour les 6 mères « cadres de direction, bâtiment et travaux publics » à 1,87 µT pour les 2 mères « monteurs en appareillage électrique ». La médiane était à 0,119 µT et correspondait à la valeur de la moyenne journalière d'exposition des 864 mères « infirmières et sages-femmes ». Concernant les expositions non professionnelles, la valeur des moyennes journalières d'exposition variait de 0,064 µT pour les 2 012 mères au foyer ou en congé parental à 0,106 µT pour les 1 005 mères au chômage.

- Durée du travail

Suite à la procédure de recodage (voir Tableau 17), la durée du travail a pu être obtenue pour 13 038 (96,8%) des mères qui avaient travaillé. En moyenne, la durée du travail au cours de la grossesse était de 192 jours (soit 6,4 mois) et la durée du congé maternité jusqu'aux 33 semaines d'aménorrhée considérées pour le calcul de l'exposition cumulée était de 43 jours (soit 1,4 mois).

- Caractéristiques des mères selon les groupes d'exposition cumulée

L'exposition cumulée sur les 33 premières semaines d'aménorrhée a pu être calculée pour les 4 146 mères qui n'avaient pas travaillé et pour les 12 707 (94,3%) mères qui avaient travaillé et qui présentaient des données complètes pour la moyenne journalière d'exposition et pour la durée du travail. En ce qui concerne la variable d'exposition catégorielle, comme attendu du fait que les points de coupure aient été définis selon la distribution de la matrice, la répartition des mères dans les différents groupes n'était pas homogène avec, 26,5% des mères classées dans le groupe de référence et 1,2% classées dans le plus haut groupe d'exposition (Figure 14).

Selon les groupes d'exposition les caractéristiques des mères différaient (Tableau 21). En ce qui concerne la variable catégorielle, les mères qui n'avaient pas travaillé au cours de la grossesse étaient réparties dans le groupe de référence et dans les deux premiers groupes d'exposition. L'ensemble des mères au foyer ou en congé maternité et à la retraite appartenait au groupe de référence (45%), les mères étudiantes et celles avec un statut « autre » appartenait au premier groupe d'exposition (27,3%) et les mères au chômage appartenait au deuxième groupe d'exposition (16,2%). De façon générale, les mères les plus exposées ($\geq 61,6 \mu\text{T-jours}$) étaient plus âgées que celles des autres groupes (29,9% ≥ 35 ans versus moins de 22%), avaient, avec les mères de la catégorie de référence, moins fréquemment atteint un niveau d'étude universitaire que les mères des groupes d'exposition intermédiaire (52,9% et 50,2% respectivement versus $\geq 58,7\%$) et étaient plus nombreuses à avoir consommé de l'alcool au cours de leur grossesse par rapport aux mères des autres groupes (27,4% versus $\leq 26,1\%$). En comparaison aux groupes plus exposés, les mères du groupe de référence ($< 17,5 \mu\text{T-jours}$) venaient plus fréquemment d'un ménage dans lequel le revenu mensuel était inférieur à 2 500 €/mois (34,9% versus $\leq 28,7\%$), étaient plus nombreuses à avoir été exposées au tabac au cours de la grossesse (30,1% versus $\leq 28,9\%$) mais

étaient moins nombreuses à avoir consommé de l'alcool (20,8% versus $\geq 24,7\%$). En ce qui concerne la variable binaire, les mères du groupe de référence ($< 44,1 \mu\text{T-jours}$) étaient moins nombreuses à avoir travaillé (74% versus 100%) et à avoir 35 ans ou plus à l'accouchement (19,8% versus 23,2%) mais avaient plus fréquemment atteint un niveau d'étude universitaire (60,9% versus 53,7%) en comparaison aux mères présentant une exposition cumulée supérieure ou égale à 44,1 $\mu\text{T-jours}$. Pour les autres caractéristiques présentées dans le Tableau 21, les différences n'étaient pas significatives.

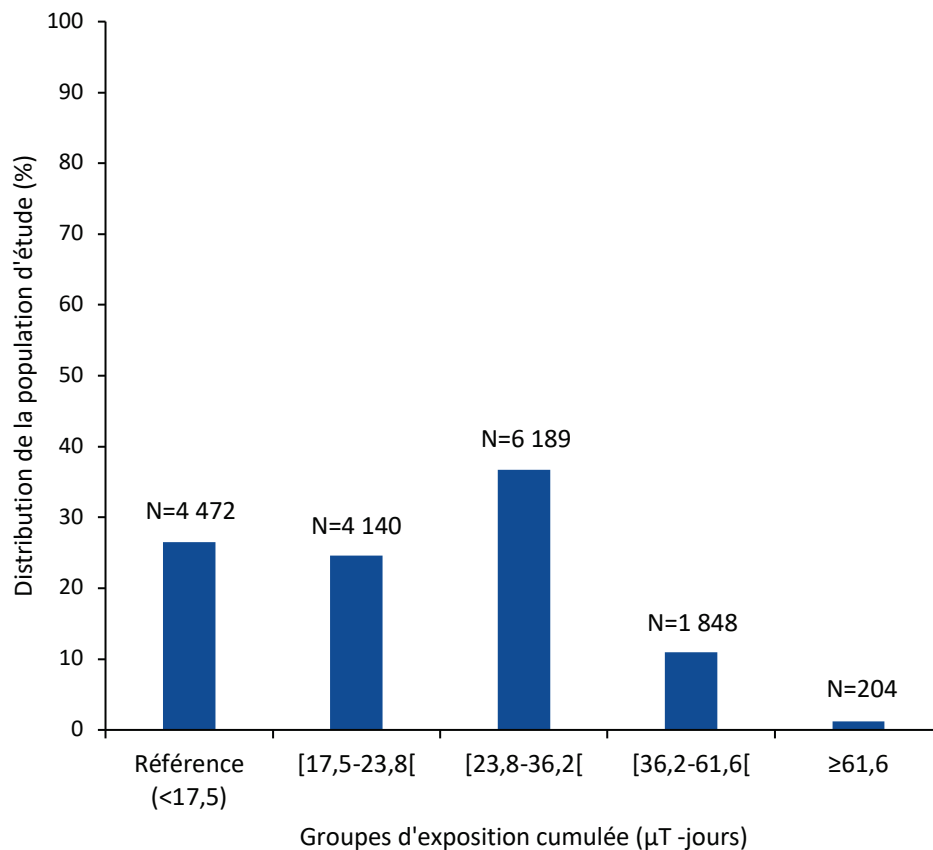


Figure 14 : Répartition des mères selon les groupes d'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences. Cohorte Elfe, N=16 853.

Tableau 21 : Caractéristiques selon les groupes d'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences. Cohorte Elfe, N=16 853.

	Exposition cumulée (μT-jours)								
	Variable catégorielle ^c						Variable binaire ^d		
	< 17,5	[17,5- 23,8[	[23,8- 36,2[	[36,2- 61,6[	≥ 61,6		< 44,1	≥ 44,1	
	% ^a	% ^a	% ^a	% ^a	% ^a	p ^b	% ^a	% ^a	p ^b
Travail au cours de la grossesse	55,0	72,7	83,8	100,0	100,0	<10 ⁻⁴	74,0	100,0	<10 ⁻⁴
Age maternel									
< 25 ans	13,6	17,3	11,3	10,9	4,9	<10 ⁻⁴	13,5	10,4	0,01
≥ 35 ans	22,0	19,2	18,8	20,0	29,9	<10 ⁻⁴	19,8	23,2	0,01
Revenu du ménage									
< 2500€	34,8	28,9	21,8	24,2	22,7	<10 ⁻⁴	27,1	27,6	0,10
Niveau d'étude universitaire	50,3	61,0	68,4	58,4	52,9	<10 ⁻⁴	60,9	53,7	<10 ⁻⁴
Exposée au tabac au cours de la grossesse	30,1	28,9	27,1	26,1	28,1	0,005	28,3	28,1	0,91
Consommation d'alcool au cours de la grossesse	20,8	24,7	24,7	26,2	27,4	<10 ⁻⁴	23,7	25,7	0,18

^a il s'agit du pourcentage relatif à l'effectif total de la catégorie d'exposition (exemple : la catégorie de référence de la variable d'exposition catégorielle comprend 55,1 % de mères qui ont travaillé au cours de leur grossesse)

^b p-value des tests de comparaison

^c catégories d'exposition cumulée définies selon les quartiles et le 90ème percentile de la distribution des moyennes journalières (moyennes géométriques) présentes dans la matrice

^d catégories d'exposition cumulée définies selon la moyenne de la distribution des moyennes journalières (moyennes géométriques) présentes dans la matrice

Description des professions

- Professions les plus fréquemment occupées par les mères de la cohorte Elfe

Les 20 professions les plus fréquemment occupées par les 12 707 mères de la cohorte qui avaient travaillé et pour lesquelles l'exposition cumulée a pu être calculée sont présentées dans le Tableau 22. Elles regroupent 51% des 12 707 mères. Ces professions étaient principalement associées aux secteurs administratif et du commerce mais également à ceux de l'éducation, des services et de la santé. Les expositions moyennes journalières étaient comprises entre 0,05 μT pour les « professions intermédiaires de l'administration publique, des impôts et assimilées » et 0,284 μT pour les « aides de ménage et nettoyeurs domestiques ». Du fait que l'exposition cumulée tenait compte de la durée du travail au cours de la grossesse, des mères qui occupaient une même profession pouvaient être classées dans les différents groupes de la variable catégorielle.

Tableau 22 : Professions les plus fréquentes. Cohorte Elfe, N=12 707.

Code ISCO88	Intitulé d'emploi selon la nomenclature ISCO88	N	TWA (μ T) (moyenne géométrique)	Catégories d'exposition cumulée selon la variable catégorielle (%)				
				réf.	1	2	3	4
2230	Cadres infirmiers et sages-femmes	864	0,119	2,0	35,6	62,4	0,0	0,0
5220	Vendeurs et démonstrateurs en magasin	616	0,117	4,9	36,7	58,4	0,0	0,0
344+	Professions intermédiaires de l'administration publique, des impôts et assimilées	601	0,05	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3431	Secrétaires d'administration et professions intermédiaires assimilées de la gestion administrative	389	0,112	2,6	19,5	77,9	0,0	0,0
5132	Aides-soignants en institution	367	0,098	8,2	91,8	0,0	0,0	0,0
2320	Professeurs de l'enseignement secondaire	361	0,074	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3415	Agents commerciaux et agents commerciaux techniciens	360	0,126	1,4	13,6	85,0	0,0	0,0
5131	Gardes d'enfants	330	0,054	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4122	Employés de service statistique ou financier	326	0,175	0,0	3,4	24,5	72,1	0,0
9131	Aides de ménage et nettoyeurs domestiques	298	0,284	1,0	2,3	16,4	56,2	24,1
233+	Instituteurs de l'enseignement primaire et pré primaire	245	0,130	2,5	10,6	86,9	0,0	0,0
3340	Autres professions intermédiaires de l'enseignement	245	0,074	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4190	Autres employés de bureau	242	0,130	0,8	9,9	89,3	0,0	0,0
4211	Caissiers et billettistes	228	0,172	0,4	9,7	43,0	46,9	0,0
5141	Coiffeurs, spécialistes des soins de beauté et assimilés	225	0,222	0,9	4,9	39,8	54,4	0,0
5123	Serveurs et barmen	223	0,206	0,5	8,9	25,0	65,5	0,0
2411	Cadres comptables	217	0,106	2,3	35,0	62,7	0,0	0,0
4222	Réceptionnistes et employés d'information	203	0,115	2,5	28,5	69,0	0,0	0,0
2331	Instituteurs de l'enseignement primaire	191	0,140	0,0	5,8	94,2	0,0	0,0
4212	Guichetiers de banque et autres guichetiers	179	0,185	0,0	3,9	25,7	70,4	0,0

TWA=moyenne journalière d'exposition

- Répartition des grandes catégories professionnelles selon les groupes d'exposition cumulée

La répartition des grandes catégories professionnelles ISCO-88 (c'est à dire les groupes définis par les codes à 1 chiffre) variait largement selon les groupes de la variable catégorielle (Figure 15). Les professions intermédiaires étaient majoritaires (45,8%) dans le groupe de référence et minoritaires dans le groupe le plus exposé (1,5%). Dans ce dernier, les ouvriers non qualifiés et les cadres supérieurs étaient majoritaires (35,5% et 27,6%, respectivement) tandis que leurs proportions n'excédaient pas 13% dans les autres catégories.

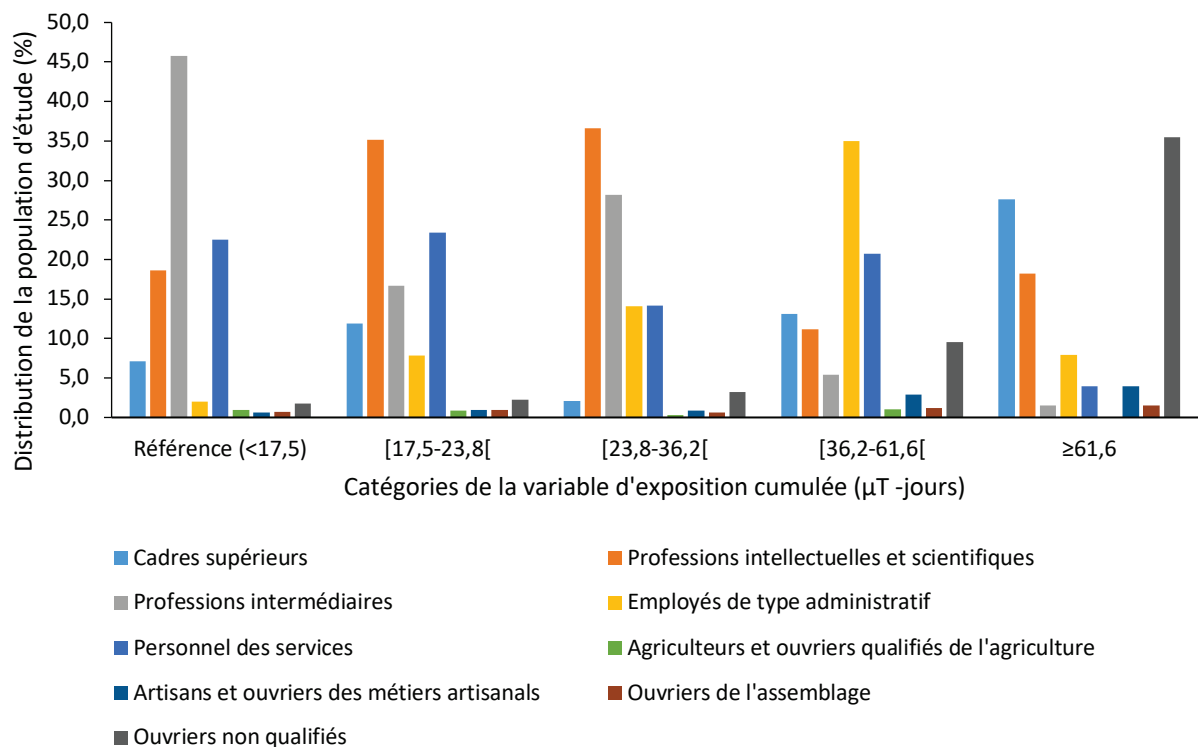


Figure 15 : Catégories professionnelles par groupe d'exposition cumulée. Cohorte Elfe. N=12 707.

- Professions les plus exposées

D'après le Tableau 22, la seule profession parmi les plus fréquentes pour laquelle certaines mères (24,1%) ont été classées dans le groupe le plus exposé était celle des « aides de ménage et nettoyeurs domestiques ». Les 16 autres professions présentes dans le groupe le plus exposé sont décrites dans le Tableau 23. Ces 17 professions étaient pour la plupart rares dans la population d'étude, elles concernaient un total de 468 mères dont 204 appartenaient au groupe le plus

exposé et 11 de ces professions (65%) étaient occupées au total par moins de 5 mères. Comme nous l'avons vu précédemment (Figure 15), ces professions représentent toutes les grandes catégories professionnelles hormis celle des agriculteurs. Les moyennes journalières d'exposition de ces professions étaient plus élevées que celles des professions les plus fréquentes à l'exception des « aides de ménage et nettoyeurs domestiques » et variaient de 0,270 μT pour les « dirigeants et gérants dans la restauration et l'hôtellerie » à 1,868 μT pour les « monteurs en appareillages électriques ». Les durées moyennes du travail des mères les plus exposées étaient également élevées en comparaison au reste de la cohorte puisque, pour 16 de ces 17 professions, elles étaient supérieures à la durée moyenne du travail dans la population d'étude (188 jours). En raison du rôle de la durée d'exposition, 5 professions dont la moyenne journalière d'exposition était supérieure à 0,270 μT (valeur la plus faible du groupe le plus exposé) n'ont pas été représentées dans le groupe de haute exposition. Ces 5 professions sont décrites dans le Tableau 24 et il peut être observé que les durées de travail des 5 mères les ayant occupées étaient faibles et toutes bien inférieures à la durée moyenne du travail dans la population d'étude.

Les Tableaux 22 et 23 récapitulent donc les 23 professions de population d'étude qui présentaient les expositions journalières aux extrêmement basses fréquences les plus élevées. Les activités professionnelles qui expliquent ces expositions élevées sont présentées ci-dessous.

La production et la distribution d'électricité est un secteur exposant aux extrêmement basses fréquences. Ce secteur implique la présence des centrales électriques, des lignes à haute tension, des sous-stations/stations de commutation, des lignes électriques souterraines et aériennes ou encore des transformateurs. Parmi les professions exposées dans cette chaîne de production, on retrouve les « monteurs et réparateurs de lignes électriques » (moyenne journalière=0,786 μT).

Les activités professionnelles impliquant la manipulation (construction, entretien, réparation, essai) d'appareils électriques tels que les réseaux de fils électriques domestiques, les matériels de divertissement (télévisions, ordinateurs, radios...), les machines de bureautiques ou autres matériels professionnels sources d'extrêmement basses fréquences exposent les travailleurs. On retrouve dans ce cas les « spécialistes de l'informatique non classés ailleurs » (0,438 μT), les « techniciens de matériels d'émission de radio, de télévision et de télécommunications » (0,625 μT), les « techniciens d'appareils optiques et électroniques non classés ailleurs » (0,289 μT),

les « artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie, de la construction mécanique et assimilés » (0,276 μ T), les « mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision » (0,490 μ T) et les « monteurs en appareillages électriques » (1,868 μ T), les « mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques » (0,325 μ T) et les « monteurs d'appareils électroniques » (0,281 μ T).

Les tâches professionnelles nécessitant de faire fonctionner ou de surveiller des machines industrielles qui contiennent des moteurs électriques telles que les presses, les perceuses, les cuves à électrolyse ou encore les équipements de blanchisserie par exemple expliquent également les expositions rencontrées. On retrouve dans ce cas les « poseurs de revêtements de sol et carreleurs » (0,560 μ T), les « artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie, de la construction mécanique et assimilés » (0,276 μ T), les « gréeurs et épisseurs de câbles » (0,520 μ T), les « conducteurs de machines pour la fabrication de produits en caoutchouc et en matières plastiques » (0,284 μ T), les « artisans et ouvriers de l'imprimerie » (0,283 μ T) les « conducteurs de machine à travailler les métaux et les produits minéraux » (0,292 μ T) les « conducteurs de machines pour la fabrication de produits chimiques (0,520 μ T) ainsi que les « aides de ménage et nettoyeurs domestiques » (0,284 μ T).

Les activités relatives aux transports électriques impliquent la conduite, l'entretien et la gestion des passagers de véhicules alimentés à l'électricité, comme les autobus électriques, les trains ou les tramways ou nécessitent la commande d'appareils mécaniques, électriques et électroniques comme ce qui peut être retrouvé dans les navires et exposent ainsi les travailleurs. On retrouve dans cette gamme d'activités les « cadres de direction, transports, entreposage et communications » (0,335 μ T), les « contrôleurs et receveurs des transports publics » (1,540 μ T), les « officiers mécaniciens de navires » (0,548 μ T) et les « agents d'accueil de voyage et stewards » (0,304 μ T).

L'utilisation dans le cadre professionnel, d'appareils pour le chauffage, la cuisson et le séchage des aliments tels que les friteuses, fours, fours à micro-ondes ou encore chauffe-plats explique également l'exposition des travailleurs de ces secteurs tels que les « dirigeants et gérants dans la restauration et l'hôtellerie » (0,270 μ T) ainsi que les « aides de ménage et nettoyeurs domestiques » (0,284 μ T).

Les activités professionnelles nécessitant l'utilisation d'équipements de chauffage industriels pour des matériaux tels que les métaux, le verre, la céramique ou le caoutchouc comme les appareils de soudage à l'arc, de soudage par résistance, ou les fours à résistance vont participer à l'exposition des « artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie, de la construction mécanique et assimilés » (0,276 μ T), des « conducteurs de machines pour la fabrication de produits en caoutchouc et en matières plastiques » (0,284 μ T), des « poseurs de revêtements de sol et carreleurs » (0,560 μ T) et des « conducteurs de machine à travailler les métaux et les produits minéraux » (0,292 μ T).

Enfin, l'utilisation d'appareils électroniques pour la surveillance et la détection d'objets qui, notamment ceux présents dans les bibliothèques, utilisent des extrêmement basses fréquences (bien que la plupart utilisent des radiofréquences) (Trulsson *et al.* 2007; Vila *et al.* 2016) explique l'exposition retrouvée pour les « employés de bibliothèque et classeurs archivistes » (0,419 μ T).

Tableau 23 : Professions associées aux plus fortes expositions cumulées. Cohorte Elfe, N=204.

Code ISCO-88	Intitulé d'emploi selon la nomenclature ISCO-88	n exposées ≥ 61,6 μT-jours	N ayant occupé la profession	TWA (μT) (moyenne géométrique)	Durée moyenne du travail ^a (jours) (moyenne ± écart-type)
8282	Monteurs en appareillages électriques	2	2	1,868	196±49
5112	Contrôleurs et receveurs des transports publics	7	7	1,540	168±60
7245	Monteurs et réparateurs de lignes électriques	3	3	0,786	195±48
3132	Techniciens de matériels d'émission de radio, de télévision et de télécommunications	1	1	0,625	96±0
7132	Poseurs de revêtements de sol et carreleurs	1	2	0,560	206±0
3141	Officiers mécaniciens de navires	1	1	0,548	231±0
7215	Gréeurs et épisseurs de câbles	2	3	0,520	203±35
7311	Mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision	2	4	0,490	218±2
2139	Spécialistes de l'informatique non classés ailleurs	37	39	0,438	217±21
4141	Employés de bibliothèque et classeurs archivistes	16	17	0,419	207±26
1226	Cadre de direction, transports, entreposage et communications	38	42	0,335	217±16
5111	Agents d'accueil de voyage et stewards	1	4	0,304	231±0
3139	Techniciens d'appareils optiques et électroniques non classés ailleurs	1	1	0,289	231±0
823+	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits en caoutchouc et en matières plastiques	1	1	0,284	231±0
9131	Aides de ménage et nettoyeurs domestiques	72	298	0,284	227±6
72++	Artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie, de la construction mécanique et assimilés	1	1	0,276	231±0
1315	Dirigeants et gérants dans la restauration et l'hôtellerie	18	41	0,270	231±0

TWA=moyenne journalière d'exposition

^a il s'agit de la moyenne calculée sur la durée tronquée à 231 jours (ou 33 semaines d'aménorrhée) qui est la durée utilisée pour le calcul de l'exposition cumulée parmi les mères occupant cette profession et classées dans la plus haute catégorie d'exposition cumulée.

Tableau 24 : Professions dont l'exposition moyenne journalière est supérieure à 0,270 μ T mais pour lesquelles les mères ne présentaient pas de fortes expositions cumulées. Cohorte Elfe, N=5.

Code ISCO-88	Intitulé d'emploi selon la nomenclature ISCO-88	N	TWA (μ T) (moyenne géométrique)	Durée dans la profession (jours)
822+	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits chimiques	1	0,520	64
7241	Mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques	1	0,325	153
821+	Conducteurs de machine à travailler les métaux et les produits minéraux	1	0,292	117
734+	Artisans et ouvriers de l'imprimerie	1	0,283	111
8283	Monteurs d'appareils électroniques	1	0,281	45

TWA=moyenne journalière d'exposition

b. Étude des facteurs de risque – analyses univariées

Prématurité modérée

L'étude des facteurs de risque de survenue de prématurité modérée réalisée à partir d'analyses brutes (Figure 16) montrait que le niveau d'étude universitaire et le fait d'être multipare étaient des facteurs protecteurs (OR=0,80 ; IC95% (0,69-0,93) et OR=0,82 ; IC95% (0,71-0,95), respectivement). En revanche, des augmentations significatives de risque étaient associées à un âge à l'accouchement inférieur à 25 ans en comparaison à un âge entre 25 et 30 ans (OR=1,26 ; IC95% (1,01-1,57)), à un revenu mensuel du ménage inférieur à 2 500 € en comparaison à un revenu mensuel compris entre 2 500 et 4 100 € (OR=1,21 ; IC95% (1,02-1,45)), au fait de vivre seule (OR=1,37 ; IC95% (1,08-1,73)), à l'exposition au tabac au cours de la grossesse (OR=1,27 ; IC95% (1,09-1,48)), à la présence d'un diabète (OR=1,43 ; IC95% (1,12-1,82)), à la prise d'un traitement pour la fertilité (OR=1,53 ; IC95% (1,20-1,95)) et aux difficultés psychologiques ressenties au cours de la grossesse (OR=1,67 ; IC95% (1,39-2,02)). Des augmentations de risque plus élevées étaient observées en association avec la présence d'une hypertension artérielle chronique (OR=2,04 ; IC95% (1,32-3,15)) et particulièrement avec l'apparition d'une hypertension artérielle gravidique (OR=4,18 ; IC95% (3,27-5,36)). Aucune association avec la consommation d'alcool n'était observée.

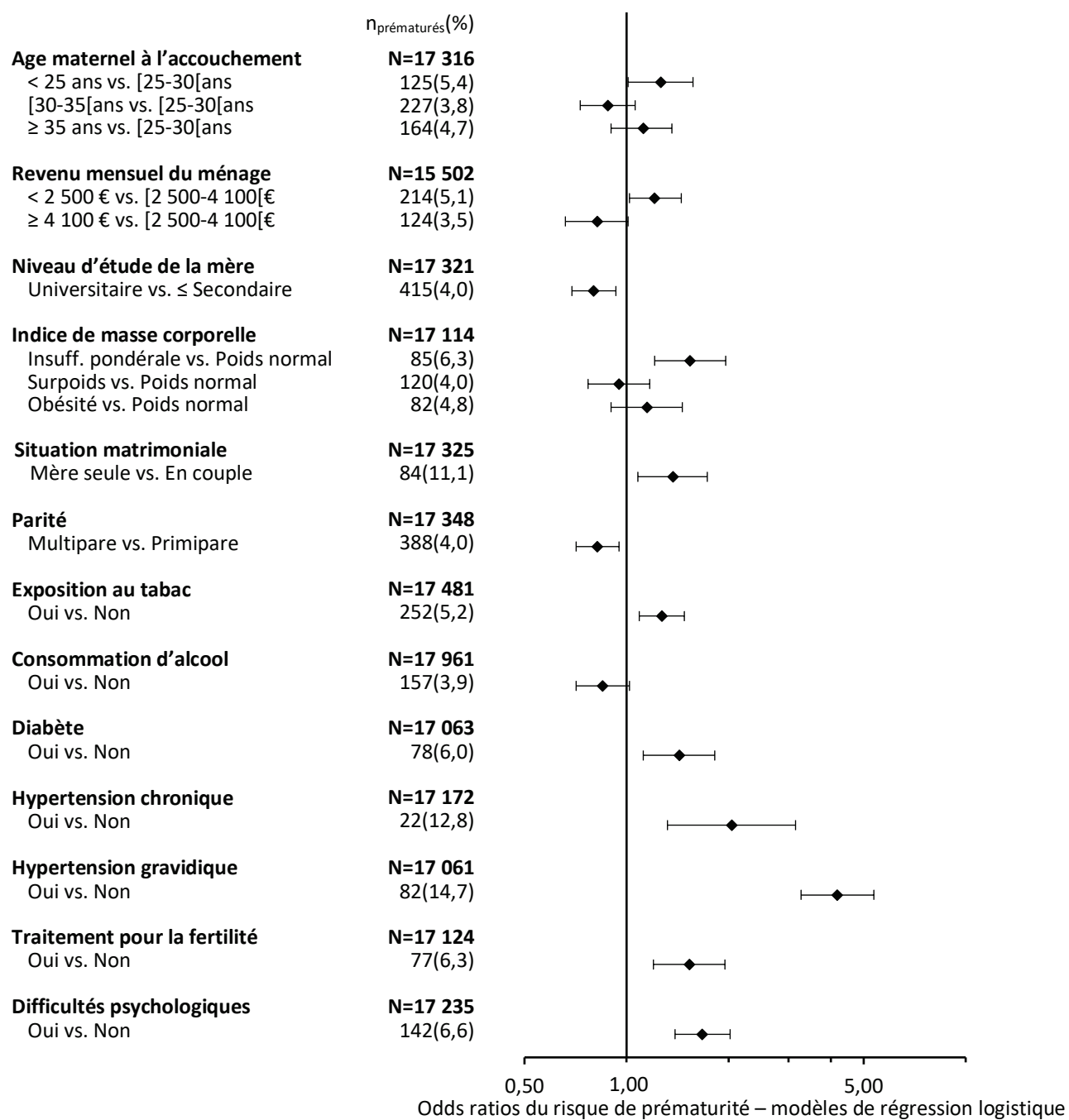
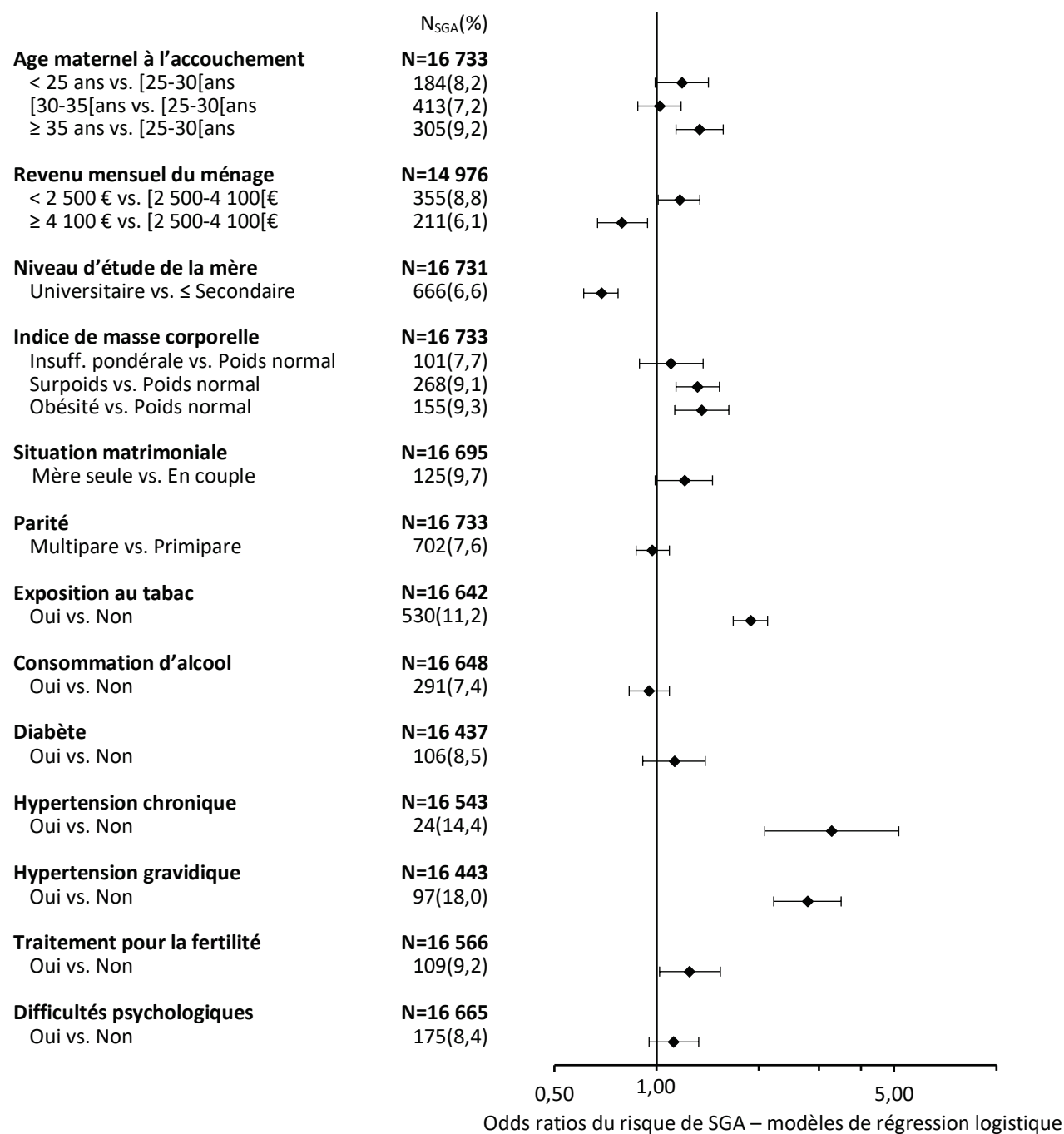


Figure 16 : Analyse brute des facteurs de risque de la prématurité modérée. Cohorte Elfe, N=17 701.

Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

L'étude des facteurs de risque de survenue du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel à partir d'analyses brutes (Figure 17) montrait des augmentations de risque associées un âge à l'accouchement supérieur ou égal à 35 ans en comparaison à un âge entre 25 et 30 ans ($OR=1,34$; $IC95\%$ (1,14-1,57)), à un revenu mensuel du ménage inférieur à 2 500 € en comparaison à un revenu mensuel compris entre 2 500 et 4 100 € ($OR=1,17$; $IC95\%$ (1,01-1,34)), à un surpoids ou une obésité en comparaison à une corpulence normale ($OR=1,32$; $IC95\%$ (1,14-1,53) et $OR=1,36$; $IC95\%$ (1,13-1,63), respectivement), à l'exposition au tabac au cours de la grossesse ($OR=1,89$; $IC95\%$ (1,68-2,12)) et à la prise d'un traitement pour la fertilité ($OR=1,53$; $IC95\%$ (1,20-1,95)). Des augmentations de risque plus élevées étaient observées en association avec le développement d'une hypertension artérielle gravidique ($OR=2,78$; $IC95\%$ (2,21-3,49)) et particulièrement avec la présence d'une hypertension artérielle chronique ($OR=3,28$; $IC95\%$ (2,08-5,16)). Un niveau d'étude universitaire apparaissait comme étant un facteur protecteur ($OR=0,69$; $IC95\%$ (0,61-0,77)). Aucune association significative avec la situation matrimoniale, la parité, la consommation d'alcool, la présence d'un diabète ou encore avec les difficultés psychologiques ressenties au cours de la grossesse n'a été observée.



SGA=petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

Figure 17 : Analyse brute des facteurs de risque du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Cohorte Elfe, N=17 701.

c. Analyses multivariées

L'étude du lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmement basses fréquences au cours de la grossesse et la prématurité modérée et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel a été réalisée sur les 14 268 couples mère-enfant présentant des données complètes pour les deux issues de grossesse, pour l'exposition et pour l'ensemble des facteurs de confusion finalement sélectionnés, soit 80,6% de la population d'étude. Les analyses de corrélation et les choix effectués lorsque deux variables apparaissaient corrélées sont présentés en Annexe 1-Paragraphe 1. Les variables d'ajustement finalement incluses dans les modèles pour la prématurité modérée étaient l'hypertension gravidique, les difficultés psychologiques ressenties au cours de la grossesse, la prise d'un traitement pour la fertilité, l'indice de masse corporelle de la mère en début de grossesse, le revenu mensuel du ménage et l'exposition au tabac au cours de la grossesse. Dans les modèles réalisés pour le petit poids pour l'âge gestationnel, les variables finalement incluses étaient l'hypertension gravidique, la prise d'un traitement pour la fertilité, l'exposition au tabac au cours de la grossesse et le revenu mensuel du ménage.

Les résultats des analyses ajustées ne montraient aucune association entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmement basses fréquences et la prématurité modérée ou le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, que la variable soit considérée de façon catégorielle, binaire ou continue et tous les odds ratios apparaissaient proches de 1 (Tableau 25). Néanmoins, les estimations obtenues pour les groupes les plus exposés ($\geq 61,6$ μ T-jours pour la variable catégorielle et $\geq 44,1$ μ T-jours pour la variable binaire) étaient particulièrement imprécises du fait des faibles effectifs. Les calculs du plus petit risque décelable *a posteriori* (Annexe 1-Paragraphe 2) montraient que les plus faibles associations que notre étude était capable de détecter à un risque de première espèce de 5% et avec une puissance de 80% dans ces deux groupes étaient de 2,28 et 1,56 respectivement pour la prématurité modérée et de 1,93 et 1,43 et respectivement pour le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Les valeurs de risques ayant pu être obtenues dans ces deux groupes étaient bien plus faibles, en particulier pour les analyses sur la prématurité modérée, et questionnaient sur un possible manque de puissance de notre étude à détecter des effets plus faibles (c'est-à-dire associés à des odds ratio inférieurs à 2,0).

En ce qui concerne les analyses de sensibilité restreintes aux 11 241 mères qui avaient travaillé au cours de leur grossesse et avec données complètes, les résultats étaient très similaires à ceux de l'analyse principale, et cela, pour les deux issues de grossesse (Tableau 26). Dans l'analyse complémentaire réalisée sur la population de travailleuses et évaluant l'effet de l'exposition professionnelle moyenne journalière ajustée sur la durée du travail, aucun effet significatif n'était observé. Les valeurs des ORs étaient plus élevées que dans l'analyse principale hormis pour le groupe le plus exposé dans les analyses sur le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel où la valeur de l'OR passait en dessous de 1. Toutefois, les effectifs de ce groupe étaient encore plus faibles que ceux de l'analyse principale (Tableau 27)

Tableau 25 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmes la prématurité modérée et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Cohorte Elfe, N=14 268.

Exposition cumulée (μT-jours)	Prématurité modérée							Petit poids	
	N	%	n	%	OR*	(IC95%)	p-value	n	%
Variable catégorielle^a							0,91		
< 17,5	3 645	25,5	162	4,4	--	--		306	8,4
[17,5-23,8[	3 467	24,3	161	4,6	1,05	(0,84,1,32)		264	7,6
[23,8-36,2[	5 363	37,6	214	4,0	0,95	(0,76-1,17)		373	7,0
[36,2-61,6[	1 615	11,3	67	4,2	0,98	(0,73-1,31)		117	7,2
≥ 61,6	178	1,3	7	3,9	0,97	(0,45-2,11)		15	8,4
Variable binaire^b							0,59		
< 44,1	13 482	94,5	574	4,3	--	--		1 009	7,5
≥ 44,1	786	5,5	37	4,7	1,10	(0,78-1,55)		66	8,4
Variable continue^c	14 268	100,0	611	4,3	0,99	(0,80-1,23)	0,93	1 075	7,5

OR : Odds Ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; p-value : p-value globale

*modèles ajustés sur l'hypertension gravidique, les difficultés psychologiques ressenties au cours de la grossesse, la prise d'un traitement pharmacologique de la mère en début de grossesse, le revenu mensuel du ménage et l'exposition au tabac au cours de la grossesse.

[§] modèles ajustés sur l'hypertension gravidique, la prise d'un traitement pour la fertilité, le revenu mensuel du ménage et l'exposition au tabac au cours de la grossesse.
^a Catégories d'exposition cumulée définies selon les quartiles et le 90^{ème} percentile de l'ensemble des moyennes journalières d'exposition (moyenne d'emploi-exposition).^b Variable binaire définie selon la moyenne de l'ensemble des moyennes journalières d'exposition (moyennes géométriques) de la matrice emploi-exposition.^c Variable continue log-transformée.

Tableau 26 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l’exposition maternelle cumulée aux extrêmes la prématurité modérée et le petit poids de naissance pour l’âge gestationnel chez les mères ayant travaillé.

Exposition cumulée (μT-jours)	Prématurité modérée							Petit poids	
	N	%	n	%	OR*	(IC95%)	p-value	n	%
Variable catégorielle ^a							0,96		
< 17,5	2 200	19,6	95	4,3	--	--		171	7,8
[17,5-23,8[	2 654	23,6	117	4,4	1,03	(0,78-1,36)		195	7,3
[23,8-36,2[	4 594	40,9	178	3,9	0,94	(0,72-1,21)		322	7,0
[36,2-61,6[	1 615	14,4	67	4,1	0,97	(0,70-1,34)		117	7,2
≥ 61,6	178	1,6	7	3,9	0,97	(0,44-2,14)		15	8,4
Variable binaire ^b							0,59		
< 44,1	10 455	93,0	427	4,1	--	--		754	7,2
≥ 44,1	786	7,0	37	4,7	1,10	(0,78-1,56)		66	8,4
Variable continue ^c	11 241	100,0	464	4,1	1,00	(0,79-1,28)	0,97	820	7,3

OR : Odds Ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; p-value : p-value globale

*modèles ajustés sur l’hypertension gravidique, les difficultés psychologiques ressenties au cours de la grossesse, la prise d’un traitement pharmacologique de la mère en début de grossesse, le revenu mensuel du ménage et l’exposition au tabac au cours de la grossesse.

[§] modèles ajustés sur l’hypertension gravidique, la prise d’un traitement pour la fertilité, le revenu mensuel du ménage et l’exposition au tabac au cours de la grossesse.

^a Catégories d’exposition cumulée définies selon les quartiles et le 90^{ème} percentile de l’ensemble des moyennes journalières d’exposition (moyenne d’emploi-exposition).

^b Variable binaire définie selon la moyenne de l’ensemble des moyennes journalières d’exposition(moyennes géométriques) de la matrice emploi-exposition.

^c Variable continue log-transformée.

Tableau 27 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition professionnelle moyenne journalière et la prématurité modérée et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Cohorte

Exposition moyenne journalière (μ T)	Prématurité modérée							Petit poids	
	N	%	n	%	OR*	(IC95%)	p-value	n	%
Variable catégorielle^a							0,58		
< 0,09	2 546	22,7	94	3,7	--	--		183	7,2
[0,09-0,13[	4 599	40,9	187	4,1	1,03	(0,80-1,34)		341	7,4
[0,13-0,19[	2 847	25,3	116	4,1	1,10	(0,83-1,45)		186	6,5
[0,19-0,33[	1 141	10,1	63	5,5	1,30	(0,93-1,82)		104	9,1
$\geq 0,33$	108	1,0	4	3,7	1,10	(0,39-2,07)		6	5,7
Variable binaire^b							0,10		
< 0,23	10 482	93,2	421	4,0	--	--		753	7,2
$\geq 0,23$	759	6,8	43	5,7	1,32	(0,95-1,84)		67	8,8
Variable continue^c	11 241	100,0	464	4,1	1,17	(0,94-1,45)	0,17	820	7,3

OR : Odds Ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; p-value : p-value globale

* modèles ajustés sur l'hypertension gravidique, les difficultés psychologiques ressenties au cours de la grossesse, la prise d'un traitement corporelle de la mère en début de grossesse, le revenu mensuel du ménage et l'exposition au tabac au cours de la grossesse et sur la durée du tra

[§] modèles ajustés sur l'hypertension gravidique, la prise d'un traitement pour la fertilité, le revenu mensuel du ménage et l'exposition au tabac durée du travail sur l'ensemble de la grossesse.^a Catégories d'exposition journalière définies selon les quartiles et le 90^{ème} percentile de l'ensemble des moyennes journalières d'exposition (moy^b Variable binaire définie selon la moyenne de l'ensemble des moyennes journalières d'exposition (moyennes géométriques) de la matrice emp^c Variable continue log-transformée.

Partie 2. ANALYSE POOLEE DES COHORTES ELFE ET EPIPAGE2

L'analyse initiale des données de la cohorte Elfe n'a permis d'étudier que la prématurité modérée mais ni la grande prématurité ni l'extrême prématurité. Par ailleurs, cette analyse a mis en évidence un manque de puissance à détecter un éventuel effet modéré à faible des expositions cumulées aux extrêmement basses fréquences sur les issues de grossesse étudiées. Une solution pour améliorer la puissance et d'étudier tous les types de prématurité était d'augmenter les effectifs de l'étude en associant les données d'une seconde étude de cohorte de naissances française complémentaire de la cohorte Elfe : la cohorte EpiPage2 (*Etude épidémiologiques sur les petits âges gestationnels*). Nous avons pu accéder, au cours de la thèse, aux données de cette seconde étude de cohorte qui nous a offert une bonne opportunité, non seulement d'augmenter les effectifs de notre population d'étude et ainsi la puissance, mais également d'être en mesure d'étudier les effets des extrêmement basses fréquences sur tous les stades de gravité de la prématurité.

Ainsi, la seconde partie de notre travail sur les extrêmement basses fréquences a consisté à développer et appliquer une méthodologie permettant d'analyser les données poolées des deux cohortes.

1. La cohorte EpiPage2

a. Population incluse

L'étude EpiPage2, est une étude de cohorte de naissances prospective initiée, comme la cohorte Elfe, en 2011. Son objectif est de décrire la santé à court et long termes des enfants nés prématurément, d'étudier les changements des pratiques médicales et de l'organisation des soins ainsi que leurs impacts, d'explorer l'étiologie de la prématurité et d'identifier les prédicteurs précoces des problèmes de santé et de développement grâce à un suivi des enfants depuis leur naissance jusqu'à leurs 12 ans (Ancel et Goffinet 2014). Toutes les naissances uniques et multiples, vivantes, les mort-nés et les interruptions médicales de grossesse étaient éligibles à l'étude tandis que les critères d'exclusion concernaient les naissances après 34 semaines d'aménorrhée. Le recrutement s'est déroulé dans l'ensemble des maternités de 21 des anciennes

régions de France métropolitaine (la région Poitou-Charentes n'a pas participé) et de 4 départements et régions d'outre-mer (DROMs) (Guadeloupe, Guyane, Martinique et la Réunion). Les inclusions ont été effectuées sur 8 mois pour les naissances extrêmement prématurées : soit du 28 mars au 27 novembre 2011 dans 7 régions (Alsace, Bourgogne, Guyane, Languedoc-Roussillon, Limousin, Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes) et du 2 mai au 31 décembre 2011, dans les 18 régions restantes (Aquitaine, Auvergne, Basse-Normandie, Bretagne, Centre, Champagne Ardenne, Franche Comté, Haute-Normandie, Ile-de-France, Lorraine, Nord-Pas-de-Calais, PACA-Corse, Pays de la Loire, Picardie, Martinique, La Réunion et Guadeloupe) ; sur 6 mois pour les grands prématurés : soit du 28 mars au 25 septembre 2011 dans les 7 premières régions et du 2 mai au 30 octobre 2011 dans les 18 régions restantes ; et sur 5 semaines pour les enfants nés modérément prématurés : soit entre le 2 mai et le 5 juin 2011 pour l'ensemble des régions. Le taux d'acceptation des familles a été de 93% et au total 8 400 naissances et interruptions médicales de grossesses ont été incluses dans l'étude.

b. Données recueillies et modes de recueil

Les premières données ont été collectées à la maternité et dans les unités néonatales à partir des dossiers médicaux (néonatal et obstétrical) et complétées par des questions aux équipes obstétricales et néonatales. La partie obstétricale concernait les complications spécifiques de la grossesse, la consommation de médicaments et, les décisions à propos l'accouchement, de l'interruption de grossesse ou des limitations de soins le cas échéant. La partie néonatale concernait la santé de l'enfant à la naissance, les maladies néonatales, l'organisation des soins après la naissance, les traitements et les anomalies du développement cérébral précoce.

Les mères dont l'enfant était vivant à la sortie du premier service d'hospitalisation néonatale ou à la sortie de la maternité si l'enfant n'avait pas été transféré, ont été interrogées par des enquêteurs formés. Les données alors recueillies concernaient les caractéristiques sociales, démographiques et économiques de la mère et de la famille ainsi que la prise en charge de l'enfant. Chaque mère a également complété, juste avant la sortie, un auto-questionnaire évaluant sa santé mentale et la prise en charge de son enfant dans les unités néonatales.

Lorsque l'enfant a atteint l'âge de 1 an, un auto-questionnaire a été adressé aux parents afin de collecter des informations sur la prise en charge médicale de l'enfant depuis le retour à domicile

(hospitalisations, consultations, vaccins, traitements...), sa croissance, son état de santé, son développement, son sommeil, son alimentation et ses conditions de garde. Des informations sur la santé physique et émotionnelle de la mère ont également été recueillies. Parmi les 4 807 enfants éligibles pour le suivi, 3 841 familles ont bien répondu au questionnaire (soit 89,5%). Une deuxième étape de suivi a été réalisée aux deux ans de l'enfant via un auto-questionnaire comportant des questions sur la croissance, le mode de garde, la prise en charge médicale, l'alimentation, le sommeil, le langage, le comportement et le développement global de l'enfant ainsi que sur la santé de la mère et sa situation familiale et professionnelle. A ce stade, 4 199 enfants ont été inclus et 87% des familles ont répondu. Une évaluation de la santé et du développement des enfants incluant un examen médical complet et des tests psychologiques a été effectuée dans des centres régionaux lors du suivi à 5 ans et demi. Des bilans similaires à 8 ans et 12 ans sont également prévus.

Le Tableau 28 récapitule les principales modalités de suivi des enfants jusqu'à aujourd'hui. Les données utilisées dans le cadre de cette thèse ont été recueillies à la maternité et dans les services de soins néonataux.

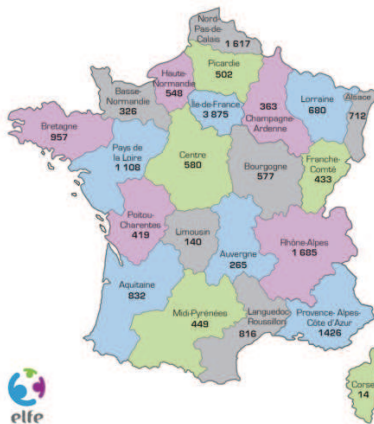
Tableau 28: Calendrier des modes de suivi des enfants de la cohorte Epipage2 depuis 2011.

Age de l'enfant (<i>Année</i>)	Modes de recueil de l'information
Maternité et unités néonatales (2011)	Dossiers néonatal et obstétrical maternel + entretiens équipes médicales
Sortie maternité ou 1er service néonatal (2011)	Entretien en face à face + auto-questionnaire
1 an (2012)	Auto-questionnaire
2 ans (2013)	Auto-questionnaire
5,5 ans (2016-2017)	Examen médical complet

2. Complémentarité et différences entre les cohortes Elfe et Epipage2

Le Tableau 29 ci-dessous récapitule les éléments de différences et de complémentarité entre les deux études. Nous les reverrons tout au long de la présentation des méthodes.

Tableau 29 : Comparaison des deux études de cohorte Elfe et Epipage2

	La cohorte Elfe	La cohorte Epipage2
Schéma d'étude	Cohorte de naissances prospective	Cohorte de naissances prospective
Période de suivi	De la naissance aux 20 ans	De la naissance aux 12 ans
Aire géographique	22 régions de France métropolitaine	21 régions de France métropolitaine et 4 DROMs
	 Source : Elfe	 Source : Epipage2
Naissances incluses	Naissances vivantes uniques ou gémellaires à 33 semaines d'aménorrhée ou plus	Naissances vivantes uniques et multiples ou morts-nés ou interruptions médicales de grossesse à 34 semaines d'aménorrhée ou moins
Lieu d'inclusion	A la maternité à la naissance	A la maternité à la naissance
Périodes de recrutement	4 périodes de 2011 - 1 ^{er} au 4 avril - 27 juin au 4 juillet - 27 septembre au 4 octobre - 28 novembre au 5 décembre	3 périodes de 2011 selon l'âge gestationnel : - du 28 mars au 31 décembre 2011 pour les extrêmes prématurés - du 28 mars au 30 octobre pour les grands prématurés - du 2 mai au 5 juin pour les prématurés modérés
Mode de recrutement des maternités	Tirage au sort stratifié sur la taille (nombre de naissances attendues) en cinq strates avec surreprésentation des maternités de grande taille. 320 maternités incluses	Toutes les maternités des régions incluses Plus de 540 maternités incluses
Nombre de naissances incluses	18 329 naissances	8 400 naissances

3. Méthodes

a. Homogénéisation des données des deux cohortes

Population étudiée : critères d'inclusion

La population d'étude a été restreinte aux naissances uniques (exclusion des jumeaux dans la cohorte Elfe et de toutes les grossesses multiples dans la cohorte EpiPage2), vivantes (exclusion des interruptions médicales de grossesse et des mort-nés dans la cohorte EpiPage2), en France métropolitaine (exclusion des naissances des DROMs dans la cohorte EpiPage2). Les DROMs n'ont été inclus que dans la cohorte EpiPage2 et des disparités importantes existent entre ces régions et la métropole. Ces disparités concernent à la fois les issues de grossesse puisque les taux de prématurité et de petit poids de naissance y sont deux fois plus élevés, la situation sociale des mères qui y est plus défavorable et les antécédents maternels médicaux et obstétricaux qui sont plus fréquents (Blondel et Kermarrec 2011; Inserm et DREES 2017). Dans un objectif d'homogénéisation des données des deux cohortes, les naissances issues de ces régions ont été exclues *a priori* afin d'éviter une surreprésentation des facteurs de risque de la grossesse dans la population de la cohorte EpiPage2 par rapport à la population de la cohorte Elfe qui pourrait impacter les associations observées lors de l'analyse conjointe des deux cohortes.

Création d'une base de données commune

Dans les questionnaires de la cohorte EpiPage2, comme dans la cohorte Elfe, une même information peut avoir été demandée plusieurs fois aux familles à des temps de recueil différents. Par conséquent, un travail de combinaison des réponses aux différents questionnaires a été effectué suite à l'obtention de la base de données. Par la suite, une base de données commune aux deux études comportant toutes les variables nécessaires aux analyses disponibles dans les deux cohortes et codées de façon similaire a été créée. Le récapitulatif des variables initiales et des variables créées est présenté dans le Tableau 30. Certaines variables apparaîtront codées différemment par rapport à ce qui a été fait dans l'analyse précédente sur la population de la cohorte Elfe, soit du fait que les données fournies dans la cohorte EpiPage2 ne permettaient pas de conserver les codages initiaux, soit du fait de choix plus pertinents pour les nouvelles analyses.

Tableau 30 : Homogénéisation des variables recueillies dans les cohortes Elfe et Epipage2

NOM de la variable Intitulé Codage final	Variables initiales Elfe : <i>définition</i> Codage initial	Questionnaire Elfe contenant la variable	Variables initiales Epipage2 : <i>définition</i> Codage initial
NIVEAU Niveau de la maternité : 1- Niveau I 2- Niveau II 3- Niveau III	M00M1_MATNIVAUTC1 1- Niveau I / 2- Niveau II / 3- Niveau III	Fiche consentement mère	enr_niveau2naiss 1- Niveau I / 21- Niveau Iia / 22- N IIb / 3- Niveau III
AGEMC Age maternel à l'accouchement : 1- < 25 ans 2- [25-30[ans 3- [30-35[ans 4- ≥ 35 ans	M00M2_AGEM Variable continue (années)	Questionnaire mère maternité	cor_age_mere Variable continue (années)
IMCCL IMC maternel av. grossesse : 1- < 18,5 2- [18,5-25,0[3- [25,0-30,0[4- ≥ 30,0	M00M2_TAIM : <i>taille de la mère</i> Variable continue en cm M00M2_POIMAVTG : <i>poids av. grossesse</i> Variable continue en kg	Questionnaire mère maternité Questionnaire mère maternité	mere_mb1 : <i>taille de la mère</i> Variable continue en cm mere_mb3 : <i>poids av. grossesse</i> Variable continue en kg
NATIOM Nationalité de la mère : 1- Française 2- Étrangère ou apatride	M00M2_NATIOM 1- Française de naissance / 2- Française par acquisition / 3- Étrangère / 4- Apatride	Questionnaire mère maternité	em_entmat26 1- Française / 2- Étrangère ou apa
ETUDES Niveau d'étude mère : 1- primaire ou collège 2- lycée 3- universitaire	M00M2_NIVET 1- primaire / 2- collège / 3- CAP ou BEP / 4- lycée général / 5- lycée technique / 6- lycée professionnel / 7- Études supérieures / 8- jamais scolarisée	Questionnaire mère maternité	em_entmat10 0- non scolarisée / 1- primaire / 2- collège / 3- SES, SEGPA, CAP, lycée général / 5- lycée technolog 6- lycée professionnel / 7- bac + 1 8- bac + 3 ou 4 / 9- ≥ bac + 5
PARITE Parité (enfants nés à 22 SA ou plus) : 0- primipare 1- multipare	M00M2_GANT : <i>enceinte av. cette grossesse</i> 0- Non / 1- Oui M00M2_ENFGANT : <i>enfants ant.</i> 0- Non / 1- Oui / 9- ne sais pas M00M2_NBGANT : <i>Nb d'enfant ant.</i> Variable ordinale M00X_NACC : <i>Nb accouchements ant.</i> Variable ordinale	Questionnaire mère maternité Questionnaire mère maternité Questionnaire mère maternité Dossier médical	mere_paritecl 0- primipare / 1- 1 antérieur / 2- 2 mere_mb17 : <i>nb de grossesses antérieures</i> Variable ordinale

TABAC Tabagisme maternel au cours de la grossesse : 0- non 1- oui	M00M2_TABAG : <i>tabagisme pendant grossesse</i> 0- Non / 1- Oui / 9 - Ne sait pas	Questionnaire mère maternité	mere_mc3 : <i>tabac pdt. Grossesse</i> 0- non / 1- oui em_entmat73 : <i>tabac dans la 2^{ème} de la grossesse</i> 0- non / 1- oui
TABAP Tabagisme du père : 0- non 1- oui	M02P_TABA 1- Oui / 2- Non	Questionnaire père 2 mois	em_entmat72 : <i>Compagnon fume</i> 0- non / 1- oui
HTA Hypertension gestationnelle ou préexistante : 0- non 1- oui	M00X_HTA : <i>hypertension</i> 0- Non / 1- HTA chronique / 2- HTA pendant une grossesse antérieure uniquement M00X_HTAG : <i>hypertension apparue pendant la grossesse</i> 0- Non / 1- Oui avec protéinurie / 2- Oui sans protéinurie	Dossier médical Dossier médical	mere_mb5 : <i>hypertension perman</i> <i>dehors d'une grossesse</i> 0- non / 1- oui mere_mh26 : <i>hypertension penda</i> <i>grossesse</i> 0- non / 1- oui mere_mj57 : <i>hypertension penda</i> <i>grossesse</i> 0- non / 1- oui mere_mj61 : <i>pré-éclampsie penda</i> <i>grossesse</i> 0- non / 1- oui
DIABETE Diabète maternel (gestationnel ou préexistant): 0- non 1- oui	M00X_DIABETE : <i>diabète préexistant</i> 0- Non / 1- Type 1 / 2- Type 2 / 3- Diabète gestationnel lors de grossesses antérieures M00X_DIABGEST : <i>diabète gestationnel pour cette grossesse</i> 0- Non / 1- Oui / 9- Ne sait pas	Dossier médical Dossier médical	mere_mi64 : <i>traitement antidiabé</i> 0- non / 1- oui mere_mh25 : <i>diabète gestationne</i> 0- non / 1- oui mere_mb6 : <i>diabète en dehors d'u</i> <i>grossesse</i> 0- non / 1- oui
SITUAFAM Situation familiale de la mère : 0-seule 1-en couple	M00M2_ETATMAT 1- Mariée ou remariée / 2- Pacsée / 3- Divorcée / 4- Célibataire / 5- Veuve M02M_SITUAFAMM 1 et 2- Vit en couple avec le père / 3 et 4- Vit en couple avec une personne qui n'est pas le père / 5- Vit en couple avec le père mais il ne réside pas avec elle / 6- Vit en couple avec une personne ne vivant pas avec elle et qui n'est pas le père / 7- Ne vit pas en couple M02M_ETAMATRI	Questionnaire mère maternité Questionnaire mère 2 mois Questionnaire mère 2 mois	mere_ma13 : <i>mère vit en couple</i> 0- non / 1- oui

	1- Mariée ou remariée / 2- Pacsée / 3- Divorcée / 4- Célibataire / 5- Veuve / 6- Mariée ou pacsée M02P_SITUAFAMP codage similaire à M02M_SITUAFAMM pour père M02M_TOTREVEN : <i>revenu mensuel du ménage</i> M02P_TOTREVEN : <i>revenu mensuel du ménage</i>	Questionnaire père 2 mois Questionnaire mère 2 mois Questionnaire mère 2 mois et père cohabitant / référent (M02P_MTYPPERE=1, 2 ou 4)) Questionnaire mère maternité	
REVENUC Revenu mensuel du ménage : 1- < 2 000€/mois 2- [2 000 ; 4 000[€/mois 3- ≥ 4 000€/mois			em_entmat52 : <i>revenu mensuel du ménage</i> 1- < 500€ / 2- < 1000€ / 3- < 1500€ / 4- 1500-2000€ / 5- < 3000€ / 6- < 4000€ / 7- 4000-4500€ / 8- ne veut pas répondre / 9- sais pas
CMU Bénéficiaire de la CMU ou aide médicale d'état ou non assuré 0- non 1- oui	M00M2_SS1 : <i>régime de sécurité sociale</i> 1- CMU / 2- régime général ou un autre régime rattaché / 3- régime agricole / 4- régime social des indépendants / 5- Un autre régime / 6- Aide Médicale de l'État / 7- régime d'un proche assuré dans un pays étranger / 8- Ne sait pas / 9- Aucun régime		em_entmat63 : <i>type de couverture sociale</i> 1- CMU avec complémentaire / 2- CMU sans complémentaire / 3- AME ou soins urgents / 4- sécurité sociale ou autre avec complémentaire / 5- sécurité sociale ou autre sans complémentaire / 6- aucune mere_ma12 : <i>couverture sociale</i> 1- sécurité sociale / 2- CMU / 3- AME / 4- soins urgents / 5- aucune
SPONTANE Accouchement spontané 0- déclenchement du travail ou césarienne avant travail 1- travail spontané NB : si césarienne sans info / travail alors SPONTANEE=.	M00X_TYPACC 1- Voie basse spontanée / 2- Forceps, spatules, ventouse / 3- Césarienne / 9- Ne sait pas M00X_DEBTRAV : <i>début du travail</i> 1- travail spontané / 2- déclenchement / 3- césarienne avant début du travail M00X_NPREMA : <i>nb d'enfants nés prématurément</i> Variable ordinale filtrée sur la parité	Dossier médical Dossier médical Dossier médical	enfant_mm11 : <i>mode d'accouchement</i> 1- voie basse non instrumentale / 2- voie basse instrumentale / 3- césarienne mere_ml12 : <i>travail</i> 1- travail spontané / 2- déclenchement / 3- césarienne avant travail mere_mb22_1 à mere_mb22_10 : <i>prématurité pour chaque grossesse antérieure</i> 1- ≥ 37SA / 2- 29-36 SA / 3- 22-28 SA / 4- 14-21 SA filtrée sur la parité mere_mb19 : <i>antécédent SGA</i> 0- non / 1- oui filtrée sur la parité
NPREMA Antécédent d'enfant prématuré 0- non 1- oui			
ANTSGA Antécédent enfant de petit poids pour l'âge gestationnel 0- non 1- oui	M00X_NHYPOT ; nb d'enfants nés SGA Variable ordinale filtrée sur la parité	Dossier médical	

HOSPG Hospitalisation au cours de la grossesse 0- non 1- oui	M00M2_HOSPG : <i>hospitalisation</i> 0- non / 1- oui	Questionnaire mère maternité	mere_mh1 : <i>hospitalisation</i> 0- non / 1- oui
TTSTER Traitement de l'infertilité pour cette grossesse 0- non 1- oui	M00M2_TTSTER 0- non / 1- oui	Questionnaire mère maternité)	mere_mc6 : <i>traitement infertilité</i> 0- non / 1- oui

b. Définition des issues de grossesse

Dans le cadre de cette analyse poolée, les deux issues de grossesse étudiées étaient la prématurité définie comme une naissance avant 37 semaines complètes d'aménorrhée, dont la sous-division en extrême prématurité (avant 28 semaines complètes), grande prématurité (entre 28 et 32 semaines complètes) et prématurité modérée (entre 32 et 37 semaines complètes) a également été considérée, et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel définit grâce à l'algorithme associé aux normes EPOPé (Ego *et al.* 2016) que nous avons obtenu conjointement aux données de la cohorte Epipage2. L'avantage de ce second algorithme est qu'il a été créé à partir des données de l'enquête périnatale nationale 2010, contemporaine des deux cohortes (2011) tandis que les normes de l'Audipog étaient basées sur des naissances survenues entre 1999 et 2001. Bien qu'il soit peu probable que les caractéristiques anthropométriques de la population française aient évoluées en 10 ans, nous avons privilégié l'algorithme le plus récent. Un autre argument en faveur des courbes EPOPé est qu'elles sont basées sur des naissances de France métropolitaine uniquement tandis que les normes de l'Audipog sont également basées sur les naissances des DROMs. Compte tenu des disparités qui peuvent exister entre la métropole et les DROMs en termes de caractéristiques maternelles (Blondel et Kermarrec 2011 ; Inserm et DREES 2017) et dans un souci d'obtenir une estimation de l'issue de grossesse la plus précise possible, nous avons préféré les normes EPOPé lors de cette seconde analyse. Cet algorithme tient compte de l'âge gestationnel, du sexe et du rang de naissance de l'enfant ainsi que de la taille et du poids de la mère (Ego *et al.* 2016).

c. Estimation de l'exposition

Les étapes d'estimation de l'exposition sur l'ensemble des données Elfe-Epipage2 ont été similaires à ce qui a été réalisé sur la cohorte Elfe : 1) identification des données dans les questionnaires et création des variables nécessaires à l'estimation de l'exposition, 2) application de la matrice emploi-exposition et 3) calcul de l'exposition cumulée. L'étape d'application de la matrice étant identique à ce qui a été présenté précédemment elle ne sera pas présentée de nouveau ici.

Données des questionnaires Epipage2 et codage des professions

Dans la cohorte Epipage2, aucune information spécifique sur des sources d'exposition résidentielles ou professionnelles aux extrêmement basses fréquences n'a été recueillie. Cependant, des informations sur le statut des mères vis-à-vis du travail au cours de la grossesse, sur l'emploi principal qu'elles avaient occupé le cas échéant et sur la durée de travail au cours de la grossesse ont été obtenues à partir du dossier médical, de l'entretien réalisé à la sortie de la maternité ou de l'unité de soins néonataux et du questionnaire de suivi réalisé aux deux ans. A partir de ces données, un premier codage des professions des mères selon la nomenclature française des Professions et Catégories Socioprofessionnelles de 2003 (PCS-2003) avait été effectué par une des équipes de recherche impliquées. Cette nomenclature repose sur un principe hiérarchique à 1, 2 et 4 chiffres mais n'a pas de correspondance avec la nomenclature CIP-88. Ainsi, un recodage des professions selon la nomenclature ISCO-88 a été effectué à partir du codage selon la PCS-2003 ainsi que de l'ensemble des informations des questionnaires. Les étapes de ce recodage sont récapitulées dans le Tableau 31. Les informations détaillées sur la profession concernaient, comme dans l'étude Elfe, la profession occupée au cours de la grossesse, ou la dernière profession occupée si la mère n'avait pas travaillé lors de sa grossesse. Ainsi la variable précisant si la mère avait travaillé au cours de sa grossesse et, si non, sa situation non professionnelle (femme au foyer, étudiante, en congé parental, retraitée ou au chômage) a également été construite selon la procédure présentée dans le Tableau 31.

Tableau 31: Codage des variables relatives au statut professionnel de la mère à partir des données de la coh

Intitulé de la variable NOM Codage final	Variable initiale Elfe : <i>définition</i> (questionnaire) Codage initial Epipage2	Détails du recodage
Codage de la profession ISCO-88	PCS_1 : <i>codage de l'emploi principal de la mère selon la version 2003 de la nomenclature française PCS</i> (A partir des données du questionnaire maternité et de l'entretien maternel) NAF_1 : <i>codage de l'emploi principal de la mère selon la version de 2003 de la nomenclature d'activités et de produits française NAF</i> (A partir des données du questionnaire maternité et de l'entretien maternel) mere_ma15: <i>profession de la mère ou la dernière exercée en clair</i> (questionnaire maternité) mere_ma16: <i>catégorie de la profession de la mère ou de la dernière exercée</i> (questionnaire maternité) 1- agricultrice / 2- artisan, commerçante / 3- cadre / 4- profession intermédiaire / 5- employée de la fonction publique ou administrative des entreprises / 6- employée de commerce / 7- personnel de service pour les particuliers / 8- ouvrière qualifiée / 9- ouvrière non qualifiée / 0- sans profession em_entmat20: <i>profession au cours de la grossesse détaillée en clair</i> (entretien maternel) em_entmat20: <i>catégorie de la profession au cours de la grossesse</i> (entretien maternel) Même codage que mere_ma16 fu2_deux_m2: <i>activité de l'entreprise en clair</i> (questionnaire suivi 2 ans)	Ce recodage a été effectué en utilisant comme base le codage effectué précédemment par un chercheur de l'étude Epipage2. Les codes complets de la PCS2003 sont à 4 chiffres (exemple : 431+=infirmiers, sages-femmes et professions assimilées), 3 chiffres (intermédiaires de la santé et du travail social) ou 1 chiffre (4+=intermédiaire). Les codes complets de la CIP88 sont à 4 chiffres (exemple : 323=personnel infirmier et professions intermédiaires des sciences de la vie et professions intermédiaires). Il n'y a pas d'équivalence directe entre les deux nomenclatures selon les règles suivantes : - Lorsqu'un seul code CIP88 4 chiffres correspondait à un nouveau code était appliqué aux mères. - Lorsque plusieurs codes CIP88 pouvaient correspondre à un même code, nous avons utilisé les informations des autres variables, noté « clair » (NAF_1, mere_ma15, em_entmat20, fu2_deux_m2) pour permettre d'obtenir un code CIP88 à 4 chiffres alors que si ces informations n'étaient pas suffisamment détaillées, un code à 3 ou 1 chiffres était appliqué aux mères. - Lorsqu'aucun code à 3 ou 2 chiffres ne pouvait correspondre à un code d'information et des différences entre les deux nomenclatures sur la CIP88 était appliquée aux mères - Lorsqu'aucun code PCS n'était présent, nous retournions les informations permettant un codage CIP88, alors ce code était appliqué, sinon une donnée manquante était attribuée

	fu2_deux_m10: <i>service ou unité si travail en milieu de soins</i> (questionnaire suivi 2 ans)	
Situation vis à vis du travail au cours de la grossesse SITUG 1- en emploi 2- femme au foyer 3- élève, étudiante, en formation 4- au chômage 5- en congé parental 6- retraitée 7- autre situation ou sans emploi sans précision	mere_ma14: <i>situation vis à vis de l'emploi au cours de la grossesse</i> (questionnaire maternité) 1- activité professionnelle / 2- chômage, recherche d'emploi / 3- au foyer / 4- étudiante / 5- autre em_entmat11: <i>situation vis à vis du travail au cours de la grossesse</i> (entretien maternel) 1- emploi / 2- apprentie sous contrat ou en stage rémunéré / 3- étudiante, élève, en formation ou en stage / 4- au chômage ou à la recherche d'un emploi / 5- au foyer / 6- en congé parental d'éducation / 7- autre fu2_deux_m1: <i>travail au cours de la grossesse</i> (questionnaire de suivi aux deux ans) 0- non / 1- oui	Le point de départ est la variable mere_ma14. Nous avons privilégié dans lequel les informations ont été recueillies pour créer la variable SITUG. Si mere_ma14=5 ou manquante, SITUG=em_entmat11 si non. Si après ce recodage, SITUG était manquante, on lui attribuait fu2_deux_m1=0. Enfin, les incohérences entre les variables mere_ma14 et em_entmat11 ont été prises en compte afin de trancher sur la réponse à privilégier, en nous aidant de l'information donnée en clair lorsque la mère avait répondu 7- em_entmat11 et de fu2_deux_m1 si l'incohérence était entre « sans emploi ».
Durée du travail au cours de la grossesse exprimée en jours (week-end inclus) DUREE Variable continue exprimée en jours	em_entmat16a: <i>délais jusqu'à la date d'interruption du travail sans reprendre calculée par l'équipe EPOPé en semaines d'aménorrhée</i> (entretien maternel) Variable continue em_entmat16b: <i>délais jusqu'à la date d'interruption du travail sans reprendre calculée par l'équipe EPOPé en jours d'aménorrhée</i> (entretien maternel) Variable continue	em_entmat16b est le complément en jours de la variable em_entmat16a en semaines. em_entmat16b est donc comprise entre 0 et 6. em_entmat16a prenait 3 types de valeurs : - Supérieure à 0 : la mère avait arrêté de travailler après la grossesse - Egale à 0 : la mère n'avait pas travaillé pendant la grossesse - Donnée manquante : la mère n'avait pas travaillé ou la durée Il s'agit de variables qui ont été nettoyées par l'équipe EPOPé. Les variables em_entmat16a et em_entmat16b étaient renseignées, soit les deux étaient manquantes. La durée du travail a été calculée telles que : $DUREE = ((em_entmat16a * 7) + em_entmat16b)$

Calcul de l'exposition cumulée

Dans l'analyse précédente, afin de tenir compte de la corrélation entre la durée de grossesse et l'exposition cumulée obtenue, nous avons considéré une durée d'exposition commune à l'ensemble des mères égale à 33 semaines d'aménorrhée. Dans le cadre de l'analyse poolée, procéder de la même manière et réduire la durée d'exposition à la plus courte durée de grossesse (22 semaines d'aménorrhée) impliquerait de négliger une grande partie de l'exposition pour la plupart des mères. Afin de pouvoir étudier tous les stades de gravité de la prématurité sans négliger l'exposition des mères qui ont accouché plus tardivement, nous avons considéré trois périodes d'exposition, i) période 1 qui correspond au premier trimestre et s'étend du début de la grossesse jusqu'à 15 semaines d'aménorrhée complètes, ii) période 2 qui correspond aux deux premiers trimestres et s'étend jusqu'à 28 semaines complètes et iii) période 3 qui s'étend jusqu'à 32 semaines complètes (soit la plus longue durée de grossesse avant la définition de la prématurité modérée). Pour chacune des trois périodes, afin de pouvoir considérer une durée d'exposition commune à l'ensemble des mères, nous avons exclu les naissances survenues avant ou au cours d'une des périodes. Aussi, aucune grossesse n'a été exclue pour la période 1, les naissances de prématurité extrême (avant 28 semaines complètes) ont été exclues pour la période 2 et, les naissances de prématurité extrême et de grande prématurité (avant 32 semaines complètes) ont été exclues pour la période 3 (Figure 18).

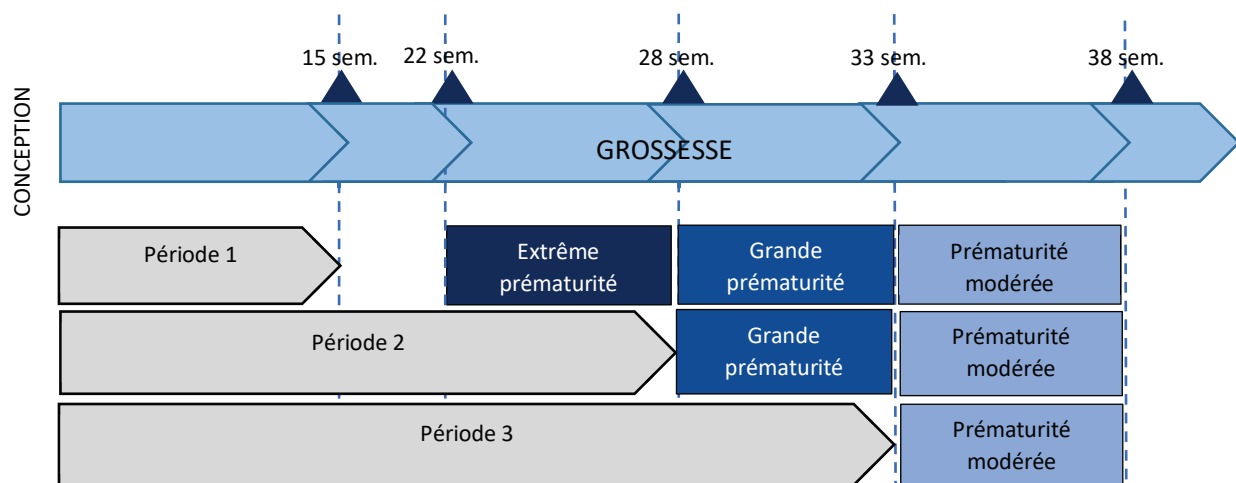


Figure 18 : Périodes d'exposition et prématurités étudiées. Analyse poolée Elfe-Epipage2.

Le calcul de l'exposition cumulée sur chacune des 3 périodes est basé sur le même principe que ce qui a été réalisé précédemment dans la cohorte Elfe. Pour les mères qui n'avaient pas travaillé, l'exposition cumulée, exprimée en $\mu\text{T-jours}$, était égale au produit de la valeur de la moyenne journalière d'exposition fournie par la matrice selon leur situation non professionnelle et de la durée de la période étudiée (105 jours pour la période 1 ; 196 jours pour la période 2 et 224 jours pour la période 3). Pour les mères qui avaient travaillé, en l'absence d'information plus précise, nous avons considéré qu'elles avaient occupé la profession déclarée depuis le début de la grossesse et que, pendant la période de travail, l'exposition résidentielle aux champs électromagnétiques était négligeable en comparaison à l'exposition professionnelle. Ainsi, leur exposition cumulée sur chaque période étudiée était égale à la somme de l'exposition cumulée professionnelle sur la période de travail et de l'exposition cumulée résidentielle sur la période de congé maternité le cas échéant (en attribuant durant cette période la valeur de la moyenne journalière d'exposition des femmes au foyer) (Figure 19).

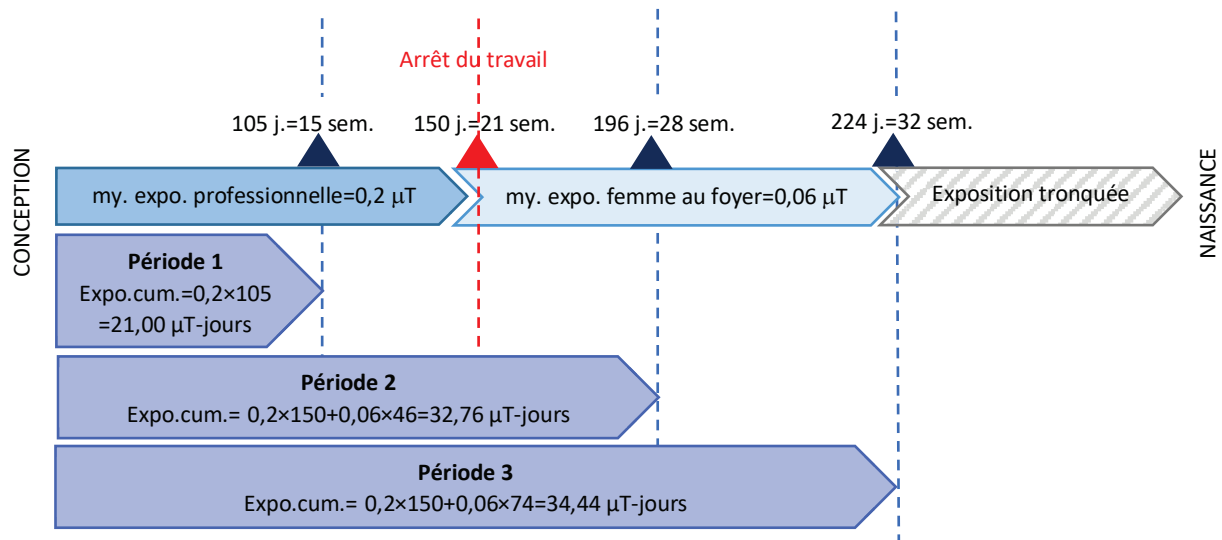


Figure 19: Calcul de l'exposition cumulée des mères ayant travaillé. Analyse poolée Elfe-EpiPage2.

d. Analyses statistiques

Gestion des différences de modes de sélection : stratégie du score de propension

- Définition du score de propension

La méthode du score de propension a été initialement créée afin d'imiter, lors de l'analyse d'une étude observationnelle, certaines des caractéristiques d'un essai contrôlé randomisé. Dans ce cadre, cette méthode permet que, conditionnellement au score de propension, le fait de recevoir ou non un traitement est indépendant des caractéristiques observées des sujets (Rosenbaum et Rubin 1983). De façon plus générale, les méthodes utilisant un score de propension sont faites pour estimer l'effet d'une exposition binaire E sur un effet de santé Y sans effet de confusion d'un ensemble de variables $X=(X_1, X_2, \dots, X_p)$. Le score est alors défini comme la probabilité que les sujets soient exposés conditionnellement à l'ensemble des facteurs de confusion potentiels qui peuvent être mesurés ($P[E=1 | X_1, X_2, \dots, X_p]$). Des estimations de l'effet de l'exposition non confondues par l'ensemble de ces facteurs peuvent alors être obtenues (Brookhart *et al.* 2006)

- Intérêt de l'utilisation d'un score de propension dans le cadre de notre étude

Nous avons vu précédemment que les modes de recrutement des maternités différaient entre les deux cohortes (Tableau 29). Dans la cohorte Elfe, les maternités accueillant le plus grand nombre de naissances annuellement, soit les maternités de type 3, ont été surreprésentées par rapport aux autres types de maternités (types 1 et 2) tandis qu'elles n'ont pas été surreprésentées dans la cohorte EpiPage2. Les particularités de ces maternités de type 3 est qu'elles ont toutes un statut public dans lequel tous les frais de base sont pris en charge par l'assurance maladie et que ce sont les maternités dans lesquelles les grossesses à risque sont orientées (DREES 2017). Par conséquent, la surreprésentation de ces maternités dans la population de la cohorte Elfe peut mener à une surreprésentation des familles socialement plus défavorisées et des grossesses à risque par rapport à la cohorte EpiPage2, ce qui n'aurait pas été le cas si le recrutement des maternités de Elfe avait été effectué de façon similaire à celui des maternités de EpiPage2. Autrement dit, les différences observées entre les populations issues des deux cohortes ne s'expliqueraient pas que du fait des différences entre les issues de grossesse mais également aux différences de modes de recrutement, impactant ainsi la comparabilité des deux études.

Pour contrôler cet effet de sélection, une méthode basée sur le calcul d'un score de propension a été appliquée afin de rendre comparable les caractéristiques de la population issue des maternités de type 3 à celle issue des autres types de maternité et ainsi minimiser l'effet de surreprésentation des caractéristiques associées aux maternités de type 3.

- Calcul du score de propension

Le score de propension a été calculé à partir d'un modèle de régression logistique dans lequel le fait de naître dans une maternité de niveau 3 (1-oui/0-non) était la variable à expliquer et les variables explicatives étaient les 27 variables listées dans le Tableau 32. Concernant les variables explicatives, plusieurs travaux ont suggéré qu'il était préférable d'inclure les variables uniquement associées aux effets de santé étudiés ou les variables de confusion entre l'effet de santé et la variable à expliquer (Austin *et al.* 2007; Brookhart *et al.* 2006). Par ailleurs, l'objectif de notre score était d'équilibrer les caractéristiques sociodémographiques et de santé maternelle entre les groupes de maternités (Austin et Stuart 2015). Ainsi, nous avons inclus pour le calcul du score, l'ensemble des variables sociodémographiques et de santé maternelle disponibles et pouvant être associées aux issues de grossesse. La sélection a été effectuée de façon large à partir des données de la littérature, en nous assurant que, les réponses aux variables n'étaient pas exclusives à un des deux groupes de maternités (ex : mères présentant un diabète sont retrouvées dans les deux groupes maternités) (Ali *et al.* 2015). Nous avons calculé un même score pour les deux issues de grossesses en y intégrant toutes les variables pouvant être associées à l'une et/ou l'autre, du fait que de nombreuses variables étaient communes aux deux et parce qu'il a été montré qu'il était plus performant en termes de précision et de contrôle des biais de ne calculer qu'un seul score commun dans les situations où plusieurs effets de santé sont étudiés (Wyss *et al.* 2013).

Tableau 32 : Variables incluses dans le score de propension. Analyse poolée Elfe-Epipage2

Intitulé	Codage
Caractéristiques sociodémographiques	
Age maternel à l'accouchement	< 25 / 25 to 30 / 30 to 35 / ≥ 35 ans
Situation familiale de la mère	Célibataire / En couple
Revenu mensuel du ménage	< 2000 / [2000-4000[/ ≥ 4000€
Bénéficiaire de la CMU ou aide médicale d'état ou non assuré	Oui / Non
Niveau d'étude de la mère	Primaire ou collège / Lycée / Universitaire
Situation maternelle vis à vis du travail lors de la grossesse	Travail/ Au foyer / Étudiante / Au chômage/ Retraitée ou autre
Situation paternelle vis à vis du travail lors de la grossesse	Travail/ Au foyer / Étudiant / Au chômage/ Retraité ou autre
Pays de naissance de la mère	France / Autre
Pays de naissance du père	Française / Autre
Nationalité du mère	Française / Autre
Nationalité du père	Française / Autre
Travail de nuit de la mère	Oui / Non / Ne travaille pas
Caractéristiques de l'enfant	
Sexe	Garçon / Fille
Rang de naissance	1 / 2 / 3 / 4 / ≥5
Santé maternelle en dehors de la grossesse et antécédents obstétricaux	
Antécédent d'enfant prématuré	Oui / Non
Antécédent d'enfant de petit poids de naissance	Oui / Non
Indice de masse corporelle avant la grossesse	Insuffisance pondérale / corpulence normale / surpoids/ obésité
Hypertension chronique	Oui / Non
Diabète (chronique ou gestationnel)	Oui / Non
Santé de la grossesse	
Hypertension gravidique	Oui / Non
Menace d'accouchement prématuré	Oui / Non
Suspicion de retard de croissance intra utérin	Oui / Non
Hospitalisation au cours de la grossesse	Oui / Non
Accouchement spontané	Oui / Non
Prise d'un traitement pour la fertilité	Oui / Non
Mode de vie	
Tabagisme maternel au cours de la grossesse	Oui / Non
Tabagisme paternel au cours de la grossesse	Oui / Non

- Pondération inverse sur le score de propension

Une fois le score de propension (P_s) calculé, il peut être utilisé selon plusieurs méthodes (Ali *et al.* 2015). Dans ce travail, la méthode utilisée est celle de pondération inverse sur le score (*inverse probability of treatment weighting* (IPTW)). Cette méthode consiste à attribuer à chaque enfant un poids égal à l'inverse de sa probabilité d'être né dans le type de maternité dans lequel il est réellement né : soit P_s^{-1} pour ceux nés en maternité de type 3 et $(1-P_s)^{-1}$ pour ceux nés dans les autres types de maternités. La pondération inverse permet de réduire le poids (en terme de pondération) des enfants dont les mères avaient de fortes chances d'être admises dans le type de maternité dans lequel elles ont effectivement accouché d'après leurs caractéristiques observables, et d'augmenter celui des enfants dont les mères avaient peu de chance d'être admises dans la maternité effective. Les caractéristiques de bases sont ainsi équilibrées dans les deux groupes de maternités, corrigeant l'effet de surreprésentation des maternités de type 3 dans la population Elfe et des caractéristiques associées.

- Diagnostic du score de propension

Nous avons tout d'abord vérifié que la moyenne des poids stabilisés (c'est-à-dire les poids définis précédemment multipliés par la probabilité dans la population de donner naissance dans le type de maternité dans lequel la naissance a réellement eu lieu (Austin et Stuart 2015)) était proche de 1. Puis l'objectif du diagnostic était de vérifier si l'utilisation de la pondération inverse sur le score avait permis de créer un échantillon dans lequel la distribution des caractéristiques que l'on souhaitait équilibrer était similaire entre la population issue des maternités de type 3 et celle issue des maternités de types 1 ou 2. Différentes méthodes de diagnostic du score de propension ont été décrites dans la littérature (Ali *et al.* 2015; Austin et Stuart 2015). La méthode choisie ici a consisté à réaliser une comparaison de la distribution des caractéristiques des populations issues de chacun des deux groupes de maternités, tout d'abord dans l'échantillon non pondéré, puis dans l'échantillon pondéré. L'impact de la pondération a été objectivé par le calcul de différences standardisées représentées graphiquement. Une différence standardisée de moins de 10% est considérée comme étant un indicateur d'un bon équilibre (Austin et Stuart 2015; Ali *et al.* 2015).

Gestion des données manquantes

Dans le cadre de l'analyse poolée, une restriction des analyses à la population avec données complètes aurait entraîné une réduction conséquente (de 56%) de l'échantillon d'étude, notamment du fait que des données soient manquantes dans 25 des 27 variables incluses dans le score de propension avec un maximum de 29% de valeurs manquantes pour une de ces variables. Afin d'éviter un effet de sélection et la perte de la puissance de l'étude, une méthode d'imputation multiple par équations en chaîne (MICE) a été appliquée. Cette méthode utilise des modèles de régression pour prédire un ensemble de valeurs aux valeurs manquantes, conditionnellement aux autres variables présentes, sous l'hypothèse que les données soient manquantes aléatoirement (c'est à dire que l'on suppose que l'information contenue dans les variables observées suffit à caractériser complètement le mécanisme de réponse du jeu de données, indépendamment de la partie manquante de celui-ci). Les modèles ensuite réalisés à partir des données imputées fournissent des estimations de risque tenant compte de l'incertitude liée à l'estimation des valeurs manquantes tout en conservant les relations entre les variables et en permettant de considérer l'ensemble des données initialement disponibles (Stuart *et al.* 2009; Cottrell *et al.* 2009).

Deux analyses préliminaires à l'imputation multiple ont été réalisées. La première a consisté à comparer la population ne présentant aucune donnée manquante pour un jeu de variables clés à la population présentant au moins une donnée manquante. L'objectif était d'évaluer l'impact que pourrait avoir une analyse réalisée sur cas-complets uniquement. L'utilisation d'une méthode d'imputation multiple implique l'hypothèse que les données soient manquantes aléatoirement. Ainsi, un examen de la base de données a été effectué afin d'identifier. Il a consisté à évaluer, à partir de modèles de régression logistique, si l'indicatrice donnée manquante (variable à expliquer binaire : oui / non) de chacune des variables clés était expliquée par une ou plusieurs variables observées ($p\text{-value} < 5\%$) afin de vérifier *a priori* la plausibilité de l'hypothèse.

Pour la procédure d'imputation, nous avons créé 10 tables d'imputation avec, pour chacune 999 itérations. Compte tenu de la complexité de la variable décrivant la profession, les mères pour lesquelles l'exposition journalière n'avait pu être estimée par la matrice par manque d'information sur leur profession ou leur statut vis à vis du travail ont été préalablement exclues

(n=1 010). Puis, toutes les variables nécessaires à nos analyses, soit les deux variables relatives aux issues de grossesse, les variables relatives à l'exposition cumulée et à la durée du travail pour chacune des trois périodes, toutes les variables de confusion potentielles et la variable score de propension ont été incluses dans la procédure MICE afin d'être imputées le cas échéant. Le récapitulatif de ces variables et de leur codage est présenté dans le Tableau 33. La procédure MICE a été effectuée avec le logiciel R (version 3.3).

Tableau 33 : Variables du modèle d'imputation multiple. Analyse poolée Elfe-Epipage2

Intitulé	Codage
Issues de grossesse	
Prématurité	Oui / Non
Prématurité 4 grades	Extrême / Grande / Modérée / Non
Petit poids pour l'âge gestationnel	Oui / Non
Accouchement spontané	Oui / Non
Facteurs de confusion potentiels	
Antécédent d'enfant prématuré	Oui / Non
Antécédent d'enfant de petit poids pour l'âge gestationnel	Oui / Non
Parité	Primipare / Multipare
Age maternel à l'accouchement	< 25 / 25 to 30 / 30 to 35 / ≥ 35 ans
Indice de masse corporelle avant la grossesse	Insuffisance pondérale / corpulence normale / surpoids / obésité
Situation familiale de la mère	Seule/ En couple
Hypertension (chronique ou gravidique)	Oui / Non
Diabète (chronique ou gravidique)	Oui / Non
Prise d'un traitement pour la fertilité	Oui / Non
Tabagisme de la mère au cours de la grossesse	Oui / Non
Revenu mensuel du ménage	< 2000 / [2000-4000 [/ ≥ 4000€
Niveau d'étude de la mère	Primaire ou collège / Lycée / Universitaire
Travail du père lors de la grossesse	Oui / Non
Nationalité de la mère	Française / Autre
Variables auxiliaires	
Sexe	Garçon / Fille
Poids de l'enfant	Variable continue
Cohorte	Elfe / Epipage2
Niveau de la maternité	Niveau 3 / Niveau 1 ou 2
Tabagisme du père au cours de la grossesse	Oui / Non
Variables d'exposition	

Situation vis à vis du travail de la mère lors de la grossesse*	Travail/ Au foyer / Étudiante / Au chômage/ Retraitée / Autre
Exposition cumulée période 1	< 9,6 / [9,6-14,6[/ [14,6-24,8[/ ≥ 24,8 μT-jours
Exposition cumulée période 2	< 16,5 / [16,5-25,1[/ [25,1-42,6[/ ≥ 42,6 μT-jours
Exposition cumulée période 3	< 18,2 / [18,2-27,6[/ [27,6-46,9[/ ≥ 46,9 μT-jours
Durée du travail période 1	≤ 63 /]63-100] /]100-105] jours
Durée du travail période 2	≤ 101 /]101-164] /]164-196] jours
Durée du travail période 3	≤ 165 /]165-208] /]208-224] jours
Exposition journalière	< 0,127 / [0,127-0,193[/ [0,193-0,328[/ ≥ 0,328 μT
Score de propension	
Score de propension	Variable continue

Modèles statistiques utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir de modèles de régression logistique multivariés rapportant les associations sous forme d'Odds Ratio (OR) associés à leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%).

Variables d'exposition considérées

Comme pour les analyses réalisées sur la cohorte Elfe, l'utilisation de points de coupure basés sur la distribution de l'exposition cumulée dans la population ne permettait pas de distinguer de groupes « hautement exposés ». Les points de coupures pour chacune des trois périodes étudiées ont donc été définis en multipliant la médiane, le troisième quartile et le 99^{ème} percentile de la distribution de l'ensemble des moyennes journalières d'exposition fournies par la matrice (0,127 ; 0,193 et 0,328 μT respectivement) par la durée moyenne du travail pour chacune des trois périodes étudiées (73,5 ; 128 et 142,5 jours respectivement). Pour l'ensemble des analyses, le groupe de référence était le groupe présentant la plus faible exposition. Contrairement aux analyses sur Elfe, le premier quartile de la distribution de la matrice n'a pas été considéré car le groupe de référence ainsi défini était de très faible effectif (moins de 5% de la population). Afin de limiter la multiplicité des analyses, l'exposition cumulée au cours de la grossesse n'a été analysée que sous forme d'une variable catégorielle, forme la plus pertinente pour investiguer l'effet d'expositions élevées.

Sélection des facteurs d'ajustement potentiels

La procédure de sélection des facteurs d'ajustement potentiels a été faite de façon similaire à ce qui a été décrit précédemment, c'est-à-dire sur la base de la littérature et des données disponibles dans les bases, d'une analyse de corrélation entre les variables, d'analyses univariées et enfin d'une procédure pas à pas descendante. Ces différentes étapes ont été effectuées à partir de la plus grande population d'étude, soit celle incluse pour les analyses de la période 1. Les variables finalement sélectionnées ont été également conservées pour les analyses de la période 2 et de la période 3. En ce qui concerne la prématurité, les facteurs de confusion potentiels initialement identifiés étaient les suivants: antécédents d'enfant prématuré, parité (primipare, multipare), âge de la mère à l'accouchement, indice de masse corporelle de la mère en début de grossesse (insuffisance pondérale, corpulence normale, surpoids, obésité), situation familiale de la mère (seule, en couple), hypertension chronique ou gravidique, diabète chronique ou gestationnel, prise d'un traitement pour la fertilité, tabagisme maternel pendant la grossesse, niveau d'éducation de la mère (collège ou moins, lycée, université), revenu mensuel du ménage (< 2000) ; 2000-4000[, ≥ 4000€ par mois), nationalité de la mère (française, étrangère ou apatride) et travail du père pendant la grossesse (oui, non). Pour les analyses concernant le petit poids pour l'âge gestationnel, les facteurs de confusion potentiels initiaux identifiés étaient les mêmes que pour la prématurité, à l'exception de la variable relative aux antécédents d'enfant prématuré, qui a été remplacée par les antécédents d'enfant de petit poids pour l'âge gestationnel.

Analyses de sensibilité et analyses complémentaires

Concernant l'étude de l'effet sur la prématurité, 5 analyses de sensibilité ont été réalisées : i) en restreignant les analyses aux mères qui avaient travaillé pour la raison explicitée précédemment dans l'analyse sur la cohorte Elfe ii) en excluant les naissances prématurées provoquées (travail provoqué et césarienne avant travail) du fait que la prématurité de ces enfants est liée à des causes médicales ne permettant pas la poursuite de la grossesse et non à un mécanisme responsable du passage de la quiescence utérine au déclenchement de l'accouchement prématuré spontané, iii) en restreignant les analyses aux mères qui avaient travaillé et en excluant les naissances prématurées provoquées, iv) en tronquant les pondérations obtenues suite au

calcul du score de propension aux 1^{er} et 99^{ème} percentiles afin d'évaluer l'impact potentiels des pondérations extrêmes (Austin et Stuart 2015) et v) en recalculant le score de propension à partir d'un nombre restreint de 12 variables, soit les variables qui apparaissaient associées à au moins une des issues de grossesse (p-value < 20%) à l'issue des analyses univariées réalisées dans le cadre de la procédure de sélection des variables d'ajustement : les antécédents d'enfant prématuré et d'enfant de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, l'âge maternel à l'accouchement, le revenu mensuel du ménage, la situation matrimoniale, le niveau d'étude, l'indice de masse corporelle de la mère en début de grossesse, la parité, l'hypertension, la nationalité de la mère, le travail du père et le travail de la mère.

Concernant l'étude de l'effet sur le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, les mêmes analyses de sensibilité ont été réalisées, à l'exception des deux analyses excluant les naissances prématurées provoquées. En effet, les mécanismes sous-jacents responsables du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel peuvent être les mêmes, quel que soit le type d'accouchement prématuré.

Une analyse complémentaire a été menée pour les deux issues de grossesse dans la population des mères qui avaient travaillé en considérant l'exposition professionnelle moyenne journalière comme variable d'exposition principale et en ajoutant un ajustement sur la durée du travail sur chacune des périodes étudiées. De façon similaire à ce qui a été réalisé pour les analyses principales, l'exposition moyenne journalière a été considérée comme une variable catégorielle en utilisant comme points de coupure la médiane, le troisième quartile et le 90^{ème} percentile de la distribution des valeurs de la matrice (0,13 ; 0,19 et 0,33 μ T)

Les analyses de sensibilité et complémentaires ont été ajustées sur les mêmes facteurs que l'analyse principale. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.3).

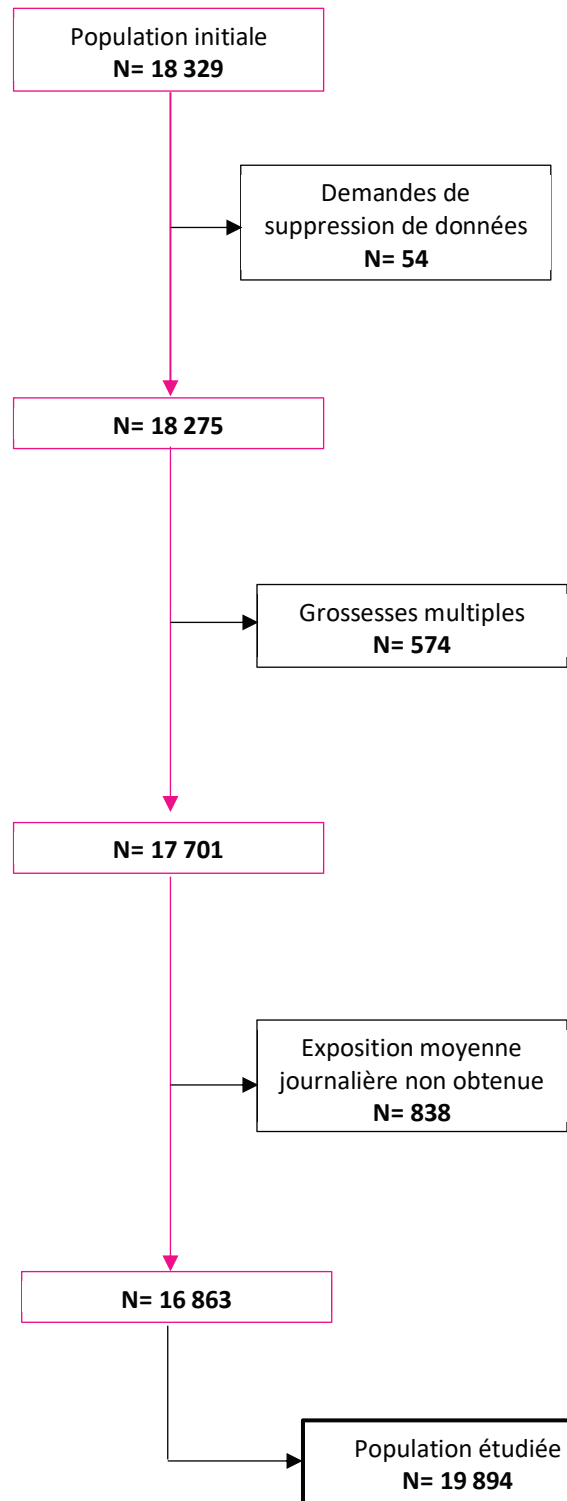
4. Résultats

a. Description de la population d'étude

Suite aux différentes étapes d'exclusion évoquées dans la partie méthodes, notre analyse a porté sur 19 894 naissances vivantes uniques en France métropolitaine pour lesquelles l'exposition journalière des mères avait pu être attribuée par la matrice emploi-exposition. Parmi ces naissances, 16 863 étaient issues de la cohorte Elfe et 3 031 de la cohorte EpiPAGE2. Les différentes étapes d'exclusion et les effectifs associés pour chacune des deux cohortes sont résumés dans la Figure 20.



Population Elfe



Population EpiPAGE2

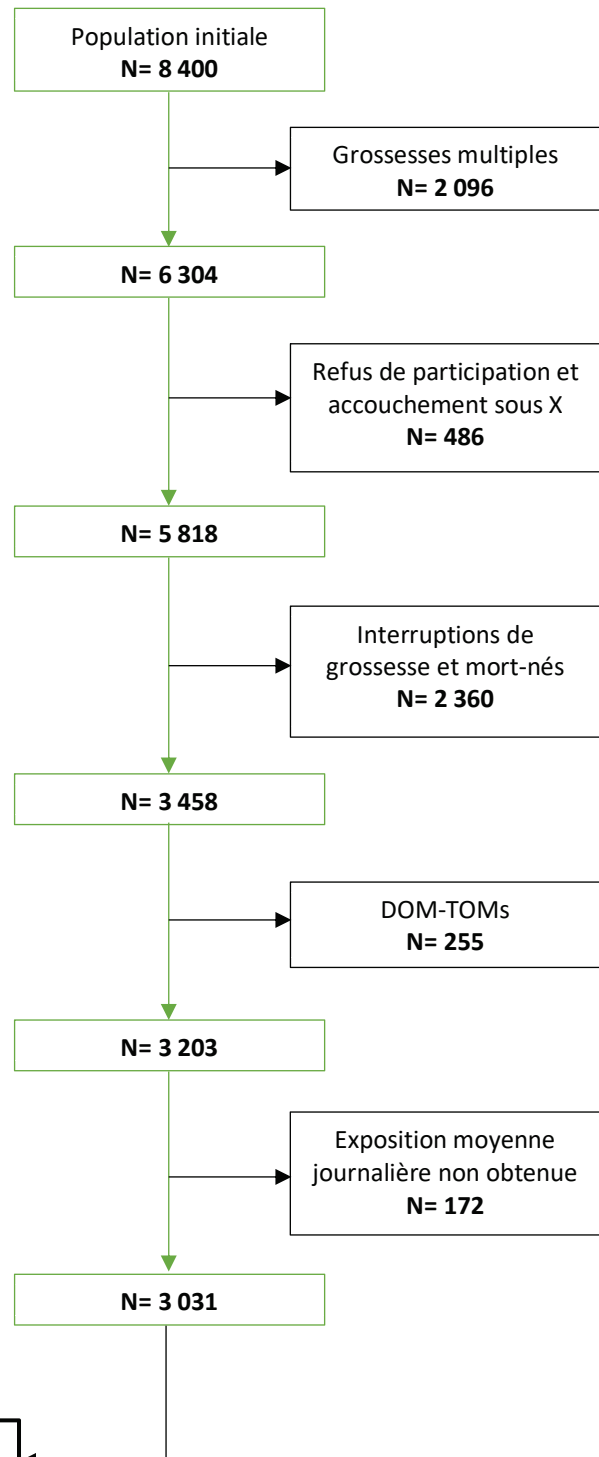


Figure 20 : Diagramme des inclusions. Analyse poolée Elfe-EpiPAGE2

Caractéristiques des mères et comparaison des deux cohortes

Les caractéristiques des mères de la population d'étude et des cohortes Elfe et Epipage2 séparément sont présentées dans le Tableau 34. Les mères de la population d'étude avaient, en majorité (65%), entre 25 et 34 ans à l'accouchement et 64% présentaient une corpulence normale en début de grossesse. Moins de 10% étaient de nationalité étrangère ou apatride, pour 25% l'accouchement avait été provoqué, plus de moitié étaient multipares, 6% avaient déjà eu un enfant né prématurément et 3,3% un enfant de petit poids pour l'âge gestationnel. Un peu plus de 8% avaient présenté un diabète (gestationnel ou préexistant) au cours de leur grossesse et 6% une hypertension (gravidique ou chronique). Près de 60% des mères avaient un niveau d'études universitaire, moins de 8% vivaient seules et 21% avaient fumé au cours de leur grossesse. Enfin, concernant la situation vis à vis du travail au cours de la grossesse, les deux tiers des mères avaient occupé un emploi, 13% étaient mères au foyer ou en congé parental, 2,8% étudiantes, 6,6% au chômage et 2,3% retraitées ou dans une situation « autre ». Parmi les mères qui avaient travaillé, la durée moyenne du travail au cours de la grossesse avait été de 189 jours soit 6,3 mois.

Comme attendu, les populations des deux cohortes différaient significativement pour l'ensemble des caractéristiques présentées dans le Tableau 34, ainsi pour plus de clarté nous n'avons pas présenté les p-values des tests de comparaison dans ce tableau (p-values comprises entre 0,001 et $<10^{-4}$). En résumé, les mères de la cohorte Epipage2 étaient légèrement plus jeunes, plus nombreuses à venir de ménages dont les revenus mensuels étaient inférieurs à 2 000€, à avoir été en insuffisance pondérale ou en surpoids ou obèse en début de grossesse et étaient 2 fois plus nombreuses à être de nationalité étrangère ou apatrides et à vivre seules. Elles étaient également moins nombreuses à avoir atteint un niveau d'étude universitaire et étaient plus fréquemment primipares ; enfin, les multipares de la cohorte Epipage2 avaient plus fréquemment eu dans le passé un enfant prématuré ou un enfant de petit poids pour l'âge gestationnel. En ce qui concerne l'accouchement, il avait été plus fréquemment déclenché chez les mères de Epipage2 que chez les mères de Elfe. Les mères de la cohorte Epipage2 étaient un peu plus fréquemment diabétiques, beaucoup plus nombreuses à avoir présenté une hypertension et avaient plus fréquemment fumé au cours de leur grossesse en comparaison aux mères de Elfe. Enfin, les mères de la cohorte Epipage2 avaient moins fréquemment travaillé au cours de leur

grossesse, elles étaient plus fréquemment femmes au foyer ou en congé parental et parmi celles qui avaient travaillé, la durée du travail avaient été en moyenne plus courte que celle des mères de la cohorte Elfe.

Description des issues de grossesse

Les issues de grossesse sont décrites dans le Tableau 35. Parmi les 19 894 naissances de la population d'étude, il y avait une légère majorité de garçons (51,6%). Le poids de naissance des enfants était en moyenne de 3 027 grammes et le poids des enfants de la cohorte Epipage2 était en moyenne de 2 000 grammes inférieur à celui des enfants de la cohorte Elfe. Au total, 13% des enfants ont été identifiés comme présentant un petit poids de naissance pour leur âge gestationnel avec l'algorithme EPOPé : 34,3% dans la cohorte Epipage2 et 9,1% dans la cohorte Elfe. Dans la population d'étude, l'âge gestationnel des enfants était en moyenne de 267 jours d'aménorrhée (soit 38,1 semaines) et la différence entre celui des enfants de la cohorte Epipage2 et de la cohorte Elfe était de 70 jours en moyenne. Au total 3 753 (19,1%) enfants étaient nés prématurés. Parmi eux, la majorité était de grands prématurés (1 511, soit 40,3%), 833 (22,2%) étaient d'extrêmes prématurés et 1 409 (37,5%) étaient des prématurés modérés.

Tableau 34 : Caractéristiques des mères. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

	Cohorte Elfe		Cohorte Epipage2		Population d'étude		Bases imputées (n=10)	
	N	%	N	%	N	%	%	%RV ^a
	16 863	84,8	3 031	15,2	19 894	--	--	
Age maternel	DM=0,2%				DM=0,2%			
< 25	2 184	13,0	618	20,4	2 802	14,1	14,1	0,0
[25-30[	5 427	32,2	998	32,9	6 425	32,4	32,4	0,0
[30-35[	5 840	34,7	783	25,9	6 623	33,3	33,4	-0,3
≥ 35	3 376	20,1	631	20,8	4 007	20,2	20,2	0,0
Revenu mensuel du ménage	DM=8,8%		DM=37,4%		DM=13,2%			
< 2 000€	4 075	26,5	701	37,0	4 776	27,7	30,9	-10,4
[2 000-4 000[€	7 741	50,3	948	50,0	8 689	50,3	48,1	4,6
≥ 4 000€	3 563	23,2	247	13,0	3 810	22,0	21,0	4,8
Indice de masse corporelle	DM=1,3%		DM=3,9%		DM=1,7%			
Insuffisance pondérale	1 300	7,8	264	9,1	1 564	8,0	8,0	0,0
Poids normal	10 790	64,8	1 661	57,0	12 451	63,6	63,6	0,0
Surpoids	2 915	17,5	558	19,1	3 473	17,8	17,8	0,0
Obésité	1 677	9,9	431	14,8	2 108	10,6	10,6	0,0
Nationalité de la mère	DM=0,6%		DM=35,4%		DM=5,9%			

Française	15 457	92,2	1 657	84,6	17 114	91,4	90,7	0,8
Autre	1 303	7,8	302	15,4	1 605	8,6	9,3	-7,5
Niveau d'étude de la mère	DM=0,2%		DM=31,7%		DM=5,0%			
Collège ou moins	751	4,5	232	11,2	983	5,2	5,7	-8,8
Lycée	5 762	34,2	911	44,0	6 673	35,3	35,8	-1,4
Universitaire	10 322	61,3	928	44,8	11 250	59,5	58,5	1,7
Situation matrimoniale	DM=0,2%		DM=4,9%		DM=0,9%			
Mère seule	1 260	7,5	15 571	9,8	1 542	7,8	79,2	0,0
Mère en couple	15 571	92,5	2 599	90,2	18 170	92,2	20,8	0,0
Accouchement spontané	DM=9,8%		DM=0,7%		DM=8,4%			
Non	3 198	21,0	1 553	51,6	4 751	26,1	25,8	-0,4
Oui	12 008	79,0	1 456	48,4	13 464	73,9	74,2	1,2
Parité	DM=1,1%		DM=1,0%		DM=1,1%			
Primipare	7 657	45,9	1 571	52,3	9 228	46,9	47,0	-0,2
Multipare	9 014	54,1	1 430	47,7	10 444	53,1	53,0	0,2
Antécédent enfant préma.	DM=27,7%		DM=1,0%		DM=23,6%			
Non	11 759	96,5	2 517	83,9	14 276	94,0	94,2	-0,2
Oui	430	3,5	484	16,1	914	6,0	5,8	3,4
Antécédent enfant SGA	DM=27,8%		DM=8,2%		DM=24,8%			
Non	11 849	97,4	2 611	93,8	14 460	96,7	96,4	0,3
Oui	319	2,6	172	6,2	491	3,3	3,6	-8,3
Diabète	DM=5,9%		DM=8,4%		DM=6,3%			
Non	14 614	92,1	2 505	90,2	17 119	91,8	91,8	0,0
Oui	1 254	7,9	272	9,8	1 526	8,2	8,2	0,0
Hypertension	DM=3,3%		DM=1,2%		DM=3,0%			
Non	15 700	96,3	2 394	79,9	18 094	93,7	93,8	-0,1
Oui	606	3,7	602	20,1	1 208	6,3	6,2	1,6
Tabagisme pdt. la grossesse	DM=0,8%		DM=2,8%		DM=1,1%			
Non	13 406	80,1	2 179	74,0	15 585	79,2	79,2	0,0
Oui	3 326	19,9	767	26,0	4 093	20,8	20,8	0,0
Situation vis à vis du travail								
Travail	13 046	77,4	1 939	64,0	14 985	75,3		
Au foyer / congé parental	2 010	11,9	587	19,4	2 597	13,0		
Etudiante	442	2,6	119	3,9	561	2,8		
Au chômage	1 005	6,0	298	9,8	1 303	6,6		
Retraitée ou « Autre »	360	2,1	88	2,9	448	2,3		
Durée du travail (jours)^b	DM=2,5%		DM=37,4%		DM=7,0%			
moyenne±écart-type	192±55		162±59		189±56		187±57	1,1

DM : données manquantes

^a variation relative par rapport à la base de données initiale $RV = (\%_{\text{non imputed}} - \%_{\text{imputed}}) / \%_{\text{imputed}}$ ^b calculée parmi les mères qui avaient travaillé uniquement

Tableau 35: Issues de grossesse. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

	Cohorte Elfe		Cohorte Epipage2		Population d'étude		Bases imputées (n=10)	
	N	%	N	%	N	%	%	%RV ^a
	16 863	84,8	3 031	15,2	19 894	-	--	--
Sexe de l'enfant	DM=0,7%		DM=0,0%		DM=0,6%			
Garçon	8 569	51,2	1 639	54,1	10 208	51,6	51,6	0,0
Fille	8 170	48,8	1 391	45,9	9 561	48,4	48,4	0,0
Poids de naissance (grammes)	2,0%		0,0%		DM=1,7%			
moyenne±écart-type	3 336±477		1 343±536		3 027±870		3 031±866	-0,1
Petit poids pour l'âge gestationnel	DM=4,5%		DM=4,8%		DM=4,7%			
Non	14 605	90,8	1 895	65,7	16 500	87,0	87,0	0,0
Oui	1 471	9,1	989	34,3	2 460	13,0	13,0	0,0
Age gestationnel (jours)	DM=1,3%		DM=0,0%		DM=1,1%			
moyenne±écart-type	277±9,8		208,6±21		267±27		267±27	0,0
Prématurité	DM=1,3%				DM=1,1%			
Non	15 918	95,7	0	0,0	15 918	80,9	81,1	0,9
Oui	722	4,3	3 031	100,0	3 753	19,1	18,9	-0,2
Prématurité 3 classes								
Extrême	0	0,0	833	27,5	833	22,2	22,2	0,0
Grande	0	0,0	1 511	49,8	1 511	40,3	40,3	0,0
Modérée	722	100,0	687	22,7	1 409	37,5	37,5	0,0

^a variation relative par rapport à la base de données initiale $RV = (\%_{\text{non imputé}} - \%_{\text{imputé}}) / \%_{\text{imputé}}$

Description des données manquantes

Sur l'ensemble de la population d'étude, la proportion de données manquantes variait de 0,2% pour l'âge de la mère à 24,8% pour les antécédents d'enfant prématuré. Dans la population de la cohorte Elfe, la plupart des variables comprenaient moins de 10% de données manquantes, à l'exception des variables relatives aux antécédents d'enfant né prématuré et aux antécédents d'enfant né avec un petit poids pour l'âge gestationnel (27,7 et 27,8% de données manquantes respectivement). Dans la population de la cohorte Epipage2, les variables sociodémographiques comportaient de plus grands pourcentages de données manquantes que dans la cohorte Elfe, tandis que les variables relatives à la grossesse et à l'accouchement étaient généralement mieux renseignées que dans la cohorte Elfe. Les variables comportant les plus grands pourcentages de données manquantes étaient celles relatives au niveau d'étude de la mère (31,7%), à sa nationalité (35,4%) et à la durée du travail (37,4%). La perte d'effectif liée aux données manquantes considérant l'ensemble des variables incluses dans le score de propension s'élevait à 56% et une comparaison de la population comportant des données complètes pour un jeu

restreint de 12 variables clés à la population initiale mettait en évidence qu'une analyse sur données complètes aurait sélectionné une population moins à risque et dont l'issue de grossesse était plus favorable (Annexe2-Tableau A1). L'analyse préliminaire évaluant l'hypothèse des données manquantes aléatoirement a permis de confirmer que l'indicatrice de données manquantes de chaque variable intégrée dans le modèle d'imputation était significativement associée ($p < 0,05$) à au moins une autre variable. A l'issue de la procédure d'imputation multiple, la distribution des caractéristiques des mères apparaissait globalement similaire à celle de la base initiale (Tableau 34) ce qui était également le cas pour les issues de grossesse (Tableau 35).

Description de l'exposition

- Moyenne journalière d'exposition

Suite à l'application de la matrice, la valeur des moyennes journalières d'exposition attribuées aux mères de la cohorte Elfe variait de 0,019 μT pour les 6 mères « cadres de direction, bâtiment et travaux publics », à 1,87 μT pour les 2 mères « monteurs en appareillage électrique », avec une médiane à 0,110 μT qui correspondait à la valeur de l'exposition des 159 mères « juristes non classés ailleurs » (Figure 21). La distribution des valeurs des moyennes journalières d'exposition attribuées aux mères de la cohorte Epipage2 était très similaire à celle de la cohorte Elfe, bien que moins dispersée. En effet les valeurs variaient de 0,033 μT pour la seule mère « géologue et géophysicienne », à 1,54 μT pour la seule mère « conductrice de transports » (Figure 21). La médiane était de 0,106 μT et correspondait à la valeur de la moyenne journalière d'exposition des 298 mères qui étaient au chômage au cours de leur grossesse. La distribution des moyennes journalières d'exposition dans l'ensemble de la population, très influencée par celle de la cohorte Elfe compte tenu de son effectif, y est semblable (Figure 21).

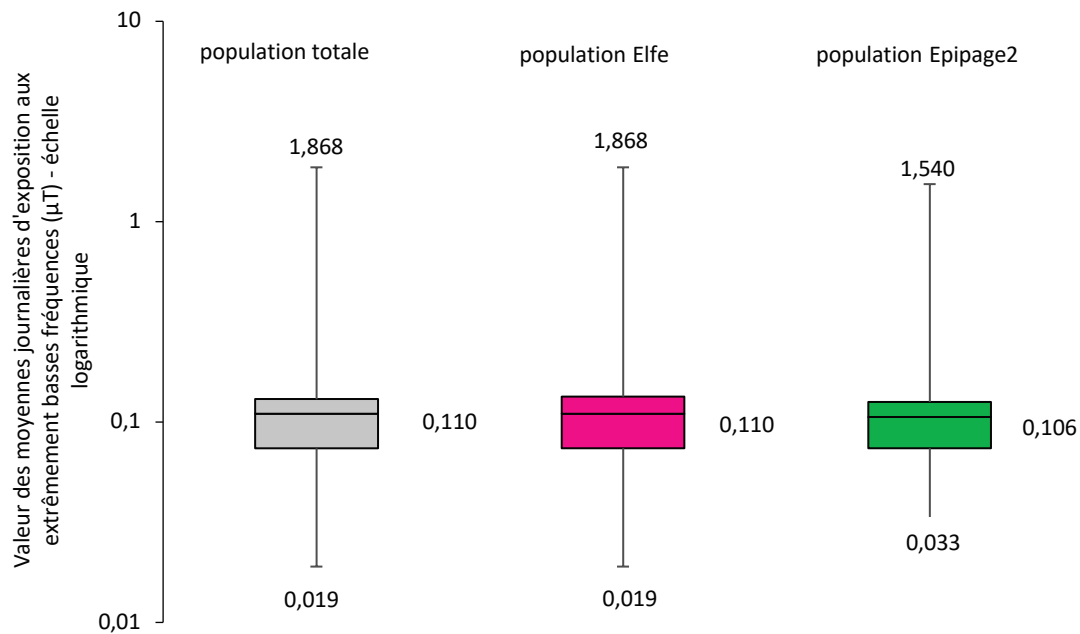


Figure 21 : Distribution des moyennes journalières d'exposition aux extrêmement basses fréquences. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

▪ Durée du travail

La durée du travail pour l'ensemble des mères qui avaient travaillé était de 189 jours en moyenne, soit 6,3 mois et la durée de congé maternité sur l'ensemble de la grossesse était en moyenne de 83 jours (soit 2,8 mois). Les mères de la cohorte Epipage2 avaient, en moyenne, travaillé 30 jours (soit 1 mois) de moins que les mères de la cohorte Elfe (162 jours (ou 5,4 mois) versus 192 jours (ou 6,4 mois)) et avaient également été moins longtemps en congé maternité sur l'ensemble de leur grossesse (51 jours (ou 1,7 mois) versus 86 jours (ou 2,8 mois)).

▪ Groupes d'exposition cumulée

La distribution de l'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences pour chacune des trois périodes étudiées sur l'ensemble de la population d'étude et sur les populations de chacune des deux cohortes séparément est présentée dans la Figure 22. Pour chacune des trois périodes étudiées, les expositions cumulées des mères de la cohorte Epipage2 apparaissent moins dispersées que celles des mères de la cohorte Elfe avec des minima plus élevés et des maxima plus faibles bien que les médianes restaient proches. La distribution des expositions des mères de Elfe influençait largement celle de la distribution de la population totale, qui est similaire.

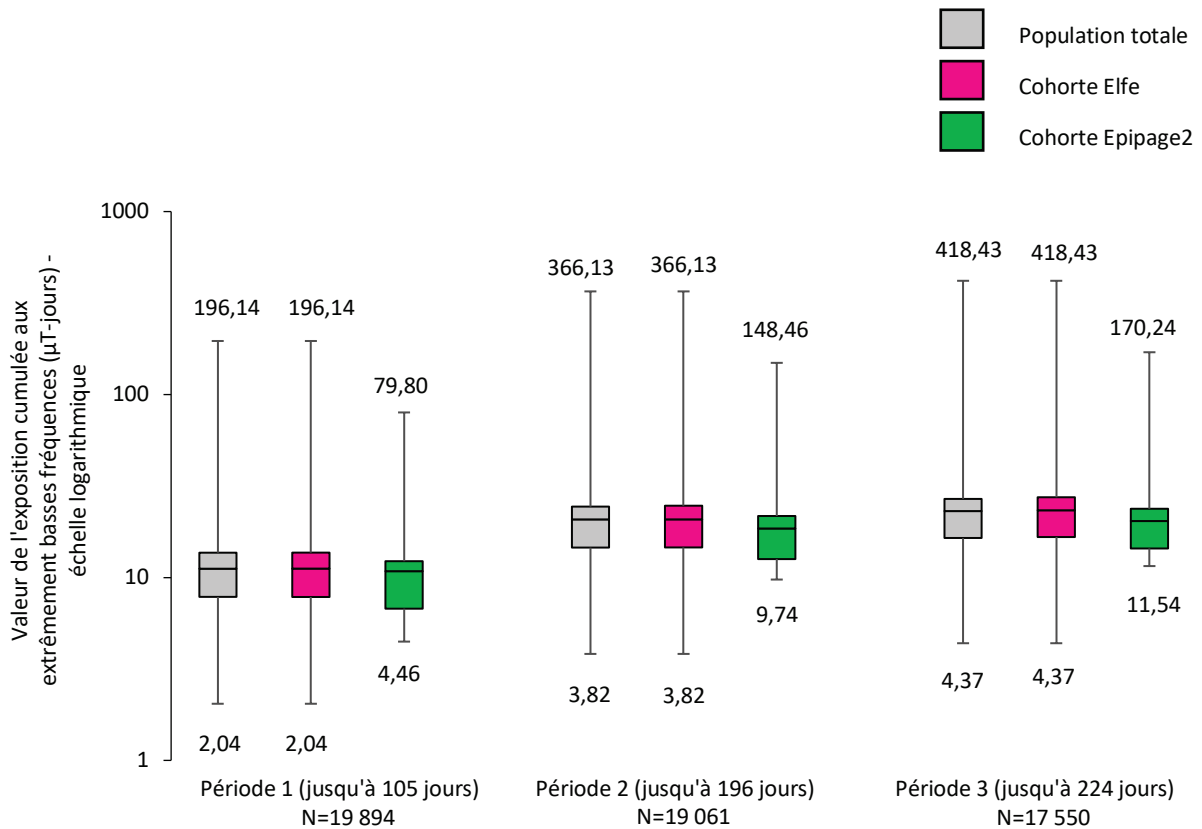


Figure 22 : Distribution de l'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences pour chaque période de grossesse étudiée. Analyse poolée Elfe-EpiPage2, N=19 894.

La répartition des mères selon les groupes d'exposition cumulée pour chacune des trois périodes de grossesse étudiées est présentée dans la Figure 23. Sur l'ensemble de la population, 3,2% des mères ont été classées dans la plus haute catégorie d'exposition pour la période 1 (N=19 894), 3,9% pour la période 2 (N=19 061) et 4,0% pour le période 3 (N=17 550). Ces proportions étaient légèrement plus élevées dans la population de la cohorte Elfe en comparaison à la population de la cohorte EpiPage2. Concernant le groupe de référence, il était composé de 36,9% des mères de la population d'étude pour la période 1, de 36,7% pour la période 2 et de 33,0% pour la période 3. Ces proportions étaient moins élevées dans la population de la cohorte Elfe en comparaison avec la population de la cohorte EpiPage2. Les plus grandes différences entre les deux populations concernaient l'avant dernier groupe d'exposition dans lequel étaient classées entre 13,1 et 13,6% des mères de la cohorte EpiPage2 et entre 17,1% et 20,7% des mères de la cohorte Elfe.

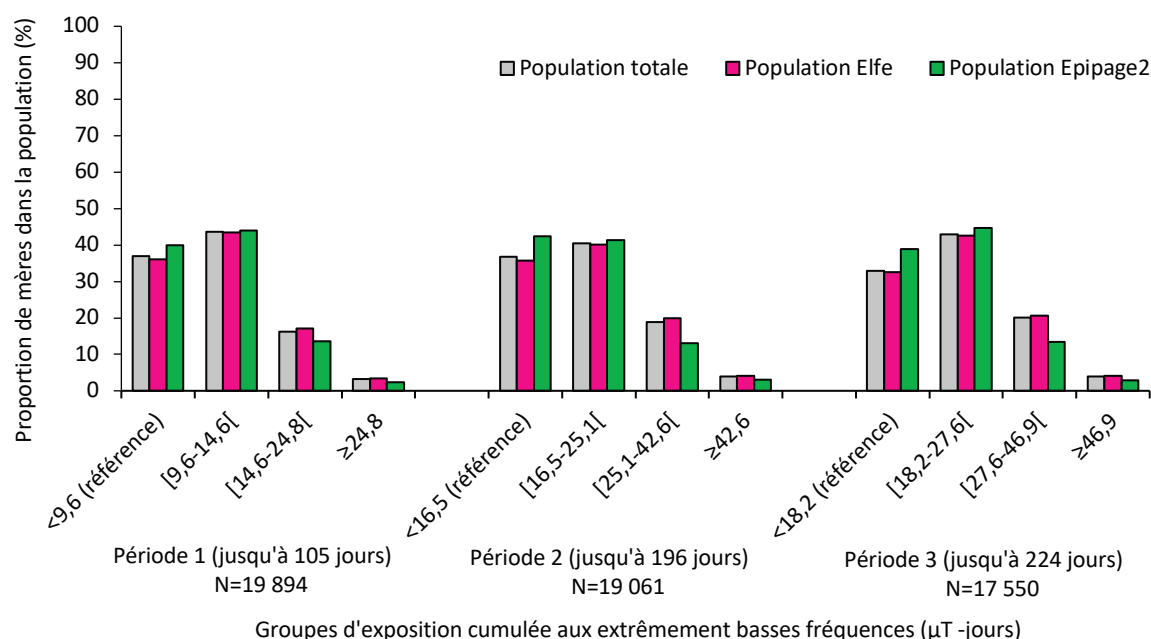


Figure 23 : Distribution selon les groupes d'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences pour chaque période de grossesse étudiée. Analyse poolée Elfe-EpiPAGE2, N=19 894.

Selon les groupes d'exposition, les caractéristiques des mères différaient (Tableau 36). Les mères qui n'avaient pas travaillé au cours de leur grossesse étaient réparties dans le groupe de référence et dans le premier groupe d'exposition intermédiaire. Pour les trois périodes, l'ensemble des mères au foyer ou en congé maternité, des mères étudiantes et des mères à la retraite ou avec un statut « autre » appartenaient au groupe de référence tandis que les mères au chômage appartenaient au premier groupe d'exposition intermédiaire. Quelle que soit la période étudiée, les mères les plus exposées étaient plus âgées que celles des autres groupes, avaient moins fréquemment atteint un niveau d'étude universitaire, étaient moins nombreuses à avoir fumé au cours de leur grossesse et étaient légèrement plus nombreuses à avoir présenté une hypertension. Les mères du groupe de référence, en comparaison aux mères des autres groupes, étaient plus nombreuses à avoir moins de 25 ans à l'accouchement, venaient plus fréquemment d'un ménage dans lequel le revenu mensuel était inférieur à 2 000€ par mois, étaient plus nombreuses à avoir fumé au cours de leur grossesse mais étaient moins fréquemment en couple. La proportion de mères ayant présenté une hypertension était similaire à celle des mères du groupe le plus exposé et supérieure à celle des deux groupes d'exposition intermédiaire.

On observait également que les caractéristiques des mères incluses dans les différents groupes d'exposition évoluaient en fonction de la période étudiée, en particulier en ce qui concerne le groupe le plus exposé (Tableau 36). En effet, la proportion de mères de moins de 25 ans diminuait avec les périodes ainsi que la proportion de mères venant d'un ménage dont le revenu était inférieur à 2 000 € par mois. La proportion de mères qui avaient fumé au cours de leur grossesse et qui avaient présenté une hypertension diminuait également avec les périodes. En revanche, la proportion de mères qui avaient atteint un niveau d'étude universitaire et celle de mères qui étaient en couple augmentait avec les périodes.

Tableau 36 : Caractéristiques des mères selon les groupes d'exposition cumulée aux extrêmement basses fr
période de grossesse étudiée. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

Exposition cumulée (μT- jours) ^b	Travail au cours de la grossesse	Age maternel		Revenu du ménage <2000€/mois	Niveau d'étude universitaire	Tabagisme au cours de la grossesse
		<25 ans	≥35 ans			
		% ^a	% ^a	% ^a	% ^a	% ^a
Période 1 : jusqu'à 105 jours						
< 9,6	49,6	18,1	20,8	41,8	50,3	21,9
[9,6-14,6[	84,9	11,7	19,1	23,8	67,4	19,6
[14,6-24,8[	100,0	13,5	19,3	28,6	54,6	22,4
≥ 24,8	100,0	10,5	26,0	30,3	46,6	20,2
Période 2 : jusqu'à 196 jours						
< 16,5	50,6	18,2	20,5	41,8	49,5	22,1
[16,5-25,1[	84,1	12,3	18,9	25,3	65,7	20,2
[25,1-42,6[	100,0	10,0	20,6	22,2	64,8	19,2
≥ 42,6	100,0	9,7	25,7	29,0	51,5	18,9
Période 3 : jusqu'à 224 jours						
< 18,2	53,4	16,8	20,9	40,5	51,2	20,8
[18,2-27,6[	80,5	12,7	18,8	26,6	65,6	20,0
[27,6-46,9[	100,0	9,8	20,7	21,7	65,7	18,9
≥ 46,9	100,0	9,6	26,2	28,4	55,4	17,9

^a il s'agit du pourcentage relatif à l'effectif total de la catégorie d'exposition (exemple : la catégorie de référence de la variable d'exposition caté
mères qui ont travaillé au cours de leur grossesse)

^b catégories d'exposition cumulée définies selon la médiane, le troisième quartile et le 90ème percentile de la distribution des moyennes jour
présentes dans la matrice

Description des professions

- Professions les plus fréquentes par groupe d'exposition

Les 20 professions ou situations non professionnelles les plus fréquentes retrouvées dans le groupe de référence et les deux premiers d'exposition (niveau d'exposition faible et moyen), quelle que soit la période étudiée, sont décrites dans le Tableau 37.

Le groupe de référence était principalement constitué de mères au foyer ou en congé maternité au cours de leur grossesse et comprenait également les étudiantes et les mères qui étaient dans une situation « autre ». En outre, le groupe de référence était dominé par les professions intermédiaires, suivies des personnels des services, puis des cadres supérieurs et des professions intellectuelles et scientifiques. Étaient également représentées, mais dans une moindre mesure, les employés de type administratif. Vis à vis des secteurs d'activité, étaient principalement retrouvés ceux du commerce, de l'enseignement, de l'administration et de la santé. Les valeurs des moyennes journalières d'exposition de ce groupe étaient variables et comprises entre 0,045 et 0,117 μT .

Le premier groupe d'exposition comprenait l'ensemble des mères au chômage et les professions intermédiaires étaient les plus fréquentes, suivies par les professions intellectuelles et scientifiques. Les employés de type administratif et les personnels des services étaient également représentés, tandis que les cadres supérieurs étaient moins présents que dans le groupe de référence. Les secteurs d'activité étaient les mêmes que ceux du groupe de référence, avec une domination du secteur de la santé. Les valeurs des moyennes journalières d'exposition dans ce groupe étaient très homogènes et comprises entre 0,098 et 0,130 μT . Elles se chevauchaient donc avec celles retrouvées dans le groupe de référence, illustrant l'impact de la durée du travail sur les valeurs individuelles de l'exposition cumulée.

Le second groupe d'exposition était dominé par les professions des employés de type administratif suivies par celles des personnels des services. Étaient également présents les cadres supérieurs, les professions intellectuelles et scientifiques et les professions intermédiaires. Les militaires ainsi que les aides et nettoyeurs dans les établissements étaient également retrouvés dans ce groupe. Le secteur principalement représenté était celui du commerce. Les valeurs des

moyennes journalières d'exposition étaient plus dispersées que dans le groupe précédent et variaient entre 0,140 et 0,232 μ T.

La répartition des professions dans les différents groupes d'exposition cumulée variait en fonction des périodes étudiées, du fait que le classement des mères dans un groupe dépendait de leur moyenne journalière d'exposition, de leur durée de travail et de leur durée de grossesse. Ainsi, une mère classée dans le premier groupe d'exposition à la période 1 pouvait se retrouver dans le groupe de référence à la période 2 si sa durée de travail avait été courte par exemple et que, pendant une grande partie de la période 2 elle avait été mère au foyer, tandis que d'autres mères occupant la même profession restaient dans le premier groupe d'exposition intermédiaire si leur durée de travail était suffisamment longue.

- Professions les plus exposées

La liste exhaustive des professions retrouvées dans le groupe le plus exposé sur l'ensemble des trois périodes étudiées est présentée dans le Tableau 38. Ces fortes expositions concernaient au total 787 mères soit 4% de la population d'étude. Toutes les professions de ce groupe étaient associées avec une ou plusieurs des activités professionnelles à l'origine des expositions aux extrêmement basses fréquences qui ont été décrites précédemment, c'est à dire les activités associées à la production et la distribution d'électricité, la manipulation d'appareils électriques, le fonctionnement ou la surveillance de machines industrielles qui contiennent des moteurs électriques, les transports électriques, les appareils pour le chauffage, la cuisson et le séchage des aliments, les chauffages industriels pour différents types de matériaux et les appareils électroniques pour la surveillance et la détection. Les activités pouvant être associées à chaque profession sont récapitulées dans le Tableau 38.

Toutes les grandes catégories professionnelles étaient représentées dans ce groupe bien que la majorité des professions appartenaient à celles des ouvriers de l'assemblage et des artisans et ouvriers des métiers de l'artisanat. Les valeurs des moyennes journalières d'exposition variaient de 0,218 à 1,868 μ T. L'ensemble des professions identifiées comme fortement exposées dans l'analyse précédente sur la cohorte Elfe (en gras dans le tableau) étaient également retrouvées ici et restaient, pour la plupart, des professions occupées par un faible nombre de mères. Les

professions supplémentaires par rapport à l'analyse précédente présentaient des moyennes journalières d'exposition inférieures à 0,270 μT . Il s'agissait, pour beaucoup, de professions rares (occupées par 1 à 5 mères) mais aussi de quelques professions plus courantes telles que celles de « dirigeant et gérant dans le commerce de gros et de détails » (N=114), de « pharmaciens » (N=68) ou de « cuisiniers » (N=49). Certaines professions n'étaient pas présentes dans ce groupe pour la première période étudiée (marquées d'une * dans le Tableau 38). Il s'agissait des professions avec de plus faibles moyennes journalières d'exposition, classées dans le groupe d'exposition élevée lors des périodes 2 et 3 du fait de l'impact de la durée du travail sur l'exposition cumulée. A l'opposé, certaines professions n'étaient retrouvées dans ce groupe que pour la première période (marquées de deux ** dans le Tableau 38). Il s'agissait de professions présentant des moyennes journalières d'exposition élevées (0,281 à 0,520 μT) mais pour lesquelles les mères n'avaient pas travaillé suffisamment longtemps pour que leur exposition cumulée aux périodes 2 et 3 leur permette d'être classées comme hautement exposées, ou pour lesquelles les mères avaient donné naissance à un enfant d'extrême prématurité et n'étaient donc plus incluses dans les analyses pour les périodes 2 et 3.

Tableau 37 : Professions les plus fréquentes par groupe d'exposition cumulée. Analyse poolée Elfe-Epipage2

Code ISCO-88	Intitulé d'emploi selon la nomenclature ISCO-88	N
GROUPE DE REFERENCE		
1236	Cadres de direction, services informatiques	35
344+	Professions intermédiaires de l'administration publique des douanes et des impôts, et assimilées	595
5131	Gardes d'enfants	334
513+	Personnel soignant et assimilé	130
3475	Athlètes, sportifs et assimilés	73
--	Mères au foyer ou en congé maternité	2109
1224	Cadres de direction, commerce de gros et de détail	96
3340	Autres professions intermédiaires de l'enseignement	243
3228	Assistant pharmaciens et préparateurs en pharmacie	133
2320	Professeurs de l'enseignement secondaire	362
4221	Employés d'agence de voyage	44
--	Etudiantes	465
3330	Professions intermédiaires de l'éducation des handicapés	24
4132	Employés du service d'ordonnancement de la production	31
1231	Cadres de direction, services administratifs et financiers	120
--	Retraitées ou statut « autre »	2
2419	Spécialistes des fonctions administratives et commerciales des entreprises non classés ailleurs	53
2332	Instituteurs de l'enseignement pré primaire	27
5132	Aides-soignants en institution	36
5220	Vendeurs et démonstrateurs en magasin	36
PREMIER GROUPE D'EXPOSITION : niveau faible		
5132	Aides-soignants en institution	287
1232	Cadres de direction, personnel et relations professionnelles	90
3320	Professions intermédiaires de l'enseignement pré primaire	61
2221	Médecins	177
--	Mères au chômage	1 053
2411	Cadres comptables	206
2429	Juristes non classés ailleurs	157
3226	Kinésithérapeutes et assimilés	118
3431	Secrétaires d'administration	392
3434	Professions intermédiaires de la statistique et des mathématiques	153
4222	Réceptionnistes et employés d'information	194
5220	Vendeurs et démonstrateurs en magasins	562
2230	Cadres infirmiers et sages-femmes	828

3152	Inspecteurs de sécurité et d'hygiène, et contrôleurs de qualité	77
3211	Techniciens des sciences de la vie	120
2310	Professeurs d'université et d'établissements d'enseignement supérieurs	80
3460	Professions intermédiaires du travail social	80
3415	Agents commerciaux	179
233+	Instituteurs de l'enseignement primaire et pré-primaire	78
4190	Autres employés de bureau	67

DEUXIEME GROUPE D'EXPOSITION : niveau moyen

2331	Instituteurs de l'enseignement primaire	157
5162	Agents de police	42
4131	Employés du service des stocks	67
9132	Aides et nettoyeurs dans les établissements	73
3471	Décorateurs et dessinateurs modélistes de produits industriels et commerciaux	30
A001	Militaires	75
2145	Ingénieurs mécaniciens	40
5121	Economes, intendants et gouvernantes	115
1120	Cadres supérieurs de l'administration publique	30
4211	Caissiers et billettistes	193
3224	Optométriciens et opticiens	32
5141	Coiffeurs, spécialistes des soins de beauté	204
4122	Employés de service statistique ou financier	302
1233	Cadres de direction, vente et commercialisation	41
4212	Guichetiers de banque et autres guichetiers	164
4113	Opérateurs de saisie de données	46
5123	Serveurs et barmen	194
4142	Employés de service du courrier	36
4223	Téléphonistes-standardistes	77
1314	Dirigeants et gérants de commerce de gros et de détail	38

TWA= moyenne journalière d'exposition

Tableau 38 : Professions retrouvées dans le groupe le plus fortement exposé. Analyse poolée Elfe-Epipage2,

Code	Intitulé d'emploi selon la nomenclature ISCO-88	TWA (μ T)	Durée m du trava profession
8282	Monteurs en appareillages électriques	1,868	
5112	Contrôleurs et receveurs des transports publics	1,540	
7245	Monteurs et réparateurs de lignes électriques	0,786	
6141	Exploitants et ouvriers forestiers	0,760	
3132	Techniciens de matériels d'émissions de radio, de télévision et de télécommunications	0,625	
3141	Officiers mécaniciens de navires	0,548	
7132	Poseurs de revêtements de sol et carreleurs	0,560	
822+	Conducteurs de machines pour la fabrication des produits chimiques**	0,520	
7215	Gréeurs et épisseurs de câbles	0,520	
811+	Conducteurs d'installations d'exploitation minière et d'extraction de minéraux*	0,447	
2139	Spécialistes de l'informatique non classés ailleurs	0,438	
4141	Employés de bibliothèque et classeurs-archivistes	0,419	
1226	Cadres de direction, transport, entreposage et communications	0,335	
7241	Mécaniciens et ajusteurs d'appareils électriques	0,325	
7311	Mécaniciens réparateurs d'instruments de précision	0,310	
5111	Agents d'accueil de voyage et stewards	0,304	
821+	Conducteurs de machines à travailler les métaux et les produits minéraux**	0,292	
3139	Techniciens d'appareils optiques et électroniques non classés ailleurs.	0,289	
823+	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits en caoutchouc et matière plastique**	0,284	
9131	Aides de ménage et nettoyeurs domestiques	0,284	
734+	Artisans et ouvriers de l'imprimerie et assimilés**	0,283	
8283	Monteurs d'appareils électroniques**	0,281	
72++	Artisans et ouvriers des métiers de la métallurgie et de la construction mécanique	0,276	
1225	Cadres de direction, restauration et hôtellerie	0,270	
1315	Dirigeants et gérants dans la restauration et l'hôtellerie	0,270	
3223	Diététiciens et spécialistes de la nutrition	0,266	
7137	Électriciens du bâtiment et assimilés	0,264	
2222	Dentistes	0,254	
82++	Conducteurs de machines et ouvriers de l'assemblage*	0,251	
2147	Ingénieurs des mines, ingénieurs métallurgistes et assimilés	0,250	
3421	Courtiers en marchandises	0,250	
5230	Vendeurs à l'étal sur les marchés	0,249	

2224	Pharmaciens	0,248
4143	Codeurs, correcteurs d'épreuves et assimilés	0,241
5122	Cuisiniers*	0,232
1314	Dirigeants et gérants dans le commerce de gros et de détails*	0,232
8284	Assembleurs d'articles en métal, en caoutchouc et en matières plastiques*	0,230
8286	Assembleurs d'articles en carton, en textile et en matières similaires*	0,230
3142	Officiers de pont et pilotes*	0,224
9152	Portiers, gardiens et assimilés*	0,220
3122	Techniciens de matériels informatiques*	0,218
2146	Ingénieurs chimistes*	0,217

TWA= moyenne journalière d'exposition ; EBF= extrêmement basses fréquences

* Professions non présentes dans le groupe de haute exposition à la période 1

** Professions non présentes dans le groupe de haute exposition aux périodes 2 et 3

^a 1-production et distribution d'électricité, 2-manipulation d'appareils électriques, 3-fonctionnement et surveillance de machines industrielles c
4-transports électriques, 5-utilisation d'appareils pour le chauffage, la cuisson et le séchage des aliments, 6-Utilisation d'équipements de c
d'appareils électroniques pour le surveillance et la détection d'objets.

b. Étude des facteurs de risque – analyses univariées

Prématurité

L'étude des facteurs de risque de survenue de prématurité, quel que soit le stade de gravité, réalisée à partir d'analyses brutes (Figure 24) montrait que les augmentations de risque les plus élevées étaient associées aux antécédents d'enfant prématuré (OR=4,41 ; IC95% (3,89-5,01)) et à la présence d'une hypertension (OR=5,22 ; IC95% (4,76-5,73)). Des augmentations significatives de risque étaient également associées à un âge à l'accouchement inférieur à 25 ans en comparaison à un âge entre 25 et 30 ans (OR=1,42 ; IC95% (1,30-1,55)), au fait de vivre seule et non en couple (OR=1,27 ; IC95% (1,15-1,40)), à une insuffisance pondérale, à un surpoids et à une obésité en comparaison à une corpulence normale (OR=1,35 ; IC95% (1,23-1,48), OR=1,10 ; IC95% (1,03-1,19) et OR=1,45 ; IC95% (1,33-1,58), respectivement), à un revenu mensuel du ménage inférieur à 2 000 € en comparaison à un revenu mensuel compris entre 2 000 et 4 000 € (OR=1,30 ; IC95% (1,21-1,41)), à la nationalité maternelle étrangère ou apatride en comparaison à la nationalité française (OR=2,00 ; IC95% (1,82-2,20)), à la présence d'un diabète (OR=1,21 ; IC95% (1,10-1,34)), et au tabagisme au cours de la grossesse (OR=1,43 ; IC95% (1,34-1,53)). Aucune association avec la prise d'un traitement pour la fertilité et avec un âge à l'accouchement supérieur ou égal à 35 ans n'était observée. En revanche, certains facteurs apparaissaient comme protecteurs : un âge maternel à l'accouchement entre 30 et 35 ans en comparaison à un âge entre 25 et 30 ans (OR=0,75 ; IC95% (0,70-0,81)), la multiparité (OR=0,77 ; IC95% (0,73-0,81)), le fait d'avoir atteint un niveau d'études supérieur ou égal au lycée en comparaison à un niveau d'études inférieur (OR=0,54 ; IC95% (0,48-0,60) pour le lycée et OR=0,31 ; IC95% (0,28-0,35) pour l'université), le fait que le père travaillait lors de la grossesse (OR=0,69 ; IC95% (0,63-0,77)) et le fait que la mère travaillait lors de la grossesse (OR=0,61 ; IC95% (0,57-0,65)).

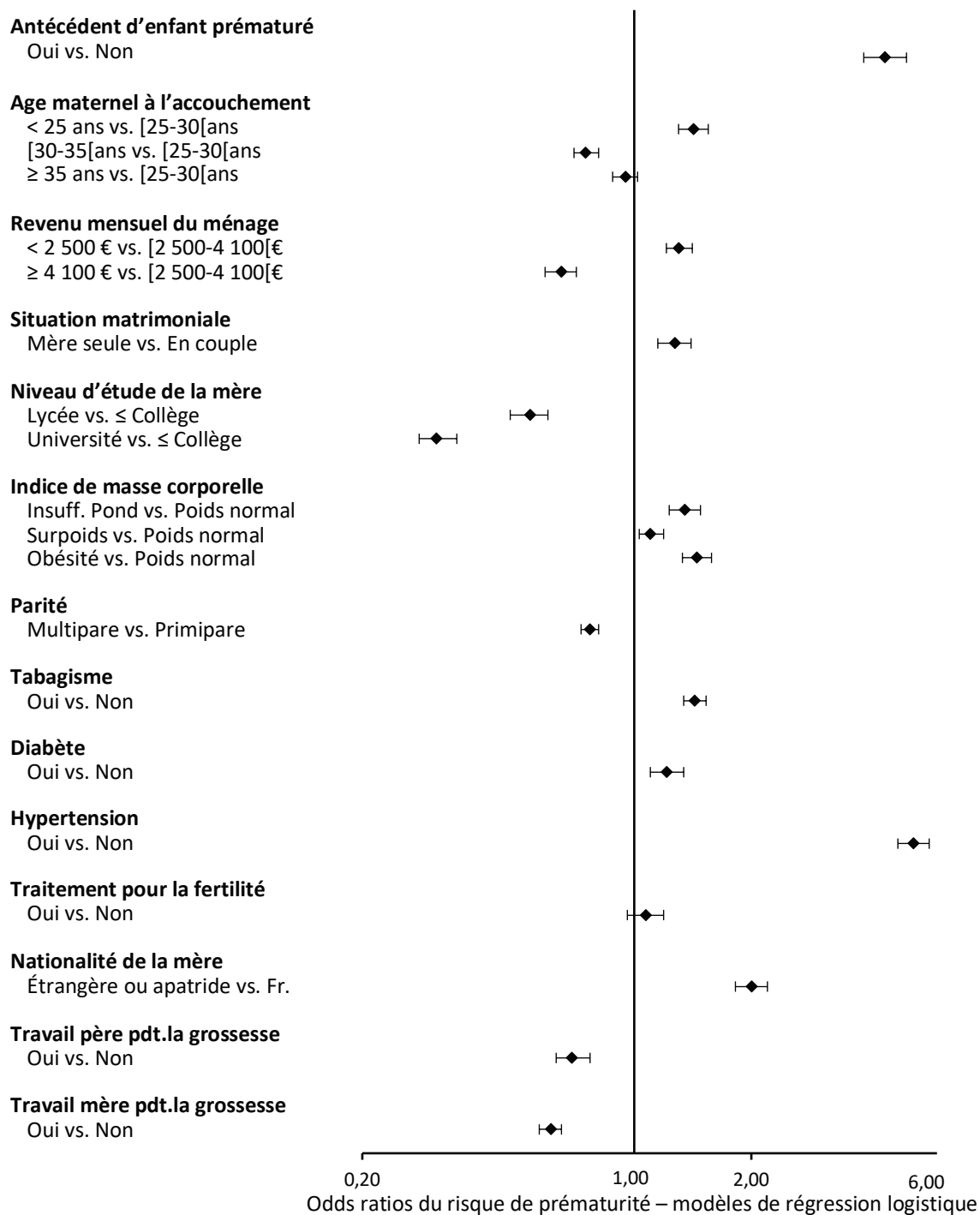
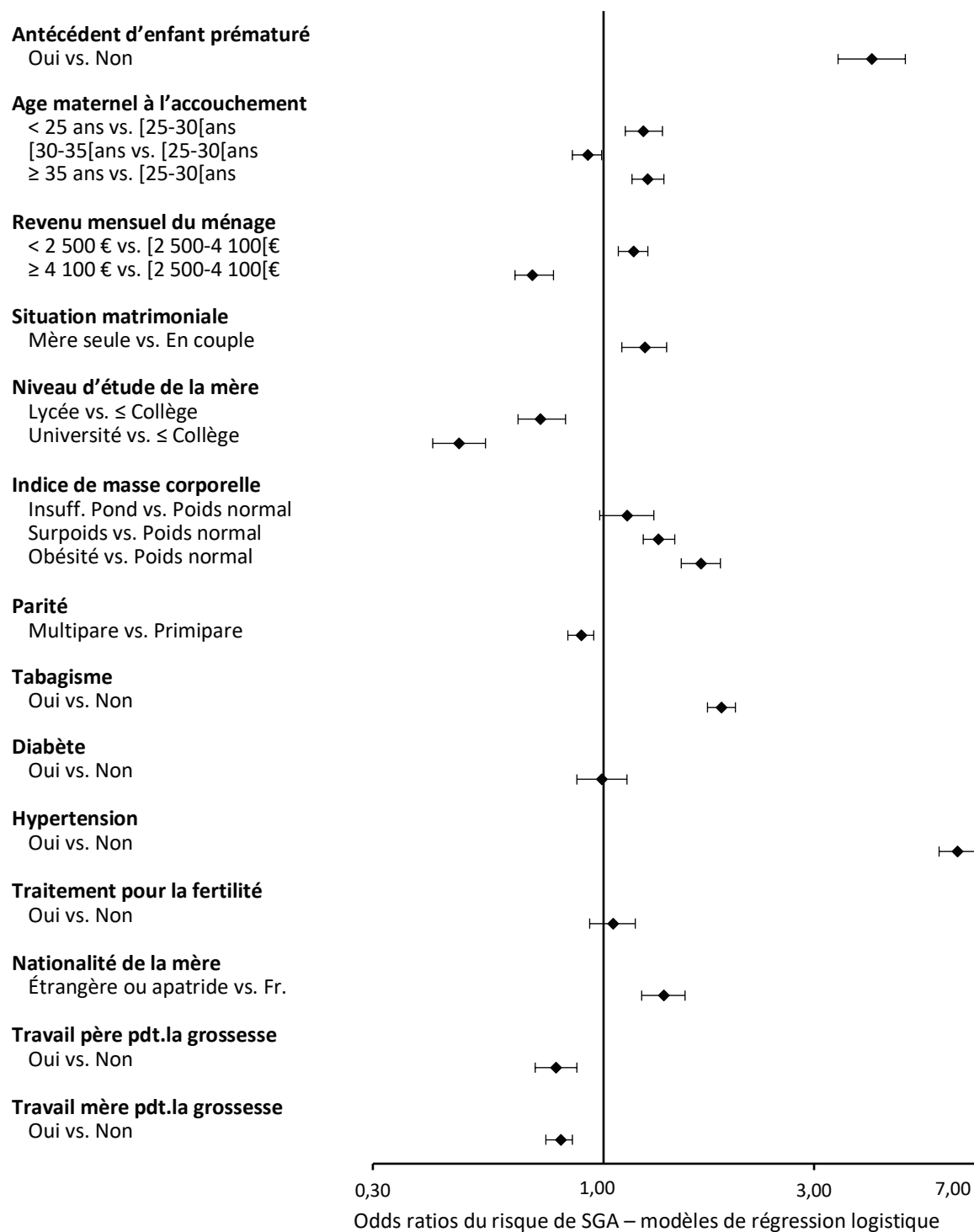


Figure 24 : Analyse brute des facteurs de risque de la prématurité. Analyse poolée Elfe- Epipage2, N=19 894.

Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

L'étude des facteurs de risque de survenue du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel à partir d'analyses brutes (Figure 25) montrait que les augmentations de risque les plus élevées étaient observées avec le fait d'avoir eu précédemment un enfant de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (OR=4,05 ; IC95% (3,40-4,83)) et avec la présence d'une hypertension maternelle (OR=6,34 ; IC95% (5,76-6,98)). Un risque plus élevé était observé pour un âge à l'accouchement inférieur à 25 ans ou supérieur ou égal à 35 ans en comparaison à un âge entre 25 et 30 ans (OR=1,23 ; IC95% (1,12-1,36) et OR=1,26 ; IC95% (1,16-1,37), respectivement), un revenu mensuel du ménage inférieur à 2 000 € en comparaison à un revenu mensuel compris entre 2 000 et 4 000 € (OR=1,17 ; IC95% (1,08-1,26)), un surpoids ou une obésité en comparaison à une corpulence normale (OR=1,33 ; IC95% (1,23-1,45) et OR=1,66 ; IC95% (1,50-1,84), respectivement), le tabagisme au cours de la grossesse (OR=1,85 ; IC95% (1,72-1,99)), le fait de vivre seule (OR=1,24 ; IC95% (1,10-1,39) et à une nationalité maternelle étrangère ou apatride en comparaison à une nationalité française (OR=1,37 ; IC95% (1,22-1,53)). Avoir atteint un niveau d'étude supérieur ou égal au lycée apparaissait comme un facteur protecteur (niveau lycée : OR=0,72 ; IC95% (0,64-0,82) et niveau universitaire : OR=0,47 ; IC95% (0,41-0,54)), ainsi que le fait d'être multipare (OR=0,89 ; IC95% (0,83-0,95)), que le père travaillait au cours de la grossesse (OR=0,78 ; IC95% (0,70-0,87) et que la mère travaillait au cours de la grossesse (OR=0,80 ; IC95% (0,74-0,85)). Aucune association significative avec la présence d'un diabète ou la prise d'un traitement contre la fertilité n'était observée.



SGA=petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

Figure 25 : Analyse brute des facteurs de risque du petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

c. Etude de l'effet de l'exposition maternelle cumulée aux extrêmement basses fréquences au cours de la grossesse – analyses multivariées

Diagnostic du score de propension

La moyenne des poids stabilisés était égale à 1,01 avec un écart-type de 0,29. Les poids stabilisés minimum et maximum étaient de 0,36 à 5,65 suggérant une bonne spécification du modèle de régression logistique (Austin et Stuart 2015).

Le jeu de caractéristiques sociodémographiques et de santé maternelle incluses dans le calcul du score de propension a été comparé entre la population issue des maternités de type 3 et celle des maternités de type 1 et 2 avant pondération et les différences standardisées ont été calculées (Tableau 39). Il apparaît que les facteurs de risque défavorables liés à la santé maternelle et aux caractéristiques sociodémographiques étaient plus fréquemment présents dans la population issue des maternités de type 3 en comparaison à celle issue des maternités de types 1 et 2. Les valeurs absolues des différences standardisées variaient de 1,8% à 22,4% et dépassaient 10% pour 8 des 21 caractéristiques présentées. Suite à la pondération, l'ensemble des différences standardisées étaient réduites (Figure 26) : elles variaient de 0% à 7% et dépassaient 5% pour seulement 2 des 21 caractéristiques décrites. La pondération inverse sur le score de propension apparaissait alors performante pour équilibrer les caractéristiques souhaitées entre les groupes de maternités et ainsi limiter l'effet de sélection initial.

Tableau 39: Caractéristiques selon le type de maternité. Analyse poolée Elfe-EpiPAGE2, N=19 894.

	Maternités type 3 (%)	Maternités types 1 et 2 (%)	Différence standardisée absolue ^a (%)
Accouchement spontané	67,9	77,8	22,40
Hypertension	9,6	4,3	20,96
Antécédent d'enfant prématuré	8,8	4,0	19,71
Mère ayant travaillé	71,2	77,7	14,94
Niveau d'étude collège ou moins	8,0	4,5	14,50
Revenu mensuel du ménage < 2 500 €	28,8	34,7	12,70
Niveau d'étude universitaire	55,1	60,4	10,75
Mère de nationalité française	87,0	92,8	10,42
Antécédent d'enfant SGA	2,9	4,7	9,42
Père travaillant lors de la grossesse	89,1	91,8	9,20
Age maternel < 25 ans	16,0	13,0	8,53
Mère en couple	90,7	93,0	8,41
Diabète	9,7	7,4	8,23

Tabagisme du père	41,0	37,4	7,38
Obésité maternelle	12,0	9,9	6,73
Revenu mensuel du ménage ≥ 4 500 €	19,3	21,9	6,43
Primiparité	48,8	46,0	5,61
Age maternel ≥ 35 ans	21,2	19,5	4,22
Prise d'un traitement pour la fertilité	7,7	6,9	3,08
Tabagisme de la mère	21,4	20,5	2,21
Insuffisance pondérale de la mère	8,3	7,8	1,84

SGA= petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

$$^a \text{ Différence standardisée} = 100 \times \frac{(p_{\text{tertiary level}} - p_{\text{other level}})}{\sqrt{[p_{\text{tertiary level}}(1 - p_{\text{tertiary level}}) + p_{\text{other level}}(1 - p_{\text{other level}})]/2}}$$

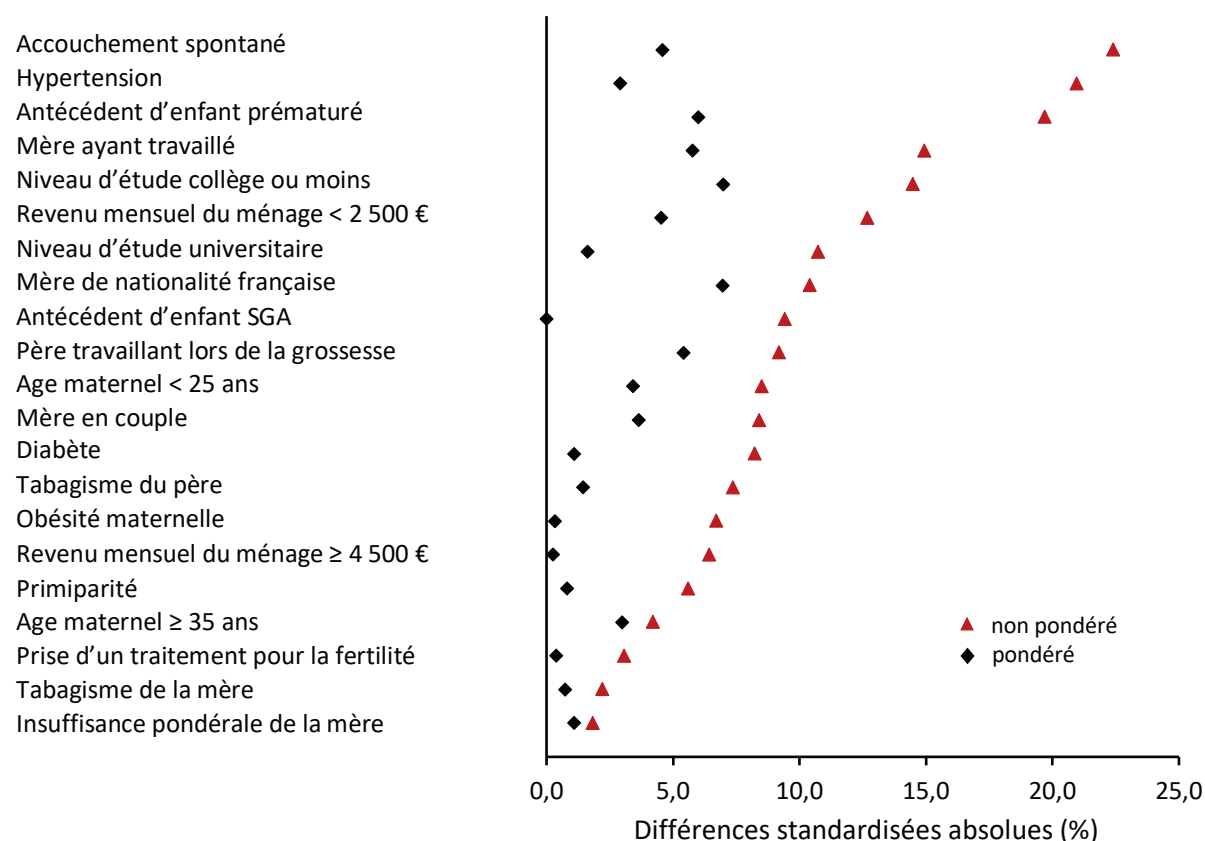


Figure 26 : Différences standardisées des caractéristiques selon le type de maternité avant et après pondération inverse sur le score de propension. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

Étude de l'effet sur la prématurité

Les modèles finaux pour la prématurité ont été ajustés sur les antécédents d'enfant prématuré, l'âge et l'indice de masse corporelle de la mère, la situation familiale, l'hypertension, le diabète, le tabagisme pendant la grossesse, le niveau d'éducation et la nationalité de la mère. Les résultats des analyses de corrélation effectuées préalablement aux procédures pas à pas descendantes et

les choix effectués lorsque deux variables apparaissaient corrélées sont présentés en Annexe 2-Paragraphe 2.

Les résultats des analyses principales montraient (Tableau 40) une augmentation significative du risque de donner naissance à un enfant prématuré chez les mères du premier groupe d'exposition en comparaison avec les mères du groupe de référence pour les trois périodes étudiées (($OR_1=1,20$; IC95% (1,11-1,30); $OR_2=1,19$; IC95% (1,10-1,29); $OR_3=1,16$; IC95% (1,03-1,30)), bien que pour la troisième période la p-value globale n'apparaissait plus significative ($p=0,23$). En revanche, aucune augmentation significative de risque n'était observée pour les deux groupes les plus exposés, avec des valeurs d'odds ratio toutes inférieures à 1, hormis pour le groupe le plus exposé durant la troisième période. Dans l'analyse de sensibilité restreinte aux mères qui avaient travaillé, les valeurs des odds ratio restaient similaires mais l'augmentation de risque observée à la troisième période pour le premier groupe d'exposition intermédiaire perdait sa significativité ($OR_3=1,16$; IC95% (0,98-1,35)). Dans les analyses de sensibilité excluant les accouchements prématurés déclenchés (Tableau 41) dans l'ensemble de la population d'étude, les valeurs des odds ratio restaient similaires pour les deux premiers groupes d'exposition mais étaient augmentées dans le groupe le plus exposé pour les trois périodes, non significatif pour la période 1 ($OR_1=1,07$; IC95% (0,84-1,37)), tout juste significatif pour la période 2 ($OR_2=1,23$; IC95% (1,00-1,52)) et significatif pour la période 3 ($OR_3=1,40$; IC95% (1,08-1,81)). Les mêmes analyses effectuées uniquement sur la population des mères ayant travaillé (Tableau 41) rapportait des valeurs d'odds ratio légèrement plus faibles : l'association observée dans le groupe le plus exposé restait significative en troisième période (1,37 ; IC95% (1,03, 1,82)) mais pas en deuxième période (1,21 ; IC95% (0,96-1,52)).

L'utilisation des poids tronqués aux 1^{er} et 99^{ème} percentiles ne modifiait pas les valeurs des odds ratio ainsi que leurs intervalles de confiance, que ce soit sur l'ensemble de la population ou après exclusion des prématurités induites (Figure 27). La pondération inverse sur le score de propension calculé à partir d'un nombre restreint de 12 variables modifiait légèrement les valeurs des odds ratio. Ces modifications allaient dans le sens d'une diminution de leur valeur, qu'ils soient initialement supérieurs ou inférieurs à 1 pour les analyses sur la prématurité et dans le sens d'un

rapprochement de 1 pour les analyses sur la prématurité spontanée (Figure 27). Dans les deux cas, les conclusions initiales restaient inchangées.

L'analyse complémentaire réalisée sur les mères ayant travaillé et en considérant l'exposition professionnelle moyenne journalière ajustée sur la durée du travail ne montrait aucune augmentation du risque de prématurité (Tableau 42). Les valeurs des odds ratios pour les première et deuxième périodes étaient inférieures à 1 et à la limite de la significativité statistique pour le groupe le plus exposé. Pour la troisième période, les valeurs des odds ratios étaient très proches de 1.

Tableau 40 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmes et la prématurité. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

OR : Odds Ratios ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; p-value : p-value globale

Exposition cumulée ^a (μT-jours)	Ensemble de la population d'étude				Mères ayant un enfant prématuré	
	%Exposées	%Prématurés	OR*(IC95%)	p-value	%Exposées	% Prématurés
Période 1 : jusqu'à 105 jours	N=19 894			0,02	N=14 985	
< 9,6	36,9	21,1	--		24,4	16,0
[9,6-14,6[	43,6	20,3	1,20 (1,11-1,30)		49,5	19,0
[14,6-24,8[	16,3	17,6	0,93 (0,83-1,03)		21,7	17,6
≥ 24,8	3,2	18,5	0,92 (0,74-1,15)		4,3	18,5
Période 2 : jusqu'à 196 jours	N=19 061			0,04	N=14 485	
< 16,5	36,7	17,8	--		24,6	14,6
[16,5-25,1[	40,5	17,2	1,19 (1,10-1,29)		45,2	16,2
[25,1-42,6[	18,9	12,7	0,87 (0,78-0,98)		25,0	12,7
≥ 42,6	3,9	16,0	0,98 (0,80-1,21)		5,2	16,0
Période 3 : jusqu'à 224 jours	N=17 550			0,23	N=13 502	
< 18,2	33,0	9,1	--		23,1	7,6
[18,2-27,6[	42,9	9,0	1,16 (1,03-1,30)		45,3	8,5
[27,6-46,9[	20,1	7,4	0,98 (0,86-1,12)		26,3	7,4
≥ 46,9	4,0	9,3	1,14 (0,92-1,41)		5,2	9,3

*modèles ajustés sur les antécédents d'enfant prématuré, l'âge et l'indice de masse corporelle de la mère, la situation familiale, l'hypertension pendant la grossesse, le niveau d'éducation et la nationalité de la mère.

^a Catégories d'exposition cumulée définies selon la médiane, le troisième quartile et le 90^{ème} percentile de l'ensemble des moyennes journalières de la matrice emploi-exposition.

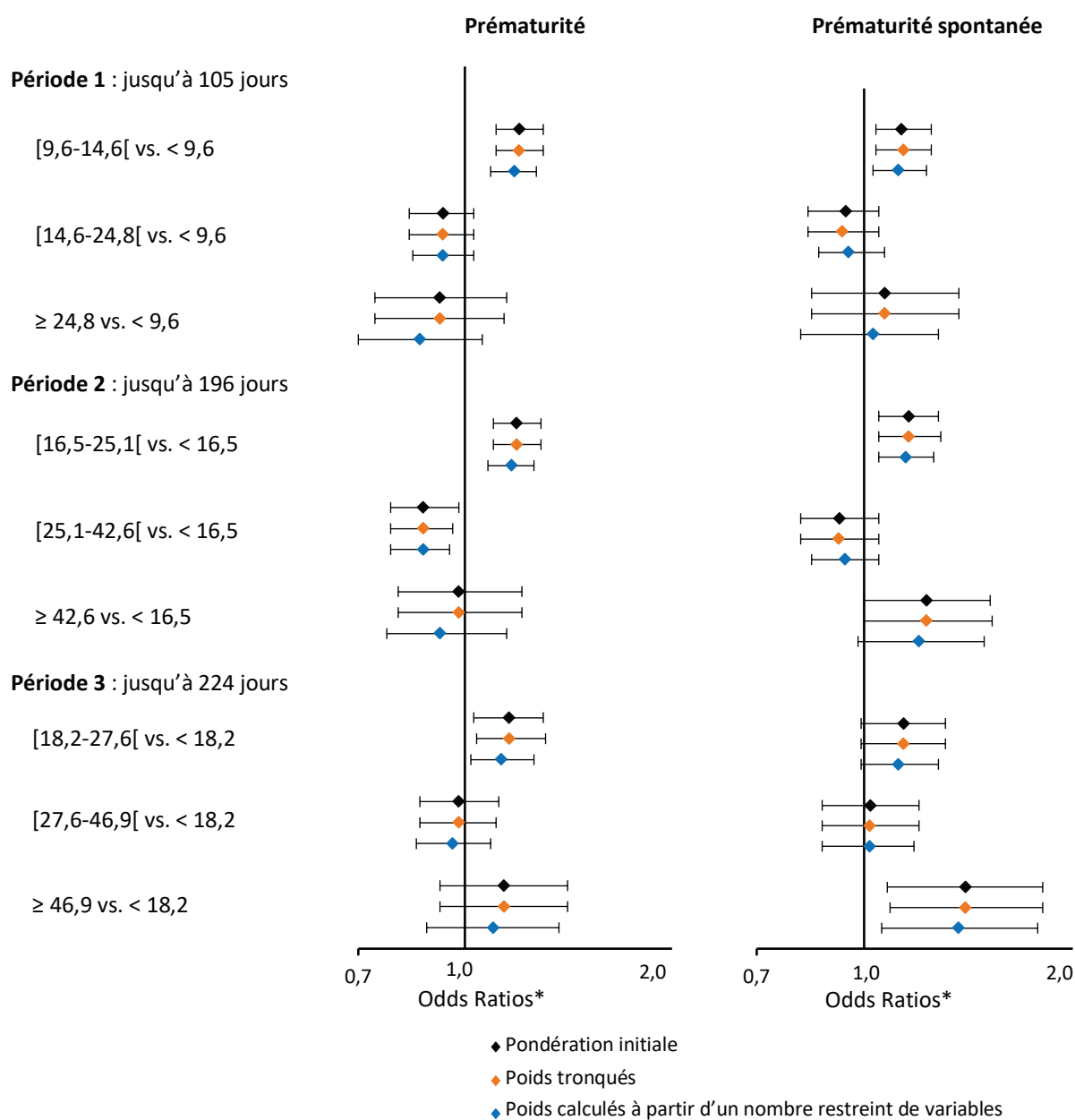
Tableau 41 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmes et la prématurité spontanée. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=18 147.

Exposition cumulée ^a (μT-jours)	Ensemble de la population d'étude				Mères ayant un enfant prématuré	
	%Exposées	%Prématurés	OR*(IC95%)	p-value	%Exposées	% Prématurés
Période 1 : jusqu'à 105 jours	N=18 147			0,02	N=13 827	
< 9,6	36,4	12,2	--		24,8	8,7
[9,6-14,6[	43,4	10,8	1,13 (1,04-1,25)		48,7	9,9
[14,6-24,8[	16,8	9,6	0,94 (0,83-1,05)		22,1	9,6
≥ 24,8	3,4	10,9	1,07 (0,84-1,37)		4,4	10,9
Période 2 : jusqu'à 196 jours	N=17 609			0,01	N=13 517	
< 16,5	36,0	9,1	--		24,6	7,2
[16,5-25,1[	40,3	8,5	1,16 (1,05-1,28)		44,5	8,0
[25,1-42,6[	19,7	6,6	0,92 (0,81-1,05)		25,6	6,6
≥ 42,6	4,1	9,0	1,23 (1,00-1,52)		5,3	9,0
Période 3 : jusqu'à 224 jours	N=17 015			0,01	N=13 141	
< 18,2	32,6	5,3	--		23,2	4,6
[18,2-27,6[	42,6	5,3	1,14 (0,99-1,31)		44,7	5,0
[27,6-46,9[	20,7	4,6	1,02 (0,87-1,20)		26,8	4,6
≥ 46,9	4,1	6,2	1,40 (1,08-1,81)		5,3	6,2

OR : Odds Ratios; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; p-value : p-value globale

*modèles ajustés sur les antécédents d'enfant prématuré, l'âge et l'indice de masse corporelle de la mère, la situation familiale, l'hypertension artérielle, la grossesse, le niveau d'éducation et la nationalité de la mère.

^a Catégories d'exposition cumulée définies selon la médiane, le troisième quartile et le 90^{ème} percentile de l'ensemble des moyennes journalières de la matrice emploi-exposition.



* Odds ratios du risque de prématurité obtenus par modèles de régression logistique ajustés sur les antécédents d'enfant prématuré, l'âge et l'indice de masse corporelle de la mère, la situation familiale, l'hypertension, le diabète, le tabagisme pendant la grossesse, le niveau d'éducation et la nationalité de la mère.

Figure 27 : Valeurs des associations pour la prématurité selon les différentes pondérations réalisées. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

Tableau 42 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition professionnelle journalière aux extrêmement basses fréquences et la prématurité. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=14 985.

Exposition moyenne journalière (μT)	Prématurité			
	%Exposées	%Prématurés	OR*(IC95%)	p-value
Période 1 : jusqu'à 105 jours	N=14 985			0,60
< 0,13	63,1	17,9	--	
[0,13-0,19[	25,8	17,1	0,93 (0,86-1,00)	
[0,19-0,33[	10,3	21,1	0,95 (0,85-1,06)	
≥ 0,33	0,8	11,1	0,60 (0,37-0,99)	
Période 2 : jusqu'à 196 jours	N=14 485			0,84
< 0,13	63,2	14,9	--	
[0,13-0,19[	25,8	14,2	0,93 (0,85-1,02)	
[0,19-0,33[	10,2	17,1	0,91 (0,80-1,03)	
≥ 0,33	0,8	9,1	0,59 (0,36-0,99)	
Période 3 : jusqu'à 224 jours	N=13 502			0,89
< 0,13	63,1	7,9	--	
[0,13-0,19[	25,9	7,8	0,99 (0,88-1,12)	
[0,19-0,33[	10,1	9,7	1,04 (0,89-1,21)	
≥ 0,33	0,9	7,6	1,01 (0,59-1,73)	

OR : Odds Ratios ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; p-value : p-value globale

*modèles ajustés sur les antécédents d'enfant prématuré, l'âge et l'indice de masse corporelle de la mère, la situation familiale, l'hypertension, le diabète, le tabagisme pendant la grossesse, le niveau d'éducation et la nationalité de la mère.

^a Catégories d'exposition moyenne journalière définies selon la médiane, le troisième quartile et le 90^{ème} percentile de l'ensemble des moyennes journalières (moyennes géométriques) de la matrice emploi-exposition

Etude de l'effet sur le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

Les modèles finaux ont été ajustés sur les antécédents d'enfant de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, l'hypertension, le tabagisme pendant la grossesse, le niveau d'éducation et la nationalité de la mère. Les résultats des analyses de corrélation effectuées préalablement aux procédures pas à pas descendantes sont présentés en Annexe 2 - Paragraphe 2.

Les résultats des analyses principales (Tableau 43) montraient une augmentation significative du risque de donner naissance à un enfant de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel chez les mères les plus exposées durant la période 3 (OR=1,25 ; IC95% (1,02-1,53)) et chez les mères du premier groupe d'exposition pendant la période 2 (OR=1,12 ; IC95% (1,03-1,22)). Aucune autre association n'était observée avec des valeurs d'odds ratios toutes proches de 1.

Dans l'analyse de sensibilité restreinte aux mères qui avaient travaillé, l'association observée précédemment chez les mères les plus exposées durant la période 3 n'apparaissait plus significative (OR=1,23 ; IC95% (0,99-1,51)) tandis que les autres résultats restaient inchangés (Tableau 43).

Tout comme pour la prématurité, l'utilisation des poids tronqués au 1^{er} et 99^{ème} percentiles ne modifiait pas les valeurs des odds ratios ainsi que leurs intervalles de confiance (Figure 28). La pondération inverse sur le score de propension calculé à partir du nombre restreint des 12 variables associées à une des deux issues de grossesse dans les analyses univariées diminuait très légèrement les valeurs des odds ratios, qu'ils soient initialement supérieurs ou inférieurs à 1 (Figure 28) sans que les conclusions initiales soient changées.

Dans l'analyse complémentaire réalisée sur la population des mères qui avaient travaillé et considérant l'exposition professionnelle moyenne journalière ajustée sur la durée du travail, des diminutions significatives de risque étaient observées parmi les mères du premier groupe d'exposition intermédiaire durant la période 1 et la période 3 (OR₁=0,90 ; IC95% (0,82-0,98) ; OR₃=0,88 ; IC95% (0,79-0,98)) (Tableau 44), tandis qu'aucune association n'était observée dans les groupes les plus exposés. Aucune autre association n'était observée et les valeurs des odds ratios étaient principalement inférieures à 1 ou très proches de 1.

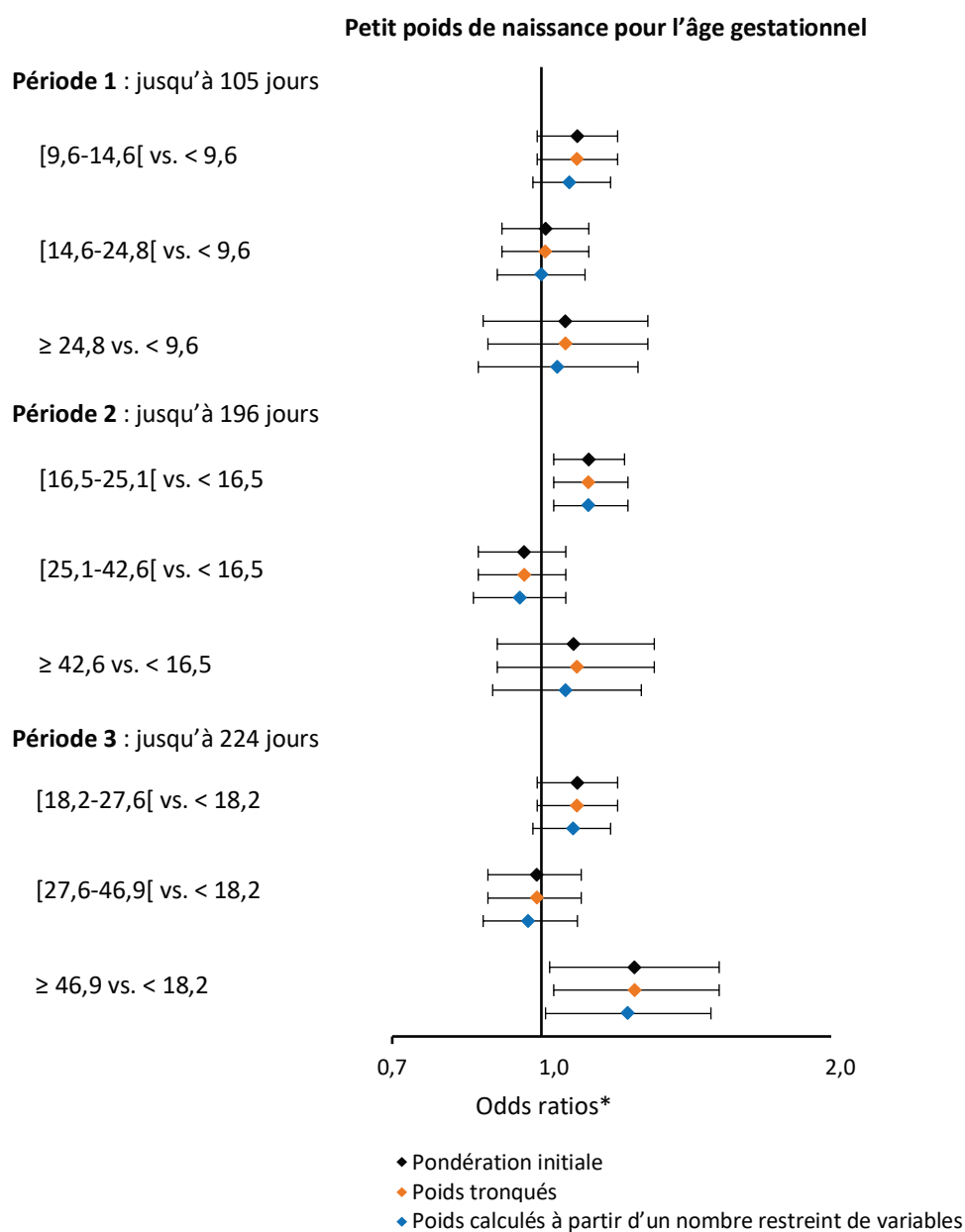
Tableau 43 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition maternelle cumulée aux extrêmes et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

Exposition cumulée ^a (μT-jours)	Ensemble de la population d'étude				Mères ayant un enfant de petit poids de naissance	
	%Exposées	%SGA	OR*(IC95%) ^a	p-value	%Exposées	% SGA
Période 1 : jusqu'à 105 jours	N=19 894			0,16	N=14 985	
< 9,6	36,9	13,4	--		24,4	11,5
[9,6-14,6[	43,6	12,7	1,09 (0,99-1,20)		49,5	12,5
[14,6-24,8[	16,3	12,6	1,01 (0,91-1,12)		21,7	12,6
≥ 24,8	3,2	13,5	1,06 (0,87-1,29)		4,3	13,5
Période 2 : jusqu'à 196 jours	N=19 061			0,10	N=14 485	
< 16,5	36,7	13,1	--		24,6	11,3
[16,5-25,1[	40,5	12,8	1,12 (1,03-1,22)		45,2	12,6
[25,1-42,6[	18,9	10,9	0,96 (0,86-1,06)		25,0	10,9
≥ 42,6	3,9	13,2	1,08 (0,90-1,31)		5,2	13,2
Période 3 : jusqu'à 224 jours	N=17 550			0,26	N=13 502	
< 18,2	33,0	10,5	--		23,1	9,4
[18,2-27,6[	42,9	10,2	1,09 (0,99-1,20)		45,3	10,0
[27,6-46,9[	20,1	9,2	0,99 (0,88-1,10)		26,3	9,2
≥ 46,9	4,0	11,8	1,25 (1,02-1,53)		5,2	11,8

SGA : petit poids de naissance pour l'âge gestationnel ; OR : Odds Ratio; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; p-value : p-value globale

*modèles ajustés sur les antécédents d'enfant de petit poids pour l'âge gestationnel, l'hypertension, le tabagisme pendant la grossesse, le niveau d'éducation de la mère.

^a Catégories d'exposition cumulée définies selon la médiane, le troisième quartile et le 90^{ème} percentile de l'ensemble des moyennes journalières de la matrice emploi-exposition.



* Odds ratios du risque de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel obtenus modèles de régression logistique ajustés sur les antécédents d'enfant de petit poids pour l'âge gestationnel, l'hypertension, le tabagisme pendant la grossesse, le niveau d'éducation et la nationalité de la mère.

Figure 28 : Valeurs des associations pour le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel selon les différentes pondérations réalisées. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=19 894.

Tableau 44 : Résultats des analyses ajustées pour le lien entre l'exposition professionnelle journalière aux extrêmement basses fréquences et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Analyse poolée Elfe-Epipage2, N=14 985.

Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel				
Exposition moyenne journalière (μT)	%Exposées	%SGA	OR*(IC95%)	p-value
Période 1 : jusqu'à 105 jours	N=14 985			0,03
< 0,13	63,1	12,3	--	
[0,13-0,19[	25,8	11,3	0,90 (0,82-0,98)	
[0,19-0,33[	10,3	14,6	1,01 (0,81-1,16)	
≥ 0,33	0,8	10,1	0,79 (0,47-1,31)	
Période 2 : jusqu'à 196 jours	N=14 485			0,07
< 0,13	63,2	11,9	--	
[0,13-0,19[	25,8	11,0	0,91 (0,82-1,00)	
[0,19-0,33[	10,2	14,1	1,00 (0,87-1,15)	
≥ 0,33	0,8	9,7	0,81 (0,48-1,35)	
Période 3 : jusqu'à 224 jours	N=13 502			0,05
< 0,13	63,1	9,8	--	
[0,13-0,19[	25,9	8,9	0,88 (0,79-0,98)	
[0,19-0,33[	10,1	11,6	1,02 (0,87-1,19)	
≥ 0,33	0,9	8,3	0,83 (0,49-1,40)	

SGA : petit poids de naissance pour l'âge gestationnel ; OR : Odds Ratios ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; p-value : p-value globale

*modèles ajustés sur les antécédents d'enfant de petit poids pour l'âge gestationnel, l'hypertension, le tabagisme pendant la grossesse, le niveau d'éducation et la nationalité de la mère.

^a Catégories d'exposition moyenne journalière définies selon la médiane, le troisième quartile et le 90^{ème} percentile de l'ensemble des moyennes journalières (moyennes géométriques) de la matrice emploi-exposition

Partie 3. DISCUSSION

1. Synthèse des résultats

Dans notre première étude qui portait sur les données de la cohorte de naissance française d'envergure nationale Elfe et dans laquelle étaient incluses des naissances à terme ou prématurées modérées, aucune association n'a été observée entre le risque de prématurité modérée ou de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel et l'exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences au cours de la grossesse.

Dans notre seconde étude qui portait sur les données combinées des cohortes de naissances françaises contemporaines l'une de l'autre Elfe et Epipage2, une augmentation significative de risque de survenue d'une naissance prématurée a été observée chez les mères présentant une faible exposition cumulée sur chacune des trois périodes de grossesse étudiées ((OR₁=1,20 ; IC95% (1,11-1,30) ; OR₂=1,19 ; IC95% (1,10-1,29) ; OR₃=1,16 ; IC95% (1,03-1,30)). Une diminution significative de risque a été observée chez les mères moyennement exposées en deuxième période (OR=0,87 ; IC95% (0,78-0,98)). En revanche, aucune association n'apparaissait chez les mères plus exposées. Après exclusion des naissances prématurées induites par décision médicale, nous avons observé une association faible mais significative entre le risque de prématurité spontanée chez les mères les plus exposées sur la troisième période, soit de la conception jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée, (OR=1,40 ; IC95% (1,08-1,81)), et à la limite de la significativité chez les mères les plus exposées sur la deuxième période, soit jusqu'à 28 semaines d'aménorrhée (OR=1,23 ; IC95% (1,00-1,52)). En ce qui concerne le risque de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, nous avons observé une augmentation significative de risque chez les mères faiblement exposées sur la deuxième période (OR=1,12 ; IC95% (1,03-1,22)) et chez les mères les plus exposées sur la troisième période (OR=1,25 ; IC95% (1,02-1,53)). Cette dernière association perdait sa significativité lorsque la population d'étude était restreinte aux mères ayant travaillé (OR=1,23 ; IC95% (0,99-1,51)). Aucune autre association n'était observée.

2. Forces et limites

a. Population d'étude et données des cohortes

Les cohortes Elfe et Epipage2 sont composées d'enfants dont les familles ont accepté de participer à la maternité à la naissance. Le taux d'acceptation à l'inclusion était correct dans Elfe (51%) et très élevé dans Epipage2 (93%). Dans la cohorte Elfe, le taux de participation des mères ouvrières était de 44% tandis que celui des cadres ou professions intellectuelles supérieures était de 72% et la situation vis à vis du travail jouait également un rôle dans la participation puisque 32% des mères au foyer ou au chômage en début de grossesse ont accepté de participer à l'étude, contre 61% de celles ayant un emploi (Elfe 2012). Ceci explique sûrement en partie le haut niveau d'étude des femmes de la cohorte Elfe puisque 61,3% avaient atteint un niveau d'étude universitaire. A titre de comparaison, l'enquête périnatale nationale de 2010 a rapporté que 51,8% des femmes qui ont accouché en 2010 avaient atteint un tel niveau d'étude (Blondel et Kermarrec 2011). L'enquête périnatale nationale 2010 porte sur un échantillon qui correspond à la totalité des naissances (enfants nés vivants et mort-nés) survenues pendant l'équivalent d'une semaine. Les naissances ont été incluses si l'âge gestationnel était au moins de 22 semaines d'aménorrhée ou si l'enfant pesait au moins 500 grammes. L'échantillon comprenait 15 418 enfants et 15 187 femmes. Les caractéristiques des femmes étaient similaires à celles des données de l'état civil sur une année entière et cette enquête, effectuée tous les 3 à 7 ans permet de connaître les principaux indicateurs de l'état de santé, des pratiques médicales pendant la grossesse et l'accouchement et des facteurs de risque de la période périnatale et a pour objectif de fournir un échantillon national auquel on peut comparer les données d'autres sources. Le phénomène de biais de participation observé dans l'étude Elfe est connu dans les cohortes car l'inclusion repose sur l'acceptation des participants, donc sur le volontariat et nécessite de s'engager sur le long terme. Les classes sociales les plus défavorisées y sont souvent sous-représentées et ce phénomène peut s'accroître au cours du suivi. Toutefois, lors de l'inclusion dans la cohorte Elfe, les femmes ouvrières et les femmes sans emploi n'étaient pas absentes : en effet, 5% des participantes occupaient des professions ouvrières et 25% avait déclaré ne pas avoir occupé d'emploi au cours de leur grossesse. En comparaison, l'enquête périnatale nationale de

2010 a rapporté une proportion totale de 6,6% de femmes ouvrières et de 29,8% de femmes qui n'avaient pas exercé d'emploi parmi les participantes (Blondel et Kermarrec 2011). De plus, cette différence pourrait s'expliquer par les critères d'inclusion (notamment parents majeurs, naissances vivantes à terme ou modérément prématurées excluant les populations plus défavorisées plus à risque d'issues de grossesse défavorables). L'effet de sélection dans notre analyse sur la cohorte Elfe, basée sur les données d'inclusion et du suivi aux deux mois, est donc probablement limité. Il pourrait impacter la validité externe en cas d'objectif descriptif et d'extrapolation à la population générale mais dans le cas de la présente étude qui est à visée étiologique, cette représentativité n'est pas une condition nécessaire de validité (Pizzi *et al.* 2011 ; Rothman *et al.* 2013). Dans la cohorte Epipage2, le taux de participation a été très élevé. Ceci peut s'expliquer par le fait que les parents des enfants nés prématurément peuvent se sentir plus concernés par des études portant sur la santé et le devenir de leurs enfants, mais également par le fait que le suivi de la cohorte Epipage2 est moins contraignant pour les parents : de nombreuses informations à la naissance ont été recueillies auprès des équipes médicales et questionnaires de suivi sont moins fréquents et moins longs que dans la cohorte Elfe.

Dans chacune des deux cohortes, un grand nombre de données a été obtenu au travers des questionnaires, dès la maternité. Ce riche recueil de données personnelles et la similitude des questions entre les deux cohortes a permis de tester et de tenir compte, le cas échéant, dans nos deux analyses de nombreux facteurs de confusion potentiels et, en particulier des facteurs de risque connus pour la croissance fœtale et la prématurité comme le tabagisme (Abbott et Winzer-Serhan 2012; Hawsawi *et al.* 2015; Ion et Bernal 2015), l'hypertension (Bramham *et al.* 2014; Kintiraki *et al.* 2015; Misra 1996) ou encore le diabète (Jordan *et al.* 2007). Les expositions à d'autres nuisances professionnelles de type charge physique, stress, agents biologiques, chimiques ou physiques n'ont pas pu être prises en compte. Si les expositions à ces nuisances ne sont pas associées à l'exposition aux extrêmement basses fréquences, il n'y aura pas d'impact sur nos résultats. Toutefois, étant donné que les professions retrouvées dans chacun des groupes d'exposition présentent une certaine homogénéité en termes de secteurs d'activité et de catégories professionnelles, une association avec d'autres nuisances professionnelles est

possible. Ainsi, nous ne pouvons exclure la présence d'un biais de confusion dû à ces possibles co-expositions.

Les données utilisées dans le cadre de cette thèse ont été recueillies lors d'entretiens réalisés en face à face ou par téléphone par des enquêteurs formés ou via les dossiers médicaux, leur assurant ainsi une bonne qualité. En particulier, la disponibilité et la qualité des données détaillées sur la profession principale que les mères avaient occupé au cours de leur grossesse nous a permis de coder ces professions selon le plus haut niveau de détails (codes à 4 chiffres) dans 89% des cas. Cette précision du codage était une condition essentielle à la précision de l'estimation de l'exposition par la matrice.

b. Estimation des issues de grossesse

Deux issues de grossesse ont été étudiées : la prématurité et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. L'âge gestationnel a été recueilli à partir des dossiers médicaux dans les deux études, garantissant une bonne qualité de son estimation. Il en est de même pour le poids de naissance dont la mesure effectuée à la naissance dans les maternités est robuste. L'étude de ces issues de grossesse s'inscrit dans le champ de recherche de l'hypothèse DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease), selon laquelle les expositions environnementales subies durant la phase de développement (vie fœtale et premières années de vie) auraient des conséquences importantes sur la santé future (Barker 2006, 2007). Une altération de poids de naissance peut ainsi être vue comme un marqueur des agressions subies au cours de la grossesse mais également comme un indicateur de la santé durant l'enfance et à l'âge adulte. Dans cet objectif et afin d'être en mesure de distinguer un poids de naissance physiologique d'un poids de naissance pathologique qui influencera le devenir de l'enfant, nous nous sommes appuyés sur la terminologie du collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF 2013) qui définit une anomalie de croissance au cours de la grossesse comme un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile des courbes de référence et nous avons également tenu compte des facteurs physiologiques responsables d'un petit poids de naissance sans aucun défaut de croissance (Gardosi 2006). Dans notre première étude sur Elfe, nous avons utilisé l'algorithme associé aux normes de l'Audipog qui tiennent compte de l'âge gestationnel, du sexe et du rang de naissance des nouveau-nés, de la taille, du poids et de l'âge de leur mère (Mamelle *et al.* 1996;

Mamelle *et al.* 2006). Dans notre seconde étude nous avons utilisé l'algorithme associé aux normes EPOPé qui tiennent compte de l'âge gestationnel, du sexe et du rang de naissance des nouveau-nés, de la taille et du poids de leur mère. La force de l'utilisation d'une telle définition individualisée du petit poids de naissance est qu'elle permet de limiter les erreurs de classement qui, probablement non différentielles, pourraient être à l'origine d'une sous-estimation des associations. Un inconvénient de cette définition est qu'elle nécessite d'avoir l'ensemble des données nécessaires pour l'algorithme disponibles. Néanmoins le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel a pu être estimé pour 94,5% des enfants dans l'analyse des données de la cohorte Elfe et pour 95,3% dans l'analyse poolée des cohortes Elfe et Epipage2.

Concernant la définition de la prématurité, dans l'analyse réalisée sur la cohorte Elfe nous n'avons pas distingué les naissances prématurées induites des spontanées compte tenu de la réduction d'effectif conséquente que cette prise en compte impliquait. Toutefois, du fait que les naissances prématurées induites puissent l'être pour des raisons médicales non liées à l'exposition aux extrêmement basses fréquences, leur inclusion pourrait résulter en une dilution de l'effet observé. Ainsi, dans une analyse de sensibilité de l'analyse poolée, nous avons pu exclure ces naissances prématurées induites. Les associations apparaissaient alors plus élevées et devenaient significatives pour les mères les plus exposées sur les périodes 2 et 3, justifiant l'intérêt de distinguer, autant que possible, les deux types de prématurité.

c. Analyse poolée : apport et considérations méthodologiques

Les résultats de notre première analyse sur Elfe ne montraient aucune association entre l'exposition maternelle aux extrêmement basses fréquences et la prématurité ou le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Cependant, notre étude manquait de puissance pour détecter des effets modérés à faibles. En outre, du fait que les effets des champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences, s'ils existent, pourraient être des effets faibles, de grands effectifs d'étude étaient nécessaires pour pouvoir les détecter. Bien que la cohorte Elfe soit une cohorte de grande ampleur ayant initialement inclus plus de 18 000 naissances dont plus de 14 000 ont été considérées dans les analyses réalisées, notre étude manquait de puissance pour pouvoir observer un éventuel risque faible associé aux fortes expositions, rares dans notre population d'étude. Avec la variable d'exposition binaire, 786 mères

(5,5%) étaient considérées hautement exposées ($\geq 44,1$ μT -jours) et avec la variable d'exposition catégorielle qui permettait de discriminer un groupe plus fortement exposé ($\geq 61,1$ μT -jours), seulement 178 mères (1,4%) étaient considérées fortement exposées. Une analyse du plus petit risque décelable *a posteriori* nous a permis d'identifier les plus faibles associations qu'il aurait été possible de détecter avec les effectifs disponibles pour ces fortes expositions, un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80%. Les odds ratios ainsi identifiés pour les mères les plus fortement exposées selon la variable binaire et la variable catégorielle étaient de 1,6 et 2,3 respectivement pour la prématurité modérée et 1,4 et 1,9 respectivement pour le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Cette analyse montrait un manque de puissance de notre étude à détecter des effets modérés à faibles, qui peuvent être supposés dans le cas des expositions étudiées. Toutefois, nos résultats permettaient d'exclure un effet fort de l'exposition aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences.

Suite à cette première analyse exploratoire, la stratégie de mise en commun des données des cohortes Elfe et Epipage2 présentait l'avantage d'accroître l'effectif total et donc d'augmenter la puissance pour étudier les effets des expositions rares. Cependant, lors de la combinaison des données de différentes études, le gain de puissance peut être moins important en cas d'hétérogénéité entre les études (Liu *et al.* 2013). Cette hétérogénéité peut provenir du recrutement, de la définition des effets de santé ou encore du recueil des données d'exposition par exemple. Afin d'assurer une homogénéité dans la définition des issues de grossesse et des zones géographiques entre les deux études, nous avons restreint notre échantillon d'analyse aux naissances vivantes uniques en France métropolitaine. Par ailleurs, le même algorithme a été utilisé pour définir le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel et le recueil détaillé des données professionnelles dans les deux études a permis d'appliquer la même méthode d'estimation de l'exposition. Une source d'hétérogénéité subsistante concernait le mode de recrutement des maternités et ainsi la population source des deux études (toutes les maternités de France métropolitaine pour la cohorte Epipage2 et un échantillon des maternités de France métropolitaine surreprésentant les maternités de type 3 pour la cohorte Elfe). La population source de la cohorte Elfe pourrait alors surreprésenter des caractéristiques sociodémographiques et de santé plus défavorables que celle de la cohorte Epipage2 (indépendamment des critères

d'inclusion liés à l'âge gestationnel une fois les maternités sélectionnées et indépendamment de l'effet de sélection secondaire lié au taux d'acceptation à l'étude). En pratique il n'était pas possible de vérifier le réel impact de ces différents modes de sélection qui est masqué par les différences liées aux issues de grossesse sélectionnées dans chacune des deux études. La méthode du score de propension permettait de contrôler cette hétérogénéité entre les cohortes en imitant ce qui aurait pu être observé si la population source des deux études avait été commune. L'objectif du score de propension était d'équilibrer l'ensemble des caractéristiques sociodémographiques et de santé maternelle observables potentiellement surreprésentées dans Elfe et associées aux issues de grossesse. Ainsi, nous avons considéré dans le calcul du score de propension un grand nombre de variables, ce qui ne pose pas de problème étant donné que ces variables ne sont pas utilisées de façon indépendante mais uniquement pour construire le score (Ye et Kaskutas 2009). Le score a été construit uniquement à partir de variables disponibles et nous ne pouvons exclure un biais de confusion résiduel lié à des facteurs non observés. La pondération inverse sur le score apparaissait efficace pour équilibrer les caractéristiques des populations issues des deux groupes de maternités. Une réduction du nombre de variables incluses dans le calcul du score a été effectuée lors d'une analyse de sensibilité afin d'exclure les variables non significativement associées aux issues de grossesses étudiées et rapportées comme pouvant biaiser les associations estimées (Austin et Stuart 2015). L'impact sur les résultats était mineur, allant dans le sens d'une diminution des associations pour la prématurité et d'un rapprochement vers 1 pour le petit poids de naissance mais ne modifiait pas les conclusions. Par ailleurs, la méthode par pondération inverse a été critiquée en raison de l'influence que peuvent avoir les poids excessifs attribués aux observations ayant un faible score de propension (Kurth *et al.* 2006) ; dans notre cas il s'agissait des poids attribués aux enfants nés dans un certain type de maternité, tandis qu'ils avaient, compte tenu de leurs caractéristiques, une faible probabilité d'y être nés. Nous avons alors effectué une analyse de sensibilité excluant ces poids extrêmes (Austin et Stuart 2015). Aucune modification d'effet n'était observée confirmant l'absence de biais induit par ces poids extrêmes.

Un effet secondaire de l'application de la méthode du score de propension pour contrôler l'hétérogénéité entre les deux cohortes était la perte d'effectifs liée au grand nombre de données

incluses dans le calcul du score et complètes pour moins de la moitié de la population d'étude. La conséquence était alors une perte de puissance. L'utilisation de l'imputation multiple a permis d'obtenir des estimations de risque tenant compte de l'incertitude liée à l'estimation des valeurs manquantes, tout en conservant les relations entre les variables et en permettant de considérer l'ensemble des données initialement disponibles sous l'hypothèse que les données soient manquantes aléatoirement, c'est-à-dire qu'elles ne dépendent que des variables observées (Stuart *et al.* 2009; Cottrell *et al.* 2009). Bien que nous ayons pu vérifier que les données n'étaient pas manquantes complètement au hasard, certaines d'entre elles pouvaient être manquantes non aléatoirement, c'est-à-dire que leur absence était liée à des données non observées mais il n'y a aucun moyen de confirmer empiriquement cette hypothèse (Héraud Bousquet 2012).

d. Estimation des expositions

Dans le cadre de grandes cohortes comme celles dont il est question dans cette étude, il est difficile d'estimer les expositions aux champs électromagnétiques via l'utilisation de dosimètres personnels, du fait des coûts financiers et de la logistique qui implique une adhésion de la population. Cette seconde condition induit une diminution de l'effectif de l'étude, donc une diminution de puissance et par conséquent la capacité à étudier des effets modérés à faibles. En outre, le recrutement des deux cohortes a été effectué à la naissance, ne permettant pas la réalisation de mesures au cours de la grossesse. Compte tenu de l'absence de mesures individuelles d'exposition disponibles dans les deux études, nous avons utilisé la matrice emploi-exposition spécifique aux extrêmement basses fréquences la plus récente et donc la plus adaptée à une population de femmes jeunes. En comparaison aux précédentes études menées sur le sujet, l'utilisation de cette matrice était une force importante de nos analyses. En effet, elle a permis d'attribuer un niveau moyen d'exposition quantitatif à près de 20 000 mères. Ces niveaux d'exposition tiennent compte de multiples sources d'exposition présentes dans les environnements professionnels, plus-value par rapport aux études antérieures qui ne considéraient que l'exposition aux écrans d'ordinateurs (Ericson et Källén 1986; Grajewski *et al.* 1997; McDonald *et al.* 1988; Nielsen et Brandt 1992; Windham *et al.* 1990). Par ailleurs, une force de l'utilisation de cette matrice est qu'elle fournit également des valeurs moyennes d'exposition pour des situations non professionnelles. Ainsi, pour la première fois dans une étude

épidémiologique sur les expositions maternelles aux extrêmement basses fréquences, un indicateur cumulé d'exposition considérant à la fois l'exposition professionnelle et résidentielle au cours de la grossesse a pu être utilisé. Étant donné que les expositions aux extrêmement basses fréquences sont ubiquitaires, cet indicateur présentait comme principal avantage de ne pas considérer comme non exposées les femmes qui n'avaient pas travaillé ou de ne pas les exclure. Ainsi nous avons été en mesure d'étudier les effets des extrêmement basses fréquences en population générale et non seulement en population de femmes travailleuses, potentiellement en meilleure santé et d'ainsi limiter l'effet travailleur sain (Imbernon *et al.* 2012). De plus, la stabilité des résultats lors de la restriction de la population aux femmes qui avaient travaillé, suggère que les facteurs socio-économiques, qui diffèrent entre celles qui travaillent et celles qui ne travaillent pas et qui peuvent avoir un effet sur les issues de grossesse (Casas *et al.* 2015) ne biaisaient pas les estimations et avaient bien été pris en compte dans les analyses.

L'utilisation d'un indicateur d'exposition cumulée permettait de faire la différence entre les femmes longuement exposées et celles qui avaient peu travaillé au cours de la grossesse. La prise en compte de la durée fait partie des données individuelles qui permettent d'augmenter les contrastes d'exposition dans la population. En effet, une limite à l'utilisation d'une matrice emploi-exposition est qu'elle attribue une valeur moyenne d'exposition à la place d'une valeur individuelle et introduit alors des erreurs appelées erreurs de Berkson dans l'estimation de l'exposition de chaque sujet. La prise en compte de données individuelles en plus des intensités d'exposition fournies par la matrice peut permettre d'améliorer la précision de cette estimation. Une étude américaine (Coble *et al.* 2009) a ajusté les valeurs fournies par la matrice (version non mise à jour) grâce à des informations sur le temps de travail et la distance aux sources d'exposition. Avant ajustement les sujets étaient classés selon trois groupes d'exposition ($\leq 0,15 \mu\text{T}$; $]0,15-0,30[\mu\text{T}$ et $\geq 0,30 \mu\text{T}$) et après ajustement sur les facteurs individuels, 14% des sujets avaient été reclassés dans la catégorie d'exposition supérieure et 16% dans la catégorie inférieure. Une limite à l'inclusion de paramètres individuels est qu'ils nécessitent de faire appel à l'auto déclaration des mères sur leur exposition. Dans le cas de nos cohortes, cette auto-déclaration aurait été rétrospective, c'est à dire après connaissance de l'issue de grossesse et aurait donc pu être à l'origine de biais de mémorisation, potentiellement différentiels. Dans notre

étude, aucun paramètre individuel spécifique à l'exposition étudiée n'était disponible limitant ainsi ce type de biais. Les erreurs de Berkson vont, quant à elles, réduire la puissance à détecter des associations existantes mais n'entraînent pas de biais dans les estimations de risque (Armstrong 1998). Un équilibre entre puissance et biais doit alors être recherché et dans notre cas, l'utilisation de la matrice pourrait masquer des associations significatives mais ne devrait pas conduire à conclure à tort à des effets non existants réellement. Par ailleurs, des travaux récents (Oraby *et al.* 2017) indiquent que la moyenne géométrique est le meilleur indicateur d'exposition lorsque qu'il s'agit de gérer les erreurs de Berkson.

Une limite à l'utilisation d'un indicateur d'exposition cumulée est qu'il est dépendant de la durée totale de la grossesse, ce qui pourrait être à l'origine d'une sous-estimation des associations. En effet, certaines mères pouvaient avoir arrêté de travailler plus tôt du fait d'une grossesse à risque et ceci indépendamment de l'exposition aux extrêmement basses fréquences. L'exposition cumulée de ces mères est alors plus faible que celle de femmes ayant travaillé plus longtemps et ayant donné naissance plus tardivement. Bien que nous ayons inclus certains facteurs reflétant les grossesses à risque, nous ne pouvons exclure un biais de confusion résiduel. Dans l'analyse sur la cohorte Elfe, afin de limiter l'effet des facteurs influençant la durée du travail, nous avons limité la durée d'exposition à 33 semaines d'aménorrhée. Dans le cadre de l'analyse poolée, nous avons étudié trois périodes d'exposition cumulée au cours de la grossesse. Ceci nous a permis d'étudier les trois stades de prématurité en contrôlant l'influence de la durée du travail. Nos résultats suggéraient ainsi que les extrêmement basses fréquences pourraient avoir un impact sur la prématurité spontanée, non pas en début de grossesse, mais lors d'une exposition prolongée jusqu'à 28 semaines. Nous n'avons pas étudié l'exposition trimestre par trimestre en raison de l'absence d'information sur les dates exactes de début et de fin de période de travail. Toutefois, nous pouvons raisonnablement penser que les femmes n'ont pas commencé à travailler à partir du second trimestre ou plus tardivement.

En l'absence d'hypothèse sur le seuil biologiquement pertinent à étudier en lien avec les effets de santé (Ahlbom *et al.* 2001; Lewis *et al.* 2016), la mesure d'exposition aux extrêmement basses fréquences la plus appropriée est spéculative (Savitz 2002). Par conséquent, nous avons créé des groupes d'exposition de façon empirique sur la base des quartiles fournis par la matrice. Ce mode

de division des groupes présentait deux avantages : i) avoir un référentiel par rapport à l'ensemble des expositions pouvant être rencontrées en population générale et ii) définir un groupe fortement exposé selon un seuil d'exposition cohérent avec les études sur la leucémie infantile à l'origine du classement des extrêmement basses fréquences comme cancérigène possible pour l'homme (IARC 2002). Bien que les mécanismes biologiques, s'il y avait un effet, seraient différents, il s'agissait des seules valeurs nous offrant un point de départ pour tester des seuils d'exposition. Les études en question ont montré une association avec la leucémie chez les enfants exposés à un niveau résidentiel de l'ordre de 0,3 à 0,4 μT , niveaux cohérents avec le 90^{ème} percentile de la matrice qui était de 0,33 μT . Par ailleurs, une étude cas-témoins sur la leucémie infantile (Infante-Rivard et Deadman 2003) a estimé l'exposition maternelle cumulée au cours de la grossesse à partir de la combinaison de données quantitatives d'exposition professionnelle issues de la littérature et de données individuelles recueillies par questionnaire (Deadman et Infante-Rivard 2002). Des effets ont été retrouvés pour une exposition cumulée sur la grossesse supérieure ou égale à 47,7 μT , valeur cohérente avec le seuil étudié pour le groupe le plus exposé en période 3 dans l'analyse poolée ($\geq 46,9 \mu\text{T}$).

De façon générale, il a été montré que l'exposition aux extrêmement basses fréquences au travail est le principal déterminant de l'exposition totale (Forssén *et al.* 2002 ; Van Tongeren 2004). Ainsi, pour calculer l'exposition cumulée sur la période de travail, nous avons considéré qu'elle était l'exposition principale. Pour la période de congé maternité chez les mères qui avaient travaillé ou pour l'ensemble de la grossesse pour les mères qui n'avaient pas travaillé, l'exposition résidentielle a également été estimée par application de la matrice. Comme pour l'exposition professionnelle, une même valeur moyenne a été attribuée à l'ensemble des femmes dans une même situation, sans tenir compte des différences d'exposition résidentielles individuelles qui peuvent exister, induisant des erreurs de Berkson. Les groupes étaient plus grands en termes d'effectifs que les groupes professionnels ; mais l'environnement résidentiel est d'une variabilité moins importante, à la fois temporelle et spatiale, que l'exposition professionnelle (Ahlbom *et al.* 2001). Il est donc probable que la variabilité inter-individuelle soit moins large dans les groupes non exposés professionnellement que dans de nombreuses professions. Par ailleurs, l'exposition du public aux extrêmement basses fréquences en Europe est faible, entre 0,01 et 0,1 μT (Gajšek

et al. 2016), ce qui est concordant avec la valeur fournie par la matrice de 0,064 μT , et environ 0,5% de la population générale est exposée sur des périodes plus longues à plus de 0,2 μT , du fait des sources extérieures fixes (lignes haute tension, lignes de transports). L'erreur de classement est donc probablement limitée et, en cas de sous-estimation de l'exposition résidentielle de certaines femmes par la matrice, on peut s'attendre à ce qu'elle concerne principalement les mères n'ayant pas travaillé. Cependant, la similarité des résultats suite à l'exclusion des non travailleuses suggère que l'impact sur nos résultats n'est pas majeur.

3. Comparaison avec la littérature

Dans l'analyse poolée, l'augmentation du risque de prématurité observée chez les mères faiblement exposées sur les trois périodes étudiées est inattendue et non cohérente avec l'absence d'effet observé chez les mères plus fortement exposées. Ces associations pourraient être expliquées par des facteurs de confusion non contrôlés, notamment d'autres expositions professionnelles. En particulier, les professions du secteur de la santé (infirmières, sages-femmes, médecins, kinésithérapeutes, aides-soignantes...) représentent un quart des professions du groupe faiblement exposé aux extrêmement basses fréquences tandis qu'elles sont largement moins présentes dans le groupe de référence. Ces professions peuvent être exposées à d'autres nuisances professionnelles de type charge physique, agents infectieux et agents chimiques qui peuvent être délétères pour les issues de grossesse (Lee *et al.* 2017; Morales-Suárez-Varela *et al.* 2010; Lawson *et al.* 2009; Connor *et al.* 2014; Yang *et al.* 2014). Au regard de ce qui a été observé ici, il serait justifié de mener des analyses supplémentaires afin d'évaluer l'impact d'autres expositions professionnelles qui pourraient être estimée sur avis d'experts à partir des professions décrites ou par utilisation de matrices emploi-exposition spécifiques à ces autres nuisances.

Les résultats des analyses de sensibilité excluant les naissances prématurées induites suggéraient qu'une exposition cumulée élevée aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences jusqu'à 28 ou 32 semaines d'aménorrhée pourrait interférer avec les mécanismes physiologiques qui maintiennent la quiescence utérine et pourrait provoquer prématurément la cascade d'évènements responsables de l'activation de la contractilité du myomètre (Gravett *et*

al. 2010). Toutefois aucun mécanisme connu ne permet actuellement d'expliquer comment les champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences pourraient provoquer une naissance prématurée (WHO 2007; Lewis *et al.* 2016). Les études expérimentales réalisées sur des mammifères se sont principalement concentrées sur les anomalies viscérales et squelettiques et n'ont pas rapporté d'effet sur le risque de fausses couches (IARC 2002; Juutilainen 2003). Il est donc difficile d'expliquer nos résultats au regard du potentiel mode d'action des champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences.

A notre connaissance, aucune étude épidémiologique n'avait préalablement étudié l'exposition cumulée résidentielle et professionnelle au cours de la grossesse en lien avec la prématurité. Par conséquent, les données épidémiologiques sur le sujet sont limitées et fournissent des résultats contradictoires. Des études cas-témoins anciennes concernant des populations de travailleuses n'ont pas suggéré d'association entre l'exposition maternelle aux extrêmement basses fréquences estimée par l'utilisation et la durée d'utilisation des écrans d'ordinateur (Grajewski *et al.* 1997; McDonald *et al.* 1988; Nielsen et Brandt 1992). Ces études ont plusieurs limites, notamment l'unique source d'extrêmement basses fréquences considérée et le caractère auto-déclaré de l'exposition pour deux de ces études (Nielsen et Brandt 1992; McDonald *et al.* 1988). Des études plus récentes en population générale ont estimé l'exposition résidentielle aux extrêmement basses fréquences par modélisation de la distance la plus courte entre les coordonnées du logement et différentes sources environnementales d'exposition (câble souterrain, ligne aérienne, sous-station, tour) grâce à l'utilisation de systèmes d'information géographique (Sadeghi *et al.* 2017; Auger *et al.* 2011; de Vocht *et al.* 2014; Mahram et Ghazavi 2013). Parmi elles, une étude cas-témoins nichée dans une cohorte Iranienne (Sadeghi *et al.* 2017) portant sur 185 femmes a rapporté que les femmes vivant à moins de 600 m d'une ligne électrique haute tension au cours de leur grossesse avaient un risque plus élevé de donner naissance prématurément (OR=3,28 ; IC 95% (1,37-7,85)) en comparaison aux femmes résidant à plus de 600 mètres. Ces résultats ne vont pas dans le sens de ceux d'une étude de cohorte historique iranienne menée sur un effectif de 380 femmes (Mahram et Ghazavi 2013), ni de ceux de deux études de cohorte de grande ampleur anglaise (N=140 356) (de Vocht *et al.* 2014) et canadienne (N=707 215) (Auger *et al.* 2011) dans lesquelles des groupes exposés à de plus courtes

distances ont pu être définis. Les résultats obtenus dans le travail présenté ici doivent donc être interprétés avec précaution au regard de l'absence de données de la littérature expérimentale et épidémiologique permettant de les appuyer.

Les analyses sur le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel ne rapportaient pas de résultats clairs en faveur d'un effet de l'exposition cumulée aux extrêmement basses fréquences au cours de la grossesse. L'augmentation de risque observée chez les mères faiblement exposées, significative sur la deuxième période et à la limite de la significativité sur les périodes 1 et 3, étaient inattendues et pourraient être expliquées, comme les associations observées pour la prématurité, par les autres expositions professionnelles spécifiques à ce groupe. L'augmentation de risque significative retrouvée chez les mères les plus exposées sur la troisième période n'était pas confirmée dans l'analyse de sensibilité restreinte aux mères ayant travaillé. Ceci suggère que l'association observée dans l'ensemble de la population d'étude (c'est-à-dire avec les mères qui n'avaient pas travaillé dans le groupe de référence) pourrait être liée à l'effet connu du travail maternel sur la diminution du poids de naissance de l'enfant (Casas *et al.* 2015; Jansen *et al.* 2009). Au regard de cette analyse de sensibilité, nos résultats étaient globalement en faveur d'une absence d'effet des extrêmement basses fréquences sur le risque de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Les études expérimentales réalisées sur des mammifères ne rapportent également pas d'effet d'une exposition maternelle aux extrêmement basses fréquences sur le développement fœtal (Juutilainen 2003; Lagroye *et al.* 2011). Dans la littérature épidémiologique, uniquement trois études récentes ont étudié le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (les études plus anciennes se sont intéressées au poids de naissance brut). Parmi elles, deux ont estimé l'exposition par modélisation de la distance la plus courte entre les coordonnées du logement et différentes sources environnementales d'exposition (câble souterrain, ligne aérienne, sous-station, tour) grâce à l'utilisation de systèmes d'information géographique (Auger *et al.* 2011; de Vocht *et al.* 2014). La troisième a estimé l'exposition via des mesures réalisées rétrospectivement (points fixes au domicile) pour l'exposition résidentielle et par questionnaire pour l'exposition professionnelle (auto-déclaration sur le travail à proximité d'appareils électriques (oui/non)) (Eskelinen *et al.* 2016). A notre connaissance, cette dernière étude est la seule qui s'est intéressée aux deux types d'expositions. Aucune de ces trois études

n'était en faveur d'un effet de l'exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences sur le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel.

4. Conclusion

En conclusion, avec une puissance suffisante pour détecter des associations modérées, notre étude apporte de nouveaux arguments en faveur d'une absence d'effet des extrêmement basses fréquences au cours de la grossesse sur le risque de prématurité globale ou de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Une relation entre l'exposition maternelle prolongée aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences durant la grossesse et la survenue de prématurité spontanée a été observée mais reste de faible portée compte tenu de l'hétérogénéité des résultats observés dans les différentes analyses et doit être interprétée avec précaution.

Chapitre 3. Développement d'une matrice emploi-exposition pour l'estimation de l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques hautes fréquences (3 kHz-300 GHz)

Partie 1. INTRODUCTION

En 2013, l'Anses soulignait l'importance d'étudier les effets potentiels des radiofréquences sur la santé des populations les plus exposées, notamment en milieu professionnel, et les plus fragiles (enfants, femmes enceintes...) et d'améliorer la caractérisation des expositions (Anses 2013). Pour autant, les effets potentiels de l'exposition maternelle aux radiofréquences au cours de la grossesse sur la santé néonatale sont encore mal connus (voir Chapitre 1-Partie3-2.b.). Les seules études qui se sont intéressées au sujet ont porté sur des populations de travailleuses occupant exclusivement une profession : celle de kinésithérapeute. L'exposition y était estimée de façon rétrospective par auto-déclaration des mères et son intensité n'était approchée que par la durée d'exposition (Shah et Farrow 2014). Face à ce constat et au travail que nous avons préalablement mené, une matrice emploi-exposition quantitative pouvant être appliquée sur les données des cohortes Elfe et Epipage2 apparaissait comme un outil efficace pour enrichir les données de la littérature. En effet, une telle matrice offre la possibilité d'aller au-delà des limites des études préalablement publiées en permettant de i) considérer l'exposition professionnelle en population générale, ii) limiter les biais d'information liés à l'auto-déclaration des mères, iii) obtenir des valeurs quantitatives d'exposition et iv) travailler sur de grandes populations d'étude. Dans ce contexte et en l'absence de matrice emploi-exposition spécifique aux radiofréquences disponible dans la littérature, le second objectif de cette thèse était d'en développer une afin de permettre l'estimation de l'exposition professionnelle maternelle aux radiofréquences dans les cohortes Elfe et Epipage2 et plus généralement dans des études épidémiologiques de grande ampleur. Pour répondre à cet objectif, une collaboration a été mise en place avec l'équipe radiations de l'Institut de Santé Globale (ISGlobal) de Barcelone. Dans ce chapitre, nous présenterons dans une première partie la méthodologie de création de la matrice à laquelle nous avons participé à différentes étapes : 1) contribution à l'extraction des données de la littérature, 2) contrôle qualité de la matrice et décisions méthodologiques sur les corrections à apporter et 3) rédaction de l'article scientifique associé. Nous présenterons dans une deuxième partie le contenu de la version actuelle de la matrice et notamment les indicateurs d'exposition utilisables et discuterons ensuite les points forts et les limites de cette matrice.

Partie 2. MATERIEL ET METHODES

1. Rappel sur les champs électromagnétiques de hautes fréquences

La matrice présentée dans ce chapitre avait pour objectif d'estimer l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques de hautes fréquences qui comprennent les champs électromagnétiques de fréquences intermédiaires (3 kHz-10 MHz) et les radiofréquences (10 MHz-300 GHz). Comme tous les champs électromagnétiques, ils sont constitués d'une composante électrique (E) et d'une composante magnétique (H) qui se propagent perpendiculairement l'une à l'autre. Les champs électromagnétiques de hautes fréquences sont largement présents dans les environnements professionnels et résidentiels du fait qu'ils sont utilisés comme support de transmission des informations par un grand nombre de systèmes de communication et d'applications basés sur des liaisons sans fil. Du fait du développement des technologies responsables des émissions de ces hautes fréquences, elles représentent une exposition croissante de la population. Au niveau international, la commission internationale de protection contre les radiations non ionisantes (ICNIRP) a mis en place des recommandations pour limiter l'exposition des travailleurs et de la population générale aux champs électromagnétiques (voir Chapitre 1-Partie2-4.a.). Deux types de limites sont fournies : les « restrictions de base » et les « niveaux de référence » établis à partir des effets biologiques avérés de l'exposition aux champs électromagnétiques : électrostimulation nerveuse et musculaire pour les fréquences inférieures à 10 MHz et échauffement excessif des tissus pour les fréquences supérieures à 100 kHz. Les deux effets sont considérés pour les fréquences entre 100 kHz et 10 MHz (ICNIRP 1998). La matrice a donc été développée en considérant séparément les radiofréquences ou RF (> 10 MHz), les fréquences intermédiaires « thermiques » ou IFRF (100 kHz-10 MHz) et les fréquences intermédiaires « non thermiques » ou IFELF (3-100 kHz).

2. Sources d'informations

a. L'étude INTEROCC : population et données d'exposition recueillies

L'étude INTEROCC est une étude cas-témoins en population générale menée entre 2000 et 2004 dans sept des treize pays inclus dans l'étude cas-témoins INTERPHONE (Australie, Canada, France, Allemagne, Israël, Nouvelle-Zélande et Royaume-Uni), mise en place pour étudier le lien entre l'utilisation du téléphone mobile et la survenue de tumeurs du système nerveux central (Cardis *et al.* 2007). L'objectif de l'étude INTEROCC était d'étudier le rôle de diverses expositions professionnelles, dont les champs électromagnétiques, dans le risque de survenue de deux types de tumeurs cérébrales : les gliomes et les méningiomes. Afin de répondre à cet objectif, des informations détaillées pour chacun des emplois occupés par les participants pendant six mois ou plus au cours de leur vie ont été recueillies lors d'entretiens réalisés en face à face par des enquêteurs formés. Les emplois déclarés ont ainsi pu être codés selon les nomenclatures ISCO-68 et ISCO-88. Dans le cadre de l'étude des expositions aux champs électromagnétiques, des informations précises sur les sources professionnelles émettant des hautes fréquences ont été recueillies pour chacun des emplois des participants dans une section spécifique du questionnaire divisée en sept modules relatifs aux principaux secteurs d'activité dans lesquels sont utilisées les hautes fréquences :

1) *diagnostic et traitement médical* : ce module se rapporte aux appareils de diathermie utilisés dans les salles d'opération ou pour divers traitements en kinésithérapie ainsi qu'aux appareils diagnostic d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ; les activités professionnelles qui peuvent être associées à l'exposition à ces appareils comprennent leur utilisation, leur entretien et leur réparation ;

2) *chauffage dans l'industrie alimentaire* : ce module couvre les activités où des appareils de chauffage électrique sont utilisés pour le chauffage, la cuisson et le séchage des aliments ainsi que pour la stérilisation des équipements médicaux et dentaires ;

3) *chauffage industriel* : sont concernés par ce module les équipements de chauffage industriel utilisés pour chauffer des matériaux tels que les métaux, le plastique et le caoutchouc, le bois, les

stratifiés et la fibre de verre, le verre, la céramique, le nylon et autres matériaux de l'industrie textile ;

4) *fabrication de semi-conducteurs* : ce module est relatif aux activités professionnelles du domaine de la fabrication de semi-conducteurs et de micro-électronique, soit le développement de composants pour ordinateurs (microprocesseurs), d'équipements de télécommunications et de nombreux autres dispositifs électroniques ;

5) *radars* : ce module concerne tous les radars utilisés pour la détection d'objets que ce soit dans l'air, sur terre ou en mer ;

6) *antennes de télécommunication* : ce module fait référence aux antennes et pylônes utilisés pour la communication, que ce soit pour l'émission, la réception ou les deux ;

7) *émetteurs* : ce module concerne les émetteurs radio qui sont des dispositifs électroniques utilisés dans les télécommunications pour générer un courant alternatif radiofréquence et qui, à l'aide d'une antenne, émettent des ondes radio. Les émetteurs sont utilisés en radiodiffusion, mais aussi dans les téléphones mobiles, les réseaux sans fil, Bluetooth, les radios bidirectionnelles, les talkie-walkies, ... etc.

Le détail des questions spécifiques pour chacun de ces 7 modules est disponible dans le matériel supplémentaire de la version en ligne de l'article Vila *et al.* 2016. Par exemple, pour le module « antennes de télécommunication » certaines des questions spécifiques étaient : « Avez-vous travaillé avec des antennes de radiodiffusion et de télécommunications ? » ; « J'aimerais savoir sur quels types d'antennes vous avez travaillé ? » ; « Pour les antennes sur lesquelles vous travaillez d'habitude, sur quelle gamme de fréquences fonctionnaient-elles ? » ; « Avez-vous grimpé sur des mâts d'antenne ou travaillé sur des antennes pendant qu'elles émettaient ? ».

b. Extraction des données de la littérature : création d'une base de données d'exposition

Dans le cadre de l'étude INTEROCC et indépendamment du projet de création de la matrice, une revue de la littérature ayant pour objectif d'extraire des données quantitatives d'intensité d'exposition professionnelle associées aux sources de hautes fréquences préalablement identifiées grâce aux questionnaires INTEROCC a été effectuée par l'équipe radiations de l'ISGlobal (Vila *et al.* 2016). Les mesures extraites ont été combinées dans une base de données

appelée « Occupational Exposure Measurement Database ». Avant inclusion dans la base, chaque mesure extraite de la littérature a été examinée par des experts pour évaluer son niveau de confiance sur la base de huit critères (stratégie d'échantillonnage, type de dosimétrie, localisation anatomique de la mesure, nombre et type de mesures, cycle des mesures, nature des scénarios d'exposition et fiabilité du processus de mesure). La mesure a ensuite été pondérée en fonction de la note donnée par les experts. Pour chaque référence de la littérature, les informations extraites étaient: i) le nom de la source ; ii) la bande et les segments de fréquences associés ; iii) la référence du document; iv) des informations comprenant la distance, le type de dosimétrie, le lieu anatomique des mesures, le nombre de mesures effectuées et le cycle des mesures et (vi) les statistiques des mesures fournies dans la document telles que le minimum, le maximum, la moyenne arithmétique, la moyenne géométrique et ceci séparément pour les composantes E et H lorsque disponibles. Dans la base de données, plusieurs valeurs issues de différentes références de la littérature pouvaient ainsi être disponibles pour une même source. Avant la mise en place de notre collaboration, les données issues de 95 publications avaient été intégrées dans la base de données. Nous avons par la suite ajouté les données extraites de 23 publications supplémentaires.

c. Création d'une matrice source exposition

Les différentes statistiques pondérées disponibles dans la base de données pour une source donnée et une bande de hautes fréquences donnée (RF, IFRF, IFELF) ont été combinées grâce à une méthodologie développée à cette fin (Vila *et al.* 2017) afin d'obtenir des estimations d'intensité moyenne d'exposition (moyenne arithmétique (AM) $\pm$ écart-type (SD)) pour chaque composante E et H émise par la source (Figure 29), créant ainsi une matrice source-exposition.

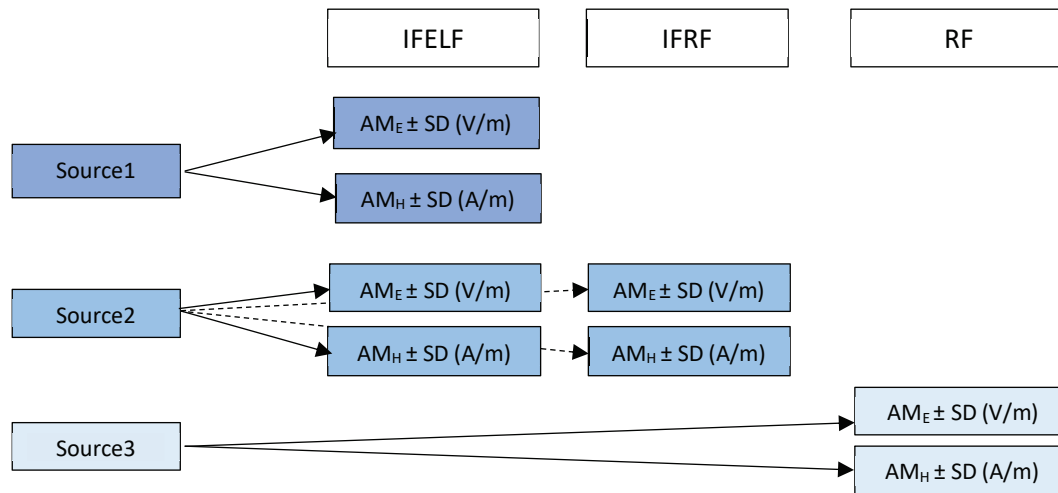


Figure 29 : Estimation des intensités moyennes émises par une source de hautes fréquences.

La matrice source-exposition ainsi construite et les données professionnelles individuelles détaillées obtenues dans les questionnaires INTEROCC offraient une opportunité de développer une matrice emploi-exposition quantitative pour les radiofréquences et les fréquences intermédiaires.

3. Méthodologie développée par les experts

a. Utilisation des niveaux de référence de l'ICNIRP : calcul d'un ratio pour chaque source

Grace à la matrice source-exposition, une estimation représentative de l'exposition moyenne émise par chaque source identifiée dans l'étude INTEROCC et pour chaque composante du champ était disponible. Chaque emploi occupé au cours de la vie d'un participant pouvait être associé à aucune source, une source ou plusieurs sources. L'objectif était par conséquent de combiner les valeurs d'exposition relatives aux différentes sources présentes dans une profession donnée pour obtenir une valeur moyenne journalière d'exposition par profession. Nous avons vu précédemment que les seuils d'apparition des effets biologiques varient selon les segments de fréquences considérés au sein même de la bande des radiofréquences ou de la bande des fréquences intermédiaires. Étant donné que les différentes sources de RF, IFRF ou IFELF associées à une même profession peuvent émettre dans différents segments de fréquences, il faut tenir

compte de ces variations de seuils lors de la création d'un indicateur d'exposition aux différentes sources (Figure 30).

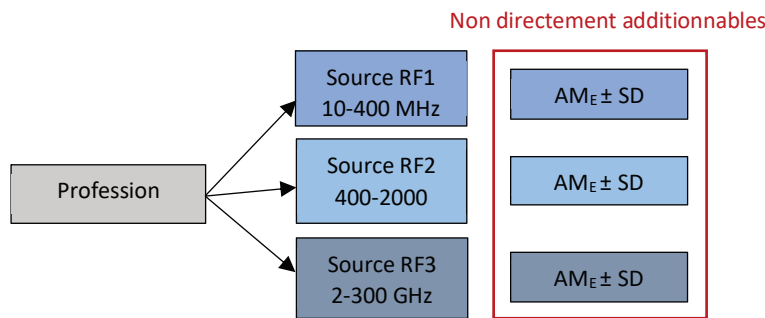


Figure 30 : Source de radiofréquences émettant dans différents segments de fréquences.

Ainsi, avant de combiner les valeurs des différentes sources, les niveaux de référence spécifiques à chaque bande de fréquence fournis par l'ICNIRP pour l'exposition professionnelle (ICNIRP 1998), qui sont fonction des seuils d'apparition des effets biologiques (Tableau 45), ont été utilisés pour calculer des ratios d'intensité d'émission pour chacune des composantes E et H émises par chaque source. Pour les fréquences inférieures à 100 kHz (IFELF), des ratios simples ont été calculés tandis que pour les fréquences supérieures (IFRF et RF), du fait que leur potentiel d'induction d'effets biologiques est associé à l'énergie absorbée qui est proportionnelle au carré des champs E et H, des ratios quadratiques (nommés ratios²) ont été calculés (ICNIRP 1998):

$$ICNIRP_{G_s(f)}^{(2)} = \frac{\overline{G_s}^{(2)}(f)}{G_{RL}^{(2)}(f)}$$

$G=E$ (champ électrique) ou H (champ magnétique) ; s =source ; RL =niveau de référence ; f =fréquences du segment.

Lorsqu'une source donnée émettait à des segments de fréquences qui chevauchaient différents niveaux de référence, le ratio⁽²⁾ a été calculé selon des algorithmes plus complexes.

Tableau 45: Niveaux de référence de l'ICNIRP par bandes de radiofréquences.

Segments –bande des radiofréquences	Niveaux de référence, champs électrique (V/m)	Niveau de référence, champs magnétique (A/m)
0,065-1 MHz	610	1,6/f
1-10 MHz	610/f	1,6/f
10-400 MHz	61	0,16
400-2000 MHz	$3 f^{1/2}$	$0,008 f^{1/2}$
2-300 GHz	137	0,36

Les ratios⁽²⁾ associés à différentes sources de RF, IFRF ou IFELF étaient alors des statistiques qui pouvaient être combinées en une seule (ICNIRP 1998) (Figure 31).

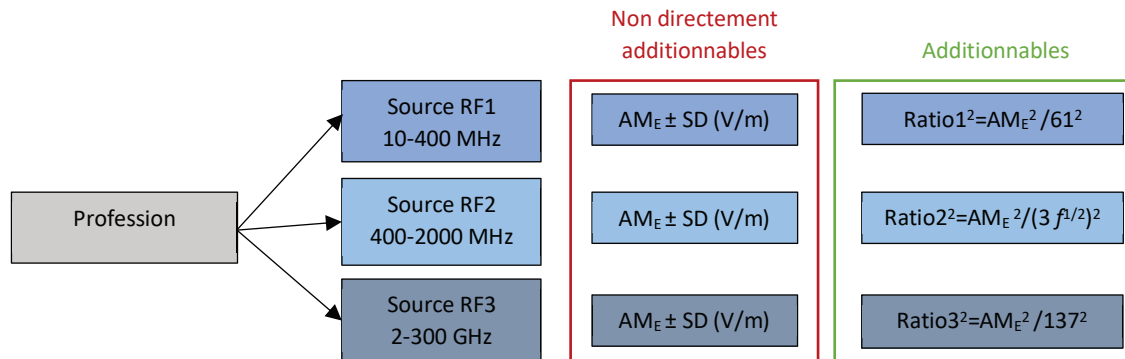


Figure 31: Calcul des ratios² pour une source de radiofréquences émettant dans différents segments de fréquences.

b. Prise en compte des caractéristiques individuelles de l'exposition

Proportion de temps d'exposition

Afin d'obtenir des informations sur la durée d'exposition aux hautes fréquences dans chaque profession j pour l'ensemble des sources d'exposition déclarées dans chacun des sept modules m du questionnaire spécifique, il a été demandé aux participants de renseigner le temps global d'utilisation ou passé à proximité des sources d'un même module sur une journée de travail classique ($t_E[j,m]$) (Figure 32). Ainsi, la proportion de temps d'exposition dans la profession j (taux) a été calculée pour une journée de travail ($t_E/8h$) et pour une semaine de travail ($t_E/40h$).

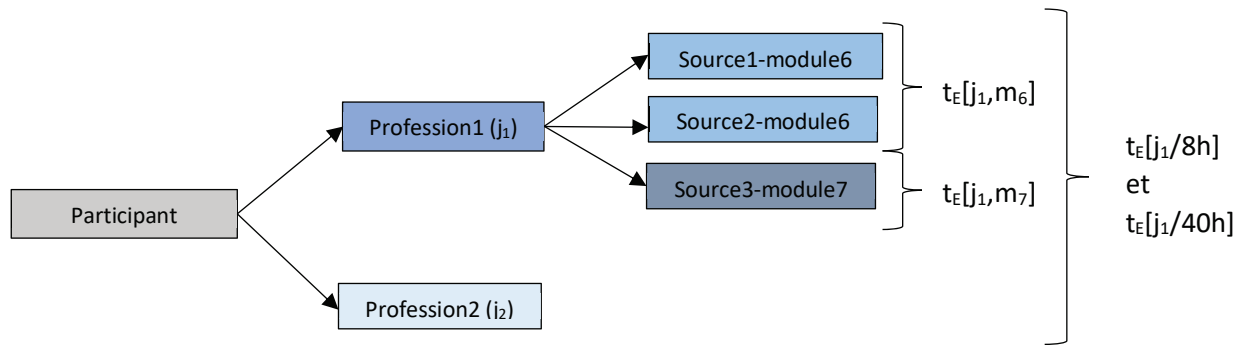


Figure 32 : Division des sources d'exposition selon les différents modules professionnels pour une profession donnée, Étude INTEROCC.

Par ailleurs, le nombre total d'années passées à utiliser ou à proximité des sources déclarées dans le module (m) et l'emploi (j) a été calculé à partir des dates de début et de fin de l'emploi concerné, en tenant compte du nombre d'années où le participant a déclaré ne pas être exposé aux sources : $\text{durée}[j,m] = \text{année de fin}[j,m] - \text{année de début}[j,m] - \text{années non exposé}[j,m]$. La durée totale dans l'emploi ($\text{durée}[j]$) a été calculée à partir des années de début et de fin dans cet emploi.

Autres déterminants de l'exposition

Des informations supplémentaires sur des paramètres susceptibles de modifier les valeurs d'exposition des travailleurs à une source donnée ont également été recueillies. La distance à la source pendant le temps de travail (en mètres ou en kilomètres) a été obtenue, ainsi que divers autres facteurs liés à la façon dont les tâches effectuées avec ou à proximité d'une source étaient réalisées. Ces facteurs variaient selon les modules professionnels dans lesquels les sources ont été déclarées. Ils sont présentés dans le Tableau 46.

Tableau 46 : Paramètres recueillis dans le questionnaire INTEROCC susceptibles de modifier les intensités d'exposition aux hautes fréquences des travailleurs.

Module	Intitulé	Données recueillies
1	<i>Diagnostic et traitement médical</i>	Aucun
2	<i>Chauffage dans l'industrie alimentaire</i>	Tâche effectuée automatiquement / manuellement / les deux
3	<i>Chauffage industriel</i>	Tâche effectuée automatiquement / manuellement / les deux Matériaux tenus manuellement pendant le chauffage ou non
4	<i>Fabrication de semi-conducteurs</i>	Utilisation d'une fenêtre de visualisation lors des processus de fabrication ou non
5	<i>Radars</i>	Différents scénarii d'exposition selon la distance
6	<i>Antennes de télécommunication</i>	Travail sur l'antenne ou autour des antennes
7	<i>Émetteurs</i>	Utilisés au travail / au domicile / les deux Situé dans l'appareil tenu manuellement / sur un appareil porté sur le corps / sur un véhicule Antenne située à l'extérieur du véhicule / dans le véhicule proche du corps / dans le véhicule à plus de 10 cm du corps / autre part

c. Combinaison des données d'exposition par code ISCO-88

Un indicateur d'intensité d'exposition reflétant la moyenne journalière d'exposition

A partir des ratios⁽²⁾ calculés pour chacune des sources d'exposition identifiées et des informations individuelles déclarées par les participants de INTEROCC, une moyenne journalière d'exposition sous forme d'une moyenne arithmétique ($\pm$ écart-type) a été calculée pour chaque profession (j) codée selon la nomenclature ISCO-88 de la façon suivante :

$$TWA ICNIRP_G^{(2)}[j] \approx \frac{\sum_m \left[\text{durée}[j,m] * \frac{\text{taux}[j,m]}{\text{nb sources}[j,m]} * \sum_{s=1}^{s_m} ICNIRP_{G_s[j,m]}^{(2)}[f] * D[j,m] * M[j,s,m] \right]}{\text{durée}[j]} \text{ (sans unité)}$$

Où D est la distance déclarée à la source, M correspond à la prise en compte des autres facteurs modificateurs décrits dans le Tableau 46

Certains facteurs modificateurs étaient supposés rendre l'exposition du travailleur dans sa profession (j) négligeable. Par exemple, l'exposition à des sources totalement automatisées ou une distance de plus de 500 mètres. Afin d'éviter une sous-estimation de l'exposition dans ces professions, un niveau de fond égal à la plus faible valeur calculée parmi les professions exposées par composante de champ (E et H) a été attribuée dans ces cas. Ainsi, seuls les codes ISCO-88 relatifs aux professions dans lesquelles l'ensemble des sujets les ayant occupées n'avaient pas

déclaré travailler avec ou à proximité d'une source de hautes fréquences ont été considérées comme non exposées. Les différentes étapes que nous venons de décrire aboutissant au calcul de la moyenne journalière d'exposition sont récapitulées et illustrées dans la Figure 33.

Un indicateur de probabilité d'exposition reflétant la proportion de travailleurs exposés

Pour chaque profession codée selon la nomenclature ISCO-88, une estimation de la probabilité d'exposition correspondant à la proportion de travailleurs exposés au-delà du niveau de fond sur l'ensemble des travailleurs occupant la profession a été calculée. Les codes ISCO-88 pour lesquels aucun participant n'a rapporté de source ont eu une probabilité de 0%.

d. Contrôle qualité des données et gestion des données d'exposition manquantes

Valeurs d'exposition et professions manquantes

Les contrôles de qualité que nous avons effectués sur les premières versions de la matrice ont permis d'identifier certains codes ISCO-88 à 2 et 3 chiffres présents dans la matrice mais auxquels des expositions nulles étaient attribuées du fait qu'aucun sujet INTEROCC n'avait rapporté de source dans ces professions, tandis que certains ou l'ensemble des codes correspondants à 4 chiffres d'après la hiérarchie ISCO-88 comportaient des données d'exposition. Dans ces cas, les valeurs d'intensité et de probabilité d'exposition ont été déduites à partir des valeurs moyennes d'intensité et de probabilité de tous les codes à 4 chiffres, à condition qu'ils présentent des données d'exposition non nulles et que la somme des effectifs des exposés soit supérieure ou égale à cinq, autrement aucune valeur n'était attribuée. La même chose a été effectuée pour les codes ISCO-88 à 2 et 3 chiffres initialement non présents dans la matrice du fait que ces codes n'avaient été attribués à aucun sujet INTEROCC, tandis que certains ou l'ensemble des codes correspondants à 4 chiffres d'après la hiérarchie ISCO-88 comportaient des données d'exposition. Par ailleurs, certains codes ISCO-88 à 4 chiffres étaient absents de la matrice du fait que les professions associées n'avaient pas été identifiées d'après les données INTEROCC. Lorsque nous avons jugé que ces professions manquantes étaient relativement courantes et utiles pour des études épidémiologiques futures, elles ont été ajoutées dans la matrice et leurs données d'exposition ont été déduites à partir des valeurs d'intensité et de probabilité de professions proches, sous la condition que la somme des emplois exposés associés ces codes soit supérieure

ou égale à 5 et après discussion du caractère approprié de cet ajout. Par exemple, le code 3232 associé aux « sages-femmes (niveau intermédiaire) » n'était pas présent dans la matrice tandis qu'il s'agit d'une profession courante. Cette profession a alors été ajoutée et les valeurs d'intensité et de probabilité du code 3231 correspondant à la profession de « personnel infirmier (niveau intermédiaire) » ont été attribuées. Pour tous ces codes ajoutés secondairement, l'information sur l'absence de valeur attribuée (NA) initialement était conservée dans la matrice sous la mention "valeur brute" et les valeurs inférées d'intensité et de probabilité pour les composantes E et H ont été respectivement indiquées dans des colonnes supplémentaires.

Valeurs d'exposition estimées à partir de faibles effectifs

Pour certaines professions, les estimations d'intensité et de probabilité d'exposition étaient calculées à partir d'un effectif de moins de 5 participants de INTEROCC considérés exposés (c'est-à-dire qu'ils avaient déclaré au moins une source d'exposition dans la profession donnée). Si les valeurs calculées semblaient incohérentes avec les valeurs calculées pour des professions similaires à partir d'effectifs plus conséquents, une valeur inférée à partir de la moyenne des valeurs de ces professions proches (sous la condition que la somme des effectifs exposés soit supérieure ou égale à 5) était ajoutée dans la matrice en plus de la valeur brute. Sinon, aucune valeur n'était inférée et seule la valeur brute était fournie. En cas de probabilité d'exposition égale à 100 % pour un code ISCO-88 donné mais calculée sur la base d'un nombre total de sujets dans la profession et d'un nombre total de sujets exposés inférieurs à 5, une valeur supplémentaire de probabilité déduite de celles de professions proches obtenues à partir de plus grands effectifs (sous la condition que la somme des effectifs exposés de ces codes soit supérieure ou égale 5) était fournie tandis que les valeurs originales de 100% moins précises restaient disponibles dans la matrice sous la mention « valeur brute ».

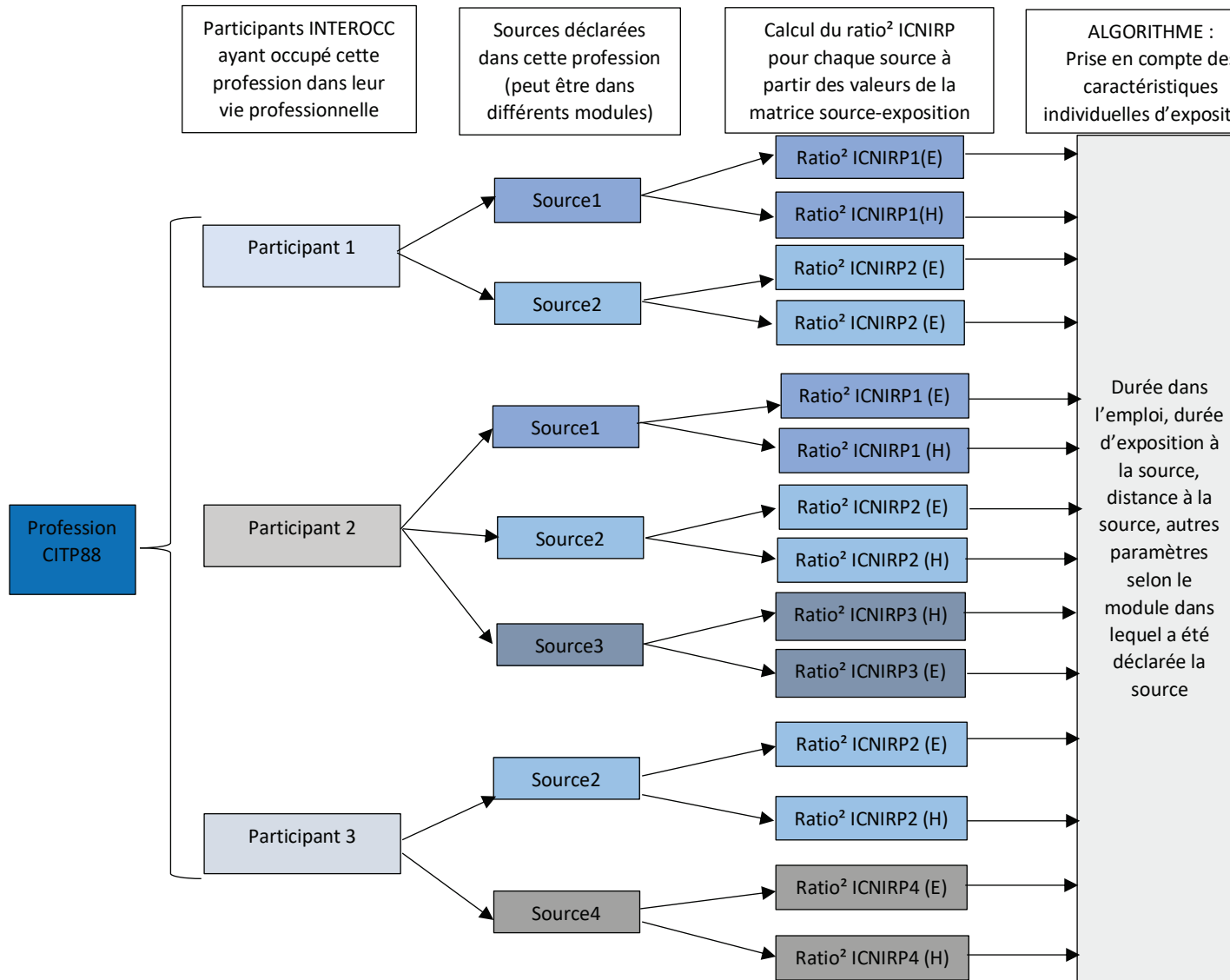


Figure 33 : Calcul de la moyenne journalière d'exposition pour un emploi donné, Matrice emploi-exposition

Partie 3. RESULTATS

1. Format général de la matrice

La matrice a été construite sous un format Excel[®]. La version actuelle de la matrice est composée des axes suivants : i) codes ISCO-88, ii) intitulé du code ISCO-88, iii) bande de fréquences considérée (RF, IFRF ou IFELF), iv) nombre de sujets INTEROCC ayant déclaré la profession dans leur historique professionnel (N), v) nombre de sujets INTEROCC exposés au champ électrique E au-dessus du niveau de fond dans cette profession (n_E), vi) nombre de sujets INTEROCC exposés au champ magnétique H au-dessus du niveau de fond dans cette profession (n_H), vii) probabilité d'exposition au champ électrique E (P_E), viii) probabilité d'exposition au champ magnétique H (P_H), ix) intensité d'exposition au champs électrique E (sous forme d'une moyenne arithmétique appelée AM TWA ICNIRP_E⁽²⁾) et son écart-type (SD_E), x) intensité d'exposition au champs magnétique H (sous forme d'une moyenne arithmétique appelée AM TWA ICNIRP_H⁽²⁾) et son écart-type (SD_H). Toutes les valeurs quantitatives sont fournies sous forme brute (telles que calculées à partir des données de INTEROCC) et, lorsque nécessaire également sous forme inférée. Pour chaque code ISCO-88 trois lignes de données sont fournies : une par bande de fréquences (IFELF, IFRF et RF) (Figure 34).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	isco88	Codetext	freqband	N	nE	nH	PE	PH	TWA E	SDE	TWA H	SD H	PE_Inf	AME_Inf	SD E_Inf	PH_Inf	AM H_Inf	SD H_Inf
2	0110	Military service IFELF		546	0	0	0,000	0,000	0,000	.	0,000	.	.	.	.	.	.	.
3	0110	Military service IFRF		546	0	0	0,000	0,000	0,000	.	0,000	.	.	.	.	.	.	.
4	0110	Military service RF		546	66	34	0,121	0,062	0,457	1,302	0,056	0,089	.	.	.	.	.	.
5	1100	Legislators ar IFELF		1	0	0	0,000	0,000	0,000	.	0,000	.	.	.	.	.	.	.
6	1100	Legislators ar IFRF		1	0	0	0,000	0,000	0,000	.	0,000	.	.	.	.	.	.	.
7	1100	Legislators ar RF		1	0	0	0,000	0,000	0,000	.	0,000	.	.	.	.	.	.	.
8																		

Figure 34 : Illustration du format de la matrice et des données fournies, Matrice emploi-exposition hautes fréquences.

2. Professions incluses

Au total, l'étude INTEROCC a inclus 9 316 personnes qui ont rapporté au moins un emploi dans leur historique professionnel, 3 803 (40,8%) étaient des cas et 5 513 des témoins (59,2%). La population était composée d'un peu plus de femmes (55%) que d'hommes (45%). Le pays

d'inclusion était l'Allemagne pour 24,5%, Israël pour 21,8%, le Royaume-Uni pour 20,7%, l'Australie pour 12,8%, et moins de 10% venaient du Canada, de France et de Nouvelle-Zélande (Tableau 47).

Tableau 47: Caractéristiques des participants de INTEROCC, N=9 316.

Population N=9 316		
	n	%
Statut cas/témoins		
Cas	3 803	40,8
Témoins	5 513	59,2
Sexe		
Hommes	4 196	45,0
Femmes	5 120	55,0
Pays d'inclusion		
France	710	7,6
Allemagne	2 279	24,5
Israël	2 029	21,8
Royaume Unis	1 927	20,7
Australie	1 195	12,8
Canada	916	9,8
Nouvelle-Zélande	260	2,8

Sur l'ensemble des participants, un total de 36 011 histoires professionnelles a été enregistré et a permis d'identifier 418 codes ISCO-88 différents. Le nombre de participants par code ISCO-88 variait de 1 à 1 738 avec une médiane de 38.

Un total de 50 codes existants dans la nomenclature ISCO-88 et initialement non identifiés via les données de l'étude INTEROCC ont été secondairement ajoutés à la matrice. Parmi les 468 codes ISCO-88 finalement présents dans la matrice, 83,2% étaient à 4 chiffres, 11,2% à 3 chiffres et 5,6% à 2 chiffres. Au final, uniquement 14 codes à 4 chiffres existants dans la nomenclature ISCO-88 n'ont pas été inclus dans la matrice. Il s'agissait de professions rares (Tableau 48), ce qui explique qu'elles n'aient pas été rapportées dans INTEROCC et que leurs valeurs n'aient pu être inférées à partir de celles de codes proches.

Tableau 48 : Professions non incluses dans la matrice emploi-exposition hautes fréquences

Code ISCO-88	Intitulé
1130	Chefs traditionnels et chefs de village
1143	Dirigeants et cadres supérieurs d'organisations humanitaires et d'autres organisations spécialisées
3123	Techniciens de robots industriels
3242	Guérisseurs
4144	Écrivains publics et assimilés
5142	Personnels de compagnie et valets de chambre
5151	Astrologues et assimilés
6123	Apiculteurs, sériculteurs et ouvriers qualifiés de l'apiculture et de la sériculture
6124	Éleveurs et ouvriers qualifiés de l'élevage diversifié
6142	Charbonniers en charbon de bois et ouvriers assimilés
7323	Graveurs sur verre
7342	Stéréotypeurs et clicheurs-galvanoplastes
7424	Vanniers, broisseurs et assimilés
9120	Cireurs de chaussures et autres travailleurs des petits métiers des rues

3. Données d'exposition aux hautes fréquences

a. Distribution des professions exposées selon les bandes de fréquences

Sur les 468 professions ISCO-88 présentes dans la matrice, 179 ont été estimées non exposées aux hautes fréquences au-delà du niveau de fond général de la population, que ce soit les IFELF, IFRF ou RF : leurs probabilités d'exposition aux champs E et H étaient égales à 0 ainsi que leurs intensités d'exposition. Les 289 codes restants étaient exposés à au moins une des trois bandes de fréquences dont 282 étaient exposés aux champs E et 275 aux champs H. En effet, la majorité (n=273) était exposée aux deux composantes mais certains codes n'avaient des valeurs d'exposition que pour la composante E (n=12) ou H (n=4). Ces différences étaient principalement liées aux différentes caractéristiques des champs émis par les sources associées à ces professions (Joseph *et al.* 2012), mais aussi à la disponibilité des mesures pour ces sources dans la matrice source-exposition (Vila *et al.* 2017). Parmi les 289 professions ISCO-88 exposées, la majorité était exposée aux RF (87,9% pour les champs E et 86,9% pour les champs H) et certaines étaient exposées simultanément aux différents types de champs (Tableau 49).

Tableau 49: Distribution des professions exposées selon les différentes bandes de fréquences d'après la matrice emploi-exposition

Bandes de fréquences	Professions ISCO-88 exposées			
	Champ E		Champs H	
	N	%	N	%
RF ^a seulement	248	87,9	239	86,9
IFRF ^b seulement	0	0,0	0	0,0
IFELF ^c seulement	0	0,0	4	1,4
RF+IFRF	22	7,8	15	5,5
IFRF+IFELF	0	0,0	1	0,4
RF+IFELF	0	0,0	2	0,7
RF+IFRF+IFELF	12	4,3	14	5,1
Au moins une parmi les 3	282	100,0	275	100,0

^a RF: Radiofréquences (>10 MHz)

^b IFRF: Fréquences intermédiaires thermiques (100 kHz-10 MHz)

^c IFELF: Fréquences intermédiaires non thermiques (3-100 kHz)

b. Effectifs disponibles pour le calcul des indicateurs d'exposition

Dans la bande des radiofréquences, les estimations de l'exposition (probabilité et intensité) ont été calculées avec des données provenant de moins de trois sujets exposés pour 51% et 52% des codes ISCO-88 concernés et 45 % et 36 % ont été calculés sur la base de données portant sur trois à dix sujets (pour les champs E et H respectivement). Dans la bande des fréquences intermédiaires thermiques, le nombre de sujet exposé était inférieurs à trois pour 80% des codes ISCO-88 (pour les champs E et H) et dans la bande des fréquences intermédiaires non thermiques il était inférieur à trois pour 82,3% et 80% des codes ISCO-88 (pour les champs E et H respectivement).

c. Probabilités d'exposition

Distribution des probabilités d'exposition

Les probabilités d'exposition dans les trois bandes de fréquences étaient distribuées log-normalement pour les champs E et H (Figure 35). En ce qui concerne les bandes de fréquences intermédiaires (IFRF et IFELF), plus de 90% des professions présentes dans la matrice n'étaient pas exposées (probabilité d'exposition=0%) et, parmi les professions exposées au-dessus du niveau de fond, la probabilité d'exposition médiane était inférieure à 2% avec un maximum de 14,3% pour les deux bandes de fréquences. Dans la bande des radiofréquences, 40% des professions avaient une probabilité nulle d'exposition tandis que 30% avaient une probabilité

comprise entre 0,3% et 5%. Parmi les professions exposées, la médiane était de 5,1% pour les champs E et 4,8% pour les champs H.

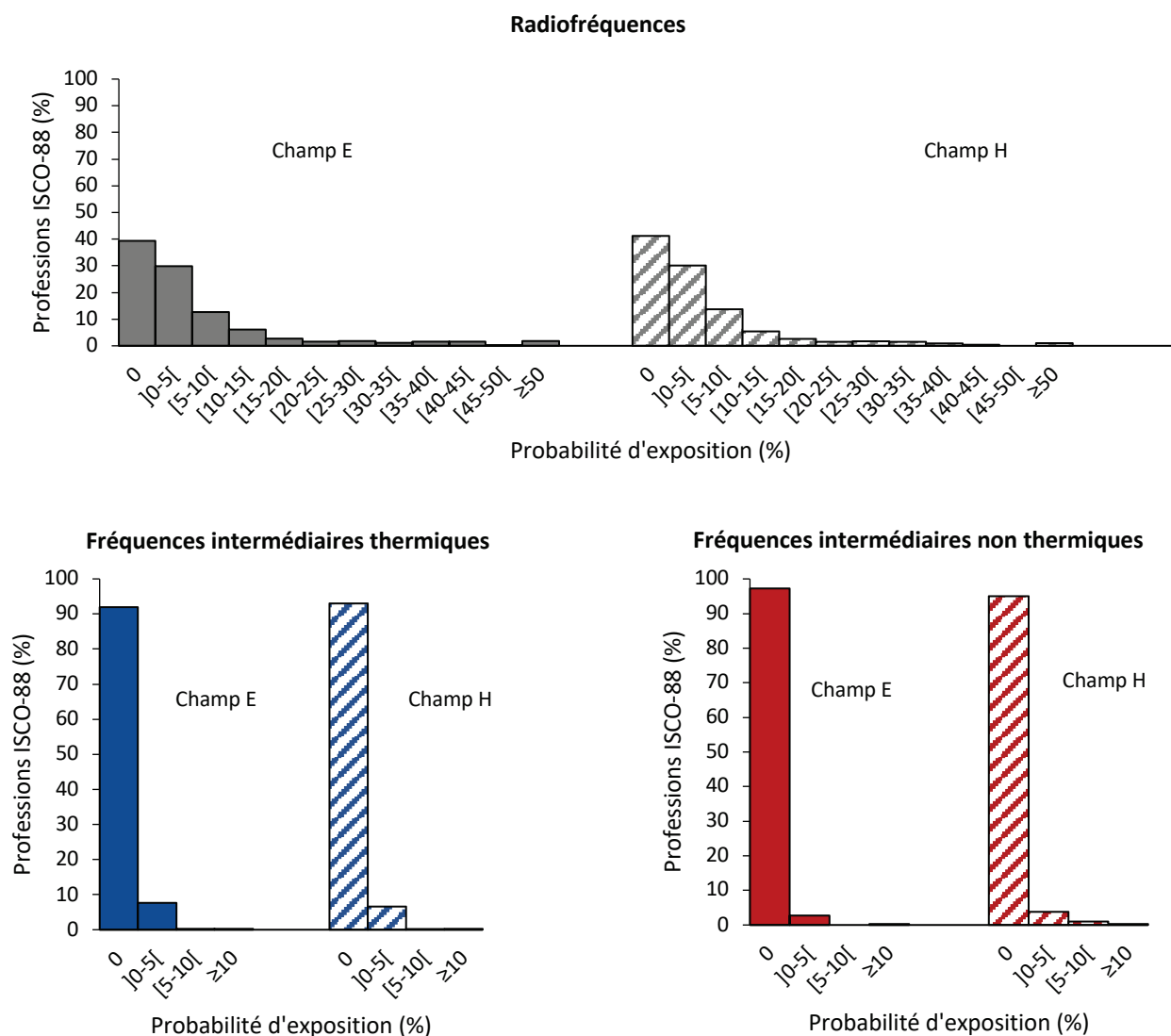


Figure 35 : Distribution des probabilités d'exposition présentes dans la matrice emploi-exposition hautes fréquences.

Professions présentant les plus hautes probabilités d'exposition

Les dix professions présentant les plus hautes probabilités d'exposition pour les champs E et H respectivement sont présentées dans le Tableau 50. Compte tenu des très faibles probabilités d'exposition retrouvées dans les bandes de fréquences intermédiaires, les probabilités présentées ici correspondent toutes à des expositions aux radiofréquences. En ce qui concerne

les champs E, les professions présentées avaient une probabilité d'exposition supérieure ou égale à 40% et la profession ayant la plus forte probabilité d'exposition (P=65%) était celle des « officiers de pont et pilotes ». De façon générale, les autres professions présentées étaient des professions du secteur maritime et aérien et du secteur de la sécurité. En ce qui concerne les champs H, les professions présentées avaient une probabilité d'exposition supérieure ou égale à 30% et la profession ayant la plus forte probabilité d'exposition (P=61,9%) était celle des « gardiens de prison ». De façon générale, les autres professions présentées étaient des professions du secteur de la sécurité. Les sources de radiofréquences auxquelles étaient exposées ces professions étaient les radars fixes et manuels (pour le contrôle de la circulation aérienne, de la vitesse ou pour la navigation marine), les antennes utilisées pour la navigation et les émetteurs de type radio bidirectionnelle, talkie-walkie, radio satellite ou encore radio bluetooth.

Tableau 50 : Professions associées aux plus hautes probabilités d'exposition aux radiofréquences, Étude INTEROCC.

Code ISCO-88	Intitulé	N dans la profession	n exposés	Probabilité (%)
Champ E				
3142	Officiers de pont et pilotes	20	13	65,0
5163	Gardiens de prison	21	13	61,9
7112	Boutefeux (gestion des explosifs)	2	1	50,0
5162	Agents de police	141	66	46,8
3144	Contrôleurs aériens	18	8	44,4
6153	Pêcheurs en haute mer	7	3	42,9
7216	Scaphandriers et hommes grenouille	5	2	40,0
8113	Foreurs, sondeurs de puits et assimilés	5	2	40,0
Champ H				
5163	Gardiens de prison	21	13	61,9
7112	Boutefeux (gestion des explosifs)	2	1	50,0
8113	Foreurs, sondeurs de puits et assimilés	5	2	40,0
5162	Agents de police	141	56	39,7
3151	Inspecteurs de sécurité incendie et d'immeubles	8	3	37,5
5169	Personnels des services de protection et de sécurité, non classés ailleurs	162	55	33,9
6151	Aquaculteurs et ouvriers de l'aquaculture	6	2	33,3
5161	Pompiers	26	8	30,8

d. Intensités d'exposition*Distribution des intensités d'exposition*

La distribution des valeurs des moyennes journalières d'exposition (TWA ratios⁽²⁾) sont présentées dans la Figure 36 séparément pour les champs E et H et pour chaque bande de fréquences.

Pour les champs E, il y avait une tendance à des niveaux d'exposition plus élevés dans les bandes de fréquences plus élevées. Dans la bande des radiofréquences, les valeurs des moyennes journalières d'exposition des professions exposées aux champs E au-dessus du bruit de fond variaient de $6,94 \cdot 10^{-11}$ à 34,0 avec une médiane à 0,61. Dans la bande des fréquences intermédiaires thermiques, les valeurs d'exposition étaient moins dispersées mais globalement plus faibles et variaient de $6,97 \cdot 10^{-5}$ à 2,8 avec une médiane à 0,042. Pour les fréquences intermédiaires non thermiques, les valeurs étaient moins dispersées et la médiane était de 0,017. Pour les champs H, les valeurs dans la bande des radiofréquences étaient inférieures à celles des champs E, elles étaient pour la plupart (90%) inférieures à 1 avec un 90^{ème} percentile égal à 1,1 et un maximum à 12,7. Dans la bande des fréquences intermédiaires thermiques, les valeurs étaient très dispersées et variaient entre $7,5 \cdot 10^{-12}$ et 4,7 avec une médiane à 0,15. Dans la bande des fréquences intermédiaires non thermiques, les valeurs étaient moins dispersées et la médiane était de 0,033.

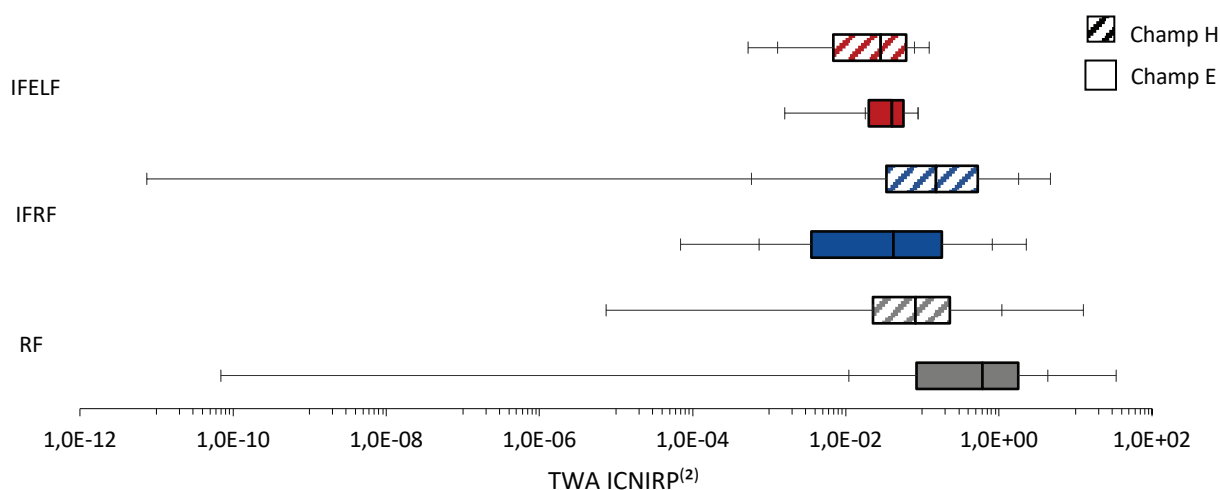


Figure 36 : Distribution des moyennes journalières d'exposition (TWA ratios⁽²⁾) pour les expositions supérieures au bruit de fond. Matrice emploi-exposition hautes fréquences.

Professions présentant les plus hautes intensités d'exposition

Les professions présentant un niveau d'exposition supérieur au 90^{ème} percentile des valeurs disponibles dans la matrice pour les champs E par bande de fréquences sont décrites dans le Tableau 51.

En ce qui concerne la bande des radiofréquences, les 24 professions exposées au-delà du 90^{ème} percentile avaient des valeurs de moyenne journalière d'exposition allant de 4,4 pour les « inspecteurs de sécurité et d'hygiène et contrôleurs de qualité » et les « employés d'agence de voyages » à 34 pour les « conducteurs de machines pour la fabrication de produits textiles et d'articles en fourrure et en cuir, non classés ailleurs ». La plupart (86%) présentaient des probabilités d'exposition inférieures à 10% et la plus haute était de 16,7% pour les « dirigeants et gérants dans les transports, l'entreposage et les communications » dont la moyenne journalière d'exposition était de 6,1. L'ensemble des grandes catégories professionnelles de la classification ISCO-88 hormis celles des « agriculteurs et ouvriers qualifiés de l'agriculture et de la pêche » étaient représentées dans ces 24 professions et dominées par les catégories professionnelles des « artisans et ouvriers des métiers de type artisanal » et des « conducteurs d'installations et de machines et ouvriers de l'assemblage ». Les sources de radiofréquences retrouvées dans ces professions étaient associées à plusieurs des modules décrits en début de chapitre. Les émetteurs présents dans les appareils de communication utilisés dans le cadre professionnel de type talkie-walkie, radio CB, radio satellite, téléphones portables etc... concernaient la totalité des professions décrites dans le Tableau 51. Les sources de radiofréquences associées au chauffage industriel (machines de soudage, de scellage, de chauffage par pertes diélectriques) ont été rapportées dans les professions d'« inspecteurs de sécurité et d'hygiène et contrôleurs de qualité », de « maçons », de « conducteurs de machines pour la fabrication des produits en matières plastiques », ainsi que par l'ensemble des professions de conducteurs d'installations et de machines et ouvriers de l'assemblage décrites dans le Tableau 51 (codes ISCO-88 commençant par 8). Les autres sources de radiofréquences rapportées étaient les appareils de traitement de type diathermie pour les « médecins », les antennes de télécommunication pour les « monteurs et réparateurs de lignes électriques » et les « manœuvres de chantier de travaux publics et d'entretien : routes, barrages et ouvrages similaires ».

En ce qui concerne les bandes de fréquences intermédiaires, les valeurs des moyennes journalières d'exposition des professions les plus exposées étaient bien inférieures à celles retrouvées pour les radiofréquences et les probabilités d'exposition associées étaient également faibles et toutes inférieures à 5%. Les sources d'exposition aux fréquences intermédiaires thermiques retrouvées étaient les appareils de chauffage industriels de type fours à induction, fours à résistances, soudage à l'arc ou encore presses pour le collage du bois pour les « techniciens en construction mécaniques » et les « soudeurs et oxycoupeurs » et les appareils de diathermie utilisés en chirurgie pour les « mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision ». Enfin, les sources de fréquences intermédiaires non thermiques étaient les fours à induction pour le chauffage des métaux pour les « tôliers-chaudronniers » et les « conducteurs de machines-outils ».

Tableau 51 : Professions présentant les plus fortes intensités d'exposition au champ E, Matrice emploi-exposition hautes fréquences.

Code ISCO-88	Intitulé	N dans la profession	n exposés	P (%)	TWA ICNIRP ⁽²⁾
RF					
8269	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits textiles et d'articles en fourrure et en cuir, non classés ailleurs	8	1	12,5	34,0
4132	Employés du service d'ordonnancement de la production	54	1	1,9	30,2
8266	Conducteurs de machines pour la fabrication de chaussures et assimilés	20	3	5,0	28,3
7341	Compositeurs typographes et assimilés	99	1	3,0	28,3
3112	Techniciens du génie civil	34	1	2,9	20,7
7121	Constructeurs utilisant des techniques et matériaux traditionnels	55	2	3,6	13,7
7131	Couvreurs et zingueurs	27	1	3,7	13,1
9312	Manœuvres de chantier de travaux publics et d'entretien : routes, barrages et ouvrages similaires	87	7	8,0	10,6
8232	Conducteurs de machines pour la fabrication des produits en matières plastiques	94	3	3,2	10,6
2455	Acteurs et metteurs en scène de cinéma, de théâtre et d'autres spectacles	25	3	12,0	10,1
8290	Autres conducteurs de machines et ouvriers de l'assemblage	72	1	8,3	8,2
1228	Cadres de direction, services de soins personnels, de nettoyage et services	16	6	6,3	7,5
5121	Économes (collectivités), intendants et gouvernants	70	1	1,4	7,2
7245	Monteurs et réparateurs de lignes électriques	35	1	8,6	6,9
2221	Médecins	271	3	0,7	6,8
3115	Techniciens en construction mécanique	73	3	8,2	6,8

7232	Poseurs de revêtements de sol et carreleurs	35	2	8,6	6,8
1316	Dirigeants et gérants dans les transports, l'entreposage et les communications	24	6	16,7	6,1
7122	Maçons	92	4	3,3	5,9
3413	Agents immobiliers	87	3	6,9	5,8
8253	Conducteurs de machines de papeterie	15	6	13,3	5,7
8281	Monteurs en construction mécanique	52	2	3,8	4,5
3152	Inspecteurs de sécurité et d'hygiène, et contrôleurs de qualité	230	2	4,2	4,4
4221	Employés d'agence de voyages	81	10	7,4	4,4
IFRF					
3115	Techniciens en construction mécaniques	73	2	2,7	2,3
7311	Mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision	42	1	2,4	1,2
7212	Soudeurs et oxycoupeurs	209	7	3,3	0,8
IFELF					
7213	Tôliers-chaudronniers	102	1	1,0	0,1
8211	Conducteurs de machines-outils	120	1	0,8	0,1

TWA= moyenne journalière d'exposition ; RF=radiofréquences ; IFRF= fréquences intermédiaires thermiques ; IFELF= fréquences intermédiaires non thermiques

Les professions présentant un niveau d'exposition supérieur au 90^{ème} percentile des valeurs disponibles dans la matrice pour les champs H par bandes de fréquences sont décrites dans le Tableau 52. En ce qui concerne la bande des radiofréquences, parmi les 24 professions exposées au-delà du 90^{ème} percentile, 55% étaient des professions également fortement exposées aux champs électriques (Tableau 51). Les valeurs des moyennes journalières d'exposition de ces 24 professions variaient de 1,2 pour les « employés de service statistique ou financier », les « ajusteurs d'appareils électroniques » et les « monteurs en construction mécanique » à 12,7 pour les « conducteurs de machines-outils ». Les probabilités d'exposition étaient inférieures à 10% pour 63% des professions et la plus haute probabilité d'exposition était de 20,5% pour les « kinésithérapeutes et assimilés » dont la moyenne journalière d'exposition était de 2,6. Les sources de radiofréquences associées à ces professions étaient, pour beaucoup, les mêmes que celles décrites dans le paragraphe précédent : les émetteurs concernaient la totalité des professions, les sources associées au chauffage industriel ont été rapportées dans les professions de « techniciens des sciences de la vie », de « soudeurs et oxycoupeurs », de « tôlier-chaudronniers », ainsi que par l'ensemble des professions de conducteurs d'installations et de machines et ouvriers de l'assemblage décrites dans le Tableau 52 (codes ISCO-88 commençant par 8) et les autres sources de radiofréquences rapportées étaient les appareils de traitement de type diathermie pour les « médecins » et les « kinésithérapeutes et assimilés », les antennes de

télécommunication pour les « tôliers-chaudronnier » et les « ajusteurs d'appareils électroniques » ainsi que les radars pour cette dernière profession.

En ce qui concerne les bandes de fréquences intermédiaires, les valeurs des moyennes journalières d'exposition des professions les plus exposées étaient bien inférieures à celles retrouvées pour les radiofréquences et les probabilités d'exposition associées étaient toutes inférieures à 5% pour les fréquences intermédiaires thermiques et comprises entre 5% et 10% pour les fréquences intermédiaires non thermiques. Les professions les plus exposées aux champs H des fréquences intermédiaires thermiques étaient les mêmes que celles les plus exposées aux champs E et les sources associées étaient donc similaires (appareils de chauffage industriels de type fours à induction, fours à résistances, soudage à l'arc, presses pour le collage du bois et appareils de diathermie utilisés en chirurgie). Enfin, les sources de fréquences intermédiaires non thermiques étaient les fours et les soudeurs à induction pour le chauffage des métaux pour les « monteurs d'appareils électroniques » et les appareils de diathermie utilisés en chirurgie pour les « mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision ».

Tableau 52 : Professions présentant les plus hautes intensités d'exposition au champ H, Matrice emploi-exposition hautes fréquences.

Code ISCO-88	Intitulé	N dans la profession	n exposés	P (%)	TWA ICNIRP ⁽²⁾
RF					
2221	Médecins	271	2	0,7	6,2
3115	Techniciens en construction mécanique	73	6	6,8	6,9
3152	Inspecteurs de sécurité et d'hygiène, et contrôleurs de qualité	230	10	4,3	1,4
3211	Techniciens des sciences de la vie	131	5	3,8	1,6
3226	Kinésithérapeutes et assimilés	78	16	20,5	2,6
3416	Acheteurs	114	2	1,7	3,4
4122	Employés de service statistique ou financier	250	1	0,4	1,2
4132	Employés du service d'ordonnancement de la production	54	1	1,8	11,6
7212	Soudeurs et oxycoupeurs	209	8	3,8	7,8
7213	Tôliers-chaudronniers	102	8	6,9	6,0
7242	Ajusteurs d'appareils électroniques	63	10	15,9	1,2
7341	Compositeurs typographes et assimilés	99	3	3,0	9,5
8211	Conducteurs de machines-outils	120	1	0,8	12,7
8232	Conducteurs de machines pour la fabrication des produits en matières plastiques	94	3	3,2	7,7
8253	Conducteurs de machines de papeterie	15	2	13,3	1,3
8266	Conducteurs de machines pour la fabrication de chaussures et assimilés	20	1	5,0	9,5
8269	Conducteurs de machines pour la fabrication de produits textiles et d'articles en fourrure et en cuir, non classés ailleurs	8	1	12,5	11,4
8281	Monteurs en construction mécanique	52	2	3,8	1,2
8290	Autres conducteurs de machines et ouvriers de l'assemblage	72	6	8,3	3,1
9311	Manœuvre des mines et des carrières	7	1	14,3	6,3
IFRF					
3115	Techniciens en constructions mécaniques	73	2	2,7	4,7
7212	Soudeurs et oxycoupeurs	209	7	3,3	2,0
7311	Mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision	42	1	2,4	2,0
IFELF					
8283	Monteurs d'appareils électroniques	23	2	8,7	0,1
7311	Mécaniciens-réparateurs d'instruments de précision	29	2	6,9	0,1

TWA= moyenne journalière d'exposition ; RF= radiofréquences ; IFRF= fréquences intermédiaires thermiques ; IFELF= fréquences intermédiaires non thermiques

Partie 4. DISCUSSION

1. Principaux résultats

Nous avons décrit la méthodologie ainsi que le contenu actuel de la première matrice emploi-exposition, à notre connaissance, spécifique aux hautes fréquences. L'objectif de cette matrice est qu'elle puisse être utilisée pour l'évaluation des expositions dans des études épidémiologiques ainsi qu'à des fins de surveillance de sécurité et de santé au travail (Florentin *et al.* 2017). Cette matrice a été construite à partir d'historiques professionnels recueillis dans le cadre d'une étude cas-témoins internationale combinés avec des mesures d'exposition associées à différentes sources de hautes fréquences extraites de la littérature (Vila *et al.* 2016). Des estimations de probabilité et d'intensité d'exposition aux radiofréquences, aux fréquences intermédiaires thermiques et non thermiques ont ainsi pu être calculées pour des professions codées selon la nomenclature internationale ISCO-88. Grâce à l'inclusion de près de 10 000 personnes dans l'étude INTEROCC, près de 35 000 histoires professionnelles ont pu être recueillies et ont permis d'inclure dans la matrice des données d'exposition pour 468 professions ISCO-88, dont 62% étaient exposées aux radiofréquences, fréquences intermédiaires thermiques et/ou fréquences intermédiaires non thermiques, au-dessus du bruit de fond auquel est considérée exposée la population générale. Notre collaboration avec l'équipe radiations de l'ISGlobal a été mise en place au début de la construction de la matrice. Nous avons donc pu apporter notre contribution dès l'étape d'inclusion des données de la littérature puis assurer les contrôles de cohérence, le nettoyage et la vérification des premières versions de la matrice et permettre la valorisation et la communication sur cet outil par la rédaction et la publication d'un article scientifique.

2. Forces et limites

a. Représentativité des données utilisées pour le calcul des expositions

Variations géographiques

Cette matrice emploi-exposition, comme la matrice source-exposition utilisée pour la construire (Vila *et al.* 2017) était basée sur des mesures d'exposition extraites de la littérature internationale puisque 3 000 mesures issues d'études menées dans 15 pays différents ont été utilisées, ainsi que sur des données individuelles recueillies dans les sept pays de l'étude internationale INTEROCC (Tableau 53). Par conséquent, les estimations fournies dans la matrice tiennent compte de la variabilité de l'exposition d'un pays à l'autre, en termes de pratiques professionnelles et d'utilisation des sources de hautes fréquences, ce qui améliore sa représentativité pour une utilisation internationale. En revanche, la validité de la matrice pour une utilisation dans un pays spécifique dépendra des similitudes des pratiques professionnelles avec celles des pays représentés dans la matrice (Mezei et Vergara 2014).

Tableau 53 : Histoires professionnelles et professions exposées par pays, Étude INTEROCC, N=9 316.

	INTEROCC participants		Nombre de professions rapportées		Nombre de professions exposées par bandes de fréquences					
	N=9 316		N=36 011		RF		IFRF		IFELF	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
France	710	7,6	2 180	6,0	76	3,5	6	0,3	6	0,3
Allemagne	2 279	24,5	5 355	14,9	248	4,6	8	0,1	1	0,02
Israël	2 029	21,8	6 203	17,2	188	3,0	1	0,02	2	0,03
UK	1 927	20,7	9 194	25,5	557	6,1	19	0,2	13	0,1
Australie	1 195	12,8	7 296	20,3	344	4,7	19	0,3	9	0,1
Canada	916	9,8	4 361	12,1	282	6,5	15	0,3	3	0,07
Nouvelle Zélande	260	2,8	1 422	3,9	76	5,3	5	0,3	2	0,1

RF : radiofréquences ; IFRF : fréquences intermédiaires thermiques ; IFELF : fréquences intermédiaires non thermiques

Variations selon les âges

La plupart des participants à l'étude INTEROCC étaient âgés de 30 à 59 ans, et deux pays (Allemagne et Royaume Uni) ont inclus des sujets qui avaient jusqu'à 69 ans tandis que deux (Israël et Royaume Uni) ont recruté des sujets à partir de 18 ans. Cette large fourchette d'âge au

recrutement assure une réduction des biais potentiels dans l'estimation de l'exposition pour les travailleurs plus jeunes et plus âgés en raison des pratiques professionnelles qui peuvent varier selon les âges.

Variations selon le sexe

Les proportions de femmes et d'hommes inclus dans l'étude INTEROCC étaient similaires globalement (55% et 45% respectivement) et par pays (Tableau 54). Seulement 20% des sujets qui ont déclaré être exposés à au moins une source de hautes fréquences étaient des femmes. Parmi elles, la plupart ont déclaré utiliser des émetteurs (45%) et des équipements de chauffage dans l'industrie alimentaire (28%). Ces différences avec les hommes peuvent s'expliquer, au moins en partie par le fait que les professions exposantes seraient plus occupées par des hommes et que, au sein d'une même profession, les femmes seraient moins exposées du fait des différences en termes de tâches professionnelles réalisées (Eng *et al.* 2011).

Tableau 54 : Proportions d'hommes et de femmes inclus par pays, Étude INTEROCC, N=9 316.

Pays	Hommes		Femmes	
	n	%	n	%
France	273	6,5	437	8,5
Allemagne	980	23,4	1299	25,4
Israël	830	19,8	1199	23,4
UK	970	23,1	957	18,7
Australie	554	13,2	641	12,5
Canada	457	10,9	459	9,0
Nouvelle Zélande	132	3,1	128	2,5

Variations temporelles

La représentativité de la matrice pour une population d'étude donnée peut également dépendre des variations temporelles de l'exposition. Ces variations sont particulièrement importantes lorsque l'on considère l'exposition aux hautes fréquences du fait de l'introduction importante des nouvelles technologies les utilisant depuis ces 30 dernières années (Frei *et al.* 2009). La matrice a été construite à partir d'informations individuelles recueillies de 2000 à 2004 à propos de professions qui ont été occupées dès les années 1970 et à partir de mesures extraites de la littérature effectuées entre 1974 et 2013 (Vila *et al.* 2016). Par conséquent, il est possible que les niveaux d'exposition associés à certaines professions qui auraient changé au cours du temps ne

reflètent pas les expositions actuelles. Par exemple, un couvreur n'était pas exposé aux stations de base de téléphonie mobile il y a 30 ans. Il s'agit là d'une limite à la matrice à être appliquée dans des études épidémiologiques si l'objectif est d'évaluer des expositions contemporaines et non passées. Cette matrice a pour objectif d'être améliorée et mise à jour avec de nouvelles données plus récentes, lorsqu'elles seront disponibles, afin de pouvoir fournir des estimations adaptées à ces changements qui peuvent être dans le sens d'une augmentation des expositions (ex : couvreurs) ou d'une diminution des niveaux d'exposition associés à certaines sources. Une diminution d'exposition est par exemple observée avec l'apparition des kit « mains libres » utilisés avec les téléphones portables ; de la même façon, les caractéristiques techniques des téléphones mobiles les plus récents ou la couverture du fournisseur de services peuvent également conduire à une diminution de l'intensité de l'exposition aux radiofréquences (Kelsh *et al.* 2011; Vila *et al.* 2017). Toutefois, de nombreuses études épidémiologiques professionnelles portent plutôt sur les expositions passées pour lesquelles les données de cette matrice sont probablement adaptées.

Pertinence quant aux effets de santé étudiés

Nous avons décrit dans la méthode que les mesures extraites de la littérature avaient fait l'objet d'une évaluation de qualité par des experts, qui a ensuite été utilisée pour pondérer les estimations fournies par la matrice source-exposition. Pour définir cette pondération, un des critères d'évaluation était la pertinence d'utiliser ces mesures dans une étude sur les tumeurs cérébrales, l'objectif premier de la matrice source-exposition étant d'être utilisée dans l'étude INTEROCC. Ce critère était donc basé sur le lieu anatomique des mesures et celles effectuées au niveau de la tête se voyaient attribuer un poids plus important que les autres mesures. Néanmoins, bien que ce facteur ait pu influencer les pondérations et donc les estimations fournies dans la matrice source-exposition et, par conséquent, dans la matrice emploi-exposition, son impact pour une utilisation dans des études sur d'autres effets de santé peut être considéré comme faible, étant donné que sept autres facteurs inclus dans la pondération visaient à évaluer la qualité des mesures. Par ailleurs, une version de la matrice fournissant des estimations sans tenir compte de ce facteur est prévue. Cette version améliorera la validité des estimations pour l'étude de l'exposition d'autres organes ou parties du corps humain.

Effectifs disponibles pour le calcul des indicateurs d'exposition

La limite la plus importante de la version actuelle de la matrice est probablement le nombre limité d'observations (c'est-à-dire de sujets ayant déclaré être exposés à une ou plusieurs sources) disponibles pour certaines professions. Malgré l'importance de la population incluse dans l'étude INTEROCC, les estimations de probabilité et d'intensité d'exposition ont été calculées avec des données provenant de moins de cinq sujets exposés pour 70,8% et 73,0% des codes ISCO-88 pour les champs E et H, respectivement. Toutefois, afin de fournir des estimations calculées sur un plus grand nombre d'observations probablement plus précises, des estimations inférées à partir des valeurs d'expositions calculées pour des professions similaires et pour lesquelles le nombre total de sujets exposés était supérieur ou égal à cinq (Bell 2001) ont également été fournies dans la matrice. Pour toutes ces professions, les estimations brutes et inférées sont présentes dans la matrice, ce qui permet aux futurs utilisateurs de sélectionner les données qu'ils considèrent les plus appropriées et d'effectuer des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact de l'utilisation de chaque type de valeurs. Par ailleurs, cette première version de la matrice vise à être complétée avec des données provenant de campagnes de mesures idéalement réalisées dans différents pays, ainsi qu'avec les données d'autres études épidémiologiques dans lesquelles l'information sur les sources d'exposition aux hautes fréquences est ou sera disponible. Ces apports permettront de compléter et d'actualiser la matrice et d'améliorer la validité des estimations.

b. Utilisation des niveaux de référence internationaux

Les estimations des moyennes journalières d'exposition sont fournies dans la matrice sous la forme de ratios⁽²⁾ relatifs aux niveaux de références fournis par l'ICNIRP par segments de fréquences. Bien que d'autres limites d'exposition pour les champs électromagnétiques existent (IEEE 2005; NRPB 2004), les niveaux de référence de l'ICNIRP ont été choisis pour standardiser les données de cette matrice car ce sont des recommandations internationalement reconnues, issues d'une collaboration avec l'organisation mondiale de la santé et à l'origine des limites établies pour l'Europe (EU 2013). Toutefois, l'utilisation de mesures d'exposition basées sur les niveaux de référence de l'ICNIRP présente plusieurs limites. Tout d'abord, les niveaux de référence sont fournis à des fins de conformité des expositions professionnelles et leur

interprétation dans les études épidémiologiques doit être prudente. Notamment les valeurs fournies dans la matrice ne doivent pas être considérées comme sans impact sanitaire à partir du moment où elles sont inférieures à 1 mais comme des repères pour comparer les professions en discriminant différents niveaux d'exposition. Néanmoins, l'utilisation de ces niveaux de référence était la condition pour obtenir des estimations d'intensité d'exposition combinant les différentes sources présentes dans les environnements professionnels, apportant une plus-value importante en comparaison à ce qui a été fait jusqu'alors dans les études épidémiologiques. Une autre limite à l'utilisation de ces niveaux de référence est que, comme d'autres valeurs seuils, elles évoluent au cours du temps et une mise à jour de l'ensemble de la matrice pourrait s'avérer nécessaire à l'avenir. Toutefois, il semble peu probable que les changements, s'il se produisent, soient importants.

c. Création d'une matrice à partir des données d'une étude cas-témoins

Plusieurs arguments ont été émis en faveur de l'exclusion des données issues des cas d'une étude cas-témoins lors de la construction d'une matrice emploi-exposition. Les cas de l'étude INTEROCC ont été choisis pour étudier le risque de survenue de tumeurs cérébrales. S'il existe une association entre l'exposition aux radiofréquences ou aux fréquences intermédiaires et les tumeurs cérébrales, les cas auraient probablement été plus fortement exposés que les témoins et les estimations fournies par la matrice pourraient être biaisées dans le sens d'une surestimation des expositions. Toutefois, une étude cas-témoins récente sur le cancer du poumon (Kirkham *et al.* 2016) a constaté que les différences de valeurs d'exposition obtenues entre les matrices emploi-exposition développées à partir des données issues des cas seulement et des données issues des témoins seulement étaient faibles. Par ailleurs, il peut être justifié et utile de combiner les données des cas et des témoins lors du développement d'une matrice. En effet, dans le cadre de notre matrice, étant donné le faible nombre de sujets exposés disponibles pour calculer les estimations d'exposition pour certaines professions, nous avons décidé de construire la matrice en utilisant l'ensemble des données disponibles. D'autres analyses seront nécessaires à l'avenir pour comprendre l'impact de cette décision sur les estimations obtenues.

3. Pour une application de la matrice sur les populations Elfe et Epipage2

Malgré les limites de cette première version de la matrice discutées ci-dessus, elle pourra être utilisée dans les cohortes Elfe et Epipage2 dans lesquelles les intitulés d'emploi sont disponibles et ont été codés selon la nomenclature ISCO-88. Les données utilisées pour la construction de la matrice lui permettent d'être pertinente pour estimer les expositions professionnelles aux hautes fréquences d'une population de femmes jeunes dont les professions considérées ont été occupées en 2011.

La matrice fournit des estimations de prévalence et d'intensité d'exposition pour les radiofréquences, les fréquences intermédiaires thermiques et non thermiques et séparément pour les composantes E et H du champ. Dans le cas de l'étude des radiofréquences, des analyses séparées pour les champs E et H pourront être effectuées. Pour l'étude des bandes de fréquences intermédiaires, du fait que les champs émis par de nombreuses sources tendent à être uniquement de nature magnétique (Joseph *et al.* 2012), seule l'exposition aux champs H pourrait être étudiée. Plusieurs méthodes ont été proposées pour utiliser de façon combinée les indicateurs de probabilité et d'intensité d'exposition. L'approche traditionnelle consiste à multiplier la probabilité par l'intensité (Karipidis *et al.* 2007). Cette méthode a été critiquée pour les biais qu'elle peut induire dans les estimations de risque dont la direction serait difficile à prédire (Burstyn, Lavoué, et Van Tongeren 2012). Ainsi, des analyses utilisant d'autres méthodes pour discriminer différents groupes d'exposition seraient intéressantes à appliquer également en définissant par exemple comme hautement exposées les professions présentant à la fois de fortes probabilités et intensités d'exposition. Comme la matrice fournit des estimations d'intensité d'exposition supérieures au niveau de fond considéré pour la population générale, les mères qui n'ont pas travaillé au cours de la grossesse pourront donc être incluses dans les analyses réalisées comme exposées à ce niveau de fond. Contrairement à la matrice extrêmement basses fréquences, l'exposition n'est ici pas ubiquitaire et le groupe de référence pourra être constitué des mères ayant occupé des professions non exposées. Il faut s'attendre, suite à l'application de la matrice sur les populations des deux cohortes, à ce que peu de mères soient considérées exposées et à obtenir un faible pourcentage de mères fortement exposées. Comme pour l'étude des extrêmement basses fréquences, il s'agira d'étudier les éventuels effets de fortes expositions

rare. Ainsi, une réflexion sur la conservation du maximum de puissance lors de la mise en place de la méthodologie sera nécessaire. Les méthodes développées et décrites pour les extrêmement basses fréquences pourront servir d'appui. L'application de la matrice sur les populations de Elfe et Epipage2 permettra, pour la première fois, d'étudier le lien entre l'exposition maternelle aux radiofréquences en population générale et la prématurité et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel.

4. Conclusion

Le travail présenté ici a permis de contribuer à l'élaboration de la première matrice emploi-exposition permettant d'évaluer spécifiquement les expositions aux hautes fréquences, basée sur un système international de classification des professions et fournissant des estimations quantitatives. Malgré les limites évoquées, qui devront être prises en compte lors de l'interprétation des résultats, cette matrice offre une opportunité d'étudier les effets de l'exposition professionnelle aux radiofréquences dans de grandes études épidémiologiques dans lesquelles seuls les intitulés d'emploi seraient disponibles.

Conclusion et perspectives

Les êtres humains évoluent dans un environnement comprenant des champs électromagnétiques de fréquences variées émis par de multiples sources présentes à proximité ou à distance des organismes. La population est exposée de façon continue à ces champs électromagnétiques, y compris pendant la période prénatale, et l'impact potentiel de ces expositions sur la santé doit pouvoir être évalué. Pour y parvenir, le challenge des études épidémiologiques est de réussir à distinguer différents niveaux d'intensité d'exposition à un agent ubiquitaire. Les objectifs de cette thèse étaient, d'une part d'étudier le lien entre l'exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et deux indicateurs de la santé néonatale : la prématurité et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel et, d'autre part, de construire un outil permettant une estimation quantitative de l'exposition professionnelle aux radiofréquences.

Dans une première partie, nous avons travaillé sur les données de la cohorte de naissance française Elfe et créé des indicateurs quantitatifs d'exposition des mères aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences au cours de la grossesse en tenant compte de l'exposition professionnelle et résidentielle. Nos résultats étaient en défaveur d'un impact de ces expositions sur la prématurité et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Pour aller plus loin et détecter d'éventuels effets fins ou sur la grande prématurité, nous avons, dans une deuxième partie, réalisé une analyse poolée de deux cohortes de naissance françaises contemporaines et complémentaires. La méthodologie mise en œuvre a permis d'augmenter la puissance statistique et les résultats supportaient également l'hypothèse d'une absence de lien entre l'exposition maternelles aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et le risque de prématurité globale ou de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Toutefois, nous avons observé une association faible mais significative pour le risque de prématurité spontanée chez les mères les plus exposées jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée et à la limite de la significativité chez les mères les plus exposées jusqu'à 28 semaines. Néanmoins, compte tenu de l'hétérogénéité des résultats observés dans les différentes analyses et ce résultat n'étant appuyé ni par les études épidémiologiques antérieures ni par un mécanisme biologique connu selon lequel les champs électromagnétiques d'extrêmement basses

fréquences pourraient impacter la durée de grossesse, nécessite d'être interprété avec précaution.

Aussi, nous pensons que dans un premier temps, un intérêt particulier pourrait être porté aux professions les plus exposées pour l'étude de possibles co-expositions avec des nuisances professionnelles chimiques, organisationnelles ou physiques pour lesquelles un possible effet sur le développement fœtal a été rapporté. Plus généralement, afin d'améliorer les connaissances concernant la relation entre exposition prénatale aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et prématurité, des études supplémentaires sont nécessaires. Aussi, les cohortes de naissances actuelles mises en place dans de nombreux pays et dont les données permettent une évaluation de l'exposition professionnelle et résidentielle pourraient permettre de conforter ou infirmer nos résultats (ENRIECO 2009).

Enfin, dans le cadre de la recherche sur l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), d'autres effets potentiels des champs électromagnétiques sur le développement pourront être étudiés dans la cohorte Elfe. Les données d'ores et déjà recueillies lors des différents suivis permettront d'explorer la relation entre l'exposition prénatale aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et le développement cognitif et psychomoteur de l'enfant.

Enfin, dans une troisième partie, nous avons présenté la méthodologie de création et le contenu d'une matrice emploi-exposition applicable en population générale et spécifique aux champs électromagnétiques de hautes fréquences. Les premiers résultats obtenus confirment l'intérêt de réaliser des campagnes de mesures complémentaires pour enrichir cette matrice et ainsi améliorer sa qualité et sa fiabilité pour son utilisation dans les études épidémiologiques. La description du contenu de la matrice actuelle permet d'identifier les professions sur lesquelles porter un intérêt particulier, notamment celles dont les niveaux de probabilité et d'intensité d'exposition sont les plus élevés ou celles dont seules des valeurs déduites et donc sans mesures objectives sont disponibles.

La mise à disposition de cette matrice va permettre d'améliorer l'évaluation de l'exposition aux radiofréquences dans les études épidémiologiques qui, jusqu'à aujourd'hui, reposait principalement sur les auto-déclarations des participants et sur des jugements d'experts, avec

peu ou pas d'information sur l'intensité et/ou la probabilité d'exposition. Cette matrice pourra être appliquée dans diverses études dans lesquelles les intitulés d'emplois sont disponibles. Elle permettra ainsi d'étudier l'association entre l'exposition prénatale aux radiofréquences et les issues de grossesse et le développement de l'enfant, notamment par une application sur les données des cohortes Elfe et Epipage2. Plus largement, cette matrice permettra d'étudier le rôle de l'exposition professionnelle aux radiofréquences dans la survenue d'autres effets de santé pour lesquels les données épidémiologiques disponibles à ce jour fournissent des résultats en faveur d'une possible relation avec l'exposition aux radiofréquences. Les résultats de ces études, fondés sur des estimations quantitatives de l'exposition aux radiofréquences, apporteront une contribution importante et novatrice à la littérature quant aux effets possibles des radiofréquences sur la santé humaine.

Références

- Abbott LC, Winzer-Serhan UH. 2012. Smoking during pregnancy: lessons learned from epidemiological studies and experimental studies using animal models. *Crit Rev Toxicol* 42 (4): 279-303. doi:10.3109/10408444.2012.658506.
- Ahlbom IC, Cardis E, Green A, Linet M, Savitz D, Swerdlow A, ICNIRP Standing Committee on Epidemiology, *et al.* 2001. Review of the epidemiologic literature on EMF and health. *Environ health perspect* 109 (Suppl 6): 911-33.
- Aït-Aïssa S, Billaudel B, Poullétier de Gannes F, Ruffié G, Duleu S, Hurtier A, Haro E, *et al.* 2012. In Utero and Early-Life Exposure of Rats to a Wi-Fi Signal: Screening of Immune Markers in Sera and Gestational Outcome ». *Bioelectromagnetics* 33 (5): 410-20. doi:10.1002/bem.21699.
- Ali MS, Groenwold RHH, Belitser SV, Pestman WR, Hoes AW, Roes KCB, de Boer A, Klungel OH. 2015. Reporting of Covariate Selection and Balance Assessment in Propensity Score Analysis Is Suboptimal: A Systematic Review. *Journal of Clinical Epidemiology* 68 (2): 122-31. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.08.011.
- Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, WHO. 2012. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*.
- Amoon AT, Crespi CM, Ahlbom A, Bhatnagar M, Bray I, Bunch KJ, Clavel J, *et al.* 2018. Proximity to Overhead Power Lines and Childhood Leukaemia: An International Pooled Analysis. *Br J Cancer* 119 (3): 364-73. doi:10.1038/s41416-018-0097-7.
- Ananth CV, Vintzileos AM. 2009. Distinguishing Pathological from Constitutional Small for Gestational Age Births in Population-Based Studies. *Early Hum Dev* 85 (10): 653-58. doi:10.1016/j.earlhumdev.2009.09.004.
- Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, Chabanier P, *et al.* 2015. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatrics* 169 (3): 230-8. doi:0.1001/jamapediatrics.2014.3351.
- Ancel PY, Goffinet F. 2014. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC pediatrics* 14 : 97. doi:10.1186/1471-2431-14-97.
- ANFR. 2017. Recensement des points atypiques.
- Afsset. 2010. Effets sanitaires des champs électromagnétiques extrêmement basses fréquences. Avis de l'Afsset. Rapport d'expertise collective.
- Anses. 2013. Radiofréquences et santé. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective.
- Anses. 2016. Exposition aux radiofréquences et santé des enfants. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective.
- Anses. 2018. Hypersensibilité électromagnétique ou intolérance environnementale idiopathique attribuée aux champs électromagnétiques. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective.
- Armstrong BG. 1998. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental

and occupational exposures. *Occup Environ Med* 55 (10): 651–656.

Auger N, Joseph D, Goneau M, Daniel M. 2011. The relationship between residential proximity to extremely low frequency power transmission lines and adverse birth outcomes. *J Epidemiol Community health* 65 (1): 83–85. doi:10.1136/jech.2009.097709.

Auger N, Park AL, Yacouba S, Goneau M, Zayed J. 2012. Stillbirth and residential proximity to extremely low frequency power transmission lines: a retrospective cohort study. *Occup Environ Med* 69(2): 147-9.

Austin PC, Stuart EA. 2015. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 34 (28): 3661-79. doi:10.1002/sim.6607.

Austin PC, Grootendorst P, Anderson GM. 2007. A Comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated Subjects: A Monte Carlo Study. *Stat Med* 26 (4): 734-53. doi:10.1002/sim.2580.

Aydin D, Feychting M, Schuz J, Tynes T, Andersen TV, Schmidt LS, Poulsen AH, *et al.* 2011. Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: A multicenter case-control study. *J Natl Cancer Inst* 103 (16): 1264-76. doi:10.1093/jnci/djr244.

Baldi I, Coureau G, Jaffré A, Gruber A, Ducamp S, Provost D, Lebailly P, Vital A, Loiseau H, Salamon R. 2011. Occupational and residential exposure to electromagnetic fields and risk of brain tumors in adults: A case-control study in Gironde, France. *Int J Cancer* 129 (6): 1477-84. doi:10.1002/ijc.25765.

Barker DJ. 2006. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 49 (2): 270-83.

Barker DJ. 2007. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 261 (5): 412-17. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.

Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. 1990. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 301 (6746): 259–262.

Barker DJ, Godfrey KM, Gluckman PD, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. 1993. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *The Lancet* 341 (8850): 938–941.

Barker DJ, Osmond C. 1986. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *The Lancet* 327 (8489): 1077–1081.

Barker DJ. 2004. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 23 (sup6): 588S-595S. doi:10.1080/07315724.2004.10719428.

Baste V, Hansson Mild K, Moen BE. 2010. Radiofrequency exposure on fast patrol boats in the royal norwegian navy-an approach to a dose assessment. *Bioelectromagnetics* 31 (5): 350-60. doi:10.1002/bem.20562.

Baste V, Moen BE, Oftedal G, Strand LA, Bjørge L, Hansson Mild K. 2012. Pregnancy outcomes

after paternal radiofrequency field exposure aboard fast patrol boats. *J Occup Environ Med*. 54 (4): 431-38. doi:10.1097/JOM.0b013e3182445003.

Belanger K, Leaderer B, Hellenbrand K, Holford TR, McSharry JE, Power ME, Bracken MB. 1998. Spontaneous abortion and exposure to electric blankets and heated water beds. 9(1): 36-42.

Bell S. 2001. Measurement good practice guide no. 11 (issue 2). A beginner's guide to uncertainty of measurement. National Physical Laboratory Teddington, Middlesex, United Kingdom.

Beraldi R. 2003. Mouse early embryos obtained by natural breeding or in vitro fertilization display a differential sensitivity to extremely low-frequency electromagnetic fields. *Mutat Res* 538 (1-2): 163-70.

Berg G, Spallek J, Schüz J, Schlehofer B, Böhler E, Schlaefel K, Hettinger I, *et al.* 2006. Occupational exposure to radiofrequency/microwave radiation and the risk of brain tumors: interphone study group, Germany. *Am. J. Epidemiol.* 164 (6): 538-48. doi:10.1093/aje/kwj247.

Berg-Beckhoff G, Blettner M, Kowall B, Breckenkamp J, Schlehofer B, Schmiedel S, Bornkessel C, Reis U, Potthoff P, Schuz J. 2008. Mobile phone base stations and adverse health effects: Phase 2 of a cross-sectional study with measured radio frequency electromagnetic fields. *Occup Environ Med* 66 (2): 124-30. doi:10.1136/oem.2008.039834.

Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. 2000. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 182 (1) : 198–206.

Birks L, Guxens M, Papadopoulou E, Alexander J, Ballester F, Estarlich M, Gallastegi M, *et al.* 2017. Maternal cell phone use during pregnancy and child behavioral problems in five birth cohorts. *Environ Int* 104 : 122-31. doi:10.1016/j.envint.2017.03.024.

Blaasaas KG. 2004. Risk of selected birth defects by maternal residence close to power lines during pregnancy. *Occup Environ Med* 61 (2): 174-76. doi:10.1136/oem.2002.006239.

Blaasaas KG, Tynes T, Irgens A, Lie RT. 2002. « Risk of birth defects by parental occupational exposure to 50 Hz electromagnetic fields : a population based study. *Occup Environ Med* 59 (2): 92–97.

Blaasaas, KG, Tynes T, Lie RT. 2003. Residence Near Power Lines and the Risk of Birth Defects. *Epidemiology* 14 (1): 95-98.

Blettner M, Schlehofer B, Breckenkamp J, Kowall B, Schmiedel S, Reis U, Potthoff P, Schuz J, Berg-Beckhoff G. 2008. Mobile phone base stations and adverse health effects: Phase 1 of a population-based, cross-sectional study in Germany. *Occup Environ Med* 66 (2): 118-23. doi:10.1136/oem.2007.037721.

Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C, Blondel B, Bonnet C, *et al.* 2017. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016 : Results from the french national perinatal surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 46(10):701-13. doi:10.1016/j.jogoh.2017.09.002.

Blondel B, Kermarrec M. 2011. Enquête nationale périnatale 2010. Les naissances françaises et leur

évolution depuis 2003.

Bonn F, Rochon G. 1992. Précis de télédétection. Volume 1: Principes et méthodes. Presses Universitaires du Québec, Montréal AUPELF-UREF.

Bowman JD. 2014. Exposures to ELF-EMF in everyday environments. In *Epidemiology of electromagnetic fields*, Taylor & Francis Group, 93-124. CRC Press.

Bowman JD, Touchstone JA, Yost MG. 2007. A population-based job exposure matrix for power-frequency magnetic fields. *J Occup Environ Hyg* 4 (9): 715-28. doi:10.1080/15459620701528001.

Bracken MB, Belanger K, Hellenbrand K, Dluqosz L, Holford TR, McSharry JE, Addesso K, Leaderer B. 1995. Exposure to electromagnetic fields during pregnancy with emphasis on electrically heated beds : association with birthweight and intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 6 (3): 263-70.

Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. 2014. Chronic Hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 348: 1-20. doi:10.1136/bmj.g2301.

Brandt LP, Nielsen CV. 1990. Congenital malformations among children of women working with video display terminals. *Scand J Work Environ Health* 16 (5): 329-33. doi:10.5271/sjweh.1776.

Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. 2006. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 163 (12): 1149-56. doi:10.1093/aje/kwj149.

Bryan SM, Hindmarsh PC. 2006. Normal and Abnormal Fetal Growth. *Horm Res Paediatr* 65 (3): 19-27. doi:10.1159/000091502.

Bryant HE, Love EJ. 1989. Video display terminal use and spontaneous abortion risk. *Int J Epidemiol* 18 (1): 132-138.

Bureau KD, Huang B, Whitehead LW, Delclos GM, Downs TD. 1998. A system linking occupation history questionnaire data and magnetic field monitoring data. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 8 (2): 231-52.

Burstyn I, Lavoué J, Van Tongeren M. 2012. Aggregation of exposure level and probability into a single metric in job-exposure matrices creates bias. *Ann Occup Hyg*. 56 (9): 1038-1050.

Burstyn I, Teschke K. 1999. Studying the determinants of exposure: a review of methods. *Am Ind Hyg Assoc J*. 60: 57-72.

Calkins K, Devaskar SU. 2011. Fetal Origins of Adult Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41 (6): 158-76. doi:10.1016/j.cppeds.2011.01.001.

Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C, Kilkenney M, et al. 2007. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol* 22 (9): 647-64. doi:10.1007/s10654-007-9152-z.

Casas M, Cordier S, Martínez D, Barros H, Bonde JP, Burdorf A, Costet N, et al. 2015. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13

- European birth cohorts. *Scand J Work Environ Health* 41 (4): 384-96. doi:10.5271/sjweh.3500.
- Charles MA, Delpierre C, Bréant B. 2016. Le concept des origines développementales de la santé, évolution sur trois décennies. *médecine/sciences* 32 : 15-20
- CNGOF. 2013. Recommandations pour la pratique clinique.
- Cobb BL, Jauchem JR, Mason PA, Dooley MP, Miller SA, Ziriaux JM, Murphy MR. 2000. Neural and behavioral teratological evaluation of rats exposed to ultra-wideband electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 21 (7): 524–537.
- Coble JB, Dosemeci M, Stewart PA, Blair A, Bowman J, Fine HA, Shapiro WR, *et al.* 2009. Occupational exposure to magnetic fields and the risk of brain tumors. *Neuro Oncol* 11 (3): 242–249.
- Col-Araz N. 2013. Evaluation of factors affecting birth weight and preterm birth in southern Turkey. *J Pak Med Assoc* 63 (4): 459–62.
- Connor TH, Lawson CC, Polovich M, et McDiarmid MA. 2014. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med* 56 (9): 901-10. doi:10.1097/JOM.0000000000000249.
- Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, et Zanardo V. 2011. Consequences in Infants that were intrauterine growth restricted. *J Pregnancy* 2011: 1-6. doi:10.1155/2011/364381.
- Cottrell G, Cot M, et Mary JY. 2009. L'imputation multiple des données manquantes aléatoirement : concepts généraux et présentation d'une méthode Monte-Carlo. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 57 (5): 361-72. doi:10.1016/j.respe.2009.04.011.
- Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, Guillaumo JS, *et al.* 2014. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med* 71 (7): 514–522.
- Cromie JE, Robertson VJ, et Best MO. 2002. Occupational health in physiotherapy: general health and reproductive outcomes. *Aust J Physiother* 46 (4): 287-94.
- CSHPF. 2004. Champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence et santé.
- Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, Nisar MI, *et al.* 2017. Low Birth Weight: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Maternal Immunization Safety Data. *Vaccine* 35 (48): 6492-6500. doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.049.
- Deadman JE, Infante-Rivard C. 2002. Individual estimation of exposures to extremely low frequency magnetic fields in jobs commonly held by women ». *Am J Epidemiol* 155 (4): 368–378.
- Delgado JMR, Leal J, Monteagudo JL, Gracia MG. 1982. Embryological changes induced by weak, extremely low frequency electromagnetic fields. *J Anat* 134: 533-51.
- Delpierre C, Lepeule J, Cordier S, Slama R, Heude B, Charles MA. 2016. DOHaD: Les apports récents de l'épidémiologie. *Med Sci (Paris)* 32 (1): 21-26. doi:10.1051/medsci/20163201005.

- Divan HA, Kheifets L, Obel C, Olsen J. 2008. Prenatal and Postnatal Exposure to Cell Phone Use and Behavioral Problems in Children. *Epidemiology* 19 (4): 523-29. doi:10.1097/EDE.0b013e318175dd47.
- Divan HA, Kheifets L, Obel C, Olsen J. 2010. Cell Phone Use and Behavioural Problems in Young Children. *J Epidemiol Community Health* 66 (6): 524-29. doi:10.1136/jech.2010.115402.
- Dlugosz L, Vena J, Byers T, Sever L, Bracken M, Marshall E. 1992. Congenital defects and electric bed heating in New York State: a register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 135 (9): 1000-11.
- Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. 2005. « Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study ». *BMJ* 330 (7503): 1290.
- DREES. 2017. Les maternités en 2016. Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale. Etudes & Résultats, n° 1031.
- Ego A. 2013. Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42 (8): 872-94. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.012.
- Ego A, Blondel B, Zeitlin J. 2006. Courbes de poids à la naissance : une revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 35: 749-61.
- Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. 2016. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I – Méthodes de construction. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45 (2): 155-64. doi:10.1016/j.jgyn.2015.08.009.
- Elfe. 2012. Bilan synthétique du recrutement dans l'enquête Elfe et des différentes phases de collecte en maternité. Plateforme RE-CO-NAI.
- Elliott P, Toledano MB, Bennett J, Beale L, de Hoogh K, Best N, Briggs DJ. 2010. Mobile phone base stations and early childhood cancers: case-control Study. *BMJ* 340: c3077. doi:10.1136/bmj.c3077.
- Eng A, Mannelje A, McLean D, Ellison-Loschmann L, Cheng S, Pearce N. 2011. Gender differences in occupational exposure patterns. *Occup Environ Med*. 68 (12): 888-94. doi:10.1136/oem.2010.064097.
- ENRIECO. Enrieco consortium, about Enrieco. 2009. Disponible sur <https://www.enrieco.org>. Visité le 10 octobre 2018.
- Ericson A, Källén B. 1986. An epidemiological study of work with video screens and pregnancy outcome: II. A case-control study. *Am J Ind Med* 9 (5): 459-475.
- Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. 2000. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 36 (5): 790-794.
- Eskelinen T, Roivainen P, Mäkelä P, Keinänen J, Kauhanen O, Saarikoski S, Juutilainen J. 2016. Maternal exposure to extremely low frequency magnetic fields: association with time to pregnancy and fetal growth. *Environ Int* 94: 620-25. doi:10.1016/j.envint.2016.06.027.

- EU. 2013. DIRECTIVE 2013/35/EU of the European parliament and the council of 26 June 2013 on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents (electromagnetic fields).
- Euro_Peristat. 2010. European perinatal health report. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010.
- Feizi AA, Arabi MA. 2007. Acute childhood leukemias and exposure to magnetic fields generated by high voltage overhead power lines-a risk factor in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 8 (1): 69-72.
- Floderus B, Persson T, Stenlund C. 1996. Magnetic-field exposures in the workplace: reference distribution and exposures in occupational groups. *Int J Occup Environ Health* 2 (3): 226-38.
- Florentin A, Zmirou-Navier D, Rnv3p Members, C Paris D. 2017. Contribution of job-exposure matrices for exposure assessment in occupational safety and health monitoring systems: application from the French national occupational disease surveillance and prevention network. *Int Arch Occup Environ Health* 90 (6): 491-500. doi:10.1007/s00420-017-1215-1.
- Forssén UM. 2004. Occupational magnetic field exposure among women in Stockholm county, Sweden. *Occup Environ Med* 61 (7): 594-602. doi:0.1136/oem.2003.009654.
- Forssén UM, Ahlbom A, Feychting M. 2002. Relative Contribution of Residential and Occupational magnetic field exposure over twenty-four hours among people living close to and far from a power line. *Bioelectromagnetics* 23 (3): 239-44. doi:10.1002/bem.10013.
- Fournié A, Kessler S, Biquard F, Parant O, Connan L. 2004. Hypotrophie, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale chronique. *EMC - Gynécologie-Obstétrique* 1 (3) : 97-126. doi:10.1016/j.emcgo.2004.02.004.
- Frei P, Mohler E, Neubauer G, Theis G, Bürgi A, Fröhlich J, Braun C, Bolte J, Egger M, Rösli M. 2009. Temporal and spatial variability of personal exposure to radio frequency electromagnetic fields. *Environ Res*. 109 (6): 779-85. doi:10.1016/j.envres.2009.04.015.
- Frei P, Poulsen AH, Mezei G, Pedersen C, Cronberg Salem L, Johansen C, Roosli M, Schuz J. 2013. Residential distance to high-voltage power lines and risk of neurodegenerative diseases: A Danish population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 177 (9): 970-78. doi:10.1093/aje/kws334.
- Frei P, Rösli M. 2014. Exposure to radiofrequency electromagnetic fields in our everyday environment. In *Epidemiology of electromagnetic fields*, Taylor & Francis group, 125-37. ISBN:9781466568167
- Frey HA, Klebanoff MA. 2016. The Epidemiology, Etiology, and Costs of Preterm Birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 21 (2): 68-73. doi:10.1016/j.siny.2015.12.011.
- Gajšek, P., P. Ravazzani, J. Grellier, T. Samaras, J. Bakos, et G. Thuróczy. 2016. « Review of studies concerning electromagnetic field (EMF) exposure assessment in Europe: low frequency fields (50 Hz–100 KHz) ». *Int J Environ Res Public Health* 13 (9): 875. doi:10.3390/ijerph13090875.
- Gardosi J. 2006. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res Paediatr* 65 (3): 15-18. doi:10.1159/000091501.

- Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. 1992. Customised antenatal growth charts. *The Lancet* 339 (8788): 283-87. doi:10.1016/0140-6736(92)91342-6.
- Gardosi J, Clausson B, Francis A. 2009. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG* 116 (10): 1356-63. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02245.x.
- Gaudineau A. 2013. Prévalence, facteurs de risque et morbi-mortalité materno-foetale des troubles de la croissance foetale. *J Gynecol Obst Biol Reprod* 42 : 895-910.
- Gobba F, Bravo G, Rossi P, Contessa GM, Scaringi M. 2011. Occupational and environmental exposure to extremely low frequency-magnetic fields: a personal monitoring study in a large group of workers in Italy. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 21 (6): 634.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet* 371 (9606): 75–84.
- Goldhaber MK, Polen MR, Hiatt RA. 1988. The risk of miscarriage and birth defects among women who use visual display terminals during pregnancy. *Am J Ind Med* 13 (6): 695-706.
- Gouin K, Murphy K, Shah PS. 2011. Knowledge synthesis group on determinants of low birth W, preterm B. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 204:340e1—12
- Grajewski B, Schnorr TM, Reefhuis J, Roeleveld N, Salvan A, Mueller CA, Conover DL, Murray WE. 1997. Work with video display terminals and risk of reduced birthweight and preterm birth. *Am J Ind Med* 32: 681-88.
- Grasso P, Parazzini F, Chatenoud L, Di Cintio E, Benzi G. 1997. Exposure to video display terminals and risk of spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 32(4): 403-7.
- Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. 2010. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth* 10 (1): S2.
- Green LM, Miller AB, Agnew DA, Greenberg ML, Li J, Villeneuve PJ, Tibshirani R. 1999. Childhood Leukemia and personal monitoring of residential exposures to electric and magnetic fields in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 10 (3): 233-43.
- Guberan E, Campana A, Faval P, Guberan M, Sweetnam PM, Tuyn JW, Usel M. 1994. Gender ratio of offspring and exposure to shortwave radiation among female physiotherapists. *Scan J Work Environ Health* 20 (5): 345-48. doi:10.5271/sjweh.1387.
- Guxens M, van Eijsden M, Vermeulen R, Loomans E, Vrijkotte TG, Komhout H, van Strien RT, Huss A. 2013. Maternal cell phone and cordless phone use during pregnancy and behaviour problems in 5-year-old children. *J Epidemiol Community Health* 67(5): 432-8.
- Ha M, Im H, Lee M, Kim HJ, Kim BC, Gimm YM, Pack JK. 2007. Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer. *Am J Epidemiol* 166 (3): 270-79. doi:10.1093/aje/kwm083.

- Hareuveny R, Kavet R, Shachar A, Margaliot M, Kheifets L. 2015. Occupational exposures to radiofrequency fields: results of an Israeli national survey. *J Radiol Prot.* 35 (2): 429-45. doi:10.1088/0952-4746/35/2/429.
- Harrison MS, Goldenberg RL. 2016. Global Burden of Prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 21 (2): 74-79. doi:10.1016/j.siny.2015.12.007.
- Hawsawi AM, Bryant LO, Goodfellow LT. 2015. Association between exposure to secondhand smoke during pregnancy and low birthweight: A narrative review. *Respir Care* 60 (1): 135-40. doi:10.4187/respcare.02798.
- Hendler IR, Goldenberg L, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, MacPherson CA, *et al.* 2005. The preterm prediction study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 192 (3): 882-86. doi:10.1016/j.ajog.2004.09.021.
- Héraud Bousquet V. 2012. Traitement des données manquantes en épidémiologie: application de l'imputation multiple à des données de surveillance et d'enquêtes. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI. Français.
- Hocking B. 2009. Maternal cell phone use and behavioral problems in children. *Epidemiology* 20 (2): 312.
- Hutter HP. 2006. Subjective symptoms, sleeping problems, and cognitive performance in subjects living near mobile phone base stations. *Occup Environ Med* 63 (5): 307-13. doi:10.1136/oem.2005.020784.
- Huuskonen H, Juutilainen J, Huuskonen H. 2001. Development of preimplantation mouse embryos after exposure to a 50 Hz magnetic field in vitro. *Toxicol Lett* 122 (2): 149-55.
- IARC. 2002. Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. volume 81. Lyon: IARC Press. ISBN-13 9789283212805, ISBN-10 9283212800
- IARC. 2013. IARC Monographs. Non-ionizing radiation, part2: radiofrequency electromagnetic fields. volume 102. Lyon: IARC Press. ISBN- 13 9789283213253, ISBN-10 9283213254
- ICNIRP. 1998. ICNIRP guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz).
- ICNIRP. 2009. Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 kHz-300 GHz). ISBN 978-3-934994-10-2.
- ICNIRP. 2010. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz to 100 kHz). *Health physics* 99 (6): 818–836.
- ICNIRP Standing Committee on Epidemiology. 2004. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect* 112 (17): 1741-54. doi:10.1289/ehp.7306.
- IEEE. IEEE standard for safety levels with respect to human exposure to radiofrequency

electromagnetic fields, 3 kHz to 300 GHz. 2005. New-York.

Imbernon E, Baldi I, Buisson C. 2012. Méthodes épidémiologiques en santé au travail. In *Epidémiologie de terrain. Méthodes et applications*, John Libbey Eurotext, 552-65. ISBN:978-2-7420-1487-3

Infante-Rivard C, Deadman JE. 2003. Maternal Occupational Exposure to Extremely Low Frequency Magnetic Fields During Pregnancy and Childhood Leukemia. *Epidemiology* 14 (4): 437-41. doi:10.1097/01.ede.0000078421.60231.bc.

INRS. Champs électromagnétiques. Les mécanismes d'interaction avec le corps humain. ED4215. mars 2008 1^{ère} édition.

INRS. Exposition des travailleurs aux risques dus aux champs électromagnétiques. janvier 2013.

INRS. Les radars. ED4212. décembre 2013 1^{ère} édition.

Inserm, DREES. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016. Les naissances et les établissements Situation et évolution depuis 2010. 2017. France.

Ion R, Bernal AL. 2015. Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci* 22 (8): 918-26. doi:0.1177/1933719114556486.

Jansen PW, Tiemeier H, Verhulst FC, Burdorf A, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA, *et al.* 2009. Employment status and the risk of pregnancy complications: the Generation R Study. *Occup Environ Med* 67 (6): 387-94.

Johansen C, Raaschou Nielsen O, Olsen JH, Schuz J. 2007. Risk for leukaemia and brain and breast cancer among Danish utility workers: a second follow-up. *Occup Environ Med* 64 (11): 782-84. doi:10.1136/oem.2006.029116.

Jordan I, Audra P, Putet G. 2007. Nouveau-nés de mère diabétique. *EMC Pédiatrie (Paris)* 4-002-S-50. doi:10.1016/S0246-0513(07)23804-0

JORF. 2016. Décret n°2016-1074 du 3 août 2016 relatif à la protection des travailleurs contre les risques dus aux champs électromagnétiques.

Joseph W, Vermeeren G, Verloock L, Goeminne. F 2012. In situ magnetic field exposure and ICNIRP-based safety distances for electronic article surveillance systems. *Radiat Prot Dosimetry* 148 (4): 420-27. doi:10.1093/rpd/ncr206.

Juutilainen J. 2003. Developmental effects of extremely low frequency electric and magnetic fields. *Radiat prot dosimetry* 106 (4): 385–390.

Juutilainen,J. 2005. Developmental effects of electromagnetic fields ». *Bioelectromagnetics* 26 (S7): S107-15. doi:10.1002/bem.20125.

Juutilainen J, Matilainen P, Saarikoski S, Läärä E, Suonio S. 1993. Early pregnancy loss and exposure to 50-Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 14 (3): 229–236.

Källén B, Malmquist G, Moritz U. 1992. Delivery outcome among physiotherapists in Sweden: is

non-ionizing radiation a fetal hazard? *Arch Environ Health* 37 (2): 81-85.

Karipidis K, Benke KG, Sim MR, Kauppinen T, Giles G. 2007. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of glioma ». *Occup Med* 57 (7): 518-24. doi:10.1093/occmed/kqm078.

Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. 1998. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 33: 409-17.

Kelsh MA, Shum M, Sheppard AR, Mcneely M, Kuster N, Lau E, Weidling R, Fordyce T, Kühn S, Sulser C. 2011. Measured radiofrequency exposure during various mobile-phone use scenarios. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 21 (4): 343.

Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. 2015. Pregnancy-induced hypertension. *Hormones (Athens)* 14 (14): 211–223. doi:10.14310/horm.2002.1582.

Kirkham TL, Siemiatycki J, Labrèche F, Lavoué J. 2016. Impact of aggregating exposure information from cases and controls when building a population-based job-exposure matrix from past expert evaluations. *Occup Environ Med* 73: 474-81.

Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. 2000. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr perinat epidemiol* 14 (3): 194–210.

Kroll ME, Swanson J, Vincent TJ, Draper GJ. 2010. Childhood cancer and magnetic fields from high-voltage power lines in England and Wales: a case–control study. *Brit J Cancer* 103 (7): 1122-27. doi:10.1038/sj.bjc.6605795.

Kurppa K, Holmberg PC, Rantala K, Nurminen T, Saxen L. 1985. Birth defects and exposure to video display terminals during pregnancy. A Finnish case-referent study. *Scand J Work Environ Health* 11 (5): 353-56. doi:10.5271/sjweh.2213.

Kurth T, Walker AM, Glynn RJ, Chan KA, Gaziano JM, Berger K, Robins JM. 2006. Results of multivariable logistic regression, propensity matching, propensity adjustment, and propensity-based weighting under conditions of nonuniform effect ». *Am J Epidemiol* 163 (3): 262-70. doi:10.1093/aje/kwj047.

Lagroye I, Percherancier Y, Juutilainen J, Poullétier De Gannes F, Veyret B. 2011. ELF magnetic fields: animal studies, mechanisms of action. *Prog Biophys Mol Biol* 107 (3): 369-73. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.09.003.

Larsen AI. 1991. Congenital malformations and exposure to high-frequency electromagnetic radiation among Danish physiotherapists. *Scand J Work Environ Health* 17 (5): 318-23. doi:10.5271/sjweh.1696.

Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. 2009. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol* 200 (1): 51.e1-51.e8. doi:10.1016/j.ajog.2008.08.006.

Lee GM, Neutra RR, Hristova L, Yost M, Hiatt RA. 2002. A nested case-control study of residential and personal magnetic field measures and miscarriages. *Epidemiology* 13 (1): 21–31.

- Lee HJ, Lee JS, Pack JK, Choi HD, Kim N, Kim SH, Lee YS. 2009. Lack of teratogenicity after combined exposure of pregnant mice to CDMA and WCDMA radiofrequency electromagnetic fields. *Radiat Res* 172 (5): 648-52. doi:10.1667/RR1771.1.
- Lee LJ, Symanski E, Lupo PJ, Tinker SC, Razzaghi H, Chan W, Hoyt AT, Canfield MA. 2017. Role of maternal occupational physical activity and psychosocial stressors on adverse birth outcomes. *Occup Environ Med* 74 (3): 192-99. doi:10.1136/oemed-2016-103715.
- Lee GM, Neutra RR, Hristova L, Yost M, Hiatt RA. 2000. The use of electric bed heaters and the risk of clinically recognized spontaneous abortion. *Epidemiology* 11 (4):406-15.
- Lepercq J, Boileau P. 2005. Physiologie de la croissance foetale, *EMC-Gynecol-Obst (Paris)* 2(3):199-208. doi:10.1016/S0246-0335(05)41350-2
- Lerman Y, Jacobovich R, Green MS. 2001. Pregnancy outcome following exposure to shortwaves among female physiotherapists in Israel. *Am J Ind Med* 39 (5): 499–504.
- Leroy B, Lefort F. 1971. A propos de la taille et du poids des nouveau-nés à la naissance. *Rev Fr Gynecol Obstet* 66:391-396.
- Lewis RC, Hauser R, Maynard AD, Neitzel RL, Wang L, Kavet R, Meeker JD. 2016. Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of infertility and adverse pregnancy outcomes: update on the human evidence and recommendations for future study designs. *J Toxicol Environ Health* 19 (1): 29-45. doi:10.1080/10937404.2015.1134370.
- Li DK, Checkoway H, Mueller BA. 1995. Electric blanket use during pregnancy in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies among women with a history of subfertility. *Epidemiology* 6 (5): 485-89.
- Li DK, Odouli R, Wi S, Janevic T, Golditch I, Bracken TD, Senior R, Rankin R, Iriye R. 2002. A population-based prospective cohort study of personal exposure to magnetic fields during pregnancy and the risk of miscarriage. *Epidemiology* 13 (1): 9–20.
- Lindbohm ML, Hietanen M, Kyronen P, Sallmen M, Taslomem H, Pekkarinen M, Ylikoski M, Hemminiki K, et al. 1992. Magnetic fields of video display terminals and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 136 (9): 1041–1051.
- Liu M, Lu W, Krogh V, Hallmans G, Clendenen TV, Zeleniuch-Jacquotte A. 2013. Estimation and selection of complex covariate effects in pooled nested case-control studies with heterogeneity. *Biostatistics* 14 (4): 682-94. doi:10.1093/biostatistics/kxt015.
- Mahram M, Ghazavi M. 2013. The effect of extremely low frequency electromagnetic fields on pregnancy and fetal growth, and development. *Arch Iran Med* 16 (4): 221–4.
- Maisonneuve E. 2017. Mode de vie et règles hygiénodététiques pour la prévention de la prématurité spontanée chez la femme enceinte asymptomatique. *La Revue Sage-Femme* 16 : 145-61.
- Malagoli C, Crespi CM, Rodolfi R, Signorelli C, Poli M, Zanichelli P, Fabbi S, et al. 2012. Maternal exposure to magnetic fields from high-voltage power lines and the risk of birth defects.

Bioelectromagnetics 33 (5): 405-9. doi:10.1002/bem.21700.

Mamelle N, Boniol M, Rivière O, Joly MO, Mellier G, Maria B, Rousset B, Claris O. 2006. Identification of newborns with fetal growth restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 165 (10): 717-25. doi:10.1007/s00431-005-0045-4.

Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. 1996. Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 25 (1): 61-70.

Maslanyj M, Simpson J, Roman E, Schüz J. 2009. Power frequency magnetic fields and risk of childhood leukaemia: misclassification of exposure from the use of the distance from power line exposure surrogate. *Bioelectromagnetics* 30 (3): 183-88. doi:10.1002/bem.20465.

Massoud M, Duyme M, Fontanges M, Combourieu D. 2016. Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège français d'échographie fœtale (CFEF). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45 (1): 80-85. doi:10.1016/j.jgyn.2015.01.006.

McBride ML, Gallagher RP, Thériault G, Armstrong BG, Tamaro S, Spinelli JJ, Deadman JE, Fincham S, Robson D, Choi W. 1999. Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada ». *Am J Epidemiol* 149 (9): 831-42.

McDonald D, McDonald JC, Armstrong B, Cherry N, Nolin AD, Robert D. 1988. Work with visual display units in pregnancy. *Br J Ind Med* 45: 509-15.

Mee T, Whatmough P, Broad L, Dunn C, Maslanyj M, Allen S, Muir K, McKinney PA, van Tongeren M. 2009. Occupational exposure of UK adults to extremely low frequency magnetic fields. *Occup Environ Med* 66 (9): 619-27. doi:10.1136/oem.2008.040329.

Merzenich H, Schmiedel S, Bennack S, Bruggemeyer H, Philipp J, Blettner M, Schuz J. 2008. Childhood leukemia in relation to radio frequency electromagnetic fields in the vicinity of TV and radio broadcast transmitters. *Am J Epidemiol* 168 (10): 1169-78. doi:10.1093/aje/kwn230.

Mezei G, Vergara XP. 2014. Adult cancer and extremely low-frequency magnetic fields. In *Epidemiology of electromagnetic fields*, Taylor & Francis Group. ISBN 9781466568167.

Misra DP. 1996. The effect of the pregnancy-induced hypertension on fetal growth: a review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol* 10 (3): 244-263.

Morales-Suárez-Varela M, Kaerlev L, Zhu JL, Llopis-González A, Gimeno-Clemente N, Nohr EA, Bonde JP, Olsen J. 2010. Risk of infection and adverse outcomes among pregnant working women in selected occupational groups: A study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health* 9 (1): 9-70.

Murki S. 2014. Intrauterine growth retardation - a review article. *J Neonat Biol* 3(3). doi:10.4172/2167-0897.1000135.

Nielsen CV, Brandt LP. 1990. Spontaneous abortion among women using video display terminals. *Scand J Work Environ Health* 16 (5): 323-28. doi:10.5271/sjweh.1777.

Nielsen CV, Brandt LP. 1992. « Fetal Growth, Preterm Birth and Infant Mortality in Relation to

Work with Video Display Terminals during Pregnancy. » *Scand J Work Environ Health* 18 (6): 346-50.

NRPB. 2004. Review of the scientific evidence for limiting exposure to electromagnetic fields (0–300 GHz).15(3).

Ogawa K, Nabae K, Wang J, Wake K, Watanabe S, Kawabe M, Fujiwara O, *et al.* 2009. Effects of gestational exposure to 1.95-GHz W-CDMA signals for IMT-2000 cellular phones: Lack of embryotoxicity and teratogenicity in rats. *Bioelectromagnetics* 30 (3): 205-12. doi:10.1002/bem.20456.

Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. 1993. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *BMJ* 307 (6909): 891–895.

Oraby T, Sivaganesan S, Bowman JD, Kincl L, Richardson L, McBride M, Siemiatycki J, Cardis E, Krewski D. 2017. Berkson error adjustment and other exposure surrogates in occupational case-control studies, with application to the Canadian INTEROCC study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. doi:10.1038/jes.2017.2.

Ouellet-Hellstrom R, Stewart WF. 1993. Miscarriages among female physical therapists who report using radio-and microwave-frequency electromagnetic radiation. *Am J Epidemiol* 138 (10): 775–786.

PastoreLM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. 1997. Risk of stillbirth from occupational and residential exposures. *Occup Environ Med* 54 (7): 511–518.

Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. 2011. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses: *BJOG* 118 (12): 1411-21. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03050.x.

Perrin A, Souques M. 2010. Champs électromagnétiques, environnement et santé. Springer. Paris: Springer-Verlag. ISBN: 9782817801322

Peters SD, Glass C, Milne E, Fritschi L. 2013. Rule-based exposure assessment versus case-by-case expert assessment using the same information in a community-based study. *Occup Environ Med* 71: 215-19.

Peters S, Vermeulen R, Cassidy A, Mannetje A, van Tongeren M, Boffetta P, Straif K, Kromhout H. 2010. Comparison of exposure assessment methods for occupational carcinogens in a multi-centre lung cancer case-control study. *Occup Environ Med* 68: 148-53. doi:10.1136/oem.2010.055608.

Pizzi C, De Stavola B, Merletti F, Bellocco R, dos Santos Silva I, Pearce N, Richiardi L. 2011. Sample selection and validity of exposure-disease association estimates in cohort studies. *J Epidemiol Community Health* 65 (5): 407-11. doi:10.1136/jech.2009.107185.

Poullétier de Gannes F, Haro E, Hurtier A, Taxile M, Athane A, Ait-Aissa S, Masuda H, *et al.* 2012. Effect of in utero Wi-Fi exposure on the pre- and postnatal development of rats. *Birth Defects Res*

B Dev Reprod Toxicol 95 (2): 130-36. doi:10.1002/bdrb.20346.

Preece AW, Georgiou AG, Dunn EJ, Farrow SC. 2006. Health response of two communities to military antennae in Cyprus. *Occup Environ Med* 64 (6): 402-8. doi:10.1136/oem.2006.028894.

Prunet C, Delnord N, Saurel-Cubizolles MJ, Goffinet F, Blondel B. 2017. Risk factors of preterm birth in France in 2010 and changes since 1995: results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 46(1):19-28. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.010.

Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. 2016. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 105 (1): 73-85. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.

Robert E, Harris JA, Robertt O, Selvin S. 1996. Case-control study on maternal residential proximity to high voltage power lines and congenital anomalies in France. *Paediatr Perinat Epidemiol* 10 (1): 32-38.

Roda O, Garzón I, Carriel V, Alaminos M, Sánchez-Montesinos I. 2011. Biological effects of low-frequency pulsed magnetic fields on the embryonic central nervous system development: A histological and histochemical study. *Histol Histopathol* 26 (7): 873-881.

Roman E, Beral V, Pelerin M, Hermon C. 1992. Spontaneous abortion and work with visual display units. *Occup Environ Med* 49 (7): 507-512.

Röösli M, Vienneau D. 2014. Epidemiological exposure assessment. In *Epidemiology of electromagnetic fields*, Taylor & Francis group. ISBN 9781466568167

Rosenbaum PR, Rubin DB. 1983. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 79: 516-24.

Rothman KJ, Gallacher JE, Hatch EE. 2013. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 42 (4): 1012-14. doi:10.1093/ije/dys223.

Rousseau T, Ferdynus C, Quantin C, Gouyon JB, Sagot P, CMPRB. 2008. Poids des nouveau-nés issus de grossesses uniques et non compliquées entre 28 et 42 semaines d'aménorrhée à partir des données du réseau périnatal de la région Bourgogne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 37: 589-96.

Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. 2014. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med* 6: 1-12.

Sadeghi T, Ahmadi A, Javadian M, Gholamian SA, Delavar MA, Esmailzadeh S, Ahmadi B, Hadighi MSH. 2017. Preterm birth among women living within 600 meters of high voltage overhead Power Lines: a case-control study. *Rom J Intern Med* 55 (3). doi:10.1515/rjim-2017-0017.

Sagar S, Dongus S, Schoeni A, Roser K, Eeftens M, Struchen B, Foerster M, Meier N, Adem S, Röösli M. 2017. Radiofrequency electromagnetic field exposure in everyday microenvironments in Europe: A systematic literature review. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 28(2):147-160. doi: 10.1038/jes.2017.13

- Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. 2007. Estimation of Fetal Weight: Reference Range at 20–36 Weeks' Gestation and Comparison with Actual Birth-Weight Reference Range. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29 (5): 550-55. doi:10.1002/uog.4019.
- Salomon LJ, Bernard JP, de Stavola B, Kenward M, Ville Y. 2007. Poids et taille de naissance : courbes et équation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 36 (1): 50-56.
- Satta G, Mascia N, Serra T, Salis A, Saba L, Sanna S, Zucca MG, et al. 2018. Estimates of environmental exposure to radiofrequency electromagnetic fields and risk of lymphoma subtypes. *Radiation Research* 189 (5): 541-47. doi:10.1667/RR14952.1.
- Saunders RD, McCaig CD. 2005. Developmental Effects of Physiologically Weak Electric Fields and Heat: An Overview. *Bioelectromagnetics* 26 (S7): S127-32. doi:10.1002/bem.20117.
- Savitz DA. 2002. Magnetic fields and miscarriage. *Epidemiology* 13 (1): 1-3.
- Savitz DA, Ananth CV. 1994. Residential magnetic fields, wire codes, and pregnancy outcome. *Bioelectromagnetics* 15 (3): 271–273.
- SCENIHR. Health Effects of Exposure to EMF. European Commission 2009
- SCENIHR. Opinion on Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). 2015. doi:10.2772/75635.
- Schnorr T, Grajewski B, Hornung R, Thun M, Egeland G, Murray WE, Conover DL, Halperin WE. 1991. Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 324 (11): 727-33.
- Schüz J, Grigat JG, Brinkmann K, Michaelis J. 2001. Residential magnetic fields as a risk factor for childhood acute leukaemia: results from a German population-based case-control study. *Int J Cancer* 91 (5): 728-35. doi:10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1097>3.0.CO;2-D.
- Shah PS. 2010. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89 (7): 862-75. doi:10.3109/00016349.2010.486827.
- Shah PS, Zao J, Ali S. 2011. Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Matern Child Health J* 15 (7): 1097-1109. doi:10.1007/s10995-010-0654-z.
- Shah SG, Farrow A. 2014. Systematic literature review of adverse reproductive outcomes associated with physiotherapists' occupational exposures to non-ionising radiation. *J Occup Health* 56 (5): 323–331.
- Shamsi Mahmoudabadi F, Ziaei S, Firoozabadi M, Kazemnejad A. 2013. Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields during pregnancy and the risk of spontaneous abortion: a case-control study. *J Res Health Sci* 13 (2): 131–134.
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. 2016. Intrauterine growth restriction – Part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29 (24): 4037-48. doi:10.3109/14767058.2016.1154525.
- Sharma D, Shastri S, Sharma P. 2016. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal

aspects. *Clin Med Insights Pediatr* 10: 67-83. doi:10.4137/CMPed.S40070.

Shaw GM, Nelson V, Torodoff K, Wasserman CR, Neutra RR. 1999. Maternal periconceptional use of electric bed-heating devices and risk for neural tube defects and orofacial clefts. 60 (3): 124-29.

Slama R, Cordier S. 2013. Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42(5):413-44. doi:10.1016/j.jgy.2013.02.012.

Sommer AM, Grote K, Reinhardt T, Streckert J, Hansen V, Lerchl A. 2009. Effects of radiofrequency electromagnetic fields (UMTS) on reproduction and development of mice: a multi-generation study. *Radiat Res* 171 (1): 89-95. doi:10.1667/RR1460.1.

Stuart EA, Azur M, Frangakis C, Leaf P. 2009. Multiple imputation with large data sets: a case study of the children's mental health initiative ». *Am J Epidemiol* 169 (9): 1133-39. doi:10.1093/aje/kwp026.

Su XJ, Yuan W, Tan H, Liu XY, Li D, Li DK, Huang GY, Zhang LW, Miao MH. 2014. Correlation between Exposure to Magnetic Fields and Embryonic Development in the First Trimester. *PLoS ONE* 9 (6): e101050. doi:10.1371/journal.pone.0101050.

Sudan M. 2012. Prenatal and postnatal cell phone exposures and headaches in children. *Open Pediatr Med Journal* 6 (1): 46-52. doi:10.2174/1874309901206010046.

Sudan M, Olsen J, Arah OA, Obel C, Kheifets L. 2016. Prospective cohort analysis of cellphone use and emotional and behavioural difficulties in children. *J Epidemiol Community Health* 70 (12): 1207-13. doi:10.1136/jech-2016-207419.

Taskinen H, Kyyrönen P, Hemminki K. 1990. Effects of ultrasound, shortwaves, and physical exertion on pregnancy outcome in physiotherapists. *J Epidemiol Community Health* 44: 196-201.

Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, Vaughan TL. 2002. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med*. 59 (9): 575-594.

Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenae AG, Morris JM, Mol BW. 2011. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 205 (4): 374.e1-374.e9. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.015.

The INTERPHONE Study Group. 2010. Brain Tumour Risk in Relation to Mobile Telephone Use: Results of the INTERPHONE International Case-Control Study. *Int J Epidemiol* 39 (3): 675-94. doi:10.1093/ije/dyq079.

Tikkanen J, Heinonen OP, Kurppa K, Rantala K. 1990. Cardiovascular malformations and maternal exposure to video display terminals during pregnancy. *Eur J Epidemiol* 6 (1): 61-66.

Torchin H, Ancel PY. 2016. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45 (10): 1213-30. doi:10.1016/j.jgyn.2016.09.013.

Trulsson J, Anger G, Estenberg U. 2007. Assessment of magnetic fields surrounding electronic

- article surveillance systems in Sweden. *Bioelectromagnetics* 28 (8): 664-66. doi:10.1002/bem.20359.
- Turner MC, Benke G, Bowman JD, Figuerola J, Fleming S, Hours M, Kincl L, *et al.* 2014. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and brain tumor risks in the INTEROCC study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23 (9): 1863-72. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0102.
- Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Anderson G. 2007. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann. N Y Acad Sci* 1092 (1): 138-47. doi:10.1196/annals.1365.012.
- Van Tongeren M. 2004. Assessing occupational and domestic ELF magnetic field exposure in the UK adult brain tumour study: results of a feasibility study. *Radiat Prot Dosimetry* 108 (3): 227-36. doi:10.1093/rpd/nch030.
- Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H, équipe Elfe. 2009. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatrics* 9 (1): 58. doi:10.1186/1471-2431-9-58.
- Vayssi re C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grang  G, Houfflin-Debarge V. 2015. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 193: 10–18.
- Verkasalo PK , Pukkala E, Hongisto MY, Valjus JE, J rvinen PJ, Heikkil  KV, Koskenvuo M. 1993. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *BMJ* 307 (6909): 895–899.
- Vila J, Bowman JD, Figuerola J, Mori a D, Kincl L, Richardson L, Cardis E. 2017. Development of a source-exposure matrix for occupational exposure assessment of electromagnetic fields in the INTEROCC study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 27: 398-408. doi:10.1038/jes.2016.60.
- Vila J, Bowman JD, Richardson L, Kincl L, Conover DL, McLean D, Mann S, Vecchia P, van Tongeren M, Cardis E. 2016. A Source-based measurement database for occupational exposure assessment of electromagnetic fields in the INTEROCC study: a literature review approach. *Ann Occup Hyg*. 60 (2): 184-204. doi:10.1093/annhyg/mev076.
- Vila J, Turner MC, Gracia-Lavedan E, Figuerola J, Bowman JD, Kincl L, Richardson L, *et al.* 2018. Occupational exposure to high-frequency electromagnetic fields and brain tumor risk in the INTEROCC study: an individualized assessment approach ». *Environ Int* 119: 353-65. doi:10.1016/j.envint.2018.06.038.
- de Vocht F, Hannam K, Baker P, Agius R. 2014. Maternal residential proximity to sources of extremely low frequency electromagnetic fields and adverse birth outcomes in a UK cohort: EMF and birth outcomes. *Bioelectromagnetics* 35 (3): 201-9. doi:10.1002/bem.21840.
- de Vocht F, Lee B. 2014. Residential proximity to electromagnetic field sources and birth weight: minimizing residual confounding using multiple imputation and propensity score matching. *Environ Int* 69 (ao t): 51-57. doi:10.1016/j.envint.2014.04.012.

- Vrijheid M, Martinez D, Fornis J, Guxens M, Julvez J, Ferrer M, Sunyer J. 2010. Prenatal exposure to cell phone use and neurodevelopment at 14 months. *Epidemiology* 21 (2): 259-62. doi:10.1097/EDE.0b013e3181cb41e0.
- Wang Q, Cao Z, Qu Y, Peng X, Guo S, Chen L. 2013. Residential exposure to 50 Hz magnetic fields and the association with miscarriage risk: a 2-Year prospective cohort study. *PLoS ONE* 8 (12): e82113. doi:10.1371/journal.pone.0082113.
- Wendt A, Gibbs CM, Peters S, Hogue CJ. 2012. Impact of increasing interpregnancy interval on maternal and infant health. *Paediatr Perinat Epidemiol* 26:239—58.
- Wertheimer N, Leeper E. 1979. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 109 (3): 273—284.
- Wertheimer N, Leeper E. 1986. Possible effects of electric blankets and heated waterbeds on fetal development. *Bioelectromagnetics* 7 (1): 13—22.
- WHO. Environmental health criteria; 238 - Extremely low frequency fields. 2007. Genève: World Health Organization.
- WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 2010. 10th revision.
- WHO. WHO-Preterm birth. 2017. disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Consulté le 9 octobre 2018.
- WHO. Global Nutrition Targets 2025: Low birth weight policy brief. 2014. Genève: World Health Organization.
- Windham GC, Fenster L, Swan SH, Neutra RR. 1990. Use of video display terminals during pregnancy and the risk of spontaneous abortion, low birthweight, or intrauterine growth retardation. *Am J Ind Med* 18 (6): 675—688.
- Wyss R, Girman CJ, LoCasale RJ, Brookhart MA, Stürmer T. 2013. Variable selection for propensity score models when estimating treatment effects on multiple outcomes: a simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22 (1): 77-85. doi:10.1002/pds.3356.
- Yang HJ, Kao FY, Chou YJ, Huang N, Chang KY, Chien LY. 2014. Do nurses have worse pregnancy outcomes than non-nurses? *Birth* 41 (3): 262-67. doi:10.1111/birt.12118.
- Ye Y, Kaskutas LA. 2009. Using propensity scores to adjust for selection bias when assessing the effectiveness of alcoholics anonymous in observational studies. *Drug Alcohol Depend* 104 (1-2): 56-64. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.03.018.
- Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo A, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, et al. 2013. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries ». *BJOG* 120 (11): 1356-65. doi:10.1111/1471-0528.12281.

Annexes

Annexe 1 : Données supplémentaires - analyse sur la cohorte Elfe

1. Analyses de corrélation pour la sélection des variables d'ajustement

Pour chacune des deux issues de grossesse considérées, les variables d'ajustement candidates étaient les facteurs de risque potentiels retrouvés dans la littérature et disponibles dans la base de données, soit l'âge maternel à l'accouchement (< 25 , $[25-30[$, $[30-35[$, ≥ 35 ans), le revenu mensuel du ménage ($< 2\,500$, $[2\,500-4\,100[$, $\geq 4\,100$ €/mois), le niveau d'étude de la mère (secondaire ou moins, universitaire), l'indice de masse corporelle de la mère en début de grossesse (insuffisance pondérale, corpulence normale, surpoids, obésité), la parité (primipare, multipare), l'exposition au tabac actif ou passif au cours de la grossesse (oui, non), la consommation d'alcool (y compris avant de se savoir enceinte) (oui, non), le diabète gestationnel ou chronique (oui, non), l'hypertension gravidique (oui, non), l'hypertension chronique (oui, non), la prise d'un traitement pour la fertilité (oui, non) et les difficultés psychologiques au cours de la grossesse déclarées par la mère (oui, non). Les résultats des analyses de corrélation entre toutes ces variables sont présentés dans le Tableau A1-1. Le revenu du ménage apparaissait corrélé au niveau d'étude de la mère, à la fois pour les analyses sur la prématurité modérée et pour le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Ces deux variables permettent de refléter le niveau socio-économique de la mère ; néanmoins, la variable que nous avons conservée était le revenu du fait qu'elle permettait de refléter également l'apport du père ou du conjoint de la mère sur le niveau socio-économique, mais également du fait que le niveau d'étude était aussi corrélé à l'âge de la mère. Hormis sa corrélation avec le niveau d'étude, l'âge maternel était corrélé à la parité. Le choix entre ces deux variables s'est posé uniquement pour les analyses sur la prématurité modérée, du fait que la parité n'était pas associée au risque de petit poids pour l'âge gestationnel. Nous avons choisi d'intégrer la parité dans la procédure pas à pas du fait qu'il s'agissait d'une variable binaire qui permettait ainsi de conserver le plus de puissance possible, aspect non négligeable lorsque de nombreuses variables d'ajustement peuvent être conservées dans les modèles finaux. Enfin, les hypertensions artérielle gravidique et chronique étaient corrélées, nous avons gardé l'hypertension gravidique en raison du très faible nombre de mères présentant une hypertension chronique, ce qui aurait également été à l'origine d'une plus grande perte de puissance en cas d'ajustement sur cette variable. Nous aurions également pu choisir de combiner les deux variables.

Tableau A1-1 : Corrélations (V de Cramer) entre les variables d’ajustement candidates pour l’étude du lien entre la prématuration cumulée aux extrêmes basses fréquences et la prématurité modérée et de petit poids de naissance pour l’ensemble des données de la cohorte Elfe

	Age maternel	revenu du ménage	niveau d'étude	Indice de masse corporelle	Situation matrimoniale	Parité	Exposition au tabac	Consommation d'alcool	Diabète
revenu du ménage	0,247								
niveau d'étude	0,320	0,393							
IMC	0,042	0,117	0,153						
Situation matrimoniale	0,178	0,246	0,215	0,059					
Parité	0,338	0,041	-0,075	0,087	0,032				
Exposition au tabac	0,184	0,216	-0,274	0,075	-0,144	0,028			
Consommation d'alcool	0,116	0,097	0,100	0,050	0,021	0,008	0,039		
Diabète	0,048	0,014	0,020	0,067	0,007	0,066	0,012	0,014	
HTA chronique	0,046	0,009	-0,020	0,101	-0,028	0,002	0,010	-0,006	0,068
HTA gravidique	0,031	0,015	-0,011	0,148	-0,009	-0,039	-0,008	-0,014	0,045
Traitement fertilité	0,076	0,057	0,055	0,009	0,050	-0,067	-0,042	0,037	0,008
Difficultés psychologiques	0,047	0,054	-0,026	0,025	-0,051	0,025	0,061	0,040	0,023

2. Calculs du plus petit risque décelable *a posteriori*

Les calculs du plus petit risque décelable *a posteriori* ont consisté à calculer les valeurs des odds ratios qui pourraient être détectées avec un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80% avec les effectifs de notre population d'étude. Ces calculs ont été effectués avec le logiciel NCSS qui permet de tenir compte de l'impact des variables d'ajustement intégrées.

a. Analyses pour la prématurité modérée

Tableau A1-2: Odds ratios pour le risque de prématurité modérée pouvant être détectés avec un risque de première espèce de 5%, et une puissance de 80% dans la cohorte Elfe, N=14 268.

Exposition cumulée (μT-jours)	Prématurité modérée					
	N	%	n	%	OR _{observés} *	OR _{puissance80%} **
Variable catégorielle^a						
< 17,5	3 645	25,5	162	4,4	--	--
[17,5-23,8[	3 467	24,3	161	4,6	1,05	1,36
[23,8-36,2[	5363	37,6	214	4,0	0,95	1,33
[36,2-61,6[	1 615	11,3	67	4,2	0,98	1,43
≥ 61,6	178	1,3	7	3,9	0,97	2,28
Variable binaire^b						
< 44,1	13 482	94,5	574	4,3	--	--
≥ 44,1	786	5,5	37	4,7	1,10	1,56
Variable continue^c						
	14 268	100,0	611	4,3	0,99	1,13

*OR obtenus à partir des modèles ajustés sur l'hypertension gravidique, les difficultés psychologiques ressenties, la prise d'un traitement pour la fertilité, l'indice de masse corporelle de la mère en début de grossesse, le revenu mensuel du ménage et l'exposition au tabac au cours de la grossesse.

**Associations pouvant être détectées significatives avec une puissance de 80% tenant compte de l'ajustement

b. Analyses sur le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

Tableau A1-3 : Odds ratios pour le risque de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel pouvant être détectés avec un risque de première espèce de 5%, et une puissance de 80% dans la cohorte Elfe, N=14 268.

Exposition cumulée (μT-jours)	Petit poids pour l'âge gestationnel					
	N	%	n	%	OR _{observés} [*]	OR _{puissance80%} ^{**}
Variable catégorielle^a						
< 17,5	3 645	25,5	306	8,4	--	--
[17,5-23,8[	3 467	24,3	264	7,6	0,90	1,26
[23,8-36,2[	5363	37,6	373	7,0	0,85	1,24
[36,2-61,6[	1 615	11,3	117	7,2	0,88	1,31
≥ 61,6	178	1,3	15	8,4	1,06	1,93
Variable binaire^b						
< 44,1	13 482	94,5	1 009	7,5	--	--
≥ 44,1	786	5,5	66	8,4	1,12	1,43
Variable continue^c						
	14 268	100,0	1 075	7,5	0,90	1,10

*OR obtenus dans l'étude à partir des modèles ajustés sur l'hypertension gravidique, la prise d'un traitement pour la fertilité, le revenu mensuel du ménage et l'exposition au tabac au cours de la grossesse.

**Associations pouvant être détectées significatives avec une puissance de 80% tenant compte de l'ajustement

Annexe 2 : Données supplémentaires - analyse poolée

1. Analyse de l'impact des données manquantes

Tableau A2-1 : Caractéristiques des populations avec données complètes et avec données manquantes pour un jeu de variables clés. Analyse poolée des cohortes Elfe et Epipage2, N=19 894.

	Population d'étude		Population avec données complètes		Population avec au moins une donnée manquante		
	N	%	N	%	N	%	
	19 894	--	12 659	63,6	7 235	36,4	
Age maternel							10 ⁻³
< 25	2 802	14,1	1 804	14,3	998	13,9	
[25-30[	6 425	32,4	4 217	33,3	2 208	30,7	
[30-35[	6 623	33,3	4 156	32,8	2 467	34,3	
≥ 35	4 007	20,2	2 482	19,6	1 525	21,2	
Indice de masse corporelle							0,77
Insuffisance pondérale	1 564	8,0	1 001	7,9	563	8,2	
Poids normal	12 451	63,6	8 071	63,8	4 380	63,4	
Surpoids	3 473	17,8	2 260	17,8	1 213	17,6	
Obésité	2 108	10,6	1 327	10,5	748	10,8	
Nationalité de la mère							0,33
Française	17 114	91,4	11 591	91,6	5 523	91,1	
Autre	1 605	8,6	1 068	8,4	537	8,9	
Niveau d'étude de la mère							0,34
Collège ou moins	983	5,2	637	5,0	346	5,5	
Lycée	6 673	35,3	4 474	35,3	2 199	35,2	
Universitaire	11 250	59,5	7 548	59,6	3 702	59,3	
Situation matrimoniale							0,86
Mère seule	1 542	7,8	987	7,8	555	7,9	
Mère en couple	18 170	92,2	11 672	92,2	6 498	92,1	
Prématurité							<10 ⁻⁴
Non	9 228	46,9	10 597	83,7	5 321	75,9	
Oui	10 444	53,1	2 062	16,3	1 691	24,1	
Antécédent enfant préma.							<10 ⁻⁴
Non	14 276	94,0	12 099	95,6	2 177	86,0	
Oui	914	6,0	560	4,4	354	14,0	
Antécédent enfant SGA							<10 ⁻⁴
Non	14 460	96,7	12 313	97,3	2 147	93,7	
Oui	491	3,3	346	2,7	145	6,3	
Diabète							0,39
Non	17 119	91,8	11 638	91,9	5 481	91,6	
Oui	1 526	8,2	1 021	8,1	505	8,4	
Hypertension							0,02
Non	18 094	93,7	11 903	94,0	6 191	93,2	
Oui	1 208	6,3	756	6,0	452	6,8	
Tabagisme pdt. la grossesse							0,44
Non	15 585	79,2	10 047	79,4	5 538	78,9	
Oui	4 093	20,8	2 612	20,6	1 481	21,1	
Situation vis à vis du travail							<10 ⁻⁴
Travail	14 985	75,3	9 698	76,6	5 287	73,1	
Non travail	4 909	24,7	2 961	23,4	1 948	26,9	

2. Analyses de corrélation pour la sélection des variables d'ajustement

Pour chacune des deux issues de grossesse considérées, les variables d'ajustement candidates étaient les facteurs de risque potentiels retrouvés dans la littérature et disponibles dans la base de données, soit la parité, l'âge de la mère à l'accouchement, l'indice de masse corporelle de la mère en début de grossesse, la situation familiale de la mère, l'hypertension (chronique ou gestationnelle), le diabète (chronique ou gestationnel), la prise d'un traitement pour la fertilité, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le niveau d'éducation de la mère, le revenu mensuel du ménage (< 2000) ; [2000-4000[, ≥ 4000 € par mois), la nationalité de la mère (française, étrangère ou apatride) et le travail du père pendant la grossesse (oui, non). Les résultats des analyses de corrélation sont présentés dans le Tableau A2-2. Le niveau d'étude apparaissait corrélé, à la fois au revenu du ménage et au fait de bénéficier de la CMU, variable elle-même corrélée au travail du père. Parmi ces quatre variables, nous avons choisi de conserver deux variables non corrélées dont une variable reflétant le niveau socio-économique de la mère, soit le niveau d'études, et une reflétant le niveau socio-économique du père soit son statut vis à vis du travail. Par ailleurs, dans la base initiale, le revenu du ménage comportait de plus nombreuses données manquantes que le niveau d'études, nous avons donc choisi de favoriser la variable initialement mieux renseignée. La parité et l'âge de la mère étaient également corrélés. Notre choix a porté sur l'âge de la mère du fait que la parité était proche du seuil de corrélation choisi, à la fois pour les antécédents d'enfant prématuré et pour les antécédents d'enfant de petit poids de naissance, qui apparaissaient fortement associés aux issues de grossesse étudiées dans les analyses univariées. Le tabagisme du père était corrélé au tabagisme de la mère qui a été retenu pour les analyses. Enfin, la corrélation entre les antécédents d'enfant prématuré et d'enfant de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel ne posait pas de problème, étant donné que ces deux n'étaient pas incluses simultanément dans un même modèle.

Tableau A2-2 : Corrélations (V de Cramer) entre les variables d'ajustement candidates pour l'étude de la prématurité modérée et de petit poids gestationnel à partir des données poolées des cohortes Elfe et Epipage2.

	Age maternel	Situation matrimoniale	Indice de masse corporelle	Hypertension	Traitement de l'infertilité	Tabagisme	Revenu du ménage	Bénéficiaire de la CMU	Niveau d'étude	Antécédent enfant prématuré	Antécédent enfant de petit poids
Situation matrimoniale	0,183										
Indice de masse corporelle	0,045	0,057									
Hypertension	0,048	0,008	0,160								
Traitement de l'infertilité	0,086	0,054	0,012	0,002							
Tabagisme	0,128	0,116	0,085	0,031	0,050						
Revenu du ménage	0,251	0,263	0,119	0,033	0,062	0,171					
Bénéficiaire de la CMU	0,195	0,284	0,089	0,023	0,048	0,091	0,323				
Niveau d'étude	0,226	0,225	0,158	0,041	0,061	0,234	0,310	0,332			
Antécédent enfant prématuré	0,022	0,012	0,062	0,067	0,016	0,036	0,062	0,087	0,094		
Antécédent enfant petit poids	0,059	0,026	0,040	0,077	0,010	0,060	0,042	0,056	0,095	0,335	
Diabète	0,090	0,005	0,180	0,048	0,012	0,012	0,040	0,018	0,032	0,017	0,001
Travail du père	0,167	0,163	0,076	0,011	0,035	0,077	0,289	0,345	0,204	0,032	0,042
Tabagisme du père	0,139	0,040	0,050	0,011	0,035	0,330	0,182	0,077	0,197	0,019	0,035
Parité	0,327	0,030	0,070	0,047	0,080	0,063	0,040	0,050	0,090	0,291	0,281
Nationalité de la mère	0,034	0,071	0,040	0,019	0,014	0,093	0,161	0,234	0,230	0,030	0,008

Résumé

Les champs électromagnétiques présents dans l'environnement - qu'ils soient d'extrêmement basses fréquences ou radiofréquences - sont responsables d'expositions continues des populations. Toutefois, leur potentiel impact sur la santé néonatale est encore aujourd'hui mal connu, notamment en raison des difficultés des études épidémiologiques à évaluer l'exposition ubiquitaire à ces champs de façon suffisamment détaillée et précise. Le premier objectif de cette thèse était d'étudier le lien entre l'exposition maternelle aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences et deux indicateurs de la santé néonatale : la prématurité et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Le second objectif était de construire un outil permettant une estimation quantitative de l'exposition professionnelle aux radiofréquences. Les travaux menés en réponse au premier objectif s'appuient sur les données de deux cohortes de naissances françaises. L'exposition cumulée aux champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences au cours de la grossesse a été évaluée grâce à l'application d'une matrice emploi exposition. Les résultats obtenus étaient en faveur d'une absence d'association avec le risque de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Une association modeste pour le risque de prématurité spontanée a été rapportée chez les mères dont l'exposition cumulée jusqu'à 28 semaines d'aménorrhée était la plus élevée. Les travaux menés en réponse au second objectif reposent sur une collaboration internationale. A partir des calendriers professionnels recueillis dans le cadre d'une étude cas-témoins internationale et de mesures d'exposition extraites de la littérature, ces travaux ont permis la création d'une première matrice emploi exposition quantitative spécifique aux hautes fréquences et applicable dans les études épidémiologiques.

Mots-clés : champs électromagnétiques, prématurité, poids de naissance, exposition maternelle.

Abstract

Electromagnetic fields in the environment - whether extremely low frequency or radiofrequency - are responsible for continuous population exposure. However, the potential impact of exposure to electromagnetic fields on neonatal health during pregnancy is still not well known, in particular due to the difficulties for epidemiological studies to assess in sufficient detail and precision the exposure to electromagnetic fields, which is ubiquitous. The first objective of this thesis was to study the relationship between maternal exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and two indicators of neonatal health: prematurity and small for gestational age. The second objective was to build a tool for quantitative estimation of occupational exposure to radiofrequencies. The work carried out in response to the first objective is based on data from two French birth cohorts. Cumulative exposure to extremely low frequency electromagnetic fields during pregnancy was assessed using a job-exposure matrix. The results were in favor of an absence of association with the risk of small for gestational age. However, for the risk of spontaneous prematurity, a modest association was reported among the most exposed mothers up to 28 weeks of gestation. The work carried out in response to the second objective is based on an international collaboration. On the basis of the job calendars collected in an international case-control study and exposure measurements extracted from the literature, a first quantitative job-exposure matrix to estimate occupational exposure to high frequency electromagnetic fields in epidemiological studies was created.

Keywords: electromagnetic fields, prematurity, birth weight, maternal exposure.