



HAL
open science

Influence de l'exposition au bruit et à la pollution de l'air en milieu urbain sur la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse

Anne-Sophie Mariet

► To cite this version:

Anne-Sophie Mariet. Influence de l'exposition au bruit et à la pollution de l'air en milieu urbain sur la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse. Médecine humaine et pathologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2020. Français. NNT : 2020UBFCI003 . tel-03507008

HAL Id: tel-03507008

<https://theses.hal.science/tel-03507008>

Submitted on 3 Jan 2022

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.

Université de Bourgogne Franche-Comté

U.F.R. Sciences de santé de Dijon

Laboratoire Chrono-environnement (UMR 6249 CNRS-UFC)

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur de l'Université de Bourgogne Franche-Comté

Spécialité : Médecine, santé publique, environnement et société

Ecole doctorale Environnements-Santé (ED n°554)

Influence de l'exposition au bruit et à la pollution de l'air en milieu urbain sur la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse

Par

Anne-Sophie MARIET

Soutenue à Besançon le 26 mars 2020 devant le jury composé de :

Florence BODEAU-LIVINEC

Professeur de l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP)

Rapporteur

Séverine DEGUEN

Professeur de l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP)

Rapporteur

Nadine BERNARD

PR, CNRS, UMR 6249 Chrono-environnement, UMR 6049 ThéMA

Examinatrice

Johanna LEPEULE

CR, Inserm, U1209, Grenoble

Examinatrice

Catherine QUANTIN

PU-PH, Inserm, UMR 1181 B2PHI, Université de Bourgogne Franche-Comté, CHU Dijon-Bourgogne

Directrice de thèse

Frédéric MAUNY

PU-PH, CNRS, UMR 6249 Chrono-environnement, Université de Bourgogne Franche-Comté, CHU de Besançon

Co-directeur de thèse

1 Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes encadrants, les professeurs Frédéric Mauny, Nadine Bernard et Catherine Quantin. J'apprends énormément à vos côtés. Merci pour votre enseignement, votre aide, votre soutien et votre bienveillance tout au long de la réalisation de ma thèse, en particulier dans la dernière ligne droite !

Je remercie les membres de mon jury, les professeurs Florence Bodeau-Livinec et Séverine Deguen pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse, ainsi que le Dr Johanna Lepeule pour avoir accepté d'en être l'examinatrice. Merci d'avoir évalué mon travail et contribué à l'améliorer.

Je remercie l'ADEME, le Conseil Régional de Bourgogne Franche-Comté, le CHU Dijon-Bourgogne et la Fondation de France pour avoir financé ce projet ; la ville de Besançon, les communautés d'agglomération du Grand Besançon et du Grand Dijon, le Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, l'association agréée de surveillance de la qualité de l'air en Bourgogne Franche-Comté (ATMO-BFC), les services d'obstétrique et de néonatalogie des CHU de Besançon et de Dijon, et le réseau périnatal de Bourgogne pour leur contribution ; ainsi que les familles qui ont participé à l'étude.

Aux membres du CMC, depuis intégrés dans l'uMETH, un grand merci à celles et ceux qui se sont impliqués dans ce projet et/ou avec qui j'ai partagé d'excellents restos lors de mes visites bisontines : Sophie en première ligne, l'as des cartes de bruit et de pollution de l'air, merci pour ton amitié et ton aide si précieuses, Marie et Anne-Laure, merci pour votre amitié, Alice et Alice, Vinh, Marc, Bérenger, Magali, Quentin, Aurélie, et tous ceux que j'oublie.

A tous mes collègues du SBIM, merci pour les pauses café, les tests chocolat du midi (les gourmands se reconnaîtront), vos encouragements, votre soutien au quotidien et pour la séance de collage d'étiquette ! Je remercie en particulier les chercheurs impliqués dans ce projet : Eric, Saïd, Karine,

Jonathan, Johan, et Gwen ; ainsi que Corinne, Murielle et Sandrine pour leur amitié. Je remercie aussi les internes de santé publique qui se sont succédé dans le service.

A Christine, merci pour ton soutien et tes conseils depuis mon internat.

Je termine par le plus important : ma famille. Merci à mes parents, mes sœurs, mon oncle et ceux qui ne sont plus là, pour tout. Le chemin fut long, je n'y serais pas arrivée sans vous. Et enfin, merci Anne-Lise pour ta relecture du manuscrit !

2 Table des matières

1	Remerciements	1
2	Table des matières	3
3	Valorisation	6
4	Liste des abréviations	9
5	Liste des tableaux	12
6	Liste des figures	13
7	Introduction	15
8	Contexte et état des connaissances	19
8.1	Complications et issues défavorables de la grossesse	19
8.1.1	Prématurité	19
8.1.2	Troubles de la croissance fœtale	20
8.1.3	Troubles hypertensifs de la grossesse	22
8.2	Pollution atmosphérique	23
8.2.1	Définition	23
8.2.2	Surveillance	24
8.2.3	Effets sanitaires	25
8.3	Bruit	27
8.3.1	Définition	27
8.3.2	Surveillance	29
8.3.3	Effets sanitaires	29
8.4	Phénomène de multi-exposition	30
8.4.1	Définition et quantification	30
8.4.2	Effets sanitaires	31
8.5	Grossesses multiples	32
9	Matériel et méthodes	33
9.1	Programme de recherche PreCEE	33
9.2	Population étudiée	34
9.3	Données médicales	35
9.3.1	Définition de la liste définitive des variables recueillies	35
9.3.1.1	Troubles de la croissance fœtale	35
9.3.1.2	Troubles hypertensifs de la grossesse	37
9.3.2	Recueil de données cliniques	37
9.3.3	Critères d'éligibilité des sujets dans les groupes et appariement des cas et des témoins dans le projet PrémaBQuA	38

9.3.4	Critères d'éligibilité des sujets et appariement des cas et des témoins dans le projet HTA-BQuA	39
9.3.5	Critères d'éligibilité des sujets dans l'étude des troubles de la croissance fœtale	40
9.3.6	Adresse de résidence des mères au moment des soins	40
9.3.7	Mode de circulation des données et allocation des données d'exposition à chaque couple mère-enfant	41
9.4	Pollution sonore	42
9.4.1	Méthodologie	42
9.4.1.1	Périmètre de l'étude	42
9.4.1.2	Données d'entrée	44
9.4.1.3	Sources sonores identifiées et implémentées	45
9.4.1.4	Calculs acoustiques et validation	49
9.4.2	Elaboration des modèles de prévision du bruit dans l'environnement	50
9.4.2.1	Modèles de prévision du bruit dans l'environnement de la ville de Besançon	50
9.4.2.2	Modèles de prévision du bruit dans l'environnement de l'unité urbaine de Dijon	52
9.5	Pollution atmosphérique	53
9.5.1	Méthodologie	53
9.5.1.1	Calcul des émissions de NO ₂ et de PM ₁₀ avec CIRCUL'AIR	54
9.5.1.2	Calcul de la diffusion du NO ₂ et des PM ₁₀ avec ADMS-Urban	54
9.5.1.3	Pollution annuelle au NO ₂ et aux PM ₁₀	56
9.5.1.4	Pollution mensuelle au NO ₂ et aux PM ₁₀	57
9.5.2	Elaboration des cartes de pollution mensuelle au NO ₂ et aux PM ₁₀	58
9.5.2.1	Cartes de pollution mensuelle au NO ₂ et aux PM ₁₀ de la ville de Besançon	58
9.5.2.2	Cartes de pollution mensuelle au NO ₂ et aux PM ₁₀ de l'unité urbaine de Dijon	63
9.6	Exposition environnementale	66
9.6.1	Lien entre bâtiment, adresse et patiente (CompAdresse)	66
9.6.1.1	Construction des dictionnaires	67
9.6.1.2	Prétraitement des adresses	67
9.6.1.3	Comparaison entre adresse à reconnaître et adresse de référence	69
9.6.2	Indicateurs d'exposition et de multi-exposition	69
9.7	Analyses statistiques	70
9.7.1	Analyse principale	70
9.7.2	Analyses de sensibilité	70
9.8	Éthique	73
9.8.1	Obtention des autorisations réglementaires	73
9.8.2	Information des familles et prise en compte des refus de participation	73
10	Les trois axes	74
10.1	Axe 1 – Grossesses multiples et pollution de l'air dans des villes modérément polluées : existe-t-il une association entre pollution de l'air et croissance fœtale ?	75
10.2	Axe 2 – L'exposition au bruit modifie-t-elle l'effet d'une exposition à des niveaux modérés de pollution de l'air sur la croissance fœtale ?	105
10.3	Axe 3 – Existe-t-il un effet de l'exposition environnementale au bruit sur la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse ? Une étude cas-témoins dans deux villes de taille moyenne modérément exposées en France.	138

11	<i>Discussion</i>	163
11.1	Principaux résultats	163
11.2	Forces et limites	165
11.3	Une population exposée à des niveaux de pollution faibles à modérés.....	168
11.4	Sensibilité, vulnérabilité aux effets des expositions environnementales.....	168
11.5	Perspectives	169
12	<i>Conclusion</i>	171
13	<i>Références bibliographiques</i>	172
14	<i>Annexes</i>	190
14.1	Annexe 1 : Formulaire de recueil des données médicales	191
14.2	Annexe 2 : Processus d’anonymisation et de transfert des données	195
14.3	Annexe 3 : Principe de calcul des émissions routières avec CIRCUL’AIR.....	196
14.4	Annexe 4 : Article Barba-Vasseur <i>et al.</i> , 2017.....	197
14.5	Annexe 5 : Résumé Mauny <i>et al.</i> , 2018	210
14.6	Annexe 6 : Article Brembilla <i>et al.</i> , 2019	214

3 Valorisation

Articles publiés

- **Mariet AS**, Mauny F, Pujol S, Thiriez G, Sagot P, Riethmuller D, Boilleaut M, Defrance J, Houot H, Parmentier AL, Vasseur-Barba M, Benzenine E, Quantin C, Bernard N. *Multiple pregnancies and air pollution in moderately polluted cities: Is there an association between air pollution and fetal growth?* Environ Int. 2018 Dec;121(Pt 1):890-897. doi: 10.1016/j.envint.2018.10.015.
- Barba-Vasseur M, Bernard N, Pujol S, Sagot P, Riethmuller D, Thiriez G, Houot H, Defrance J, **Mariet AS**, Luu VP, Barbier A, Benzenine E, Quantin C, Mauny F. *Do low to moderate environmental exposure to noise and air pollution influence preterm delivery in medium-sized cities?* Int J Epidemiol. 2017 Dec 1;46(6):2017-2027. doi: 10.1093/ije/dyx121.
- Brembilla A, Bernard N, Pujol S, Parmentier AL, Eckman A, **Mariet AS**, Houot H, Tenailleau Q, Thiriez G, Riethmuller D, Barba-Vasseur M, Mauny F. *Pregnancy vulnerability in urban areas: a pragmatic approach combining behavioral, medico-obstetrical, socio-economic and environmental factors.* Sci Rep. 2019 Dec 11;9(1):18878. doi: 10.1038/s41598-019-55005-0.

Articles soumis

- **Mariet AS**, Bernard N, Pujol S, Sagot P, Thiriez G, Riethmuller D, Boilleaut M, Defrance J, Houot H, Parmentier AL, Vasseur-Barba M, Benzenine E, Mauny F, Quantin C. *Does noise exposure modify the effect of moderated level of air pollution on fetal growth?* Environ Int. Soumis en décembre 2019 (en relecture par les reviewers).
- **Mariet AS**, Bernard N, Pujol S, Riethmuller D, Sagot P, Thiriez G, Defrance J, Houot H, Parmentier AL, Vasseur-Barba M, Benzenine E, Quantin C, Mauny F. *Is there an effect of environmental noise exposure on hypertensive disorders of pregnancy? A case control study in two moderately exposed medium-sized cities in France.* Int J Epidemiol. Soumis en février 2020.

Communications orales

- **Mariet AS**, Pujol S, Bernard N, Benzenine E, Parmentier AL, Sagot P, Riethmuller D, Quantin C, Mauny F. *Multiple pregnancies: risk factors of preterm birth, hypertensive disorders of pregnancy and small for gestational age, in two French urban areas*. 6th international conference on epidemiology and public health, Paris, 2017.
- **Mariet AS**, Mauny F, Pujol S, Thiriez G, Quantin C, Bernard N. *Multiple Pregnancies And Environmental Exposure: An Impact Of Air Pollution On Fetal Growth?*. European Congress of Epidemiology, Lyon, 2018.
- **Mauny F**, Barba-Vasseur M, Pujol S, Sagot P, Riethmuller D, Thiriez G, Houot H, Defrance J, **Mariet AS**, Luu VP, Benzenine E, Quantin C, Bernard N. *Are environmental noise and air pollution in middle-sized cities risk factors for preterm delivery?*. 12th ICBEN congress on noise as a public health problem, Zurich, Switzerland, 2017.
- **Mauny F**, Pujol S, Barba-Vasseur M, Parmentier AL, Riethmuller D, **Mariet AS**, Houot H, Thiriez G, Brembilla A, Bernard N. *Vulnerability during pregnancy in an urban environment: do environmental and individual risk factors cumulate?*. Euronoise 2018 Conference, Hersonissos, Crète, Greece, 2018.
- **Mauny F**, Pujol S, Barbier A, Quantin C, Riethmuller D, Sagot P, Thiriez G, Barba-Vasseur M, Houot H, Defrance J, **Mariet AS**, Tenailleau Q, Benzenine E, Bernard N. *Exposition environnementale au bruit et à la pollution de l'air au cours de la grossesse avec comorbidités associées : Un surrisque d'accouchement prématuré ? Résultats de l'étude PrémaBqua*. 14^{ème} Congrès Français d'Acoustique, Université Le Havre Normandie, Le Havre, France, 2018.

Communications affichées

- **Mariet AS**, Bernard N, Pujol S, Parmentier AL, Quantin C, Mauny F. *Indice de déprivation et exposition environnementale en milieu urbain : bruit et pollution de l'air à Besançon*. Congrès ADELFF-EPITER, Rennes, 7 au 9 septembre 2016.

Résumés acceptés

- Pujol S, Bernard N, Riethmuller D, Sagot P, Thiriez G, Houot H, Brembilla A, Barba-Vasseur M, Defrance J, **Mariet AS**, Benzenine E, Quantin C, Mauny F. PreCEE (Pregnancy and Combined Environmental Exposure), a research program in two middle-sized cities - Part 1, Population and methods. Accepté pour le Forum Acousticum 2020, Lyon, avril 2020.
- Mauny F, Brembilla A, Pujol S, Sagot P, Riethmuller D, Thiriez G, Houot H, **Mariet AS**, Barba-Vasseur M, Defrance J, Luu VP, Benzenine E, Quantin C, Bernard N. PreCEE (Pregnancy and Combined Environmental Exposure), a research program in two middle-sized cities - Part 2, Results and discussion. Accepté pour le Forum Acousticum 2020, Lyon, avril 2020.

Résumés soumis

- **Mariet AS**, Bernard N, Pujol S, Sagot P, Thiriez G, Riethmuller D, Boilleaut M, Defrance J, Houot H, Parmentier AL, Vasseur-Barba M, Benzenine E, Quantin C, Mauny F. *Does noise modulate the impact of air pollution on pregnancy: an approach of fetal growth and moderate levels of exposure*. Soumis pour le congrès ICBEN 2020.
- **Mariet AS**, Bernard N, Pujol S, Riethmuller D, Sagot P, Thiriez G, Defrance J, Houot H, Parmentier AL, Vasseur-Barba M, Benzenine E, Quantin C, Mauny F. *Does environmental noise exposure influence the occurrence of hypertensive disorders of pregnancy? A case control study conducted in two moderately exposed cities in France*. Int J Epidemiol. Soumis pour le congrès ICBEN 2020.

Financement obtenu

- Conseil régional de Bourgogne et CHU Dijon-Bourgogne, 2016, responsable scientifique : **Mariet AS**

4 Liste des abréviations

AASQA : Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air

ADEME : Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie

ADMS : Système de Modélisation de Dispersion Atmosphérique

AFSSE : Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale

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

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Périnatalité, Obstétrique et Gynécologie

CCTIRS : Comité national Consultatif pour le Traitement de l'Information dans la Recherche en Santé

CERC : Cambridge Environmental Research Consultant

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CidB : Centre d'Information sur le Bruit

CIDG : Complications et Issues Défavorables de la Grossesse

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^e révision

CITEPA : Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique

CMC : Centre de Méthodologie Clinique

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CO : monoxyde de carbone

COPERT : COmputer Programme to calculate Emissions from Road Transport

COV : Composés Organiques Volatiles

CSTB : Centre Scientifique et Technique du Bâtiment

dB : décibels

dB(A) : décibels pondérés A

DDT : Direction Départementale des Territoires

DIM : Département d'Information Médicale

DIR : Direction départementale des Routes

FGR : Fetal Growth Restriction

GRS : Generic Reaction Set

HELLP syndrome : Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelet syndrome

HTA-BQuA : troubles hypertensifs de la grossesse Bruit Qualité de l'Air

HTA : HyperTension Artérielle

HTG : HyperTension artérielle Gravidique

Hz : Hertz

IC : Intervalle de Confiance

ICPE : Installations Classées pour la Protection de l'Environnement

IGN : Institut Géographique National

IMC : Indice de Masse Corporelle

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRIS : Ilots Regroupés pour l'Information Statistique

IUGR : Intra-Uterine Growth Retardation

$L_{Aeq,T}$: niveau sonore continu équivalent pour une période T

LAURE : Loi sur l'Air et l'Utilisation Rationnelle de l'Energie

L_{den} : niveau sonore pondéré jour-soir-nuit

L_{eq} : niveau sonore équivalent

L_n : niveau sonore équivalent, nuit

LML : Liste des Mots Lus

LMN : Liste des Mots Normés

LMO : Longueur de Monin Obukhov

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

NIP : Numéro d'Identification Personnel

NO : monoxyde d'azote

NO₂ : dioxyde d'azote

O₃ : ozone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAG : Petits poids pour l'Age Gestationnel

PAS : Pression Artérielle Systolique

PE : prééclampsie

PEB : Plan d'Exposition au Bruit

PM_{2,5} : particules de diamètre inférieur à 2,5 µm

PM₁₀ : particules de diamètre inférieur à 10 µm

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PreCEE : Pregnancy Combined Environmental Exposure

PremaBQuA : Prématurité Bruit Qualité de l'Air

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RFF : Réseau Ferré de France

RPM : Rupture Prématurée des Membranes

SA : Semaine d'Aménorrhée

SGA : Small for Gestational Age

SIG : Système d'Information Géographique

SNAP : Selected Nomenclature for Air Pollution

SNCF : Société Nationale des Chemins de Fer français

SO₂ : dioxyde de soufre

T2A : Tarification A l'Activité

USA : United States of America

UU : Unité Urbaine

VR : Vecteur de Reconnaissance

WHO : World Health Organization

5 Liste des tableaux

<i>Tableau 9.4-1. Provenance des informations géographiques utilisées pour la caractérisation du site</i>	<i>45</i>
<i>Table 10.1-1. Pregnancy and newborn characteristics according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005-2009 (N = 249 pregnancies and 506 newborns)</i>	<i>88</i>
<i>Table 10.1-2. Relationship between NO₂ exposure during pregnancy and small for gestational age or fetal growth restriction, 2005-2009 (N = 249 pregnancies and 506 newborns)</i>	<i>91</i>
<i>Table 10.1-3. Supplementary Table. Sensitivity analysis: relationship between NO₂ exposure during pregnancy and small for gestational age or fetal growth restriction 2005-2009, restricted to twins of different sex (N = 79 pregnancies and 158 newborns)</i>	<i>92</i>
<i>Table 10.2-1. Pregnancy and newborn characteristics according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005–2009 (N = 8994).....</i>	<i>118</i>
<i>Table 10.2-2. Relationship between noise, NO₂ and PM₁₀ exposure during pregnancy and small for gestational age or fetal growth restriction, 2005-2009 (N = 8994).....</i>	<i>124</i>
<i>Table 10.3-1. Pregnancy and newborn characteristics according to hypertensive disorders of pregnancy status, 2005–2009 (N = 2089)</i>	<i>149</i>
<i>Table 10.3-2. Relationship between noise exposure during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy, 2005-2009 (N = 2089)</i>	<i>151</i>
<i>Table 10.3-3. Supplementary Table. Pregnancy and newborn characteristics according to hypertensive disorders of pregnancy status by subgroups of sensitivity analyses, 2005–2009 (N = 2089).....</i>	<i>152</i>
<i>Table 10.3-4. Relationship between noise exposure during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy by subgroups of sensitivity analyses, 2005-2009 (N = 2089)</i>	<i>154</i>

6 Liste des figures

Figure 9.1-1. Le programme PreCEE (Pregnancy Combined Environmental Exposure).....	34
Figure 9.3-1. Courbes du 10 ^e percentile de poids de naissance par âge gestationnel et sexe – Audipog® 2008. .	36
Figure 9.4-1. Infrastructures des transports et des espaces verts de la ville de Besançon.....	43
Figure 9.4-2. Les 15 communes de l'unité urbaine de Dijon.....	43
Figure 9.4-3. Infrastructures des transports et des espaces verts de l'unité urbaine de Dijon.....	44
Figure 9.4-4. Distribution des bâtiments exposés à un bruit industriel de plus de 50 dB la nuit (L_n) ou en journée (L_{den}), par classes de 1 dB.....	47
Figure 9.4-5. Plan d'exposition au bruit en 1995 de l'aéroport de Dijon-Longvic	48
Figure 9.4-6. Carte de bruit de la ville de Besançon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$)	50
Figure 9.4-7. Carte de bruit de la ville de Besançon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$), avec les bâtiments	51
Figure 9.4-8. Carte de bruit de la ville de Besançon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$), avec les bâtiments et les sources de bruit.....	51
Figure 9.4-9. Carte de bruit de l'unité urbaine de Dijon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$)	52
Figure 9.4-10. Carte de bruit de l'unité urbaine de Dijon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$), avec les bâtiments	53
Figure 9.5-1. Répartition spatiale des 149 points utilisés pour le calcul des régressions linéaires mensuelles.....	58
Figure 9.5-2. Représentation de la concentration en NO_2 calculée pour le mois d'août 2005 en fonction de la concentration de la carte de référence pour les 149 points de calage et calcul de l'équation de la droite de régression (régression linéaire)	60
Figure 9.5-3. Comparaison entre les concentrations mensuelles en NO_2 mesurées (en bleu) et modélisées (en rouge) à la station, sur toute la période de l'étude (janvier 2005 à décembre 2009)	61
Figure 9.5-4. Carte de la concentration moyenne en NO_2 ($\mu g/m^3$) dans la ville de Besançon, janvier 2004.....	62
Figure 9.5-5. Carte de la concentration moyenne en PM_{10} ($\mu g/m^3$) dans la ville de Besançon, janvier 2004	63
Figure 9.5-6. Carte de la concentration moyenne en NO_2 ($\mu g/m^3$) dans l'unité urbaine de Dijon, janvier 2004...	64
Figure 9.5-7. Carte de la concentration moyenne en PM_{10} ($\mu g/m^3$) dans l'unité urbaine de Dijon, janvier 2004.	65

<i>Figure 9.5-8. Carte de la concentration moyenne en PM₁₀ (µg/m³) dans l'unité urbaine de Dijon, janvier 2004, avec les bâtiments</i>	<i>65</i>
<i>Figure 9.6-1. Schéma du lien entre l'adresse de la mère et le bâtiment de résidence</i>	<i>66</i>
<i>Figure 9.7-1. Calcul des indicateurs d'exposition à la pollution atmosphérique selon différentes fenêtres temporelles d'exposition au cours de la grossesse, en fonction du statut cas-témoins de l'étude PrémaBQuA</i>	<i>72</i>
<i>Figure 9.7-2. Calcul des indicateurs d'exposition au bruit et à la pollution atmosphérique selon différentes fenêtres spatiales d'exposition au cours de la grossesse.....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 10.1-1. NO₂ exposure, considering a 50m radius buffer, in multiple pregnancies, during the 2nd trimester and entire pregnancy, according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005-2009 (N = 249)</i>	<i>89</i>
<i>Figure 10.2-1. NO₂ exposure, considering a 50m radius buffer, during different periods of pregnancy, according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005-2009 (N=8994)</i>	<i>120</i>
<i>Figure 10.2-2. PM₁₀ exposure, considering a 50m radius buffer, during different periods of pregnancy, according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005-2009 (N=8994)</i>	<i>121</i>
<i>Figure 10.2-3. Noise exposure, considering the average building noise levels in front of the entire façade (daily, day, evening, night equivalent, and day-evening-night A-weighted noise level), according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005-2009 (N=8994).....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 10.3-1. Noise exposure, considering the average building noise levels in front of the entire façade (daily, day, evening, night equivalent, and day-evening-night A-weighted noise level), according to presence of hypertensive disorders of pregnancy, 2005-2009 (N=2089).....</i>	<i>150</i>
<i>Figure 11.1-1. Résultats du programme PreCEE (Pregnancy Combined Environmental Exposure)</i>	<i>165</i>

7 Introduction

La grossesse constitue une période de vulnérabilité où la survenue de complications peut avoir des conséquences majeures sur le devenir de la mère et/ou du nouveau-né : complications obstétricales (hypertension artérielle gravidique, prééclampsie, ...), naissance trop précoce (prématurité), trouble de croissance fœtale (petit poids de naissance pour l'âge gestationnel), ... De multiples facteurs sont à l'origine de ces complications, comme par exemple les caractéristiques socio-démographiques et les antécédents médicaux et obstétricaux (Bartsch *et al.*, 2016 ; CNGOF, 2013 ; Fox *et al.*, 2019 ; Goldenberg *et al.*, 2008 ; Sharma *et al.*, 2016a, 2016b ; Vogel *et al.*, 2018). Cependant, il reste encore une part non expliquée de complications et d'issues défavorables de la grossesse (Muglia & Katz, 2010).

Une grossesse multiple est définie par la présence de plusieurs fœtus dans l'utérus. Les grossesses multiples présentent toutes les complications des grossesses uniques, mais à des fréquences plus élevées, et représentent en elles-même un facteur de risque majeur de survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse (Oepkes & Sueters, 2017 ; Santana *et al.*, 2016).

La pollution atmosphérique, encore appelée pollution de l'air, est définie par la Loi n° 96-1236 du 30 Septembre 1996 sur la Loi sur l'Air et l'Utilisation Rationnelle de l'Énergie, comme « l'introduction par l'Homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer les changements climatiques, à détériorer les biens matériels et à provoquer des nuisances olfactives excessives ». La pollution de l'air extérieur due aux activités humaines résulte de l'agriculture, de l'industrie, des transports et du chauffage résidentiel. En termes d'effets sanitaires, la pollution de l'air est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité, notamment à une surmortalité cardio-vasculaire, à un excès d'hospitalisations et à une augmentation des pathologies respiratoires comme l'asthme et la bronchite chronique (WHO, 2013).

Le bruit est un son qui nous dérange, nous déplaît ou nous agresse. Il s'agit d'un phénomène physique perçu dans tous les environnements (domicile, lieu de travail, école, ...) et toutes les activités de la vie quotidienne (travail, loisirs, ...). Le bruit environnemental est défini dans le contexte réglementaire européen par la directive 2002/49/CE relative à l'évaluation et à la gestion du bruit dans l'environnement (European Commission, 2002). Ses sources sont principalement les transports (routier, ferroviaire et aérien) et les industries. Il est associé à une altération de l'audition mais aussi à des effets extra-auditifs comme la gêne, les troubles du sommeil, la survenue d'hypertension artérielle et de maladies cardio-vasculaires, et la diminution des performances scolaires (Basner *et al.*, 2014).

Le milieu urbain (la ville) se caractérise par une densité élevée de population et d'activités génératrices de pollution (transports, industries). Le phénomène de multi-exposition environnementale est caractérisé par l'exposition simultanée à de multiples agents provenant de sources variées. L'effet conjoint de ces agents est souvent inconnu (cumulatif, potentialisant, ...). En milieu urbain, la densité de la circulation routière, source d'émission commune de bruit et de polluants atmosphériques, combinée à un nombre élevé de riverains, constitue les conditions optimales d'une multi-exposition environnementale.

Ce travail de thèse est inclus dans le programme de recherche PreCEE (Pregnancy Combined Environmental Exposure) dont l'objectif était d'étudier l'influence de la pollution de l'air, du bruit et des espaces verts sur le déroulement de la grossesse. Les objectifs de la thèse étaient :

- d'analyser la relation entre la multi-exposition au bruit et à la pollution de l'air, et la survenue de troubles de la croissance fœtale ;
- d'évaluer la part relative de chacun des polluants et leur(s) éventuelle(s) interaction(s) dans la survenue de ces évènements ;
- d'analyser la relation entre l'exposition à la pollution de l'air, et la survenue de ces évènements, chez les grossesses multiples ;

- d’analyser la relation entre l’exposition au bruit et la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse.

Les travaux issus de cette thèse reposent sur les hypothèses suivantes :

- l’exposition à la pollution de l’air augmente le risque de survenue d’un trouble de la croissance fœtale ;
- l’exposition au bruit environnemental augmente le risque de survenue d’un trouble de la croissance fœtale et modifie l’association entre pollution de l’air et survenue d’un trouble de la croissance fœtale ;
- l’exposition au bruit environnemental augmente le risque de survenue d’un trouble hypertensif de la grossesse.

L’originalité du projet repose tout d’abord sur la prise en compte simultanée d’un agent physique (le bruit) et de deux polluants chimiques de nature différente (gazeuse et particulaire) : NO₂, et les PM₁₀ dans la relation entre exposition et complications et issues défavorables de la grossesse. En effet, ces polluants atmosphériques de nature différente peuvent avoir une diffusion dans l’air différente. Elle repose également sur l’étude d’une population vulnérable qui est le plus souvent exclue des études sur le lien entre l’environnement et la périnatalité : les grossesses multiples.

L’étude de la relation entre bruit, pollution de l’air et survenue de troubles de la croissance fœtale et de troubles hypertensifs pendant la grossesse permettra de mieux comprendre et quantifier les effets (potentiellement cumulatifs) de ces polluants sur le déroulement de la grossesse.

Tout d’abord seront exposés le contexte et l’état des connaissances concernant les complications et issues défavorables de la grossesse (prématurité, troubles de la croissance fœtale et troubles hypertensifs de la grossesse), la pollution de l’air, le bruit, le phénomène de multi-exposition, et le cas particulier des grossesses multiples.

Ensuite, seront décrits : le programme PreCEE, la population étudiée, les méthodes mises en œuvre pour le recueil de données médicales, la construction des indicateurs d'exposition au bruit et à la pollution atmosphérique et les analyses statistiques.

Les résultats de la thèse seront présentés sous la forme de trois publications intitulées :

- Grossesses multiples et pollution de l'air dans des villes modérément polluées : existe-t-il une association entre pollution de l'air et croissance fœtale ?
- L'exposition au bruit modifie-t-elle l'effet d'une exposition à des niveaux modérés de pollution de l'air sur la croissance fœtale ?
- Existe-t-il un effet de l'exposition environnementale au bruit sur la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse ? Une étude cas-témoins dans deux villes de taille moyenne modérément exposées en France.

Les résultats du programme PreCEE seront discutés en intégrant trois travaux complémentaires.

Enfin, les perspectives de cette thèse et du programme PreCEE seront proposées.

8 Contexte et état des connaissances

8.1 Complications et issues défavorables de la grossesse

La grossesse est une période cruciale pour la santé de la mère et de l'enfant où tous deux sont particulièrement vulnérables. En effet, les complications obstétricales, telles que la survenue d'un trouble hypertensif, d'un diabète gestationnel, d'une hémorragie (hématome rétroplacentaire, placenta praevia), présentent des risques à court et à long terme pour la mère (éclampsie, choc hémorragique, développement d'une hypertension artérielle (HTA), d'un diabète, ...) et pour l'enfant (décès, prématurité, trouble de croissance fœtale allant du retard de croissance intra-utérin à la macrosomie) (CNGOF, 2013 ; Sharma *et al.*, 2016a, 2016b ; Vogel *et al.*, 2018).

Les issues défavorables de la grossesse (prématurité, trouble de la croissance fœtale) sont associées notamment à une mortalité néonatale élevée, à la survenue de complications respiratoires, neurologiques et infectieuses à court terme, de troubles du développement et des apprentissages pendant l'enfance, et au développement de pathologies chroniques chez l'adulte (Dalziel *et al.*, 2007 ; Osmond & Barker, 2000 ; Vogel *et al.*, 2018).

Parmi les complications et issues défavorables de la grossesse, nous nous intéresserons plus particulièrement à la prématurité, aux troubles de la croissance fœtale et aux troubles hypertensifs de la grossesse.

8.1.1 Prématurité

La prématurité est définie par l'OMS par la naissance d'un enfant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues. Trois stades de gravité sont définis en fonction du terme :

- la prématurité extrême (moins de 28 SA) ;
- la grande prématurité (entre la 28^e et la 32^e SA) ;
- la prématurité moyenne, voire tardive (entre la 32^e et la 37^e SA).

Le nombre de naissances prématurées dans le monde en 2010 a été estimé à 15 millions, ce nombre étant en augmentation (Blencowe *et al.*, 2012). Les complications des naissances prématurées sont à

l'origine de près d'un million de décès par an en 2015 et représentent la cause principale de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans (Liu *et al.*, 2016). En France, la prématurité est passée de 5,9% des naissances en 1995 à 7,4% en 2010 (Blondel & Kermarrec, 2011). Entre 50 000 et 60 000 enfants naissent prématurément chaque année, dont 85% sont des prématurés moyens, 10% des grands prématurés et 5% des très grands prématurés (Inserm¹).

La prématurité présente des complications à court terme mettant en jeu le pronostic vital : troubles respiratoires néonataux (syndrome de détresse respiratoire, dysplasie bronchopulmonaire), entérocolite ulcéronécrosante, septicémie, troubles neurologiques (convulsions, jusqu'à l'encéphalopathie hypoxique ischémique), ainsi que des difficultés d'alimentation et des problèmes visuels et auditifs. A plus long terme, la prématurité est associée à des troubles du développement neurologique, à des taux plus élevés d'admissions à l'hôpital, ainsi qu'à des difficultés comportementales, socio-émotionnelles et d'apprentissage pendant l'enfance (Vogel *et al.*, 2018).

La prématurité est associée à de nombreux facteurs dont l'implication a, pour certains, été démontrée et quantifiée. Il s'agit de facteurs liés au déroulement de la grossesse (grossesses multiples, infection, hémorragie, ...), à la mère (âge extrême, tabagisme, antécédents gynéco-obstétricaux), et aux conditions socio-économiques et professionnelles, en particulier la précarité (Goldenberg *et al.*, 2008 ; Vogel *et al.*, 2018). Pourtant, 50% des naissances prématurées demeurent encore inexplicables (Muglia & Katz, 2010).

8.1.2 Troubles de la croissance fœtale

Le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) définit les troubles de la croissance fœtale ainsi :

- Le petit poids pour l'âge gestationnel ou PAG (équivalent français de small for gestational age ou SGA) est défini par un poids isolé (estimation pondérale in utero ou poids de naissance)

¹ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/prematurite>

inférieur au 10^e percentile, (accord professionnel). Le PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3^e percentile (accord professionnel).

- Le retard de croissance intra-utérin ou RCIU (équivalent français de fetal growth restriction (FGR) ou intra-uterine growth retardation IUGR) correspond le plus souvent à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins deux mesures à trois semaines d'intervalle) (accord professionnel). Plus rarement, un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance, avec un poids proche du 10^e percentile sans être un PAG.

La croissance fœtale est évaluée au cours de la grossesse par des mesures échographiques (périmètre céphalique, périmètre abdominal, longueur fémorale et estimation de poids fœtal), puis à la naissance par la mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien. La longueur crânio-caudale permet d'estimer l'âge gestationnel. La confrontation des paramètres échographiques à des courbes de référence pour l'âge gestationnel et le sexe du nouveau-né permet le dépistage anténatal d'un trouble de croissance fœtale. Le CNGOF recommande l'utilisation de courbes de croissance ajustées sur la taille, le poids de la mère, la parité, et le sexe fœtal (CNGOF, 2013).

Les troubles de la croissance fœtale sont associés à la morbidité périnatale, au décès néonatal et à la mortinatalité (Collela *et al.*, 2018 ; Dall'Asta *et al.*, 2017 ; Figueras & Gardosi, 2011 ; Gardosi & Francis, 2009 ; Kady & Gardosi, 2004 ; Sharma *et al.*, 2016a), et augmentent la prévalence des pathologies neurodéveloppementales, cardiovasculaires et endocriniennes à long terme (Barker *et al.*, 1993 ; Figueras & Gratacos, 2017 ; Jacobsson *et al.*, 2008 ; Sharma *et al.*, 2016a).

Les troubles de la croissance fœtale peuvent être induits par quatre types de facteurs : maternel (âge extrême, statut socio-économique défavorisé, troubles hypertensifs, infection maternelle à cytomégalo virus), placentaire (vascularisation utéroplacentaire anormale, artère ombilicale unique),

foetal ou génétique (anomalies congénitales majeures du fœtus) (CNGOF, 2013 ; Sharma *et al.*, 2016a, 2016b).

8.1.3 Troubles hypertensifs de la grossesse

Les troubles hypertensifs de la grossesse (hypertension artérielle (HTA) gravidique (HTG), prééclampsie (PE), éclampsie et HELLP syndrome) concernent environ 10% des grossesses et sont définis par les experts par la survenue au cours de la grossesse d'un des troubles suivants (Duley, 2009 ; SFAR CNGOF SFNN SFMP, 2009) :

- HTG : pression artérielle systolique (PAS) > 140 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) > 90 mm Hg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6^e semaine du postpartum.
- PE : association d'une HTG à une protéinurie (> 0,3 g/24h).
- PE sévère : PE avec au moins l'un des critères suivants :
 - o HTA sévère (PAS > 160 mm Hg et/ou PAD > 110 mm Hg) ;
 - o atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h) ou créatinine > 135 µmol/L, ou protéinurie > 5 g/j ;
 - o œdème aigu pulmonaire ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome ;
 - o éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéo-tendineux polycinétiques, céphalées) ;
 - o thrombopénie <100 G.L⁻¹ ;
 - o hématome rétroplacentaire ou retentissement fœtal.
- PE précoce : survenant avant 32 SA.
- HELLP syndrome : association d'une hémolyse, une cytolysé hépatique et d'une thrombopénie.
- Eclampsie : survenue d'une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse.

Les troubles hypertensifs de la grossesse sont associés à une augmentation de la morbidité et de la mortalité maternelle et néonatale (Duley, 2009 ; Lo *et al.*, 2013). Ils entraînent des anomalies endothéliales, une insuffisance hépatique et rénale, une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires, d'accident vasculaire cérébral et de diabète de type II chez les mères (Bauer & Cleary, 2009 ; Bellamy *et al.*, 2007 ; Benschop *et al.*, 2019 ; Duley, 2009 ; Fox *et al.*, 2019 ; Wang *et al.*, 2012) ; de prématurité, de petit poids de naissance et d'hospitalisation chez les nouveau-nés (Allen *et al.*, 2004 ; Wu *et al.*, 2009a).

Parmi les facteurs de risque de survenue d'un trouble hypertensif de la grossesse, on notera : la présence d'un antécédent de trouble hypertensif de la grossesse, d'un syndrome des anticorps antiphospholipides, d'une HTA chronique, d'un diabète prégestationnel, et d'un indice de masse corporelle supérieur (IMC) à 30, mais aussi d'un âge maternel extrême, d'une nulliparité, des antécédents familiaux de prééclampsie, d'une grossesse multiple, d'une grossesse suite à un don d'ovocyte ou encore d'un intervalle de grossesse de plus de 10 ans (Bartsch *et al.*, 2016 ; Fox *et al.*, 2019).

8.2 Pollution atmosphérique

8.2.1 Définition

De nombreuses définitions de la pollution de l'air existent. Leurs traits communs sont la nature et la concentration des éléments considérés, les nuisances et les effets possibles engendrés sur les matériaux, sur les organismes animaux ou végétaux et sur les écosystèmes. Dans l'air, les polluants présents sont de différentes natures (minérale, organique, microbiologique), d'origines diverses (naturelle et anthropique) et un très large panel d'éléments est possible (gaz, matière condensée, solide ou liquide en suspension) (Fontan, 2003). Les phénomènes de pollution atmosphérique se caractérisent par une grande diversité spatiale et temporelle, depuis l'échelle locale (au voisinage d'installations polluantes) jusqu'à l'échelle dite globale. Ce sont toutefois essentiellement les pollutions locales ou régionales (pollutions urbaines, pollution acido-particulaire, pollution photo-oxydante, ...) qui

présentent le plus de risques à court ou moyen terme vis-à-vis de la santé humaine (ADEME, 2003). La plupart des polluants atmosphériques sont émis par des processus de combustion tels que le chauffage domestique, les unités de production industrielle et le fonctionnement de moteurs thermiques, principalement lié aux activités de transport. A l'échelle locale, l'espace urbain est un lieu particulier, siège des activités anthropiques et d'une forte densité humaine, favorable donc à la présence simultanée de multiples polluants. En milieu urbain, le trafic routier est une source majeure de pollution sonore et atmosphérique.

8.2.2 Surveillance

En Europe, le suivi de la pollution de l'air est aujourd'hui une pratique bien établie et des stations fixes mesurent en continu la qualité de l'air en ville à proximité de sources mobiles (circulation des véhicules) ou fixes (industries). Ces stations s'intéressent avant tout aux polluants réglementés, c'est-à-dire ceux pour lesquels des objectifs de qualité, des seuils d'alerte et des valeurs limites d'exposition ont été définis par la loi. En France, la Loi sur l'Air et l'Utilisation Rationnelle de l'Énergie (dite loi LAURE) n° 96-1236 du 30 décembre 1996 a été intégrée au Code de l'Environnement (article L. 221-1 à L. 221-6). Elle prévoit une surveillance de la qualité de l'air sur l'ensemble du territoire national ainsi qu'une information du public, via le dispositif national de surveillance de la qualité de l'air. Au sein de ce dispositif, les Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) surveillent et établissent des modèles prédictifs de la qualité de l'air via des mesures (ponctuelles ou en continu) de polluants réglementés, des modélisations et des inventaires. Elles informent et sensibilisent la population et les acteurs locaux, accompagnent les décideurs locaux, et améliorent les connaissances (Atmo-France²).

Les composés généralement suivis sont le monoxyde de carbone (CO), le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃), les composés organiques volatiles (COV), les particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM₁₀), et plus récemment celles de diamètre inférieur à 2,5 µm (PM_{2,5}).

² <https://atmo-france.org/>

Les valeurs limites, au sens de la Loi LAURE, représentent un niveau maximal de concentration de substances polluantes dans l'atmosphère, fixé sur la base des connaissances scientifiques, dans le but d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs de ces substances pour la santé humaine ou pour l'environnement. En France, elles sont actuellement fixées à ([Directive 2008/50/CE](#) ; [Ministère de la transition écologique et solidaire](#)) :

- NO₂ : 40 µg/m³ en moyenne annuelle,
- PM₁₀ : 40 µg/m³ en moyenne annuelle,
- PM_{2,5} : 25 µg/m³ en moyenne annuelle,
- SO₂ : 125 µg/m³ en moyenne journalière à ne pas dépasser plus de 3 jours par an,
- CO : 10 000 µg/m³ pour le maximum journalier de la moyenne glissante sur 8 heures,
- benzène : 5 µg/m³ en moyenne annuelle.

8.2.3 Effets sanitaires

La pollution atmosphérique est responsable d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité. En 2016, le nombre de décès prématurés provoqués dans le monde par la pollution de l'air extérieur dans les zones urbaines, périurbaines et rurales, était estimé à 4,2 millions par l'OMS ([WHO, 2019](#)). Santé publique France estime à 48 000 le nombre de décès par an attribuables aux PM_{2,5} en France métropolitaine ([Pascal *et al.*, 2016](#)). La pollution de l'air est également associée à une surmortalité cardio-vasculaire, à un excès d'hospitalisations et à une augmentation des pathologies respiratoires comme l'asthme et la bronchite chronique ([WHO, 2013](#)). Plus récemment, des associations ont été mises en évidence entre pollution de l'air et diabète, maladies rhumatologiques, fonction cognitive, maladies neurodégénératives et reproduction ([Clifford *et al.*, 2016](#) ; [Hansen *et al.*, 2010](#) ; [Sun *et al.*, 2016](#) ; [Thiering & Heinrich, 2015](#) ; [Turner *et al.*, 2016](#) ; [Xu *et al.*, 2016](#)).

A ce jour, de nombreuses études se sont intéressées aux effets de la pollution de l'air sur la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse, notamment la prématurité et les petits poids de naissance ([Klepac *et al.*, 2018](#)). L'association entre pollution de l'air et troubles de la croissance fœtale a été identifiée dans de nombreuses études, réalisées dans des régions plus ou moins exposées à

travers le monde, avec différents polluants atmosphériques et divers indicateurs de croissance fœtale mesurés chez les nouveau-nés à terme ou non : poids de naissance, petit poids de naissance, PAG, ou mesures échographiques anténatales (Guo *et al.*, 2019 ; Huang *et al.*, 2019 ; Lepeule *et al.*, 2010 ; Li *et al.*, 2017 ; Malmqvist *et al.*, 2011, 2017 ; Pedersen *et al.*, 2013 ; Smith *et al.*, 2017 ; Stieb *et al.*, 2016 ; Tsoli *et al.*, 2019 ; Vinikoor-Imler *et al.*, 2014 ; Zheng *et al.*, 2016). D'un point de vue physiopathologique, l'exposition à la pollution atmosphérique est suspectée d'augmenter le stress oxydatif et l'inflammation systémique (Ghio *et al.*, 2012 ; Ha *et al.*, 2017 ; Møller *et al.*, 2014) et, pendant la grossesse, l'exposition à la pollution atmosphérique peut diminuer le débit sanguin utérin, les échanges fœto-placentaires et, par conséquent, ralentir la croissance fœtale (Biberoglu *et al.*, 2016 ; Browne *et al.*, 2015 ; Figueras & Gratacos, 2017 ; Ha *et al.*, 2017 ; Prada & Tsang, 1998 ; Slama *et al.*, 2008).

Plusieurs études ont mis en évidence un effet négatif de la pollution de l'air sur les troubles hypertensifs de la grossesse (Dadvand *et al.*, 2013 ; Lee *et al.*, 2013 ; Malmqvist *et al.*, 2013 ; Olsson *et al.*, 2015 ; Pereira *et al.*, 2013 ; van den Hooven *et al.*, 2011 ; Vinikoor-Imler *et al.*, 2012 ; Wu *et al.*, 2009b, 2011 ; Yorifugi *et al.*, 2015). Dans leur méta-analyse, Hu *et al.* (2014) ont mis en évidence un lien entre HTG, prééclampsie et exposition au NO₂ durant toute la grossesse. L'HTG était également associée à l'exposition au CO et à l'O₃. Dans une autre méta-analyse, Pedersen *et al.* (2014) ont mis en évidence une association entre exposition aux PM₁₀, PM_{2.5} et NO₂ pendant la grossesse et survenue d'une HTG. L'exposition aux PM_{2.5} et NO₂ était également associée à la survenue d'une prééclampsie. Vue l'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse, les auteurs recommandaient de conduire d'autres recherches sur le lien entre exposition à la pollution de l'air et survenue de troubles hypertensifs pendant la grossesse, en prenant en compte l'exposition au bruit due au trafic routier notamment. Savitz *et al.* (2015) n'ont cependant pas mis en évidence d'association significative entre exposition au NO₂, PM_{2.5} au domicile et HTG au premier et au second trimestre de la grossesse après ajustement sur les facteurs individuels, le statut socio-économique et la maternité dans la ville de New-York. Michikawa *et al.* (2015) ont trouvé, au Japon, une association entre exposition à l'O₃ au premier trimestre de la grossesse et survenue d'un trouble hypertensif de la

grossesse, mais pas avec le NO₂, ni le SO₂, ni les PM. Cependant, les auteurs ne disposaient pas de l'adresse des femmes et ont donc attribué la valeur d'exposition par les mesures des stations proches du lieu d'accouchement. Les mécanismes potentiels pour cette association incluent stress oxydatif, inflammation, coagulation, dysfonction endothéliale et réponses hémodynamiques menant à une dysfonction placentaire (Kannan *et al.*, 2006 ; Slama *et al.*, 2008).

8.3 Bruit

8.3.1 Définition

Le bruit est défini par un son qui nous dérange, nous déplaît ou nous agresse. C'est un phénomène vibratoire, caractérisé par son intensité, sa fréquence, et sa durée (Centre d'Information sur le Bruit (CidB), Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME), [European Commission, 2002](#)).

L'intensité du bruit est aussi appelée niveau et se mesure en décibels (dB) grâce à un sonomètre : 0 dB correspond au seuil minimal que l'oreille humaine peut théoriquement percevoir et est appelé le seuil d'audibilité. Le seuil de douleur se situe à 120 dB, l'oreille pouvant subir des dommages à partir de 85 dB.

La fréquence correspond au nombre de vibrations par seconde émises par une source sonore. Elle se mesure en Hertz (Hz), et est directement liée à la hauteur du son perçu : un son grave est défini par une fréquence faible alors qu'un son aigu est défini par une fréquence élevée. L'oreille humaine peut théoriquement percevoir les sons à des fréquences comprises entre 20 Hz (très grave) et 20 000 Hz (très aigu), ses capacités variant avec l'âge.

La durée ou temporalité est évaluée selon deux échelles de temps :

- courte (seconde) pour l'étude des sons brefs ou variant rapidement comme la parole,
- longue (heure, journée) pour l'étude des bruits dans l'environnement.

La perception humaine du bruit varie avec le niveau sonore et la fréquence. Lorsque les niveaux sonores sont faibles à modérés, l'oreille est plus sensible aux sons médiums de 500 à 2 000 Hz qu'aux

sons graves et aigus. A l'inverse, lorsque le niveau sonore est élevé, l'oreille est plus sensible aux sons graves. Cette sensibilité peut être prise en compte lors de la mesure en utilisant un filtre adapté avec une « pondération A ». L'unité de mesure devient le décibel pondéré A, noté dB(A) (NF S 31-010, 1996). Les valeurs d'intensité faible correspondent à des valeurs inférieures ou égales à 30 dB(A) et les valeurs d'intensité forte à des valeurs supérieures ou égales à 80 dB(A).

Pour évaluer le niveau sonore d'une source fluctuante sur une période de temps donnée, on calcule le niveau sonore continu équivalent (L_{eq}). Cet indicateur représente le niveau sonore moyen équivalent émis par la source sonore pour la période considérée. Cinq indicateurs sont définis par l'Union Européenne (European Commission, 2002) :

- $L_{Aeq,24h}$ = niveau sonore équivalent observé en moyenne sur 24h et exprimé en dB(A),
- L_{day} = niveau sonore équivalent observé en moyenne sur la période jour de 6h-18h,
- $L_{evening}$ = niveau sonore équivalent observé en moyenne sur la période soir de 18h-22h,
- L_{night} = niveau sonore équivalent observé en moyenne sur la période nuit de 22h-6h,
- L_{den} = niveau sonore équivalent pondéré jour, soir, nuit. Cet indice combiné représente l'exposition sur une journée complète calculée à partir des indices L_{day} , $L_{evening}$ et L_{night} en intégrant des pondérations de +5 dB sur la période du soir de 18h à 22h et +10 dB sur la période nuit de 22h à 6h permettant de mieux prendre en compte la gêne et les troubles du sommeil engendrés par l'exposition au bruit lors des périodes critiques du soir et de la nuit.

Le bruit dans l'environnement est essentiellement issu du secteur des transports et des industries (AFSSE, 2004). En France, selon l'ADEME, les transports routiers, ferroviaires et aériens représentent près de 80% du bruit émis dans l'environnement. Les 20% restant seraient attribués aux industries, puis aux activités artisanales et commerciales, activités de loisirs ou aux particuliers (bruit de voisinage) (Thibier, 2009).

8.3.2 Surveillance

Des efforts considérables entrepris notamment dans le contexte de la directive européenne sur le bruit dans l'environnement (2002/49/CE ([European Commission, 2002](#))) permettent actuellement de prédire le niveau sonore environnemental en fonction des lois de propagation du son dans l'espace, des caractéristiques d'émission des sources sonores et d'une reconstruction 3D du site étudié (topologie, bâtiments) à l'aide de logiciels de prévision du bruit extérieur/cartographie acoustique ([Lee et al., 2008](#) ; [Murphy et al., 2009](#) ; [Tsai et al., 2009](#)). L'exposition de la population au bruit est essentiellement évaluée en façade des bâtiments fréquentés ou dans le voisinage immédiat des logements, par l'intermédiaire du niveau sonore continu équivalent ($L_{Aeq,T}$) ou de l'indice pondéré jour-soir-nuit L_{den} exprimés en dB(A).

8.3.3 Effets sanitaires

Depuis une trentaine d'années, les préoccupations d'éventuels effets sur la santé liés à l'exposition sonore environnementale n'ont cessé de croître ([EEA, 2014](#) ; [WHO, 2011](#)). L'OMS estime entre 1 et 1,6 millions d'années de vie en bonne santé perdues à cause du bruit pour la zone OMS EURO-A, soit en considérant 420 millions d'habitants ([WHO, 2011](#)).

Au-delà des effets auditifs bien connus, de nombreuses études épidémiologiques ont pu établir un lien entre exposition sonore et différentes pathologies (HTA, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, pathologies psychiatriques, ...) ou perturbations (gêne, troubles du sommeil, diminution des capacités cognitives, des performances scolaires, ...) ([Basner et al., 2014](#) ; [Pujol et al., 2014](#)).

A ce jour, quelques études se sont intéressées aux effets du bruit sur la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse. Une méta-analyse sur le lien entre exposition au bruit dans le cadre professionnel et déroulement de la grossesse a mis en évidence une augmentation du risque d'hypotrophie, d'HTG et de malformations congénitales ([Dzhambov et al., 2014](#)). Une étude ayant porté sur les relations entre bruit environnemental et déroulement de la grossesse a mis en évidence un lien avec la prématurité mais l'évaluation de l'exposition au bruit était indirecte, par la distance du domicile à la route ([Barnett et al., 2011](#)). Récemment, dans la cohorte de naissance nationale danoise,

[Pedersen et al. \(2017\)](#) ont observé une association entre exposition au bruit dû au trafic routier et survenue d'HTG et de prééclampsie, et [Auger et al. \(2018\)](#) dans une cohorte basée sur la population de l'île de Montréal (Canada), ont observé une association entre les niveaux de pollution sonore environnementale et la survenue d'une prééclampsie sévère et précoce seulement. Cependant, [Sears et al. \(2018\)](#) dans une cohorte de grossesses et de naissances de Cincinnati (Ohio, USA), n'ont trouvé aucune association entre le bruit dû au trafic routier et les troubles hypertensifs de la grossesse.

Les mécanismes potentiels de l'association entre exposition au bruit et hypertension semblent être liés à des réactions émotionnelles de stress en raison de l'inconfort perçu, et à un stress physiologique inconscient entraînant une activation du système endocrinien et du système nerveux autonome qui augmentent la pression artérielle ([Babisch, 2011](#) ; [Basner et al., 2014](#) ; [Lusk et al., 2004](#) ; [Münzel et al., 2014](#)). Le bruit affecte également la qualité du sommeil qui est liée à la pression artérielle dans la population générale et chez les femmes enceintes ([Basner et al., 2014](#) ; [Haney et al., 2013](#) ; [Münzel et al., 2014](#)).

8.4 Phénomène de multi-exposition

8.4.1 Définition et quantification

Le risque sanitaire lié aux multi-expositions est difficilement évaluable : l'effet conjoint de différents agents est souvent inconnu (cumulatif, potentialisant, ...) et la superposition des contraintes météorologiques liées à chacun des agents considérés complique l'évaluation du niveau d'exposition multiple de la population. Cette situation constitue à la fois une limite à l'évaluation de l'impact des expositions environnementales et un axe important d'amélioration de la démarche ([Briggs, 2003](#) ; [de Hollander et al., 1999](#) ; [Valent et al., 2004](#) ; [WHO, 2011](#)).

En milieu urbain, la densité de la circulation routière, source d'émission commune de bruit et de polluants atmosphériques, combinée à un nombre élevé de riverains, constitue les conditions optimales d'une multi-exposition environnementale. A l'échelle d'une agglomération, les niveaux d'émission des différentes sources, les phénomènes de diffusion et de cinétique impactent fortement la répartition et l'intensité de la pollution liées à chaque agent ; le niveau de multi-exposition présente donc une

variabilité spatiale et temporelle importante et largement méconnue. L'étude de ces phénomènes constitue un domaine de recherche émergent. Les travaux portant sur la quantification conjointe des niveaux d'exposition au bruit et à la pollution atmosphérique montrent une corrélation modérée et variable en fonction des modalités d'estimation (mesures, modélisation, indicateurs indirects tels que la distance à la source) (Allen *et al.*, 2009 ; Davies *et al.*, 2009 ; Gan *et al.*, 2012 ; Tobias *et al.*, 2001 ; Weber, 2009).

8.4.2 Effets sanitaires

Des études épidémiologiques ont analysé les effets conjoints du bruit et de la pollution de l'air sur les pathologies cardiovasculaires (Babisch *et al.*, 2014 ; de Kloizenaar *et al.*, 2013 ; Kälsch *et al.*, 2014 ; Selander *et al.*, 2009 ; Sørensen *et al.*, 2014), ainsi que sur le stress ou la gêne (Ising *et al.*, 2004 ; Klæboe *et al.*, 2000). Deux études ont récemment mis en évidence un lien entre un indicateur indirect d'exposition au trafic routier (distance domicile - voie à fort trafic) et petit poids de naissance (Dadvand *et al.*, 2014), prématurité, prééclampsie et rupture prématurée des membranes (Yorifuji *et al.*, 2015), sans pour autant dissocier exposition aux nuisances sonores et à la pollution atmosphérique. Une étude a évalué l'impact des deux types de polluants sur la grossesse ; elle a montré une association négative entre bruit et poids de naissance ainsi qu'entre pollution atmosphérique et poids de naissance (Gehring *et al.*, 2014). Dans cette étude, l'effet de la pollution atmosphérique paraissait augmenté par l'exposition aux nuisances sonores. Une revue de la littérature récente concluait à la présence d'une association entre bruit dû au trafic routier et prématurité, petit poids de naissance et PAG, mais soulignait le faible niveau de preuve de ces résultats (Nieuwenhuijsen *et al.*, 2017). Elle jugeait nécessaire de conduire des études complémentaires dans diverses régions, en particulier à des niveaux de bruit plus faibles, avec des méthodes robustes d'évaluation de l'exposition et un ajustement sur les facteurs de confusion dont le niveau socio-économique et la pollution de l'air. En effet, seules quelques études ont pris en compte l'effet de l'exposition combinée à la pollution de l'air et au bruit (Arroyo *et al.*, 2016a, 2016b ; Dadvand *et al.*, 2014 ; Diaz *et al.*, 2016 ; Gehring *et al.*, 2014 ; Hjorteberg *et al.*, 2016 ; Hystad *et al.*, 2014 ; Nieuwenhuijsen *et al.*, 2019 ; Smith *et al.*, 2017). À

Londres, [Smith et al. \(2017\)](#) ont estimé que 3% des nouveau-nés à terme avec un petit poids de naissance sont directement attribuables à l'exposition résidentielle à une concentration des $PM_{2.5} > 13,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pendant la grossesse. De plus, leurs résultats suggèrent peu de preuves d'un effet délétère indépendant de l'exposition au bruit dû au trafic routier sur le poids de naissance à terme. En 2019, [Nieuwenhuijsen et al.](#) ont étudié l'influence de l'exposome urbain sur le poids de naissance dans six cohortes de naissance européennes et n'ont trouvé aucune association entre le bruit dû au trafic routier et le poids de naissance ou un petit poids de naissance à terme. [Pedersen et al. \(2017\)](#) ont trouvé un effet de la pollution de l'air et du bruit sur les troubles hypertensifs de la grossesse. [Sears et al. \(2018\)](#) ont trouvé un effet de la pollution de l'air, augmenté par l'exposition au bruit, sur la pression artérielle systolique en fin de grossesse, mais pas sur la pression artérielle diastolique ou les troubles hypertensifs de la grossesse.

8.5 Grossesses multiples

Une grossesse multiple est définie par la présence de plusieurs fœtus dans l'utérus.

Les grossesses multiples présentent toutes les complications des grossesses uniques, mais à des fréquences plus élevées, en particulier pour l'accouchement prématuré et les anomalies de croissance fœtale ([Oepkes & Sueters, 2017](#) ; [Santana et al., 2016](#)).

Les études précédemment évoquées ont toutes été réalisées chez les grossesses uniques. Avant ce travail, une seule étude publiée avait étudié l'effet de l'exposition à la pollution atmosphérique chez les grossesses multiples. [Bijnens et al. \(2016\)](#) ont observé une association entre l'augmentation de l'exposition au NO_2 et aux PM_{10} et une moindre croissance fœtale représentée par le poids à la naissance et les PAG chez les jumeaux nés prématurément entre 32 et 36 SA, mais pas chez les jumeaux nés à terme. Bien que les grossesses multiples soient elles-mêmes un facteur de risque de troubles de la croissance fœtale, la survenue de ces troubles pourrait être potentialisée, dans cette population vulnérable, par l'exposition à la pollution de l'air et au bruit.

9 Matériel et méthodes

9.1 Programme de recherche PreCEE

Le programme PreCEE (Pregnancy Combined Environmental Exposure) a été initié suite à l'obtention d'un premier projet financé, PrémaBQuA « *Prématurité et multi-exposition environnementale : bruit et pollution atmosphérique en milieu urbain* », accordé par l'ADEME dans le cadre du programme national de recherche en Environnement-Santé-Travail 2012 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) (responsable scientifique : Pr Frédéric Mauny). PrémaBQuA porte sur l'étude de la relation entre l'exposition environnementale au bruit et à la pollution de l'air pendant la grossesse et la survenue d'un accouchement prématuré (Mauny *et al.*, 2016). Il s'agissait de mener trois approches épidémiologiques analytiques de type cas-témoins multicentriques en parallèle à partir des grossesses de femmes habitant Besançon ou l'unité urbaine de Dijon, ayant accouché dans l'un des deux CHU entre 2005 et 2009 : (i) les grossesses uniques sans pathologie associée, (ii) les grossesses uniques avec pathologie(s) associée(s), et (iii) les grossesses multiples.

Des financements complémentaires ont été obtenus en 2016 auprès de la Fondation de France (responsable scientifique : Pr Frédéric Mauny), du Conseil régional de Bourgogne et du CHU Dijon-Bourgogne (responsable scientifique : Dr Anne-Sophie Mariet), afin de réaliser l'étude HTA-BQuA « *Troubles hypertensifs de la grossesse et multi-exposition environnementale au bruit et à la pollution atmosphérique en milieu urbain : étude cas-témoins chez les femmes ayant accouché au CHU de Besançon et de Dijon entre 2005 et 2009* ». Ces financements ont permis de compléter le recueil de données médicales et environnementales couvrant ainsi la totalité des grossesses des femmes majeures ayant accouché au CHU de Besançon ou au CHU Dijon-Bourgogne entre 2005 et 2009 et habitant à Besançon ou dans l'unité urbaine de Dijon.

Ainsi, a pu être construit le programme PreCEE dont l'objectif était d'étudier l'influence de la pollution de l'air, du bruit et des espaces verts sur le déroulement de la grossesse.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le programme PreCEE (**Figure 9.1-1**).

Le programme PreCEE

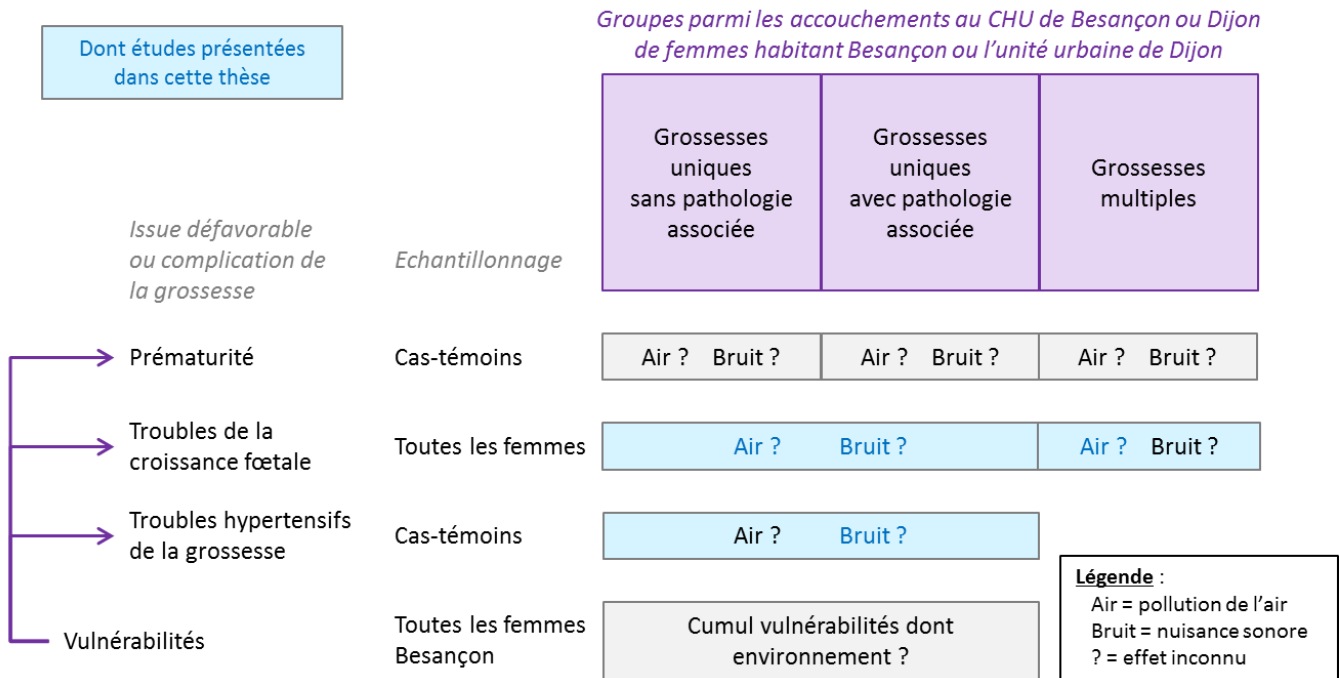


Figure 9.1-1. Le programme PreCEE (Pregnancy Combined Environmental Exposure)

9.2 Population étudiée

Dans le programme PreCEE, ont été incluses toutes les grossesses de femmes majeures résidant à Besançon ou dans l'unité urbaine de Dijon et ayant accouché au CHU de Besançon ou au CHU Dijon-Bourgogne entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2009, soit plus de 10 000 grossesses. L'unité urbaine de Dijon est constituée de 15 communes : Chenôve, Chevigny-Saint-Sauveur, Daix, Dijon, Fontaine-lès-Dijon, Longvic, Marsannay-la-Côte, Neuilly-lès-Dijon, Ouges, Perrigny-lès-Dijon, Plombières-lès-Dijon, Quetigny, Saint-Apollinaire, Sennecey-lès-Dijon, Talant. Les deux CHU sont des maternités de niveau 3, possédant une unité de réanimation néonatale. Les nouveau-nés vivants et les enfants mort-nés, dont les naissances ont eu lieu après 22 semaines complètes d'aménorrhée et/ou avec un poids de naissance > 500 g, ont été inclus. Pour chaque étude, lorsqu'une femme éligible avait eu plusieurs grossesses au cours de la période d'étude, une seule grossesse a été incluse après sélection aléatoire. Par conséquent, le nombre de femmes et le nombre de grossesses incluses dans la population analysée sont les mêmes.

9.3 Données médicales

Le programme PreCEE s'intéressait au déroulement de la grossesse et nécessitait le recueil d'un certain nombre de données médicales. Ces données sont principalement issues d'extractions des dossiers médicaux informatisés du CHU de Besançon et du réseau de périnatalité de Bourgogne. Un recueil complémentaire par consultation des dossiers médicaux a été réalisé pour certaines variables.

9.3.1 Définition de la liste définitive des variables recueillies

La liste définitive des variables a été arrêtée en concertation entre les deux centres, suite à plusieurs réunions de travail réunissant méthodologistes et cliniciens. Elle est disponible en **Annexe 1**. Trois grands types de variables ont été recueillies : les variables de constitution des groupes, les facteurs d'ajustement et les variables de description de la population. Pour chaque variable disponible dans les logiciels sources sous forme de codes de la Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, 10^{ème} révision³ (CIM-10), la liste des codes correspondants a été définie. Ces listes de codes ont été établies en tenant compte des habitudes de codage des deux centres mais également des précisions de codage définies par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) sur la période de l'étude.

9.3.1.1 Troubles de la croissance fœtale

Deux indicateurs de troubles de la croissance fœtale ont été recueillis :

- Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) : poids de naissance inférieur au 10^e percentile pour l'âge gestationnel et le sexe ([ACOG, 2013](#) ; [CNGOF, 2013](#) ; [Ego, 2013](#) ; [Figueras & Gratacos, 2017](#) ; [Lausman & Kingdom, 2013](#) ; [RCOG, 2013](#)). Cet indicateur a été calculé à partir du poids de naissance, de l'âge gestationnel et du sexe du nouveau-né, selon quatre courbes de référence afin de pouvoir réaliser des analyses de sensibilité :

³ La CIM-10 est une norme internationale pour présenter l'information sur les diagnostics cliniques mise au point par l'OMS. Elle permet donc de décrire les pathologies de manière standardisée.

- Audipog : constituée à partir des données de l'association des utilisateurs de dossiers informatisés en périnatalité, obstétrique et gynécologie (AUDIPOG) de 2008 (Audipog®) (**Figure 9.3-1**),
 - Ego : constituée à partir des données de l'enquête périnatale de 2010 (Ego *et al.*, 2016),
 - Ferdynus et Rousseau : deux courbes de référence constituées à partir des données du réseau périnatal de Bourgogne selon deux méthodes statistiques différentes (Ferdynus *et al.*, 2009 ; Rousseau *et al.*, 2017).
- Retard de croissance intra-utérin (RCIU) : arrêt ou ralentissement de la croissance dû à une insuffisance placentaire lors de deux mesures prénatales prises à deux ou trois semaines d'intervalle (ACOG, 2013 ; CNGOF, 2013 ; Ego, 2013 ; Figueras & Gratacos, 2017 ; Lausman & Kingdom, 2013 ; RCOG, 2013). Cette variable a été recueillie dans les dossiers médicaux informatisés (codes CIM-10 : O36.5, P05.0, P05.1, Z36.4).

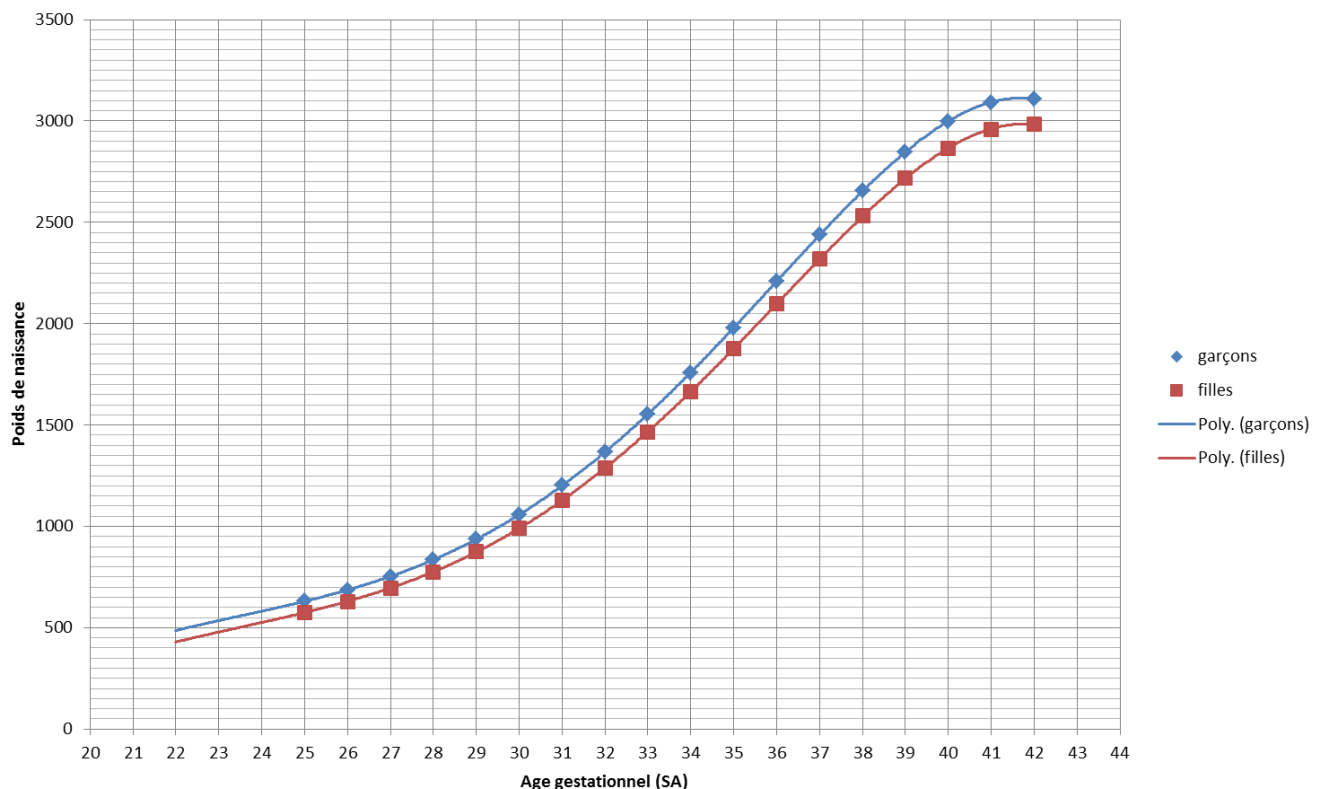


Figure 9.3-1. Courbes du 10^e percentile de poids de naissance par âge gestationnel et sexe – Audipog® 2008.

9.3.1.2 Troubles hypertensifs de la grossesse

La présence d'un trouble hypertensif pendant la grossesse était définie par la survenue au cours de la grossesse d'un des troubles suivants : HTG, PE, HELLP syndrome et éclampsie ([SFAR CNGOF SFNN SFMP, 2009](#)) (Cf. **partie 8.1.3**).

Les troubles hypertensifs ont été repérés dans les dossiers informatisés par les codes CIM-10 I10 à I15, O10 à O11, O13 à O16, P00.0 et ont fait l'objet d'un recueil complémentaire dans les dossiers papiers au CHU Dijon-Bourgogne.

9.3.2 Recueil de données cliniques

Une première approche a été conduite sur les données recueillies à partir de l'application DIAMM[®] et des dossiers papier des patientes (Besançon) ainsi que sur les données recueillies via le PMSI et le dossier du réseau de Périnatalité et les dossiers des patientes (Dijon). La disponibilité des données a été évaluée sur (i) l'accessibilité aux bases des données et leur opérabilité intra-établissement, et (ii) l'accessibilité aux dossiers des patientes (localisation, archivage, ...). La qualité des données à recueillir a été testée par études pilotes sur échantillon aléatoire : modifications éventuelles de la structure des dossiers médicaux, concordance du codage PMSI avec les données du dossier médical (en particulier pour les données de comorbidité).

Pour la ville de Besançon, les données médicales ont été extraites à partir du dossier obstétrical informatisé du CHU via l'application DIAMM[®] en août 2014. Elles ont ensuite subi des procédures de jointure, de transcodage et d'anonymisation au sein du Département d'Information Médicale (DIM), afin de constituer la base de données finale. Le retraitement des données a été réalisé à l'aide du langage de programmation Microsoft Visual Basic entre septembre et décembre 2014. Par ailleurs, une phase de recueil complémentaire par consultation des dossiers périnataux manuscrits (dossiers AUDIPOG^{®4}) a été conduite.

⁴ Dossiers conçus par l'association des utilisateurs de dossiers informatisés en périnatalité, obstétrique et gynécologie (AUDIPOG).

Concernant la ville de Dijon et son agglomération, les données médicales ont été extraites à partir du dossier informatisé du Réseau de périnatalité de Bourgogne (PMSI élargi) au cours du mois de novembre 2014. Ces données ont été complétées par un recueil sur dossiers individuels pour certaines variables (compte-rendu d'hospitalisation informatisé DxCare et/ou cahier d'accouchement), que j'ai coordonné. J'ai effectué des contrôles qualité sur les dossiers atypiques, ainsi que sur des échantillons de dossiers tirés au sort, et assuré la consolidation finale de la base de données.

A partir d'une première extraction des données des deux établissements de santé, la comparabilité entre les sites et la stabilité au cours des cinq années de l'étude a été vérifiée sur les critères suivants : proportion de prématurité, répartition entre les trois groupes d'inclusion, pourcentage des grandes pathologies maternelles associées. L'objectif était d'étudier un éventuel effet lié à la mise en place de la tarification à l'activité⁵ (T2A) au cours de la période de l'étude ou lié à des habitudes de codage différentes entre les deux centres.

9.3.3 Critères d'éligibilité des sujets dans les groupes et appariement des cas et des témoins dans le projet PrémaBQuA

La conduite du projet PrémaBQuA en trois groupes d'inclusion distincts avait pour objectif de renforcer l'homogénéité des cas tout en contrôlant certains facteurs de prématurité. Par ailleurs, l'amplitude de l'effet a été évaluée dans chacun des trois groupes, permettant ainsi de tester une éventuelle différence en fonction du « terrain » materno-fœtal.

La répartition des sujets dans les trois groupes a initialement été proposée comme suit :

- groupe 1 : grossesses uniques sans pathologie (grave) associée + ruptures prématurées des membranes (RPM) sans pathologie associée + menaces d'accouchement prématuré (MAP) sans pathologie associée ;

⁵ La Tarification A l'Activité (T2A) est un mode de financement des établissements de santé français issu de la réforme hospitalière du plan Hôpital 2007, qui vise à médicaliser le financement tout en équilibrant l'allocation des ressources financières et en responsabilisant les acteurs de santé.

- groupe 2 : grossesses uniques avec pathologie(s) associée(s) + prématurité déclenchée (césarienne programmée ou autre) ;
- groupe 3 : grossesses multiples.

A ce sujet, plusieurs points ont été discutés lors des différentes réunions de travail :

- La liste des pathologies associées à la grossesse a été arrêtée au regard des données de la littérature concernant les principaux facteurs liés à la prématurité : il s'agit donc des hémorragies du 2^e et 3^e trimestre (dont hématome rétroplacentaire et placenta prævia), de l'HTA, de la prééclampsie et de l'éclampsie, du diabète gestationnel ou préexistant, des infections du liquide amniotique, des infections génito-urinaires, des pathologies infectieuses compliquant la grossesse, de l'hydramnios, du RCIU, des anomalies des organes pelviens maternels ainsi que des anomalies congénitales majeures de l'enfant. La présence d'une seule de ces pathologies permettait de classer le couple mère-enfant dans le groupe 2. La liste des codes CIM-10 correspondants à chaque pathologie a été définie en accord entre les deux centres (Dijon et Besançon) afin de standardiser le recueil des données. Cette liste est disponible en **Annexe 1**.
- Les RPM et les MAP à distance de l'accouchement auraient pu être considérées dans le groupe 2. Après concertation entre méthodologistes et cliniciens, il a été choisi de les inclure dans le groupe 1.

Les critères d'appariement des cas (accouchements < 37 SA) et des témoins (accouchements ≥ 38 SA) sont : l'âge de la mère (± 1 an pour le groupe 1 ; ± 2 ans pour le groupe 2), la maternité d'accouchement, le groupe d'inclusion.

9.3.4 Critères d'éligibilité des sujets et appariement des cas et des témoins dans le projet HTA-BQuA

Toutes les grossesses uniques (groupes 1 et 2 du projet PrémaBQuA) ont été considérées pour sélectionner les grossesses à inclure dans l'étude HTA-BQuA. Après repérage de toutes les grossesses présentant des troubles hypertensifs de la grossesse, définissant les cas, quatre grossesses sans troubles

hypertensifs de la grossesse ont été appariées à chaque cas. Auparavant, une grossesse par femme a été sélectionnée par tirage au sort pour les femmes présentant plusieurs grossesses sur la période. Les critères d'appariement des cas (présence de troubles hypertensifs de la grossesse) et des témoins (absence de troubles hypertensifs de la grossesse) sont : l'âge de la mère (± 1 an), et la maternité d'accouchement.

9.3.5 Critères d'éligibilité des sujets dans l'étude des troubles de la croissance fœtale

Les troubles de la croissance fœtale ont, tout d'abord, été étudiés dans le groupe 3 des grossesses multiples en incluant une grossesse multiple par femme par tirage au sort pour les femmes présentant plusieurs grossesses multiples sur la période.

Dans un second temps, toutes les grossesses uniques (groupes 1 et 2 du projet PrémaBQuA) ont été incluses en incluant une grossesse unique par femme par tirage au sort pour les femmes présentant plusieurs grossesses uniques sur la période.

9.3.6 Adresse de résidence des mères au moment des soins

Le recueil de l'adresse des mères à la date de l'accouchement était indispensable à l'allocation des valeurs d'exposition environnementale (bruit et pollution atmosphérique). Il a nécessité, dans chaque centre, des requêtes informatiques spécifiques via le logiciel CPAGE, utilisant le numéro d'identification personnel (NIP) et la date de l'accouchement. Ces extractions d'adresses ont été réalisées indépendamment et de manière standardisée dans chaque DIM : CHU Dijon-Bourgogne et CHU de Besançon.

9.3.7 Mode de circulation des données et allocation des données d'exposition à chaque couple mère-enfant

- Chaque DIM (CHU de Besançon et CHU Dijon-Bourgogne) a réalisé séparément une requête informatique via le dossier médical obstétrical informatisé (DIAMM pour Besançon, PMSI élargi du réseau de périnatalité pour Dijon) ainsi qu'une requête CPAGE afin de produire un fichier informatique contenant les données médicales et les adresses au moment de l'accouchement.
- Chaque DIM a produit une liste de dossiers à compléter pour certaines variables médicales. Un technicien d'études cliniques a effectué un recueil complémentaire avec informatisation des données.
- Un ingénieur d'études et de recherche clinique du Centre de méthodologie clinique (CMC ; CHU de Besançon) a fourni un fichier d'exposition faisant le lien entre toutes les adresses d'habitation existantes sur la zone d'étude et : (i) les indicateurs de pollution sonore et atmosphérique et (ii) le numéro d'îlots regroupés pour l'information statistique (IRIS).
- Chaque DIM a alors réalisé une fusion entre les données médicales, les données d'exposition et les numéros d'IRIS pour chaque patiente. En tant que médecin au DIM, j'ai été en charge de cette étape pour les données du CHU Dijon-Bourgogne.
- Après anonymisation du fichier au sein de chaque DIM, les fichiers des deux centres ont été transmis au médecin responsable du CMC en vue de conduire l'analyse statistique des données.

Le schéma présentant le processus d'anonymisation et de transfert d'information est présenté en

Annexe 2.

9.4 Pollution sonore

9.4.1 Méthodologie

Le niveau sonore environnemental a été modélisé selon les recommandations des guides destinés à la production des cartes sonores conformément à la directive européenne 2002/49/CE ([European Commission, 2002](#)) relative à l'évaluation et à la gestion du bruit dans l'environnement ([CERTU, 1998](#) ; [Furst & Saurat, 2006](#) ; [WG-AEN, 2006](#)). Afin d'harmoniser au mieux la production des valeurs d'exposition sonore, le logiciel MITHRA-SIG V3.3.5 (Géomod, Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB)) et une méthodologie commune ont été adoptés pour la construction des modèles et le calcul des cartes de bruit des deux sites (Besançon et Dijon).

9.4.1.1 Périmètre de l'étude

Les modèles réalisés couvrent l'intégralité des villes étudiées, ainsi qu'une bordure extérieure de 1 km, destinée à limiter une sous-estimation du niveau sonore due à un effet de bord. A Besançon (65 km² de surface communale), le modèle utilisé pour la prévision du bruit environnemental s'étend sur un total de 108 km² (**Figure 9.4-1**). Pour les 15 communes de l'unité urbaine de Dijon, (Dijon, Chenôve, Chevigny-Saint-Sauveur, Daix, Fontaine-lès-Dijon, Longvic, Marsannay-la-Côte, Neuilly-lès-Dijon, Ouges, Perrigny-lès-Dijon, Plombières-lès-Dijon, Quetigny, Saint-Apollinaire, Sennecey-lès-Dijon et Talant) qui occupent une surface de 166 km², le modèle s'étend sur un total de 248 km² (**Figure 9.4-2 et Figure 9.4-3**).

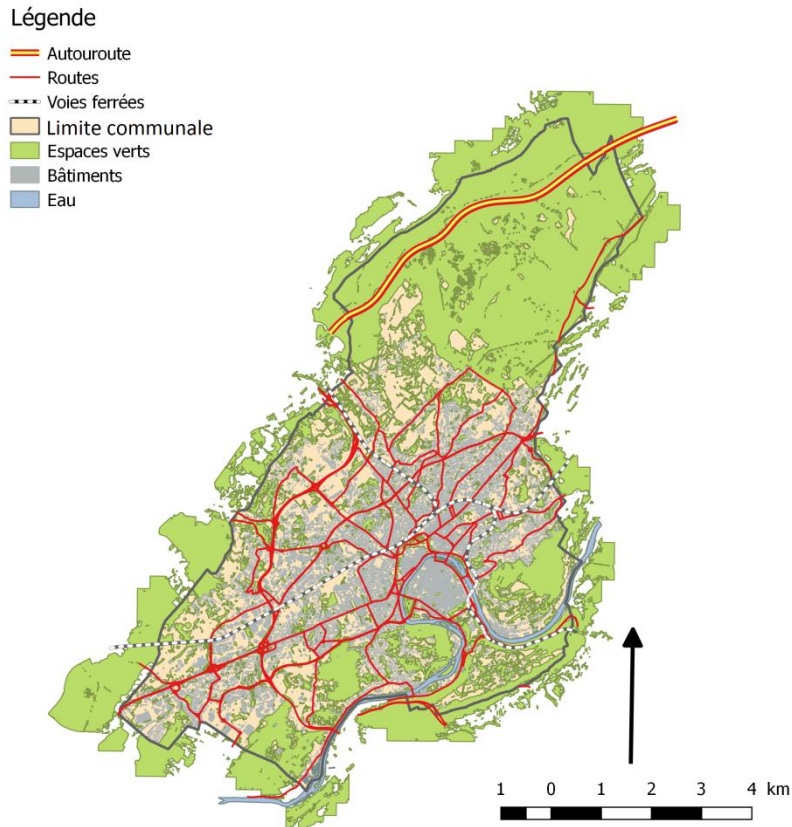


Figure 9.4-1. Infrastructures des transports et des espaces verts de la ville de Besançon

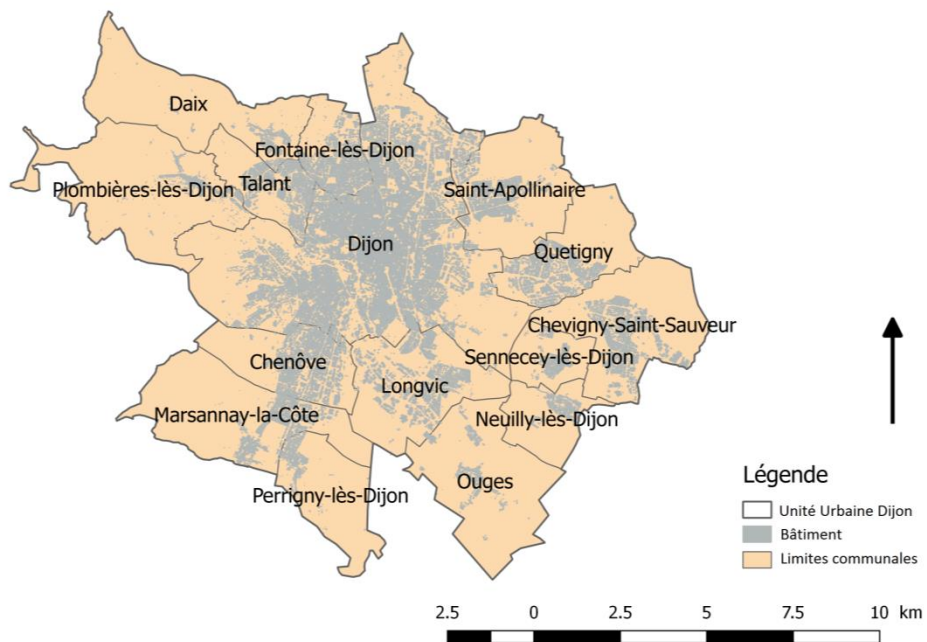


Figure 9.4-2. Les 15 communes de l'unité urbaine de Dijon

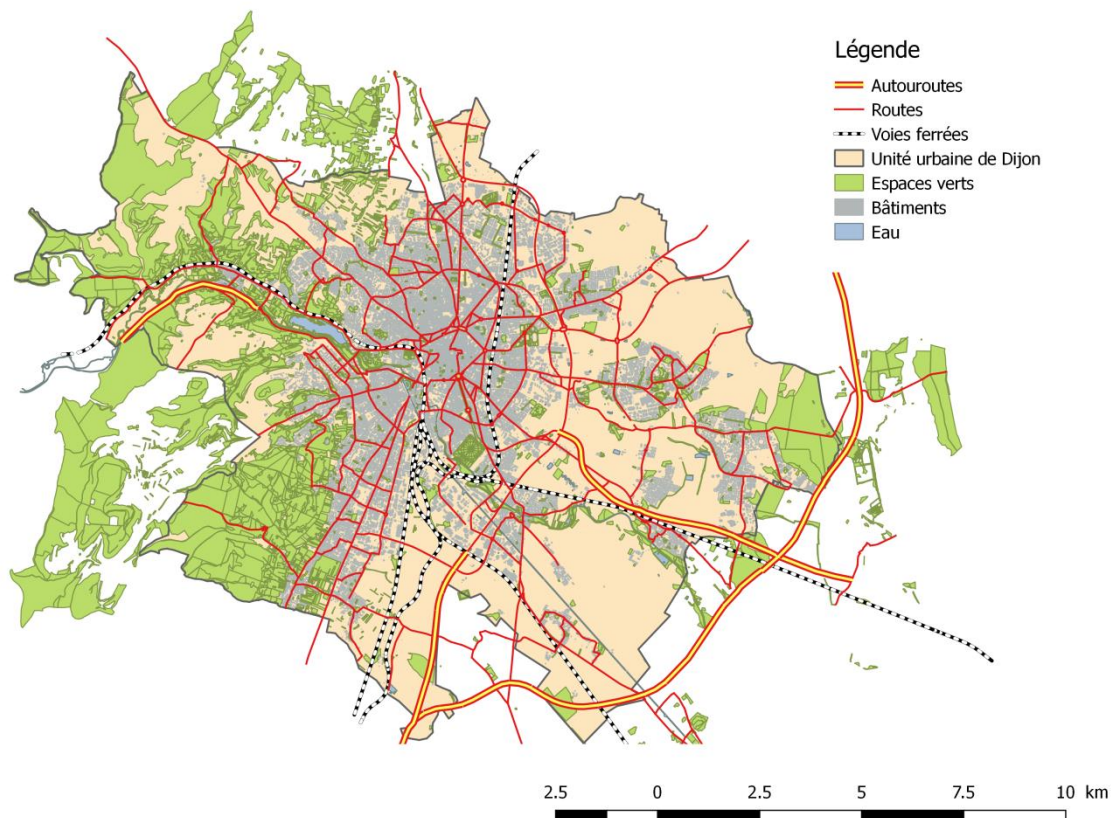


Figure 9.4-3. Infrastructures des transports et des espaces verts de l'unité urbaine de Dijon

9.4.1.2 Données d'entrée

Ville de Besançon

La BD TOPO® de l'Institut Géographique National (IGN) a été utilisée pour décrire le site (topographie, bâtiments, tracé des voies routières et ferroviaires).

Unité urbaine (UU) de Dijon

La communauté d'agglomération du Grand Dijon a fait appel à un bureau d'étude (Acouphen environnement) pour la réalisation de la carte stratégique de bruit afin de répondre aux exigences de la directive 2002/49/CE (European Commission, 2002). Ce bureau d'étude a travaillé avec le logiciel de prévision acoustique en environnement CadnaA®. Les informations relatives aux sources sonores (localisation, trafic) ont été exportées depuis CadnaA® par le bureau d'étude puis mises à notre disposition. Les informations relatives à la description du site proviennent de l'IGN (BDTOPO ®

IGN, BDADRESSE ® IGN, BDORTHO ® IGN) ou du service Système d'Information Géographique (SIG) du Grand Dijon (**Tableau 9.4-1**).

Tableau 9.4-1. Provenance des informations géographiques utilisées pour la caractérisation du site

Nature	Source
Topographie Courbes de niveau (équidistance = 1m) + lignes brisures 3D + points côtés A défaut : MNT 50 m (hors UU Dijon, dans la zone tampon)	Grand Dijon BDALTI ® IGN
Bâti 2008	BDTOPO ® IGN
Voirie	BDTOPO ® IGN
Espaces verts et plans d'eau	BDTOPO ® IGN
Adresses	Grand Dijon + BDADRESSE ® IGN

D'après le rapport de PrémaBQuA (Mauny et al., 2016)

9.4.1.3 Sources sonores identifiées et implémentées

Les données et la méthode utilisées pour la construction de la carte de bruit ont déjà été décrites (Antoni et al., 2011 ; Pujol et al., 2009). Les sources sonores prises en compte sont le trafic routier et ferroviaire, ainsi que les rues piétonnes et les fontaines à vasques (Pujol et al., 2009).

Trafic routier

Le trafic routier a été estimé à partir de comptages routiers ou valeurs par défaut et optimisé et calibré par le modèle multi-agent MobiSim (Antoni et al., 2011). Ce travail résulte d'un programme de recherche financé par l'ADEME (décision 1017C001) en 2011. Le réseau routier implémenté à Besançon s'étend sur 720 km (7 976 tronçons). Dans l'UU de Dijon, les données de trafic proviennent du bureau d'étude Acouphen Environnement (Boutin, 2008). Le réseau routier implémenté s'étend sur 1 058 km (8 130 tronçons). Le point commun à ces informations de circulation routière des deux sites est le recours aux comptages routiers effectués par les services techniques des mairies (service voirie),

les directions départementales des territoires (DDT) du Doubs et de la Côte d'Or, la Direction départementale des routes (DIR) Centre-Est ou les sociétés d'autoroutes. Les caractéristiques de trafic prises en compte dans la modélisation sont : le nombre de véhicules par heure, le pourcentage de poids lourds, le type de flux (fluide, pulsé, accéléré) et la vitesse de circulation.

Trafic ferroviaire

Les informations relatives aux voies ferrées (nombre de voie, largeur entre axe, hauteur et largeur de ballast, type de rail, type de traverses) et au trafic ferroviaire (nombre de trains par période, type de train et composition, vitesse de circulation) proviennent pour les deux sites de Réseau Ferré de France (RFF) et de la Société Nationale des Chemins de Fer français (SNCF). La ville de Dijon est un véritable carrefour ferroviaire. Ainsi, le réseau ferré modélisé dans l'unité urbaine de Dijon s'étend sur 87 km, contre 38 km à Besançon (hors tunnels).

Rues piétonnes

Les spectres d'émission précédemment calculés à Besançon ont été utilisés ([Pujol et al., 2009](#)).

Sources sonores industrielles

Pour les 49 Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE) implémentées dans CadnaA® pour le calcul des cartes stratégiques réglementaires du Grand Dijon, seules les informations de localisation, de nature de source et d'émission globale sont connues. Le spectre d'émission n'est pas présent dans les bases de données (méthode interne au bureau d'étude Acouphen Environnement). Des requêtes spatiales ont été réalisées pour localiser les sources et déterminer s'il était nécessaire ou non de les implémenter dans le contexte de l'étude PrémaBQuA (exposition au domicile, population de femmes enceintes). Seuls 86 bâtiments indifférenciés⁶ sur les 52 373 que

⁶ La couche bâti de la BD TOPO® de l'IGN distingue plusieurs catégories de bâtiments : industriels (> 20 m² à caractère industriel, commercial ou agricole) ; remarquables (> 20 m² possédant une fonction : bâtiments administratifs, religieux, sportifs, et relatifs au transport) ; constructions légères ; constructions surfaciques ; constructions ponctuelles (< 20 m²) et bâtiments indifférenciés (> 20 m² sans fonction

compte l'UU de Dijon sont situés dans une zone où le niveau de bruit industriel de nuit (L_{night}) dépasse 50 dB (**Figure 9.4-4A**). En moyenne, ces bâtiments sont exposés à 56,9 dB (écart-type = 5,0 ; max = 66,0 dB). Lorsque l'indice L_{den} est considéré, 450 bâtiments indifférenciés sont situés dans une zone où le bruit industriel dépasse 50 dB (**Figure 9.4-4B**). En moyenne, ces bâtiments sont exposés à 55,8 dB (écart-type = 5,7 ; max = 75,2 dB). Par ailleurs, 434 sont situés dans un rayon de 100 m autour d'une source sonore industrielle (soit 0,8% des bâtiments indifférenciés). Considérant la distribution des niveaux d'émission, et compte tenu des objectifs de l'étude, cette participation a été considérée comme négligeable et l'implémentation des sources sonores industrielles dans le modèle de prévision du bruit n'a pas été retenue.

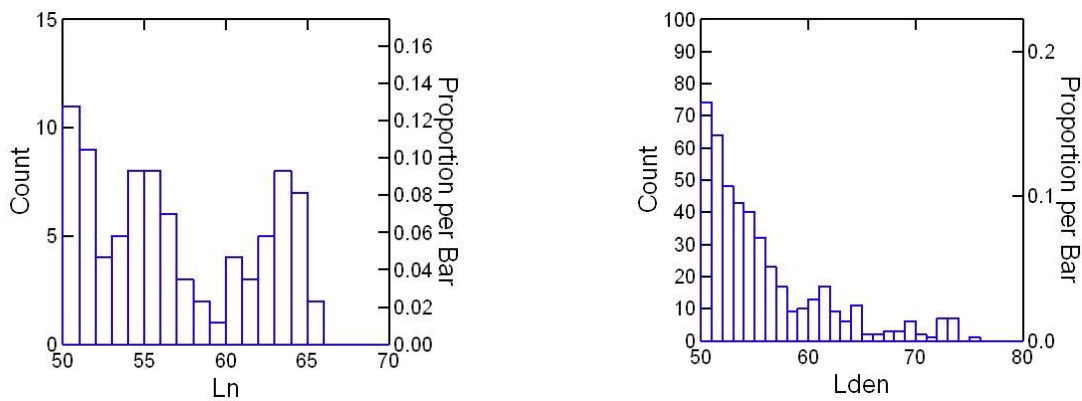


Figure 9.4-4. Distribution des bâtiments exposés à un bruit industriel de plus de 50 dB la nuit (L_n) ou en journée (L_{den}), par classes de 1 dB.

D'après le rapport de PrémaBQuA (Mauny et al., 2016)

De même, à Besançon, le nombre de bâtiments à usage d'habitation situés à proximité d'une ICPE est faible. Leur implémentation dans le modèle de prévision du bruit n'a pas été retenue. La contribution de ces ICPE n'avait pas non plus été évaluée lors de la réalisation de la carte stratégique du bruit de 2012 pour le Grand Besançon (directive 2002/49/CE).

particulière décrite dans les autres classes de bâtiments). Ces bâtiments indifférenciés peuvent être des bâtiments d'habitation, d'enseignement, bergerie, borie, bungalow, bureaux, chalet, garage individuel, bâtiments hospitaliers, immeubles collectifs, lavoirs couverts, musée, prison, refuge, villages de vacances.

Trafic aérien

Un plan d'exposition au bruit (PEB) a été établi en 1995 pour l'aéroport de Dijon-Longvic (base aérienne 102 de l'Armée de l'air française et aéroport civile) (**Figure 9.4-5**). Le trafic aérien n'a pas été implémenté par le bureau d'étude au moment de la réalisation de la carte stratégique du bruit (impossibilité d'obtenir les caractéristiques et le nombre de vols, l'armée n'étant pas tenue de diffuser ces informations). Plusieurs changements d'exploitation ont eu lieu depuis 1995 et au cours de la période d'étude, il n'est donc pas possible de modéliser cette source sonore pour les années 2005-2009.

Les aérodromes de Besançon – Thise et de Besançon – La Vèze sont situés en dehors du périmètre d'inclusion des sources sonores. Ils n'ont donc pas été pris en compte dans la modélisation du niveau sonore. Leur contribution n'avait pas non plus été évaluée lors de la réalisation de la carte stratégique du bruit de 2012 pour le Grand Besançon (directive 2002/49/CE).

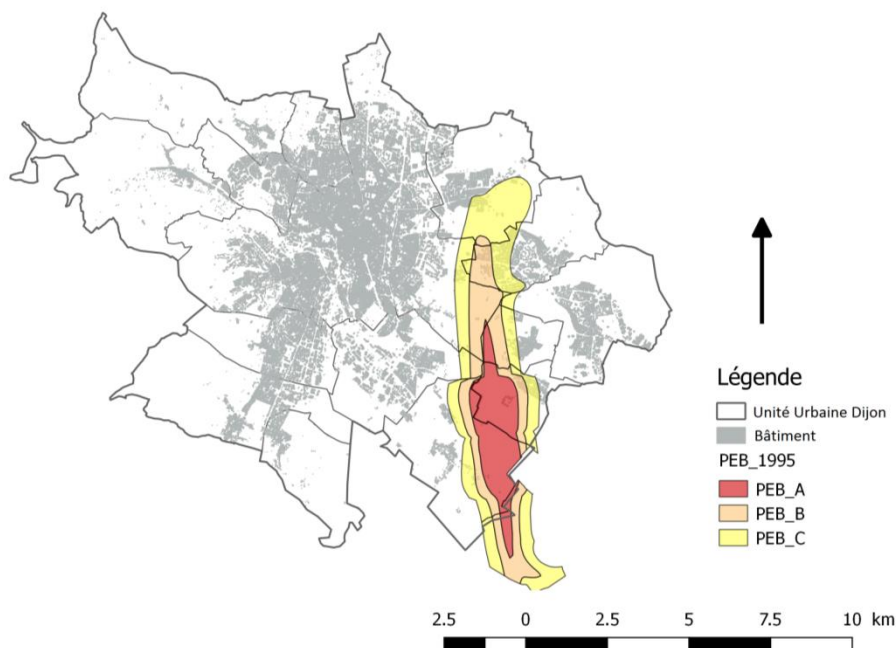


Figure 9.4-5. Plan d'exposition au bruit en 1995 de l'aéroport de Dijon-Longvic

9.4.1.4 Calculs acoustiques et validation

Calculs acoustiques

Les modèles de prévision du bruit dans l'environnement ont permis l'évaluation des niveaux sonores équivalents ($L_{Aeq, T}$) pour les différentes périodes T de la journée (jour, soir, nuit), pour des cartes horizontales (calculées à une hauteur constante au-dessus du sol) ou des cartes en façade des habitations. Des paramètres de calcul identiques ont été utilisés dans les deux villes : norme de calcul NMPB-2008 (200 rayons, 3 réflexions maximum, 1 000 m maximum de propagation du son, absorption du sol = 0,34 ou 0 pour les cours d'eau). Pour que les cartes de bruit soient plus facilement comparables avec les cartes de pollution atmosphérique, une hauteur commune de calcul pour les cartes horizontales a été adoptée, soit 2 m au-dessus du sol.

Validation

A Besançon, les niveaux sonores modélisés ont été validés par une campagne de mesure réalisée pendant une semaine en façade de 44 habitations réparties dans toute la ville, soit un total de 271 jours d'enregistrement cumulé (Pujol *et al.*, 2009, 2012). Pour l'UU de Dijon, les mesures réalisées pendant la période d'étude pour la validation de la carte stratégique du Grand Dijon n'ont pas été communiquées par Acouphen Environnement. En revanche, les indicateurs globaux (L_{Aeq} pour les périodes jour, soir et nuit, L_{den}) issus de la campagne de mesure ont été publiés (Boutin, 2009). Leur comparaison avec les valeurs prédites par la carte de bruit réalisée a permis d'optimiser les paramètres d'entrée du modèle, en particulier la vitesse des trains. Il était par ailleurs impossible de réaliser une campagne de mesure en 2014 à cause des bouleversements du plan de circulation survenus suite à la construction et la mise en service du tramway. La carte stratégique de bruit réalisée par Acouphen Environnement ayant fait l'objet d'une validation, celle-ci a également été considérée comme étant une référence. Pour être comparable, les calculs de comparaison ont dû être conduits avec les mêmes paramètres que ceux retenus par le bureau d'étude : norme de calcul NMPB-Routes, méthode MITHRA ; 120 rayons ; 2 réflexions maximum ; 1 000 m maximum de propagation du son ; pas du

maillage = 10 m ; absorption du sol = 0,34 ou 0 pour les cours d'eau ; hauteur de calcul = 4 m au-dessus du sol (Boutin, 2008).

9.4.2 Elaboration des modèles de prévision du bruit dans l'environnement

9.4.2.1 Modèles de prévision du bruit dans l'environnement de la ville de Besançon

Les modèles de prévision du bruit dans l'environnement de la ville de Besançon, calculés à 2 m et à 4 m au-dessus du sol, avaient déjà été produits par l'équipe de recherche avant le lancement du projet PrémaBQuA (Antoni *et al.*, 2011 ; Pujol *et al.*, 2009, 2014a, 2014b ; Tenailleau *et al.*, 2015a) (Figure 9.4-6, Figure 9.4-7 et Figure 9.4-8). Ces cartes ont été utilisées pour le calcul d'indicateurs des niveaux sonores de chaque bâtiment (Cf. partie 9.6.2, ainsi qu'un article publié par l'équipe de recherche (Tenailleau *et al.*, 2015a)).

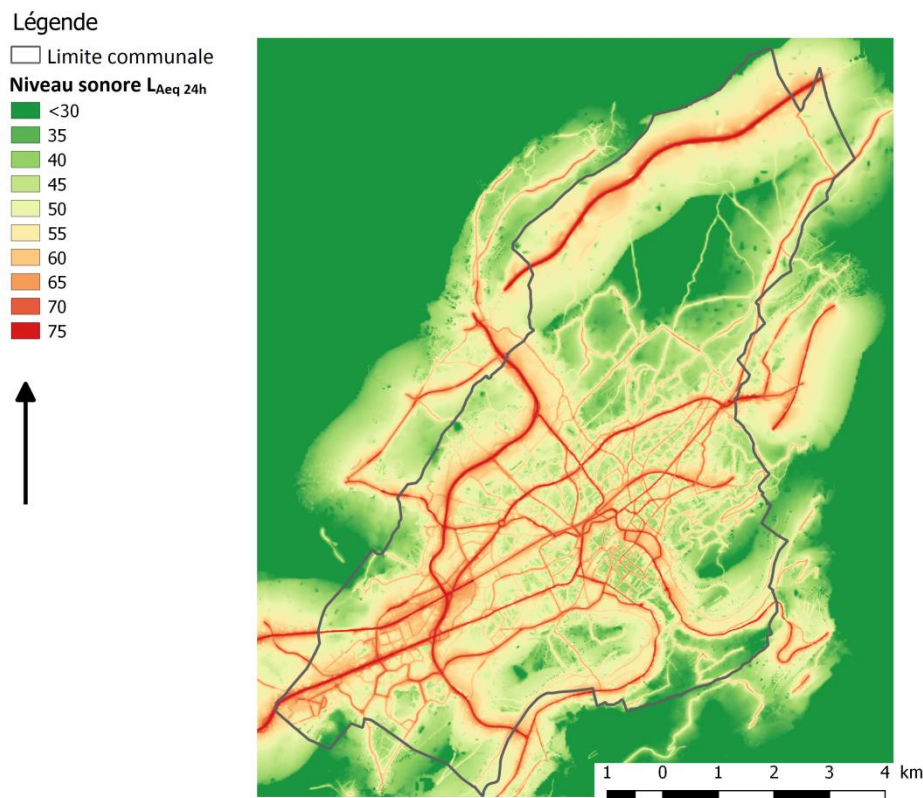


Figure 9.4-6. Carte de bruit de la ville de Besançon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$)

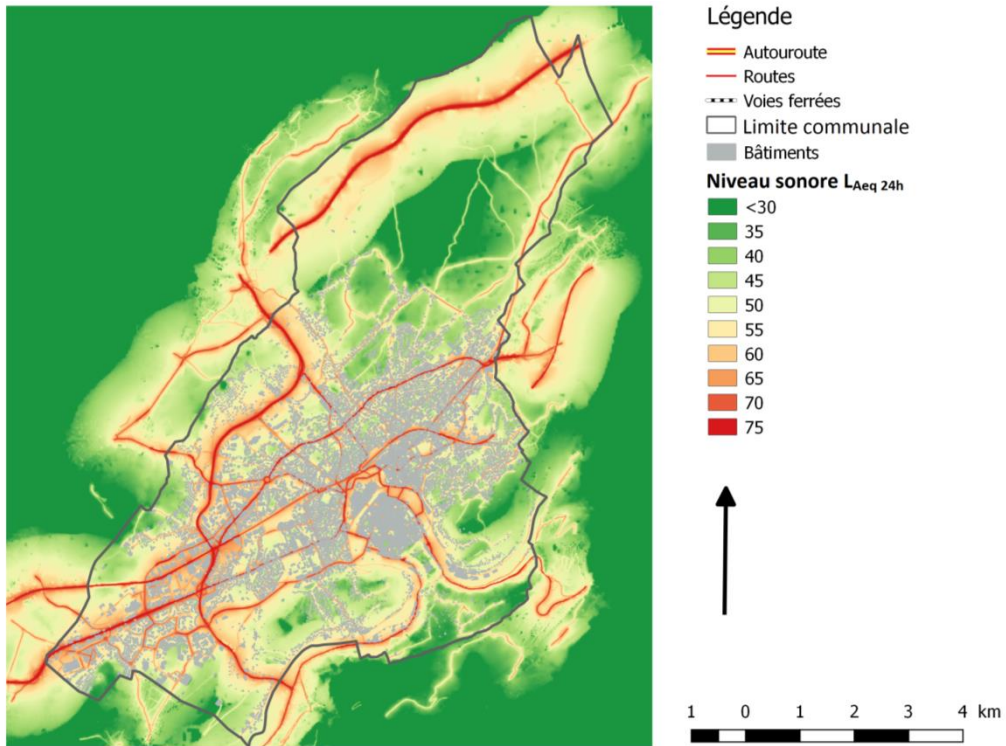


Figure 9.4-7. Carte de bruit de la ville de Besançon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$), avec les bâtiments

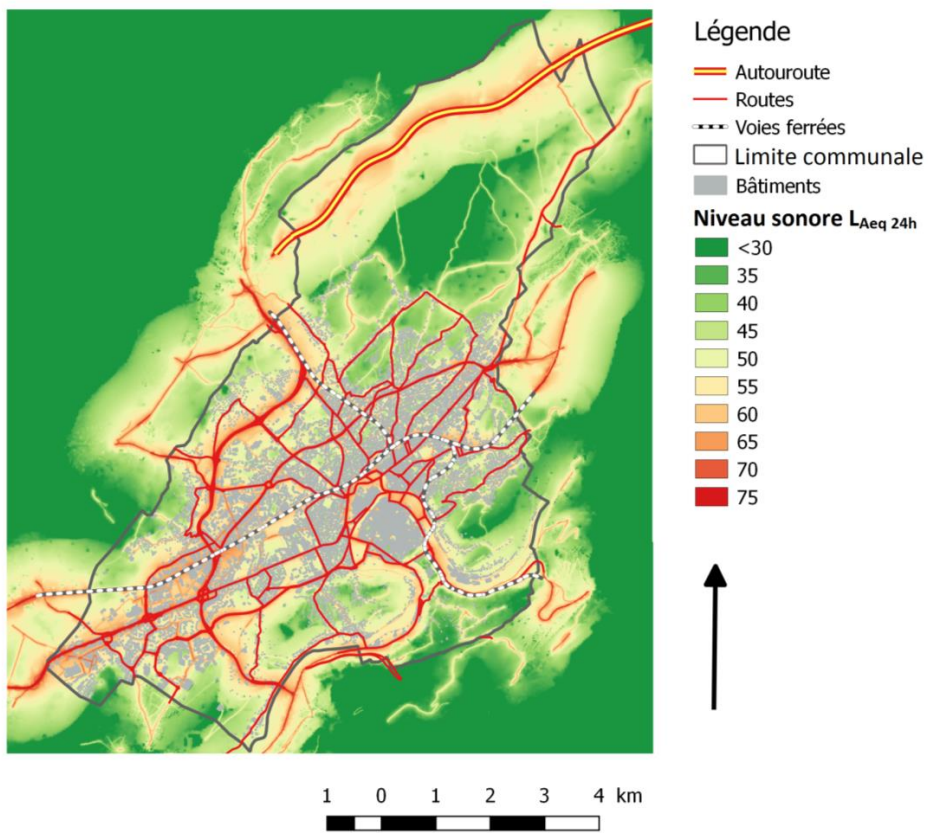


Figure 9.4-8. Carte de bruit de la ville de Besançon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$), avec les bâtiments et les sources de bruit

9.4.2.2 Modèles de prévision du bruit dans l'environnement de l'unité urbaine de Dijon

Les données d'émission issues de la carte stratégique de l'agglomération de Dijon (bureau d'étude Acouphen Environnement) ont été importées dans MITHRA-SIG. Les bases de données ont été adaptées pour les rendre compatibles avec MITHRA-SIG et les informations manquantes mais indispensables à la modélisation (topographie, géométrie des voies, bâtiments) ont été obtenues auprès du Grand Dijon ou extraites des bases de données de l'IGN.

Les niveaux de bruit de l'unité urbaine de Dijon sont représentés sur la **Figure 9.4-9** et la **Figure 9.4-10**.

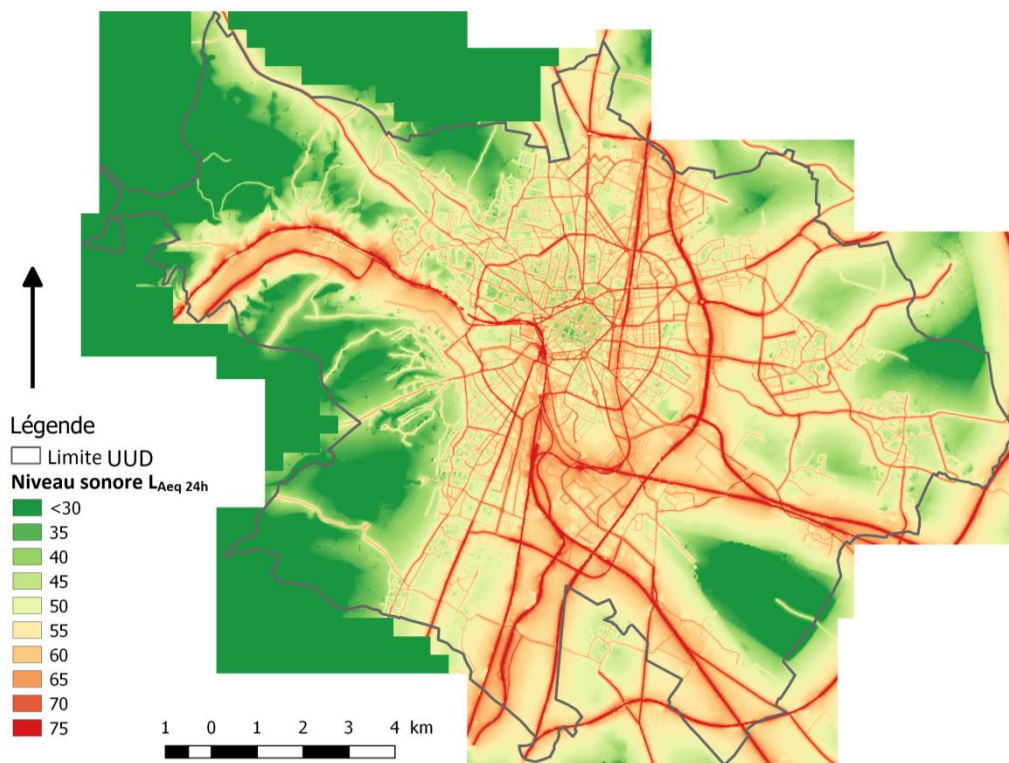


Figure 9.4-9. Carte de bruit de l'unité urbaine de Dijon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$)

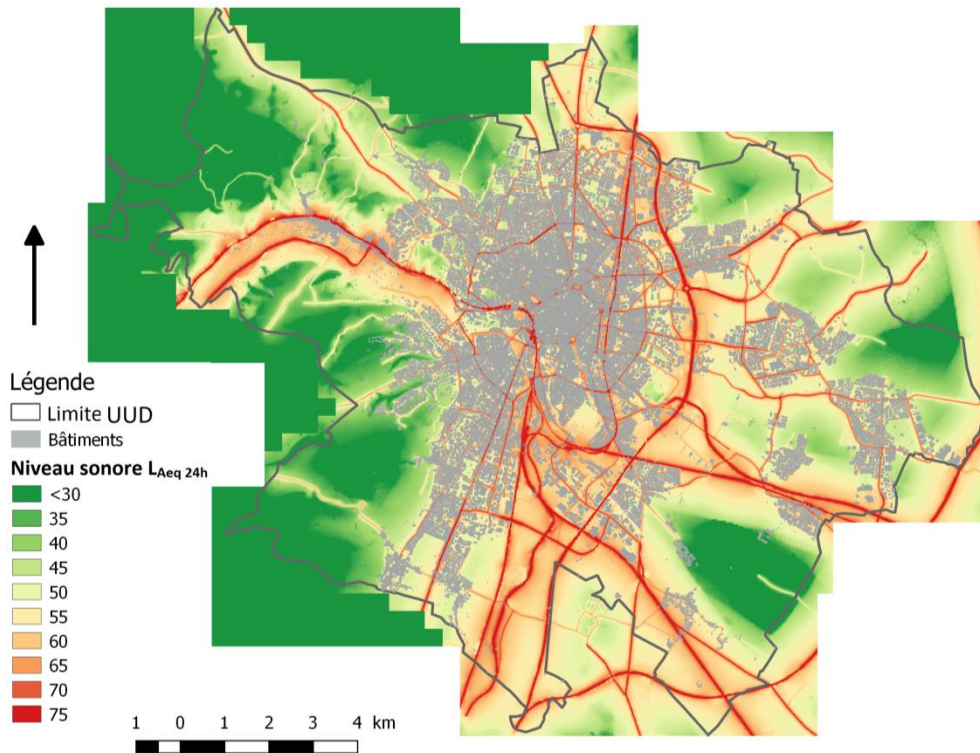


Figure 9.4-10. Carte de bruit de l'unité urbaine de Dijon, niveau sonore moyen équivalent sur 24 heures ($L_{Aeq,24h}$), avec les bâtiments

9.5 Pollution atmosphérique

9.5.1 Méthodologie

Le NO_2 , élément gazeux, et les PM_{10} , éléments particulaires, ont été utilisés pour la caractérisation de l'exposition de la population à la pollution atmosphérique. Ils ont été retenus en fonction de leur nature, de leur représentativité vis-à-vis des sources d'émission et de leurs impacts sanitaires connus. Ils présentent une composition chimique et un comportement dans l'atmosphère différents. Le NO_2 est reconnu pour être l'indicateur du trafic routier, il est très fortement lié à la morphologie des voies de circulation, à la nature du trafic et surtout aux flux de circulation (EEA, 2011). Les PM_{10} sont constituées de particules de diamètre inférieur ou égal à $10 \mu m$, d'origine et de nature variables. Leur faible taille leur permet d'atteindre les poumons où elles peuvent se déposer et entraîner des effets délétères sur la santé (Anderson *et al.*, 2012 ; EEA, 2011).

Dans un premier temps, le logiciel CIRCUL'AIR, développé et utilisé par l'ensemble des AASQA, a permis le calcul des émissions de NO₂ et de PM₁₀ à partir des données de trafic routier (méthodologie COPERT IV⁷). Dans un second temps, ces émissions modélisées ont alimenté le logiciel ADMS-Urban (CERC⁸), pour le calcul de la diffusion du NO₂ et des PM₁₀ à partir d'un semis de points, à 2 m au-dessus du sol. L'interpolation spatiale a été réalisée avec le logiciel ESRI ArcGIS© (V9.3.1) par un krigeage simple, selon un modèle sphérique pour le NO₂, et par la méthode des voisins naturels à l'aide du logiciel SAGA GIS 2.1.2 pour les PM₁₀ (Sibson, 1981). Les informations ont été rastérisées sous forme d'une grille de 2 m x 2 m (4 m²) avec, pour chaque pixel, la concentration en NO₂ ou en PM₁₀ exprimée en microgrammes par mètre cube (µg/m³). La validité des cartes a été estimée à partir des données de campagnes de mesures réalisées par échantillonneurs passifs ou enregistrées par les stations de mesure de la pollution atmosphérique des AASQA de Bourgogne et de Franche-Comté.

9.5.1.1 Calcul des émissions de NO₂ et de PM₁₀ avec CIRCUL'AIR

Le principe de calcul des émissions dues au trafic routier avec CIRCUL'AIR est schématisé en **Annexe 3** (Rebours *et al.*, 2010). La composition de la flotte automobile utilisée lors de la modélisation provient du Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique (CITEPA). Les pentes des axes routiers ont été calculées pour évaluer les surémissions liées au relief.

9.5.1.2 Calcul de la diffusion du NO₂ et des PM₁₀ avec ADMS-Urban

Les émissions liées au trafic routier calculées avec CIRCUL'AIR ont été utilisées pour alimenter ADMS Urban (Rebours *et al.*, 2010 ; ATMO-France). Les autres sources de pollution identifiées dans l'inventaire des émissions réalisé pour l'année 2009 pour chacune des villes étudiées par les deux associations de mesure de la qualité de l'air, ATMO-FC ou ATMOSF'AIR Bourgogne, ont également été prises en compte dans la modélisation de la pollution atmosphérique au NO₂ et aux PM₁₀

⁷ COmputer Programme to calculate Emissions from Road Transport (Katsis *et al.*, 2012)

⁸ ADMS = Système de Modélisation de Dispersion Atmosphérique ; CERC = Cambridge Environmental Research Consultant

(inventaire spatialisé à la commune). Ont été intégrées à un cadastre kilométrique les émissions issues de la combustion liée aux activités industrielles, agricoles, résidentielles ou tertiaires (chauffage), les émissions liées aux sources biotiques, et aux sources ponctuelles (incinérateur). La nomenclature SNAP 97⁹ a été utilisée pour déterminer les émissions en fonction de la nature des activités. Les émissions dues au chauffage résidentiel et tertiaire ont été spatialisées avec un maillage de 500 m. Le module de chimie GRS¹⁰ avec modèle de trajectoire a été activé pour le calcul (combinaison de réactions chimiques). Le schéma GRS comprend un jeu de huit réactions pour représenter les réactions photochimiques entre le monoxyde d'azote (NO), le NO₂, les COV, l'O₃ et les PM₁₀ qui sont renseignées dans le modèle comme pollution de fond. Il comprend également des réactions d'oxydation du SO₂ qui mènent à la formation de particules de sulfate d'ammonium. Le modèle de trajectoire permet de tenir compte des processus physiques et chimiques qui peuvent avoir lieu au-dessus d'une agglomération urbaine en faisant varier les champs de pollution de fond sur la zone géographique étudiée.

Prise en compte du bâti

Un terme de rugosité aérodynamique, homogène sur toute la zone a été introduit pour prendre en compte la présence de constructions.

Prise en compte de la météorologie

Des données météorologiques horaires ont été utilisées pour les cinq années de l'étude, à savoir la vitesse et la direction du vent, la température, le rayonnement global et la nébulosité totale mesurés par la station de Météo-France de Besançon (station 25056001 ; latitude 47,249° ; longitude 5,988°) ; la température, direction et vitesse des vents mesurées par la station de Météo-France de Dijon-Longvic (station 21 473 001 ; latitude 47,267° ; longitude 5,088°) ou la hauteur de la couche limite (H),

⁹ SNAP = Selected Nomenclature for Air Pollution

¹⁰ GRS = Generic Reaction Set (Venkatram *et al.*, 1994)

longueur de Monin Obukhov (LMO) et le rayonnement solaire incident modélisé par la société NumTech (modèle WRF) pour la ville de Dijon (latitude 47,322° ; longitude 5,041°).

9.5.1.3 Pollution annuelle au NO₂ et aux PM₁₀

La modélisation de la pollution atmosphérique au NO₂ et aux PM₁₀ a été calculée heure par heure, pour les 8 760 heures de l'année. Elle a intégré les variations de trafic (en fonction de comptages routiers et des typologies de route), des émissions de chauffage (en fonction du degré source¹¹) et de la pollution de fond. Une concentration moyenne annuelle en NO₂ et en PM₁₀, exprimée en µg/m³, a été obtenue.

A Besançon (65 km²), les cartes de la pollution au NO₂ et aux PM₁₀ ont été calculées pour l'année 2008 à partir d'un maillage régulier constitué de 80 106 points (taille de la maille = 25 m en urbain ou 100 m dans la forêt communale de Chailluz¹²). La validité de ces cartes a été estimée par comparaison avec les résultats d'une campagne de mesure effectuée en 2006 (118 échantillonneurs passifs répartis sur la commune de Besançon). Le coefficient de détermination obtenu est $r^2 = 0,46$ pour le NO₂.

Pour l'UU de Dijon (166 km²), les cartes de la pollution au NO₂ et aux PM₁₀ ont été calculées pour l'année 2009. Une solution mixte entre maillage régulier et maillage « intelligent » de 78 000 points a été utilisée : la taille de la maille était plus fine à proximité des axes routiers (4 points alignés perpendiculairement aux axes routiers, dont 2 points situés sur les axes et 2 points situés en dehors) et plus lâche en dehors. Ainsi, le semis de points s'appuyait sur une grille régulière de 400 m de résolution à l'extérieur de l'UU de Dijon ; une grille régulière de 200 m sur le domaine de l'UU, en zone périurbaine ; une grille régulière de 100 m sur le domaine de l'UU, en zone urbaine ; une grille régulière de 100 m autour des sources industrielles, dans un rayon de 1 500 m autour de ces sources.

¹¹ Calcul de la différence entre la température horaire et 17°C. Lorsque la température extérieure dépasse 17°C, les émissions de chauffage sont considérées comme nulles. Plus la somme mensuelle de cet écart est grande, plus le facteur d'émissions du chauffage sera élevé.

¹² Forêt de 1 630 ha située au Nord de la ville de Besançon.

9.5.1.4 Pollution mensuelle au NO₂ et aux PM₁₀

La méthode permettant de mettre au point la modélisation de la pollution mensuelle au NO₂ et aux PM₁₀ a été finalisée par ATMO-FC. Elle comprend les phases suivantes :

- Sélection d'une centaine de points répartis dans toute la zone de modélisation en deux étapes :
 - stratification des points en fonction de la concentration de polluant modélisée,
 - choix aléatoire d'un nombre de points variant en fonction de la fréquence dans chacune des strates.
- Modélisation du NO₂ et des PM₁₀ sur les points sélectionnés durant les 72 mois de la période d'étude 2005-2009 en faisant varier les données d'entrées, à savoir :
 - données météorologiques (mesurées par une station Météo-France ou simulées),
 - données de pollution de fond (issues du réseau de mesure des AASQA).
- Calcul d'une régression linéaire pour chaque période mensuelle de modélisation entre la moyenne mensuelle de NO₂ (ou PM₁₀) et la moyenne annuelle de NO₂ (ou PM₁₀) de la carte de référence sur les 100 points de modélisation.
- Application de ces régressions linéaires mensuelles à la totalité des points de la carte annuelle de référence afin d'obtenir 72 cartes mensuelles de répartition spatiale du NO₂ et 72 cartes mensuelles de répartition spatiale des PM₁₀ sur la zone d'étude.
- Validation de ces modélisations mensuelles à partir des comparaisons mesures/modèles au niveau des stations fixes de surveillance de la qualité de l'air des AASQA.

Le programme PreCEE s'intéresse aux femmes ayant accouché au CHU de Besançon ou au CHU Dijon-Bourgogne du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2009. Pour pouvoir calculer l'exposition au NO₂ et aux PM₁₀ au cours des neuf mois de grossesse chez les femmes ayant accouché dès janvier 2005, il a été nécessaire d'inclure l'année 2004 dans la période couverte par la modélisation de la pollution au

NO₂ et aux PM₁₀. Les cartes de pollution mensuelle au NO₂ et aux PM₁₀ ont donc été calculées de janvier 2004 à décembre 2009, soit 72 cartes par polluant par ville.

9.5.2 Elaboration des cartes de pollution mensuelle au NO₂ et aux PM₁₀

9.5.2.1 Cartes de pollution mensuelle au NO₂ et aux PM₁₀ de la ville de Besançon

Les données météorologiques nécessaires à la modélisation mensuelle de la pollution atmosphérique ont été obtenues auprès de Météo-France (rayonnement global horaire en temps solaire vrai et nébulosité totale horaire) en février 2014. Les données manquantes ont été traitées par ADMS-Urban, qui comble les manques de données inférieurs ou égaux à 8h sur 24h par interpolation linéaire.

Le calcul des régressions linéaires pour chaque mois étudié a été réalisé à partir d'un échantillon de 156 points répartis dans toute la ville et dans les 10 classes de concentration en NO₂ (échantillonnage stratifié par classe de 10 µg/m³, de 0 à 100 µg/m³), ainsi qu'à proximité des trois stations de mesures fixes d'ATMO-FC (**Figure 9.5-1**).

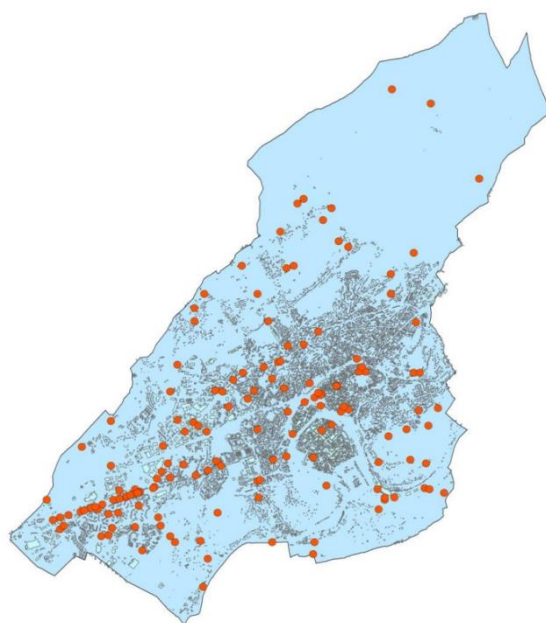


Figure 9.5-1. Répartition spatiale des 149 points utilisés pour le calcul des régressions linéaires mensuelles

D'après le rapport de PrémaBQuA (Mauny et al., 2016)

Soixante-douze régressions linéaires ont été calculées (une par mois), de janvier 2004 à décembre 2009 pour chaque polluant (**Figure 9.5-2**). Les équations de régressions ainsi obtenues ont été appliquées aux 80 000 points couverts par la carte de référence afin d'obtenir, pour chaque point, une concentration mensuelle en NO₂ et en PM₁₀ pour les 72 mois de l'étude, exprimée en µg/m³. Ces modélisations mensuelles ont été validées à partir de comparaisons entre les résultats mesurés et modélisés au niveau de trois stations de surveillance de la qualité de l'air d'ATMO-FC : Mégevand, Planoise et Palente pour le NO₂ ; Victor Hugo, Planoise et Palente pour les PM₁₀ (exemple du NO₂ dans la **Figure 9.5-3**). Les moyennes des écarts relatifs mesure/modèle pour les différentes stations sur les six années étudiées respectent largement les objectifs de qualité fixés par la Directive 2008/50/CE. Cette directive européenne fixe des objectifs de qualité concernant la modélisation annuelle ou journalière de la pollution atmosphérique, mais pas pour la pollution mensuelle (50% d'incertitude sur les moyennes journalières et 30% d'incertitude sur les moyennes annuelles). Par exemple, pour le NO₂ à Besançon, 88% des écarts relatifs mensuels sont compris dans l'intervalle [-30% ; 30%] et 97% dans l'intervalle [-50% ; 50%]. Les moyennes des écarts relatifs mesure/modèle pour les trois stations sur les six années étudiées varient d'une station à l'autre mais sont inférieures à 20% (station Mégevand, au centre-ville : -2,3% ; station Planoise, au cœur de grands ensembles immobiliers et en retrait de plusieurs axes routiers à forte circulation : 18,5% ; station Palente, en bordure immédiate d'un boulevard où circulent 21 600 véhicules/jour : -0,8%). La **Figure 9.5-3** compare les concentrations mensuelles en NO₂ mesurées par les stations d'ATMO-FC et les concentrations modélisées à la station, de janvier 2005 à décembre 2009.

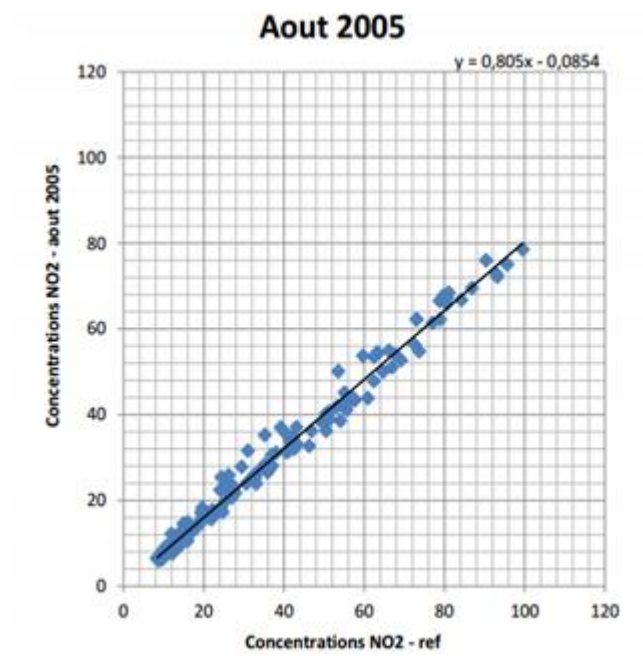


Figure 9.5-2. Représentation de la concentration en NO₂ calculée pour le mois d’août 2005 en fonction de la concentration de la carte de référence pour les 149 points de calage et calcul de l’équation de la droite de régression (régression linéaire)

D’après le rapport de PrémaBQuA (Mauny et al., 2016)

Évolution de la concentration en NO₂ au cours de la période d'étude : Comparaison mesure/modèle pour les 3 stations d'ATMO-FC

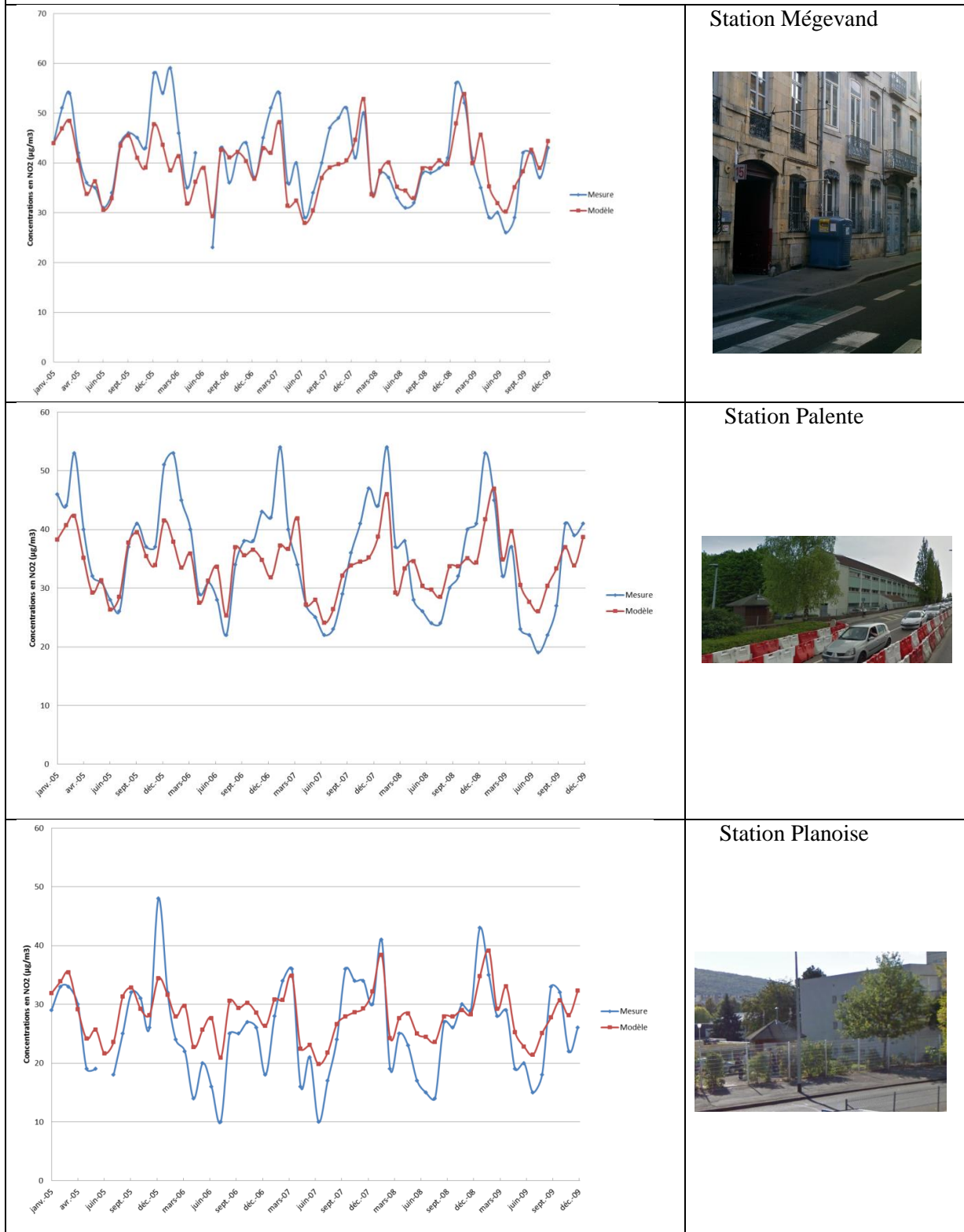


Figure 9.5-3. Comparaison entre les concentrations mensuelles en NO₂ mesurées (en bleu) et modélisées (en rouge) à la station, sur toute la période de l'étude (janvier 2005 à décembre 2009)

D'après le rapport de PrémaBQuA (Mauny et al., 2016)

Pour la ville de Besançon, l'interpolation spatiale des concentrations mensuelles en NO₂ par krigeage simple à partir des 80 000 points avec le logiciel ESRI ArcGIS© (V9.3.1), sur une grille de 2 m x 2 m (pixels de 4 m²) a été finalisée en juillet 2015. Les concentrations moyennes en NO₂ pour le mois de janvier 2004 dans la ville de Besançon sont représentées sur la **Figure 9.5-4**. L'interpolation spatiale des concentrations mensuelles en PM₁₀ a été effectuée selon la méthode des voisins naturels, à l'aide du logiciel SAGA GIS 2.1.2, sur une grille de 2 m x 2 m (Sibson, 1981). Les concentrations moyennes en PM₁₀ pour le mois de janvier 2004 dans la ville de Besançon sont représentées sur la **Figure 9.5-5**.

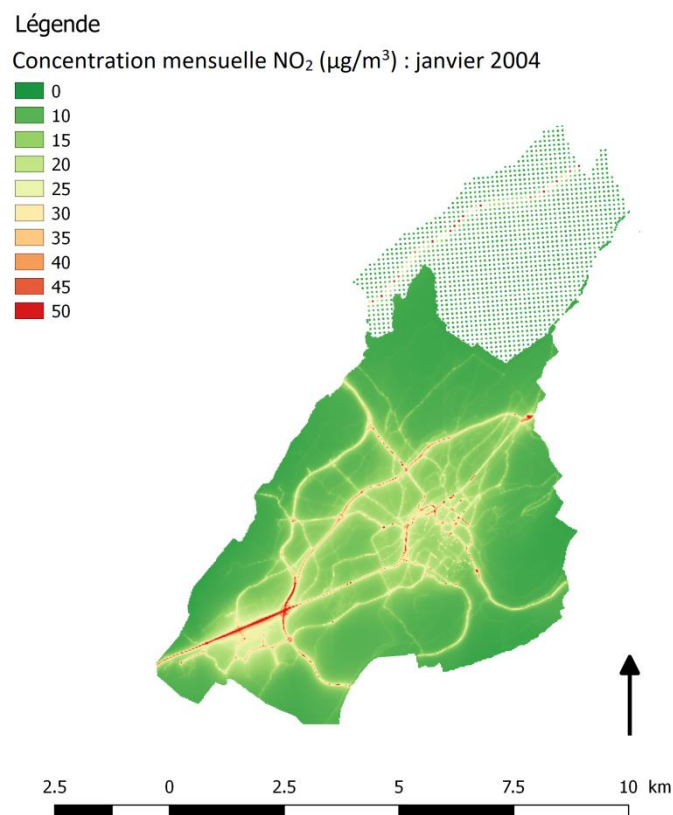


Figure 9.5-4. Carte de la concentration moyenne en NO₂ (µg/m³) dans la ville de Besançon, janvier 2004

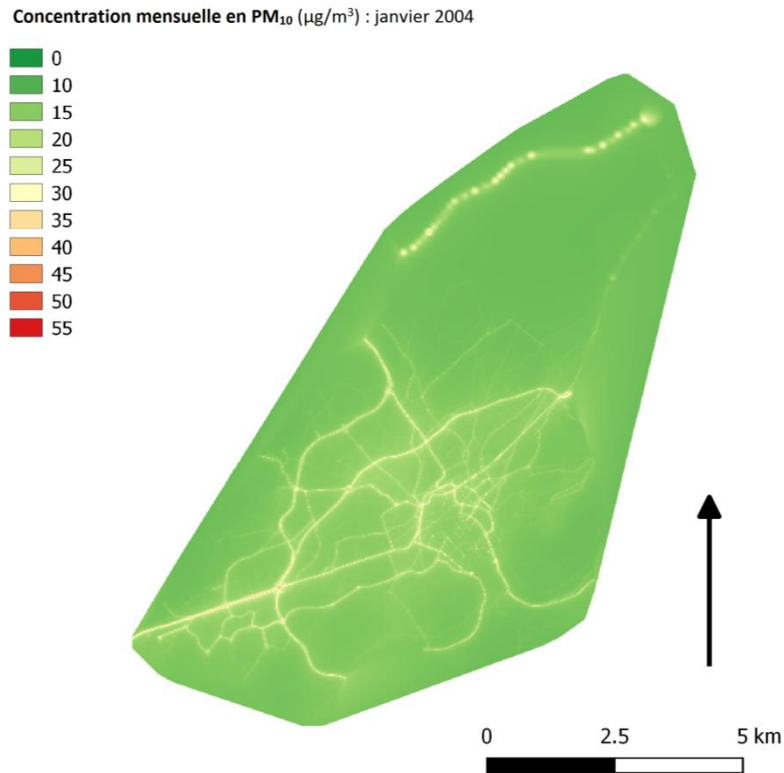


Figure 9.5-5. Carte de la concentration moyenne en PM₁₀ (µg/m³) dans la ville de Besançon, janvier 2004

9.5.2.2 Cartes de pollution mensuelle au NO₂ et aux PM₁₀ de l'unité urbaine de Dijon

Les données météorologiques nécessaires au calcul de la pollution mensuelle au NO₂ pour toute la période de l'étude ont été livrées en février 2014. En raison de l'absence de données mesurées par Météo-France¹³, des données horaires simulées des paramètres de stabilité (hauteur de la couche limite (H) et longueur de Monin Obukhov (LMO)) et de rayonnement solaire incident ont été acquises auprès de la société NumTech (modèle WRF). La modélisation de la pollution mensuelle au NO₂ et aux PM₁₀ dans l'unité urbaine de Dijon a été réalisée dès validation de la carte de référence. Les cartes mensuelles de pollution au NO₂ et aux PM₁₀ de l'unité urbaine de Dijon ont été construites selon la même méthode que celles de la ville de Besançon. Ces modélisations mensuelles ont été validées à

¹³ Pour la nébulosité totale, seules 47 heures sur 8 760 heures étaient renseignées en 2009 à la station de Dijon.

partir de comparaisons entre les résultats mesurés et modélisés au niveau des stations de surveillance de la qualité de l'air d'ATMOSF' AIR Bourgogne : Daix, Pasteur, Péjoces, Trémouille, Balzac pour le NO₂ ; Daix, Pasteur et Péjoces pour les PM₁₀.

La **Figure 9.5-6** présente les concentrations moyennes en NO₂ en janvier 2004 pour l'unité urbaine de Dijon ; celles en PM₁₀ sont présentées dans la **Figure 9.5-7** et la **Figure 9.5-8**.



Figure 9.5-6. Carte de la concentration moyenne en NO₂ (µg/m³) dans l'unité urbaine de Dijon, janvier 2004

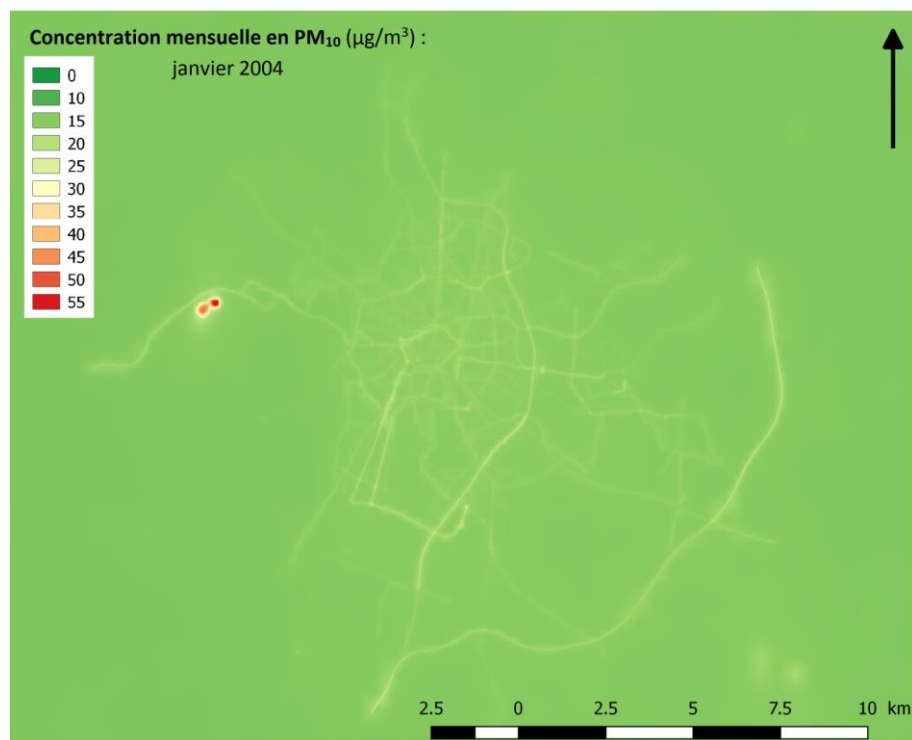


Figure 9.5-7. Carte de la concentration moyenne en PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) dans l'unité urbaine de Dijon, janvier 2004

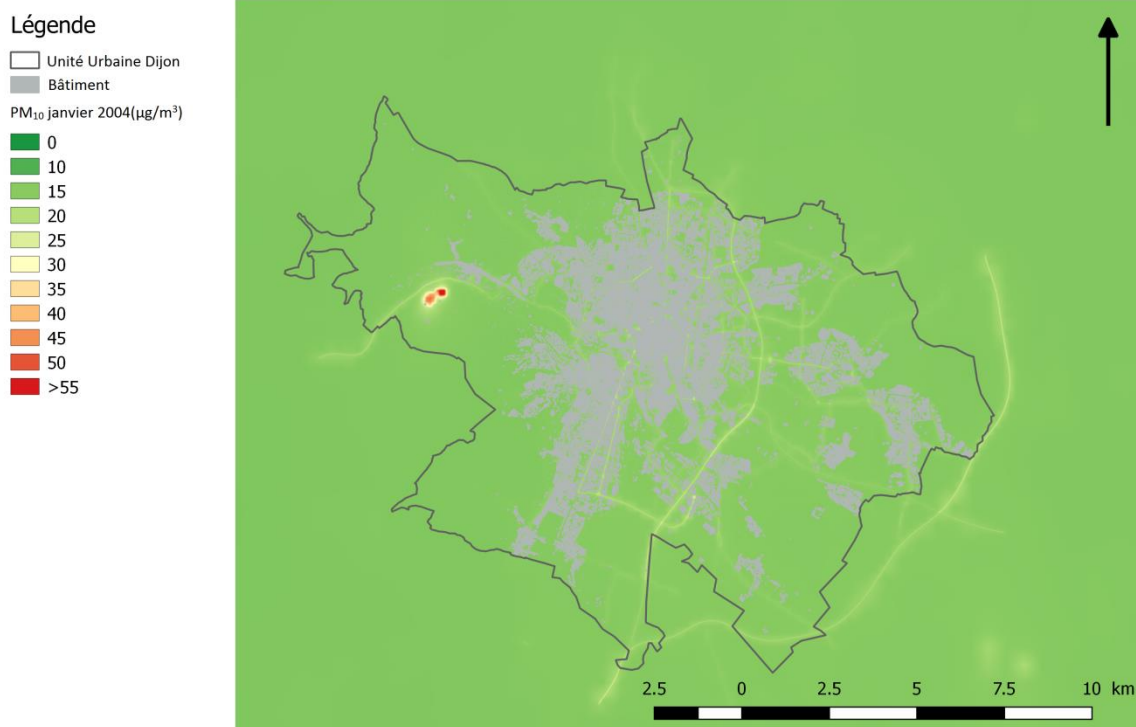


Figure 9.5-8. Carte de la concentration moyenne en PM_{10} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) dans l'unité urbaine de Dijon, janvier 2004, avec les bâtiments

9.6 Exposition environnementale

9.6.1 Lien entre bâtiment, adresse et patiente (CompAdresse)

Les requêtes informatiques spécifiques réalisées via le logiciel CPAGE permettent l'obtention d'une liste d'adresse des mères au moment de l'accouchement, nommées « adresses à reconnaître », comportant quatre champs distincts : adresse 1 ; adresse 2 ; code postal ; ville.

Un algorithme de comparaison des adresses, nommé CompAdresse a été développé au sein du DIM du CHU de Besançon (Dr Alain Dussaucy). Comme son nom l'indique, cet algorithme compare les adresses à reconnaître avec une liste d'adresses de référence, provenant de l'IGN (BD ADRESSES ®) ou des services SIG des agglomérations (Grand Dijon ou Grand Besançon) (**Figure 9.6-1**).

Le système considère les adresses selon un modèle standardisé et normé :

- **Numéro** (numéro de l'adresse) : mot composé de chiffres $\in [0..9]$;
- **Précision** (information précisant le numéro, par exemple « B », « Bis », ...) : mot de trois lettres $\in [\text{Bis, Ter}]$ ou mot d'une seule lettre $\in [A..Z]$;
- **Type de voie** (nature de la voie, par exemple « rue », « avenue », ...) : défini dans le dictionnaire des Types de Voies (**cf. partie 9.6.1.1**) ;
- **Nom de la Voie** (liste des autres mots composant l'adresse, par exemple « de la Fontaine », « Victor Hugo », ...) ;
- **Code Postal** : mot unique composé de 5 chiffres $\in [0..9]$;
- **Nom de la Ville** (nom de la ville) : liste de un ou plusieurs mots.

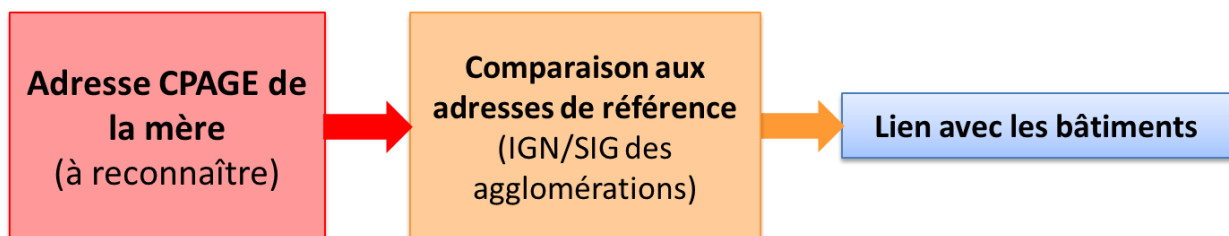


Figure 9.6-1. Schéma du lien entre l'adresse de la mère et le bâtiment de résidence

9.6.1.1 Construction des dictionnaires

Le processus s'est déroulé en plusieurs étapes et a nécessité la création de trois dictionnaires : dictionnaire des types de voies, dictionnaire des abréviations et dictionnaire des mots ignorés.

Dictionnaire des types de voies

Ce fichier spécifique à chaque ville permet de reconnaître le mot contenant l'information « Type de Voie », quelle qu'en soit la variante d'écriture. Un mot est reconnu comme un Type de Voie s'il est présent dans ce fichier. Les valeurs d'entrée (mot brut lu dans l'adresse à reconnaître) et les valeurs de sortie (mot standardisé et normé qui sera retenu lors des comparaisons) sont à définir. Parfois les valeurs d'entrée et de sortie sont identiques (exemples : « AVENUE = AVENUE », « RUE = RUE », ...). Parfois les valeurs d'entrée et de sortie diffèrent : (exemples : « AV = AVENUE », « R = RUE », ...).

Dictionnaire des abréviations

Ce fichier spécifique à chaque ville est destiné à remplacer chaque abréviation par un mot normé, lorsque ce mot n'est pas un Type de Voie (exemples : « ST = SAINT », « COL = COLONEL », ...).

Dictionnaire des mots ignorés

Ce fichier spécifique à chaque ville établit la liste des mots considérés a priori comme non significatifs, et devant être ignorés par l'algorithme de comparaison des adresses (exemples : « LE », « LA », « LES », « DES », « AUX », ...).

9.6.1.2 Prétraitement des adresses

- Construction de la Liste des Mots Lus (LML) à partir de la chaîne d'adresse en entrée :
 - Normalisation des caractères (mise en majuscules pour supprimer les accents, remplacement des espaces par un tiret, élimination des caractères spéciaux, suppression des points et apostrophes).

- Découpage en mots séparés par un espace CHR(32).
- Découpage des mots alphanumériques contenant à la fois des caractères numériques et alphabétiques. Exemple : le mot « 24D » est découpé en « 24 » et « D ». Le mot « 1ERE » est découpé en « 1 » et « ERE ».
- Suppression des mots vides.
- Construction de la Liste des Mots Normés (LMN) à partir de la LML :
 - Remplacement éventuel de chaque Mot Lu par un Mot Normé via le dictionnaire des abréviations.
 - Remplacement éventuel de chaque Mot Lu par un Mot Normé via le dictionnaire des Types de Voies, permettant aussi la détermination de la nature « Type de Voie » du mot.
- Détermination de la nature « Ignoré » du mot s'il fait partie du dictionnaire des mots ignorés.
- Vecteur de reconnaissance (VR) : détermination de la nature de chaque mot de la LMN :
 - Numéro : N()
 - Précision : P()
 - Type de Voie : V()
 - Liste de Mots Signifiants : S()
 - Liste de Mots Ignorés : I().

Exemple

- Chaîne = « 24D AV. DE FONTAINE-ARGENT »
- LML = (24,D,AV,DE,FONTAINE,ARGENT)
- LMN = (24,D,AVENUE,DE,FONTAINE,ARGENT)
- VR = [N(24) ; P(D) ; V(AVENUE) ; S(FONTAINE,ARGENT) ; I(DE)]

9.6.1.3 Comparaison entre adresse à reconnaître et adresse de référence

Le VR de l'adresse à reconnaître et le VR de l'adresse de référence sont comparés. Si une adresse en entrée est reconnue à 100%, alors elle sera signalée comme telle. Elle ne nécessitera pas de vérification en pratique. En cas de non reconnaissance de l'adresse en entrée, une liste de trois adresses de référence dont les scores sont les plus forts est fournie et nécessite une vérification manuelle.

Une requête informatique a permis de faire le lien entre l'identifiant de l'adresse de référence et l'identifiant de la patiente, au sein des DIM de chaque CHU.

J'ai effectué ces deux étapes pour les données du CHU Dijon-Bourgogne.

9.6.2 Indicateurs d'exposition et de multi-exposition

Des indicateurs d'exposition environnementale ont été développés, dans le cadre d'un travail de thèse financé par la ville de Besançon, sur la multi-exposition au bruit et à la pollution atmosphérique en milieu urbain (Quentin Tenailleau, thèse d'université soutenue en octobre 2014 ; [Tenailleau, 2014](#)). Ces indices s'appuient sur la prise en compte du niveau de pollution autour du bâtiment, et sont calculés sur une aire dont la définition varie. Les indices relatifs à l'exposition sonore ont fait l'objet d'une publication dans *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* ([Tenailleau et al., 2015a](#)). Les indices relatifs à l'exposition à la pollution atmosphérique (dioxyde d'azote NO₂, benzène C₆H₆, particules fines PM₁₀ et particules ultrafines PM_{2,5}) et à la multi-exposition ont été publiés dans *Environmental Pollution* ([Tenailleau et al., 2015b, 2016](#)). Ces différents indices d'exposition, calculés par bâtiment, ont en partie été utilisés pour l'affectation d'un niveau d'exposition environnementale aux patientes de l'étude PrémaBQuA et plus généralement du programme PreCEE.

La base de données d'exposition construite dans le cadre de ce programme contient, pour chaque bâtiment des villes étudiées, les valeurs d'expositions environnementales ainsi que le numéro d'IRIS et l'identifiant adresse de la base adresse de référence (**Annexe 2**). Cet identifiant adresse, commun aux bases de données d'exposition environnementale et cliniques a permis d'affecter les niveaux

d'exposition à toutes les patientes incluses dans l'étude, par requête informatique au sein des DIM de chaque CHU.

9.7 Analyses statistiques

9.7.1 Analyse principale

L'association entre exposition environnementale et survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse a été estimée par le calcul d'Odds Ratios bruts et ajustés estimés par des modèles de régression logistique. Dans le cas des études cas-témoins appariées (PrémaBQuA, HTA-BQuA), des modèles de régression logistique conditionnelle ont été appliqués.

L'indicateur d'exposition au bruit utilisé était le $L_{Aeq, 24h}$. Les indicateurs d'exposition à la pollution de l'air étaient la concentration moyenne en NO_2 et en PM_{10} , 50 m autour du bâtiment, durant la grossesse entière.

9.7.2 Analyses de sensibilité

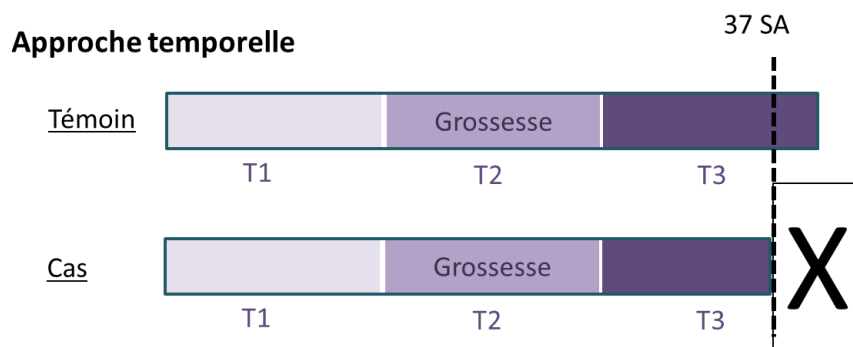
En complément, j'ai effectué des analyses de sensibilité selon différents critères, afin de vérifier la robustesse des résultats :

- La fenêtre d'exposition : afin de tenir compte d'un effet différent selon la période de la grossesse et selon la période d'exposition dans la journée, des analyses de sensibilité ont été effectuées en testant différentes échelles temporelles et spatiales pour la mesure de l'exposition au bruit et à la pollution de l'air :
 - Temporelle (**Figure 9.7-1**) :
 - Bruit : jour, soir, nuit ($L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$) et jour-soir-nuit pondéré L_{den} .
 - NO_2 , PM_{10} : par trimestre de la grossesse et 2 mois avant l'accouchement.
 - Spatiale (**Figure 9.7-2**) : en façade du bâtiment.

- Type de modélisation du lien entre exposition et complication ou issue défavorable de la grossesse : des modèles multi-niveaux ont été testés pour tenir compte d'un effet potentiel d'autocorrélation spatiale sur quatre niveaux (mère, bâtiment, IRIS, et ville).
- Prise en compte des données manquantes sur les facteurs d'ajustement des modèles : plusieurs stratégies de prise en compte des données manquantes ont été testées pour vérifier la robustesse des modèles :
 - sans les grossesses avec données manquantes sur les variables d'ajustement,
 - imputation multiple sur les données manquantes,
 - ajout d'une modalité donnée manquante à la variable.
- Courbes de référence de poids de naissances pour l'âge gestationnel et le sexe : trois autres courbes de référence ont été utilisées pour évaluer le classement des nouveau-nés en PAG ou non-PAG :
 - une autre courbe nationale constituée à partir des données de l'enquête périnatale de 2010 ([Ego et al., 2016](#)),
 - deux courbes régionales constituées à partir des données du réseau périnatal de Bourgogne avec deux méthodes statistiques différentes ([Ferdynus et al., 2009](#) ; [Rousseau et al., 2017](#)).
- Type de grossesse multiple : le syndrome transfuseur-transfusé est une complication due à un apport de sang disproportionné entre les fœtus. Il peut entraîner des troubles de la croissance fœtale. Il peut affecter les grossesses multiples monochorioniques, c'est-à-dire les grossesses multiples présentant deux fœtus ou plus partageant le même chorion et le même placenta. L'information sur la chorionicité de la grossesse n'était pas disponible dans notre étude. Les jumeaux de même sexe peuvent provenir du même œuf et partager le même placenta, alors que les jumeaux de sexe différent proviennent toujours d'œufs différents. Dans ce dernier cas, chacun ayant son propre placenta, la grossesse est nécessairement dichorionique et le syndrome transfuseur-transfusé impossible. De plus, plus il y a de fœtus dans l'utérus, plus leur croissance est affectée, donc les triplés ont encore plus de risque de présenter un trouble

de la croissance fœtale que les jumeaux. Nous avons donc conduit une analyse de sensibilité excluant les triplés et les jumeaux de même sexe, pour n'inclure que les jumeaux de sexe différent.

- Type de troubles hypertensifs de la grossesse : afin de tenir compte de la gravité du trouble hypertensif, des antécédents d'HTA chronique, et de l'âge de la mère au moment de l'accouchement, des analyses en sous-groupes ont été effectuées :
 - o sans les grossesses avec antécédent d'HTA chronique,
 - o prééclampsie-éclampsie versus HTG seule,
 - o âge maternel des cas ≥ 30 et < 30 ans.

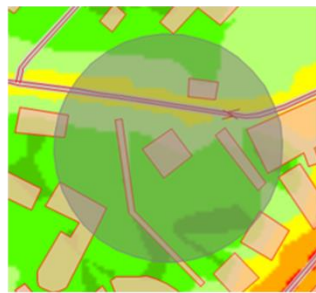


Niveau d'exposition pour :

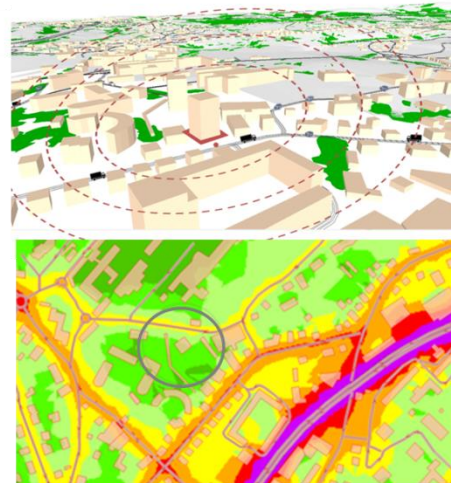
- Grossesse entière
- Par trimestre 1, 2, 3
- Par mois de grossesse : le dernier mois, les deux derniers mois, au moins un mois en dépassement de seuil ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
- 6 semaines avant la date théorique du terme

Figure 9.7-1. Calcul des indicateurs d'exposition à la pollution atmosphérique selon différentes fenêtres temporelles d'exposition au cours de la grossesse, en fonction du statut cas-témoins de l'étude PrémaBQuA

Approche spatiale



50 m autour
du bâtiment



Toutes les façades du bâtiment



Par façade, façade la plus exposée, façade calme

Figure 9.7-2. Calcul des indicateurs d'exposition au bruit et à la pollution atmosphérique selon différentes fenêtres spatiales d'exposition au cours de la grossesse

9.8 Éthique

9.8.1 Obtention des autorisations réglementaires

Cette étude a été approuvée par le Comité National Consultatif pour le Traitement de l'Information dans la Recherche en Santé (CCTIRS) (numéro d'enregistrement 15.292, 9 avril 2015) et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (numéro d'enregistrement DR-2015-736, 24 décembre 2015).

9.8.2 Information des familles et prise en compte des refus de participation

Une lettre d'information a été envoyée à chaque famille éligible, précisant les objectifs de la recherche, le caractère facultatif de la participation à la recherche, les modalités d'accès et de rectification de leurs informations et les modalités d'exercice de leur droit d'opposition au traitement de leurs données pour cette recherche.

Les courriers ont été préparés au sein des DIM de chaque CHU. Les grossesses des familles s'opposant à l'utilisation de leurs données ont été exclues.

10 Les trois axes

Tout d'abord, je me suis intéressée à une population particulièrement vulnérable qui était peu étudiée en santé-environnement : les grossesses multiples, pour lesquelles j'ai étudié l'effet de l'exposition à la pollution atmosphérique sur la survenue de troubles de la croissance fœtale. Ce travail a été publié dans la revue *Environment International*.

Ensuite, l'effet de la pollution atmosphérique sur la survenue de troubles de la croissance fœtale chez les grossesses uniques ayant été observé dans des zones fortement exposées, je me suis interrogée sur la présence de cet effet dans des zones modérément exposées, et sur l'influence de l'exposition au bruit environnemental sur cette relation. Ce travail a fait l'objet d'une publication soumise dans la revue *Environment International*, actuellement en cours de révision.

Enfin, j'ai étudié l'influence du bruit sur la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse chez les grossesses uniques dans des zones modérément exposées. Ce travail a fait l'objet d'une publication soumise dans la revue *International Journal of Epidemiology*.

10.1 Axe 1 – Grossesses multiples et pollution de l'air dans des villes modérément polluées : existe-t-il une association entre pollution de l'air et croissance fœtale ?

Article publié dans : *Environment International*. 2018 Dec;121(Pt 1):890-897.

doi: 10.1016/j.envint.2018.10.015.

Résumé

Contexte

Les grossesses multiples (quand plusieurs fœtus se développent simultanément dans l'utérus) sont systématiquement exclues des études de l'impact de la pollution de l'air sur les issues de grossesse. Cette étude a pour objectif d'analyser, dans une population de grossesses multiples, la relation entre retard de croissance intra-utérin (RCIU), petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et exposition à la pollution de l'air dans des villes modérément polluées.

Matériel et méthodes

Toutes les femmes présentant une grossesse multiple, résidant dans la commune de Besançon ou dans l'unité urbaine de Dijon, et ayant accouché dans un CHU entre 2005 et 2009 ont été incluses. La survenue d'un RCIU ou d'un PAG a été recueillie dans les dossiers médicaux. L'exposition au NO₂ a été évaluée au domicile déclaré lors de l'accouchement, 50 m autour du bâtiment, au cours de différentes périodes de la grossesse : chaque trimestre, pendant la grossesse entière et deux mois avant l'accouchement. Le lien entre pollution de l'air et survenue de troubles de la croissance fœtale a été estimé par des Odds Ratios (OR) ajustés à l'aide de régressions logistiques.

Résultats

Cette étude a inclus 249 grossesses multiples et 506 nouveau-nés. La concentration médiane de NO₂, 50 m autour du bâtiment de résidence pendant la grossesse entière était de 23,1 µg/m³ (avec un minimum à 10,1 µg/m³ et un maximum à 46,7 µg/m³). Aucune association n'a été observée entre NO₂ et PAG, quelle que soit la période de la grossesse (les OR variaient de 0,78 à 0,88). En ce qui concerne le RCIU, l'OR associé à une augmentation de 10 µg/m³ de l'exposition au NO₂ pendant la grossesse entière était 1,52 (intervalle de confiance (IC) à 95% : 1,02 – 2,26). Des résultats similaires ont été observés pour l'exposition au NO₂ durant d'autres périodes de la grossesse.

Conclusion

Ces résultats sont en faveur d'une association entre NO₂ et RCIU chez les grossesses multiples pour une exposition le plus souvent inférieure aux seuils de la législation européenne.

Title page

Original Research Article

Title

Multiple pregnancies and air pollution in moderately polluted cities: is there an association between air pollution and fetal growth?

Name of the authors

Anne-Sophie MARIET^{1,2,3}, Frédéric MAUNY^{4,5*}, Sophie PUJOL^{4,5}, Gérard THIRIEZ⁶, Paul SAGOT⁷,
Didier RIETHMULLER⁸, Mathieu BOILLEAUT⁹, Jérôme DEFRANCE¹⁰, Hélène HOUOT¹¹,
Anne-Laure PARMENTIER^{4,5}, Marie VASSEUR-BARBA^{4,5}, Eric BENZENINE^{1,2}, Catherine
QUANTIN^{1,2,3}, Nadine BERNARD^{5,11}

Affiliations and address of the authors

1 CHU Dijon Bourgogne, Service de Biostatistiques et d'Information Médicale, F-21000 Dijon, France

2 CHU Dijon Bourgogne, Inserm, Clinical Investigation Center of Dijon (Inserm CIC 1432), F-21000 Dijon, France

3 Université Bourgogne Franche-Comté, Inserm, Biostatistique, Biomathématique, Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses (B2PHI), UMR 1181, F-21000 Dijon, France

4 CHU de Besançon, Unité de méthodologie en recherche clinique, épidémiologie et santé publique, INSERM CIC 1431, F-25000 Besançon, France

5 Université de Bourgogne Franche-Comté, CNRS, Laboratoire Chrono-environnement UMR 6249, F-25000 Besançon, France

6 CHU de Besançon, Service de Réanimation Pédiatrique, Néonatalogie et Urgences Pédiatriques, F-25000 Besançon, France

7 CHU Dijon Bourgogne, Service de Gynécologie-Obstétrique, F-21000 Dijon, France

8 CHU de Besançon, Service de Gynécologie-Obstétrique, F-25000 Besançon, France

9 Atmo Bourgogne-Franche-Comté, F-25000 Besançon, France

10 Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, Pôle Acoustique et Eclairage, F-38400 Saint Martin d'Hères, France

11 Université de Bourgogne Franche-Comté, CNRS, Laboratoire ThéMA UMR 6049, F-25000 Besançon, France

Abstract

Background

Multiple pregnancies (where more than one fetus develops simultaneously in the womb) are systematically excluded from studies of the impact of air pollution on pregnancy outcomes. This study aims to analyze, in a population of multiple pregnancies, the relationship between fetal growth restriction (FGR), small for gestational age (SGA) and exposure to air pollution in moderately polluted cities.

Methods

All women with multiple pregnancies living in the city of Besançon or in the urban area of Dijon and who delivered at a university hospital between 2005 and 2009 were included. FGR and SGA were obtained from medical records. Outdoor residential nitrogen dioxide (NO₂) exposure was assessed using the mother's address, considering a 50m radius buffer over the following defined pregnancy periods: each trimester, entire pregnancy and two months before delivery. Logistic regression analyses were performed.

Results

This study included 249 multiple pregnancies with 506 newborns. The median of NO₂ concentration considering a 50m radius buffer during entire pregnancy was 23.1 µg/m³ (minimum at 10.1 µg/m³ and maximum at 46.7 µg/m³). No association was observed between NO₂ and SGA whatever the pregnancy period (the odds ratio (OR) range 0.78 to 0.88). Regarding FGR, the OR associated with an increase of 10 µg/m³ of NO₂ exposure during entire pregnancy was 1.52 (95% Confidence Interval (CI): 1.02-2.26). Similar results were observed for NO₂ exposure during the various pregnancy periods.

Conclusions

These results are in line with an association between NO₂ and fetal growth in multiple pregnancies for an exposure mostly below the threshold set out in European legislation.

Keywords

Multiple pregnancies, Fetal Growth Restriction (FGR), Small for Gestational Age (SGA), air pollution, nitrogen dioxide (NO₂)

Study highlights:

- Multiple pregnancies display all the complications of singletons at higher frequencies.
- All multiple pregnancies from a database of more than 10000 pregnancies were included.
- FGR was associated with NO₂ exposure in multiple pregnancies.
- SGA was not associated with NO₂ exposure in multiple pregnancies.

Text

1. Introduction

Multiple pregnancies present all the complications of singletons, but at higher rates, especially for preterm delivery and fetal growth abnormalities (Oepkes and Sueters, 2017; Santana *et al.*, 2016). Fetal growth abnormalities are associated with perinatal morbidity, neonatal death and stillbirth (Figueras and Gardosi, 2011; Gardosi and Francis, 2009; Kady and Gardosi, 2004; Sharma *et al.*, 2016a), and they increase the prevalence of long-term neurodevelopmental, cardiovascular, and endocrinological consequences (Barker *et al.*, 1993; Figueras and Gratacos, 2017; Jacobsson *et al.*, 2008; Sharma *et al.*, 2016a). Fetal growth abnormalities may be caused by four types of factors: maternal (extreme age, disadvantaged socioeconomic status, hypertensive disorders, cytomegalovirus-maternal infection), placental (abnormal uteroplacental vasculature, single umbilical artery), fetal or genetic (major congenital anomalies of the fetus) (CNGOF, 2013; Sharma *et al.*, 2016a; Sharma *et al.*, 2016b).

Among the many indicators of fetal growth abnormalities, small for gestational age (SGA) and fetal growth restriction (FGR) seem to be the most relevant in multiple pregnancies. SGA is defined as a weight lower than the 10th centile of weight for gestational age and sex. FGR is defined as a halt or decline in growth due to placental insufficiency on two antenatal measurements taken two to three weeks apart (ACOG, 2013; CNGOF, 2013; Ego, 2013; Figueras and Gratacos, 2017; Lausman and Kingdon, 2013; RCOG, 2013). FGR is therefore more difficult to diagnose retrospectively than SGA and is rarely used as an outcome in environmental epidemiological studies.

In a meta-analysis of 12 European cohorts of singleton births, Pedersen *et al.* found that increased ambient air pollutants and traffic density are associated with reduced fetal growth represented by term low birth weight (term LBW i.e. birth weight under 2500 grams for birth after 36 weeks of gestational age), birth weight and birth head circumference (Pedersen *et al.*, 2013). In France, Lepeule *et al.* reported that increased NO₂ exposure was associated with reduced fetal growth represented by birth weight (Lepeule *et al.*, 2010). However, the results are discordant for several atmospheric pollutants, and between adjustments, periods of pregnancy or subgroups. For example, in 2011 Malmqvist *et al.*

reported both an increased risk of SGA with increased nitrogen oxides (NO_x) exposure and no association; the two analyses differ on the adjustment factors used in the models (Malmqvist *et al.*, 2011). In 2017, the same authors also found an association between increased NO_x exposure and reduced fetal growth estimated by antenatal echography (Malmqvist *et al.*, 2017). In a birth cohort in UK, Vinikoor-Imler *et al.* found that increased particulate matter with an aerodynamic diameter ≤ 2.5 μm (PM_{2.5}) exposure was associated with increased fetal growth represented by SGA in the three trimesters, and with increased fetal growth represented by term LBW in the 3rd trimester only. They found that increased ozone exposure was associated with reduced fetal growth represented by SGA in the 1st and 3rd trimesters, and that increased ozone exposure was associated with reduced fetal growth represented by term LBW in the 3rd trimester. Conversely, they found that increased ozone exposure was associated with increased fetal growth represented by term LBW in the 1st and 2nd trimesters (Vinikoor-Imler *et al.*, 2014). In Canada, Stieb *et al.* reported that increased NO₂ exposure was associated with reduced fetal growth represented by SGA, term LBW and term birth weight (Stieb *et al.*, 2016). In London, Smith *et al.* found that increased NO₂ or PM_{2.5} exposure was associated with reduced fetal growth represented by term LBW, term SGA and term birth weight, but the association disappeared in two air pollutant models (Smith *et al.*, 2017). These studies all used data from single pregnancies. Today, only one published study has investigated the effect of air pollution exposure in multiple pregnancies. Bijmens *et al.* found that increased NO₂ and PM₁₀ exposures were associated with reduced fetal growth represented by birth weight and SGA in moderate to late preterm twins (32–36 weeks of gestation) but not in term born twins (Bijmens *et al.*, 2016). Although multiple pregnancies are a risk factor for fetal growth abnormalities, the occurrence of FGR and SGA in multiple pregnancies may be increased by NO₂ exposure.

The objective of this study was to analyze, in a population of multiple pregnancies, the relationship between FGR, SGA and chronic environmental exposure to air pollution in medium-sized French cities.

2. Material and methods

2.1. Population:

For this retrospective study, we included all multiple pregnancies in women residing in Besançon or in the urban area of Dijon who delivered at the Besançon or Dijon university hospital between 1st January 2005 and 31st December 2009. The Besançon and Dijon university hospitals are level 3 maternities (i.e. with a neonatal intensive care unit). Stillborns and live newborns, whose births occurred after 22 completed weeks of gestation and/or with birth weight > 500 g, were included. When a woman had several multiple pregnancies in the study period, only one pregnancy was included after random selection. Hence, the number of women and the number of multiple pregnancies included in the analysis population is the same. Furthermore, for some sensitivity analyses, triplets and same-sex twins were excluded in order to eliminate potential bias due to the major effects of triple pregnancies or of twin-twin transfusion syndrome.

This work is part of the PRECEE program (PREgnancy and Combined Environmental Exposure) and complements results published by Barba-Vasseur et al. in 2017 on preterm delivery, which focused on preterm birth in single pregnancy ([Barba-Vasseur et al., 2017](#)).

2.2. Outcomes:

Birth weight and fetal growth restriction (FGR) were extracted from the Besançon computerized medical records (DIAMM® software developed by the Association of Computerized Users in Pediatrics, Obstetrics and Gynecology ([Audipog®](#))) and from the Burgundy perinatal network records and paper medical records for Dijon. Births were classified as SGA if birth weight was < 10th centile for gestational age and sex in one or more newborns of the pregnancy. The threshold for the 10th centile of birth weight was estimated in a population of French newborns from single and multiple pregnancies by gestational age and sex ([Audipog®](#)). In order to test for a classification effect, SGA was also defined according to three other birth weight standards for gestational age and sex: one standard with intrauterine standards estimated with data from the 2010 perinatal study ([Ego et al., 2016](#)), and two standards with birth weight standards estimated from Burgundy perinatal network data

with two statistical methods (Ferdynus *et al.*, 2009; Rousseau *et al.*, 2017). According to French, British, and Canadian recommendations, FGR was defined as a defect in fetal growth on two antenatal measurements taken two to three weeks apart (CNGOF, 2013; Lausman and Kingdom, 2013; RCOG, 2013). FGR was retained according to the ICD10 codes in medical records (O36.5, P05.0, P05.1).

2.3. Covariables:

All variables available in the medical records were analyzed to detect potential confounders: maternal socioeconomic characteristics, obstetrical history (including parity), pregnancy complications (including gestational hypertension and diabetes) and characteristics of the newborns.

Maternal age was calculated at delivery and dichotomized with a threshold of 35 years old. Maternal smoking during pregnancy was coded as “present” if active smoking was ticked in the medical records. Malnutrition was defined by pre-pregnancy body mass index lower than 18.5 or by the presence of an ICD10 code of malnutrition in medical records (O25, E43, E44). Major infant congenital abnormalities represented any major congenital anomalies according to the European network of population-based registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies (EUROCAT, 2005). Infant congenital abnormalities considered for this study were determined before birth or at birth.

The neighborhood socioeconomic level was estimated with a collective socioeconomic index calculated at the geographical scale of the French sub-municipal census block groups defined by the National Institute of Statistic and Economics Studies (approximately 2000 inhabitants). Variables related to family and household, immigration and mobility, employment and income, education and housing were extracted from the 2008 population census database. From among these variables, 39 were selected because of their occurrence in the literature (Lalloué *et al.*, 2013; Messer *et al.*, 2006; Pornet *et al.*, 2012). The first component of a principal component analysis (PCA) was used to calculate a standardized socio-economic index following a reduction step. The socioeconomic index was calculated using the R package *SesIndexCreatoR* (Lalloué *et al.*, 2013). A value of the socioeconomic index in the last decile was considered as low neighborhood socioeconomic level.

2.4. *NO₂ exposure:*

The participants' addresses at the date of delivery were extracted from CPAGE® software using the personal identification number and the date of delivery. This address identified the residential building. Two NO₂ exposure assessments were calculated at each mother's building: considering a 50m radius buffer centered on the building centroid (NO_{2,50m}) and considering the 6m perimeter around the façades of the building (NO_{2,6m}) (Barba-Vasseur *et al.*, 2017; Tenailleau *et al.*, 2015; Tenailleau *et al.*, 2016). The NO₂ levels were calculated using a two-step emission and diffusion modeling. NO₂ emissions were calculated from road traffic data using CIRCUL'AIR software, developed and used by all approved French Air Quality Monitoring Agencies (AASQA) (COPERT IV European standard methodology). AASQA's pollution emission inventory was used to assess NO₂ emissions related to heating, industries and long-range sources. NO₂ concentration was estimated 2m above ground on a 25m grid with reinforced gridding around the axes of emission, using the ADMS-Urban® software (CERC) for diffusion modeling. ESRI arcGIS® software (V10.1) was used for spatial interpolation to increase the spatial resolution of the ADMS output. NO₂ concentration expressed in micrograms per cubic meter (µg/m³) was thus calculated at a 4m² (2m × 2m) raster. The validity of the 2m result was estimated on the basis of data from four, two-week-long measurement campaigns carried out during autumn and winter 2010 as well as spring and summer 2011. Measurements were based on 863 passive samplers and the nine AASQA air pollution measurement stations (ATMO Franche-Comté and Atmosf'Air Bourgogne). Validation statistics (*r*²) range from 0.64 to 0.69. Monthly maps of NO₂ concentration were established from January 2004 to December 2009 using hourly meteorological data to account for the seasonal variations in NO₂ concentrations. Using the monthly maps, time-weighted average NO₂ exposure was assessed over the following defined pregnancy periods: first, second and third trimester, entire pregnancy and two months before delivery.

2.5. *Statistics:*

The association between NO₂ exposure and SGA or FGR was estimated by univariable and multivariable logistic regression analyses, where SGA or FGR were taken as binary outcomes in the

models. A pregnancy was categorized as SGA (or FGR) if at least one fetus was SGA (or FGR). Departure from the assumption of linearity was tested by introducing a polynomial function of the NO₂ exposure variables into the models. The OR were adjusted for: maternal age older than 35 years at delivery, low neighborhood socioeconomic level, maternal smoking during pregnancy, malnutrition, nulliparity, gestational hypertension and diabetes. Because of the non-random distribution of missing data, a missing data class was attributed to participants for whom no value for potential confounding variables was available. Only two adjustment factors of the model had missing data: malnutrition (n = 20) and maternal smoking during pregnancy (n = 16), affecting only 8% of pregnancies. Sensitivity analyses were conducted using different criteria to define NO₂ exposure and SGA outcome. First, NO₂ concentration considering the 6m perimeter around the façades of the building, instead of considering a 50m radius buffer was considered. Second, three other birth weight standards were used to define SGA as an outcome variable (Ego *et al.*, 2016; Ferdynus *et al.*, 2009; Rousseau *et al.*, 2017). Furthermore, for some sensitivity analyses, triplets and same-sex twins were excluded. Indeed twin-to-twin transfusion syndrome is a risk factor for fetal growth abnormalities in monochorionic twins. Because data concerning chorionicity was not available for our study, we did a sensitivity analysis on twins of different sex, who are necessarily dichorionic twins. A multilevel model was used to explore a potential hierarchical data structure. Maternal age at delivery was also considered for adjustment in continuous form, or with a 2nd or 3rd order polynomial. Finally, we adjusted the analyses for a supplementary fetal characteristic: the presence of major infant congenital abnormalities in at least one fetus of the pregnancy. SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC) and MLwiN 2.27 (University of Bristol, UK) were used.

2.6. Ethics:

This study was approved by the French National Advisory Committee for the Treatment of Information in Health Research (CCTIRS) (registration number 15.292, 2015 April 9th) and by the French data protection authority (CNIL) (registration number DR-2015-736, 2015 December 24th). A

letter of information was sent to each participant included, and only one eligible family refused to participate.

3. Results

Among the 10 905 deliveries which occurred in the Besançon or Dijon university hospital from women living in the defined study area, 249 multiple pregnancies with 506 newborns were included in the study; eight pregnancies were triple. One multiple pregnancy was excluded due to repeated multiple pregnancies for the same woman over the study period, three due to incorrect address (wrong or unrecognizable recorded street names) and one because the family opposed the use of their medical data. The number of women included (249) is the same as the number of multiple pregnancies as a result of the subject selection criteria.

Among the 249 multiple pregnancies, 64 had FGR and 94 had SGA in one or more fetus. Forty-eight (51%) pregnancies with at least one SGA fetus did not have FGR; and 18 (28%) of pregnancies with at least one FGR fetus did not have SGA. SGA and FGR were significantly associated (p -value <0.0001 , Chi-square test). Among the 41 pregnancies with a maternal age older than 35 years, 10 (24.4%) had SGA and 8 (19.5%) had FGR in one or more fetus. Among the 34 pregnancies of women with a low neighborhood socioeconomic level, 16 (47.1%) had SGA and 12 (35.3%) had FGR in one or more fetus. Among the 13 pregnancies of women who lived alone, 4 (30.8%) had SGA and 6 (46.2%) had FGR in one or more fetus. The pregnancy and newborn characteristics are presented in Table 10.1-1.

Table 10.1-1. Pregnancy and newborn characteristics according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005-2009 (N = 249 pregnancies and 506 newborns)

	Total N (%)	Small for gestational age ^a		Fetal growth restriction	
		Yes N (%)	No N (%)	Yes N (%)	No N (%)
PREGNANCIES	N = 249	N = 94	N = 155	N = 64	N = 185
Maternal age at delivery > 35 years old	41 (16.5)	10 (10.6)	31 (20.0)	8 (12.5)	33 (17.8)
Low neighborhood socioeconomic level	34 (13.7)	16 (17.0)	18 (11.6)	12 (18.8)	22 (11.9)
Living status ^b					
- Living alone	13 (5.6)	4 (4.4)	9 (6.3)	6 (10.0)	7 (4.1)
- Married, cohabitation, other	220 (94.4)	86 (95.6)	134 (93.7)	54 (90.0)	166 (95.9)
Maternal employment during pregnancy ^b	167 (72.0)	65 (71.4)	102 (72.3)	48 (78.7)	119 (69.6)
Maternal smoking during pregnancy ^b	29 (12.5)	14 (15.1)	15 (10.7)	11 (17.5)	18 (10.1)
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²) ^b					
- < 25	155 (67.7)	60 (70.6)	95 (66.0)	44 (75.9)	111 (64.9)
- 25 – 30	47 (20.5)	14 (16.5)	33 (22.9)	6 (10.3)	41 (24.0)
- > 30	27 (11.8)	11 (12.9)	16 (11.1)	8 (13.8)	19 (11.1)
Malnutrition ^b	20 (8.7)	10 (11.8)	10 (6.9)	10 (17.2)	10 (5.9)
Nulliparity	139 (55.8)	58 (61.7)	82 (52.9)	44 (68.8)	95 (51.4)
Gestational hypertension	30 (12.1)	12 (12.8)	18 (11.6)	9 (14.1)	21 (11.4)
Placental Abruption	3 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.3)	1 (1.6)	2 (1.1)
Placenta praevia	2 (0.8)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.6)	1 (0.5)
Infection	48 (19.3)	15 (16.0)	33 (21.3)	12 (18.8)	36 (19.5)
Infection of amniotic fluid	14 (5.6)	3 (3.2)	11 (7.1)	3 (4.7)	11 (6.0)
Genitourinary infection	27 (10.8)	9 (9.6)	18 (11.6)	8 (12.5)	19 (10.3)
Diabetes	23 (9.2)	4 (4.3)	19 (12.3)	4 (6.3)	19 (10.3)
Hydramnios	10 (4.0)	6 (6.4)	4 (2.6)	2 (3.1)	8 (4.3)
Prematurity	152 (61.0)	43 (45.7)	109 (70.3)	41 (64.1)	111 (60.0)
NEWBORNS	N = 506	N = 126	N = 377	N = 132	N = 374
Status					
- Living	471 (93.1)	114 (90.5)	355 (94.2)	128 (97.0)	343 (91.7)
- Still born	21 (4.1)	10 (7.9)	10 (2.6)	1 (0.7)	20 (5.3)
- Deceased shortly after birth	14 (2.8)	2 (1.6)	12 (3.2)	3 (2.3)	11 (3.0)
Sex					
- Male	267 (52.8)	76 (60.3)	190 (50.4)	65 (49.2)	202 (54.0)
- Female	239 (47.2)	50 (39.7)	187 (49.6)	67 (50.7)	172 (46.0)
Birth weight (g) ^b	2129 (663)	1924 (602)	2197 (669)	1917 (565)	2204 (680)
Major infant congenital abnormalities	40 (7.9)	7 (5.6)	33 (8.8)	20 (15.2)	20 (5.4)
Apgar score at five minutes = 10 ^b	356 (77.4)	94 (79.7)	262 (77.1)	90 (72.6)	266 (79.2)

N: number; N (%): number (percentage) except for birth weight which is described by mean (standard deviation).

^a lower than 10th centile of birth weight for gestational age.

^b Missing data: living status (n = 16), maternal employment during pregnancy (n = 17), maternal smoking during pregnancy (n = 16), pre-pregnancy BMI (n = 20), malnutrition (n = 20), birth weight (n = 3), term low birth weight (n = 1), Apgar score at five minutes (n = 46).

The median of NO₂ concentration considering a 50m radius buffer during the entire pregnancy was 23.1 µg/m³ with a minimum exposure of 10.1 µg/m³ and a maximum exposure of 46.7 µg/m³ (Figure 10.1-1).

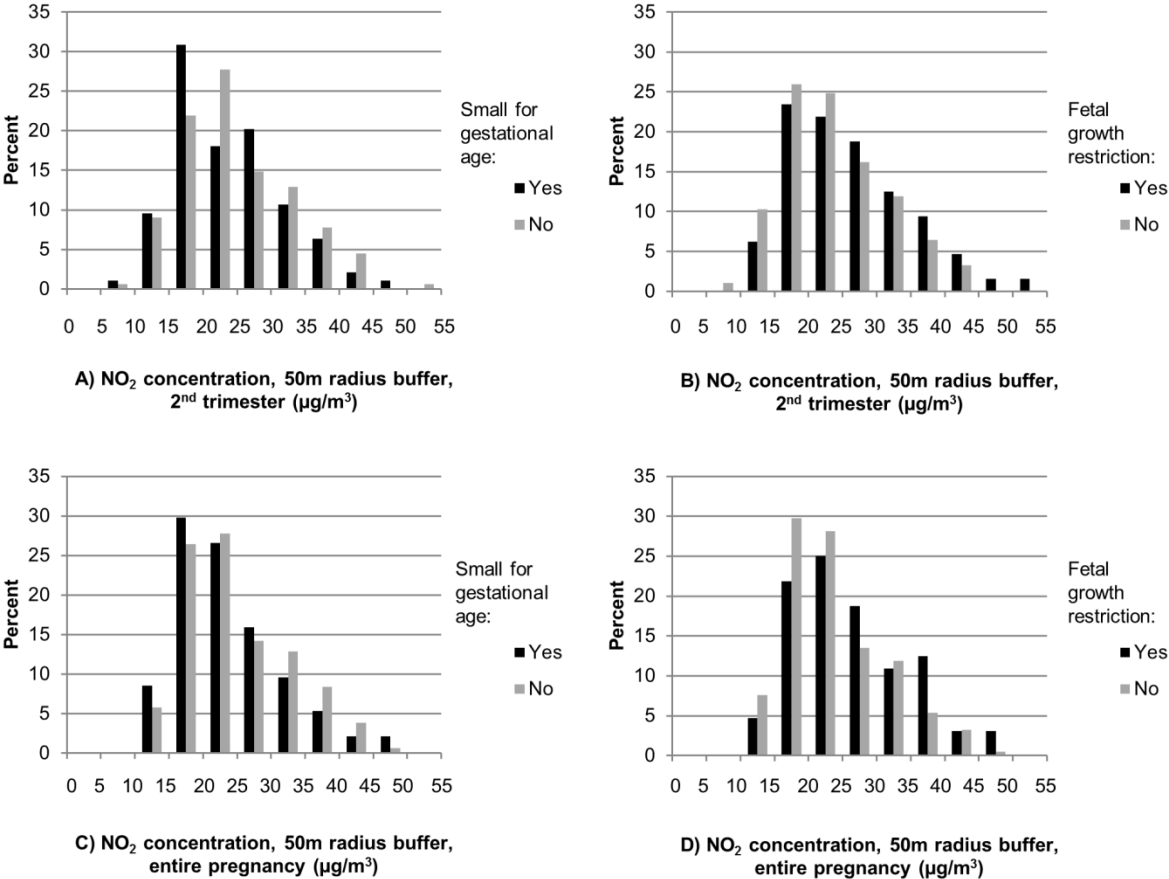


Figure 10.1-1. NO₂ exposure, considering a 50m radius buffer, in multiple pregnancies, during the 2nd trimester and entire pregnancy, according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005-2009 (N = 249)

For SGA, the OR associated with a 10 µg/m³ increase of NO₂ exposure during the first, the second and the third trimester were 0.78 (95% CI: 0.55-1.12), 0.83 (95% CI: 0.58-1.19), and 0.88 (95% CI: 0.62-1.25), respectively (Table 10.1-2). Sensitivity analyses were conducted using the birth weight standards of Ego, Ferdynus and Rousseau (Cf. Material and methods). The proportion of pregnancies with at least one SGA fetus was 57%, 34% and 52% respectively. Sensitivity analyses led to the same conclusion of no association.

When considering FGR, the OR associated with a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of NO_2 exposure during the first, the second and the third trimester were 1.42 (95% CI: 0.97-2.08), 1.55 (95% CI: 1.06-2.27), 1.35 (95% CI: 0.92-1.98), respectively (Table 10.1-2). The OR associated with a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of NO_2 exposure during the entire pregnancy and during the two last months before delivery were 1.52 (95% CI: 1.02-2.26) and 1.53 (95% CI: 1.04-2.25), respectively. When analysis was restricted to the 79 pregnancies with twins of different sex, the OR associated with a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of NO_2 exposure during the first, second and third trimester were 2.43 (95% CI: 1.31-4.54), 3.13 (95% CI: 1.53-6.41), and 3.06 (95% CI: 1.46-6.45), respectively (Table 10.1-3. Supplementary Table).

Table 10.1-2. Relationship between NO₂ exposure during pregnancy and small for gestational age or fetal growth restriction, 2005-2009 (N = 249 pregnancies and 506 newborns)

	Outcome		Crude OR [95% CI] for an increase of 10 µg/m ³	p-value ^a	Adjusted ^b OR [95% CI] for an increase of 10 µg/m ³	p-value ^a
	Yes µ (SD)	No µ (SD)				
Small for gestational age NO ₂ concentration, 50m radius buffer (µg/m ³)	N = 94	N = 155	N = 249		N = 249	
- first trimester	23.7 (7.8)	25.1 (8.1)	0.79 [0.57; 1.10]	0.161	0.78 [0.55; 1.12]	0.181
- second trimester	23.6 (7.8)	24.7 (8.2)	0.84 [0.61; 1.17]	0.301	0.83 [0.58; 1.19]	0.307
- third trimester ^c	23.5 (8.5)	24.3 (8.0)	0.88 [0.63; 1.22]	0.431	0.88 [0.62; 1.25]	0.471
- entire pregnancy	23.6 (7.6)	24.8 (7.8)	0.82 [0.58; 1.15]	0.246	0.81 [0.56; 1.17]	0.256
- the two months before delivery	23.7 (8.0)	24.4 (7.9)	0.90 [0.65; 1.24]	0.507	0.88 [0.62; 1.25]	0.477
Fetal growth restriction NO ₂ concentration, 50m radius buffer (µg/m ³)	N = 64	N = 185	N = 249		N = 249	
- first trimester	26.1 (8.8)	24.0 (7.7)	1.37 [0.90; 1.95]	0.074	1.42 [0.97; 2.08]	0.076
- second trimester	26.3 (8.7)	23.6 (7.7)	1.50 [1.06; 2.12]	0.023	1.55 [1.06; 2.27]	0.024
- third trimester ^c	25.3 (7.9)	23.6 (8.3)	1.30 [0.92; 1.84]	0.144	1.35 [0.92; 1.98]	0.122
- entire pregnancy	26.1 (8.3)	23.8 (7.5)	1.47 [1.02; 2.10]	0.038	1.52 [1.02; 2.26]	0.038
- the two months before delivery	26.0 (8.0)	23.5 (7.8)	1.48 [1.04; 2.11]	0.029	1.53 [1.04; 2.25]	0.033

A pregnancy was coded as SGA (or FGR) if at least one fetus of the pregnancy was coded as SGA (or FGR).

N: number; µ (SD): NO₂ exposure average (standard deviation); OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

^a Wald Chi-square test.

^b adjusted for maternal age above 35 years at delivery, low neighborhood socioeconomic level, maternal smoking during pregnancy, malnutrition, nulliparity, gestational hypertension and diabetes. The adjustment for major infant congenital abnormalities in addition to the 7 previous factors led to the same results.

^c missing data for delivery before 29 weeks of gestational age (n = 11).

Table 10.1-3. Supplementary Table. Sensitivity analysis: relationship between NO₂ exposure during pregnancy and small for gestational age or fetal growth restriction 2005-2009, restricted to twins of different sex (N = 79 pregnancies and 158 newborns)

	Outcome		Crude OR [95% CI] for an increase of 10 µg/m ³	p-value ^a	Adjusted ^b OR [95% CI] for an increase of 10 µg/m ³	p-value ^a
	Yes µ (SD) N = 31	No µ (SD) N = 48				
Small for gestational age			N = 79 ^c		N = 79 ^c	
NO ₂ concentration, 50m radius buffer (µg/m ³)						
- first trimester	25.0 (9.2)	24.5 (8.8)	1.07 [0.64; 1.78]	0.793	1.09 [0.64; 1.86]	0.741
- second trimester	24.4 (8.8)	23.9 (7.9)	1.08 [0.62; 1.88]	0.774	1.12 [0.63; 1.99]	0.693
- third trimester ^d	23.8 (8.9)	23.1 (7.4)	1.12 [0.63; 2.00]	0.696	1.21 [0.66; 2.24]	0.533
- entire pregnancy	24.5 (8.6)	24.0 (7.7)	1.08 [0.62; 1.90]	0.786	1.13 [0.63; 2.02]	0.691
- the two months before delivery	24.0 (8.6)	23.5 (7.2)	1.10 [0.62; 1.98]	0.749	1.18 [0.64; 2.18]	0.603
Fetal growth restriction	N = 26	N = 53	N = 79 ^c		N = 79 ^c	
NO ₂ concentration, 50m radius buffer (µg/m ³)						
- first trimester	28.6 (10.0)	22.8 (7.7)	2.16 [1.22; 3.80]	0.008	2.43 [1.31; 4.54]	0.005
- second trimester	28.2 (9.1)	22.1 (7.0)	2.61 [1.37; 4.95]	0.004	3.13 [1.53; 6.41]	0.002
- third trimester ^d	26.7 (8.9)	21.6 (6.9)	2.31 [1.22; 2.38]	0.010	3.06 [1.46; 6.45]	0.003
- entire pregnancy	28.2 (9.2)	22.3 (6.7)	2.57 [1.35; 4.88]	0.004	3.15 [1.53; 6.51]	0.002
- the two months before delivery	27.4 (8.9)	21.9 (6.5)	2.63 [1.35; 5.12]	0.004	3.61 [1.65; 7.89]	0.001

A pregnancy was coded as SGA (or FGR) if at least one fetus was coded as SGA (or FGR).

N: number; µ (SD): NO₂ exposure average (standard deviation); OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

^a Wald Chi-square test.

^b adjusted on maternal age at delivery over 35 years old, low neighborhood socioeconomic level, nulliparity, gestational hypertension and diabetes.

^c eight triple pregnancies and 162 double pregnancies with fetus of same sex were excluded.

^d missing data for delivery before 29 weeks of gestational age (n = 3).

Sensitivity analyses with $\text{NO}_{2,6\text{m}}$ indicators led to similar results. For SGA, the OR associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of NO_2 exposure considering the 6m perimeter around the façades of the building during the first, the second and the third trimester were 0.83 (95% CI: 0.58-1.18), 0.88 (95% CI: 0.62-1.24), and 0.92 (95% CI: 0.65-1.30), respectively. And for FGR, the OR associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase of NO_2 exposure during the first, the second and the third trimester were 1.38 (95% CI: 0.94-2.02), 1.51 (95% CI: 1.04-2.20), and 1.32 (95% CI: 0.90-1.92), respectively. Sensitivity analyses with multi-level analyses or with maternal age in three other forms (continuous form, or with a 2nd or 3rd order polynomial) or with adjustment on major infant congenital abnormalities led to similar results.

4. Discussion

To our knowledge this is the first study to analyze the potential influence of air pollution on fetal growth restriction in multiple pregnancies. We included all multiple pregnancies ($n = 249$) from a large database of more than 10 000 deliveries over a 5-year period. Environmental exposure to NO_2 was associated with FGR in multiple pregnancies, especially during the 2nd trimester and the two months before delivery. However, no association between NO_2 exposure and SGA was identified.

4.1. Different results between SGA and FGR

Our results differed for SGA and FGR. SGA could be less specifically a disorder of fetal growth than FGR. Indeed, the size and weight of newborns are strongly influenced by those of their parents. SGA is defined by birth weight and does not take into account the growth trajectory. SGA is therefore associated with the measurements of the parents. Conversely, FGR is a dynamic measure of growth regardless of the measured weight value. Therefore, SGA seems less appropriate for identifying an association between fetal growth disorders and environmental exposure than FGR, particularly in a context of moderate exposure and multiple pregnancies. Most published studies which have analyzed the association between NO_2 and the same definition of SGA, found similar results ([Capobussi et al., 2016](#); [Dadvand et al., 2014](#); [Gehring et al., 2011](#); [Hannam et al., 2014](#); [Poirier et al., 2015](#)). On the other hand, two studies reported an association in single pregnancies and one in twins. Liu et al. found

an association between NO₂ exposure and SGA with OR for a 10 µg/m³ increase of NO₂ in the first, second, and third trimesters: 1.04, 1.03, and 1.04 (after conversion from ppb to µg/m³), respectively and Ballester et al. found an OR of 1.37 during the second trimester (Ballester *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2007). Bijmens et al., in Belgium, found an association between NO₂ exposure and SGA in moderate to late preterm twins only (32-36 weeks of gestation) with OR for a 10 µg/m³ increase of NO₂ in the second trimester, third trimester, and last month of pregnancy of 1.49, 1.51, and 1.59, respectively (Bijmens *et al.*, 2016). In the present study, FGR was associated with NO₂ exposure in multiple pregnancies: the OR ranged from 1.35 to 1.55 for an increase of 10 µg/m³ of NO₂ concentration depending on the period of pregnancy. Such an association in multiple pregnancies was not reported in other studies. The absence of association between NO₂ in the third trimester and FGR could be due to a lack of power, seeing as 11 women delivered before 29 weeks of gestational age.

4.2. Physiopathology

The physiopathology of the effect of NO₂ on fetal growth remains unclear. The exposure to air pollution has been suspected of increasing oxidative stress and systemic inflammation (Ghio *et al.*, 2012; Ha *et al.*, 2017; Møller *et al.*, 2014), and, during pregnancy, air pollution exposure may decrease uterine blood flow, placental fetal exchange and, therefore, slow fetal growth (Biberoglu *et al.*, 2016; Browne *et al.*, 2015; Figueras and Gratacos, 2017; Ha *et al.*, 2017; Prada and Tsang, 1998; Slama *et al.*, 2008).

4.3. Outcome definitions

Many indicators of fetal growth are used in the literature: birth weight, birth length and birth head circumference, LBW (birth weight under than 2500 g), term birth weight, term LBW, SGA, term SGA, FGR, and antenatal measurements, such as biparietal diameter, femur length, abdominal diameter and estimated fetal weight measured in late pregnancy (Dadvand *et al.*, 2013; Lepeule *et al.*, 2010; Malmqvist *et al.*, 2011; Malmqvist *et al.*, 2017; Pedersen *et al.*, 2013; Stieb *et al.*, 2016; Vinikoor-Imler *et al.*, 2014; Westergaard *et al.*, 2017). Because of the high prevalence of preterm birth

and LBW in multiple pregnancies due to prematurity, measures “at term” and LBW seemed to be less relevant. Conversely, SGA and FGR are determined in relation to gestational age; they are also associated with a number of diseases in childhood and adulthood ([Barker *et al.*, 1993](#); [Figueras and Gardosi, 2011](#); [Figueras and Gratacos, 2017](#); [Jacobsson *et al.*, 2008](#); [Kady and Gardosi, 2004](#); [Sharma *et al.*, 2016a](#)). Adverse growth outcomes were defined differently for SGA and FGR. SGA was objectively determined from the French perinatal network reference of birth weight for sex and gestational age ([Audipog®](#)) and compared with three other references; the association between NO₂ exposure and SGA was maintained. The definition of FGR requires further discussion. FGR was established from the ICD10 codes listed in medical records. Since 2013, FGR is defined as a defect in fetal growth on two antenatal measurements two to three weeks apart according to French, British, and Canadian recommendations ([CNGOF, 2013](#); [Lausman and Kingdom, 2013](#); [RCOG, 2013](#)). Our study was conducted before these recommendations were published. Even if the two antenatal measurements were performed, the diagnostic criteria may have been slightly different between operators. To confirm FGR retrospectively, we had to find two antenatal measurements with a two-week interval. However, as multiple pregnancies are also monitored outside the hospital, it is not possible to reconstruct obstetrical follow-up in full. Because FGR implies a dynamic evaluation of fetal growth during pregnancy by obstetricians, a coding effect cannot be ruled out. The multicentric quality of this study allowed for a reduction of this potential coding effect. Finally, twin-to-twin transfusion syndrome is a complication resulting from disproportionate blood supply and can result in fetal growth abnormalities. It can affect monochorionic multiples, i.e. multiple pregnancies where two or more fetuses share a chorion and a single placenta. Information for chorionicity was not available in our study. Same-sex twins can come from the same egg and share the same placenta. Twins of different sex always come from two different eggs and each has its placenta; the pregnancy is necessarily dichorionic and twin-to-twin transfusion syndrome is impossible. Moreover, the more fetuses in the uterus, the more growth is affected, so triplets are at higher risk of SGA and FGR than twins. Therefore, triplets and same-sex twins were excluded from the sensitivity analysis. The results of this

analysis were not influenced by triple pregnancies or twin-to-twin transfusion syndrome, and we found a greater association between NO₂ exposure and FGR in this subgroup.

4.4. Study limits

Our study presents several limits. Compared to the multiple pregnancies recorded in the 2010 French perinatal study, this study population presented more adverse outcomes for preterm births (61.0% vs 41.7%, respectively) and LBW (69.1% birth weights < 2500 g vs 50.1%), fewer newborns with an Apgar score at 10 (77.4% of newborns vs 85.0%), fewer caesarians before labor (16.8% vs 34.1%), and less labor induction (13.3% vs 26.8%) ([Blondel and Kermarrec, 2011](#)).

Complicated multiple pregnancies are more closely monitored in public hospitals and particularly in level 3 maternity units. The two public university hospitals included in the study are also obstetrical primary care hospitals. Because of their immediate proximity for women living in the studied urban areas, the effect of the reference status of the two maternities is limited. In France, women can choose to deliver in a public or private hospital. Socioeconomic conditions, which could influence the choice between public and private hospital, are also related to environmental exposure ([Goodman et al., 2011](#); [Gray et al., 2013](#)). However, the choice between public and private hospital status seemed more related to the risk of adverse pregnancy outcomes than to the socioeconomic conditions of the mother. In fact, in a previous study of single pregnancies without comorbidities, we did not find any difference between our study and the 2010 perinatal study, especially for maternal age and preterm birth rate ([Barba-Vasseur et al., 2017](#); [Blondel and Kermarrec, 2011](#)).

Because of the retrospective design of the study, specific attention was paid to the data collection from medical records. Missing data occurred only for two adjustment factors of the model (malnutrition and maternal smoking during pregnancy) and affected only 8% of pregnancies. The use of a missing data class for these two factors in the principal analysis slightly decreased the OR value from 0.05 to 0.1 but did not change the significance of the OR. Another limit was the absence of information about a potential move during pregnancy – we used the mother's address at delivery, which was recorded in the hospital information system upon admission, for geocoding.

Individuals spend about 80% of the time in indoor environments ([European Commission, 2004](#)) and French women spend 16/24 hours (67% of the time) inside their dwelling ([Zeghnoun and Dor, 2010](#)), but we did not use indoor air measurements for our study. Due to the retrospective design of this study, NO₂ exposure was assessed using modelled outdoor exposure. A good agreement between indoor air measurements and outdoor values obtained by modeling has been shown in a study in Vancouver, Canada ([Nethery *et al.*, 2008a, 2008b](#)); and a retrospective modeling of exposure allows a repeatable exposure assessment. Particular attention was paid to calculate NO₂ exposure closest to the home (considering the building perimeter or in the immediate neighborhood). In fact, maternity leave for multiple pregnancies in France is at least 12 weeks before term, and time spent at home increases during maternity leave.

5. Conclusions

The study results are in favor of a negative association between environmental exposure to air pollution and fetal growth in multiple pregnancies. These results need to be confirmed in prospective studies with antenatal measurements of fetal growth using customized birth weight standards according to maternal and fetal characteristics. The influence of environmental exposures in multiple pregnancies is rarely taken into consideration even though these pregnancies are already at high risk of complications.

Conflicts of Interest

Authors ASM, FM, SP, GT, DR, MB, JD, HH, ALP, MVB, EB, CQ and NB do not declare any conflict of interest. Author PS received funding from the following commercial companies: Merck Serono, Finox Biotech, Ferring, MSD France SAS, Teva Santé SAS, Allergan France, Gedeon Richter France, Effik SA, Karl Storz Endoscopie France, GE Medical Systems SCS, Laboratoires Genevrier, HAC Pharma, and Ipsen. The authors confirm that none of this funding was used to support the research in this study. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the ICMJE policies on sharing data and materials.

Sources of Funding

This work was supported by the Agence De l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME) [1217C0065] as part of the National Environmental Research and Occupational Health Program 2012 from the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES). This paper presents the results from the second part of the PrémaBQuA project: Preterm Birth and Environmental Multiple Exposure: Noise and Air Urban Areas.

Acknowledgements

The authors acknowledge the local associations for air quality monitoring: Atmo Franche-Comté and Atmos'air Bourgogne; O. Allemandet, A. Bourtembourg, A. Dussaucy, A. Eckmann and M. Puyraveau from the Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) of Besançon; J. Besson and S. Belhadj from the CHRU of Dijon; H. Chadha-Boreham and S. Rankin for thorough proofreading of this article; and the Maison des Sciences de l'Homme et de l'Environnement (MSHE USR3124) for assistance in this project.

Computations were performed on the supercomputer facilities at the Mésocentre de Calcul de Franche-Comté.

References

- American College of Obstetricians and Gynaecologists. Fetal growth restriction. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynaecologists; 2013. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology* 2013; 121(5): 1122-33.
- Association of users of computerized records in pediatrics, obstetrics and gynecology (Audipog®). Presentation of the sentinel network. <http://www.audipog.net/perinat.php>. Accessed 5 Jan 2018.
- Ballester F, Estarlich M, Iñiguez C, *et al.* Air pollution exposure during pregnancy and reduced birth size: a prospective birth cohort study in Valencia, Spain. *Environ Health*. 2010 Jan 29;9:6.
- Barba-Vasseur M, Bernard N, Pujol S, *et al.* Do low to moderate environmental exposure to noise and air pollution influence preterm delivery in medium-sized cities? *Int J Epidemiol*. 2017 Dec 1;46(6):2017-2027.
- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993 Apr 10;341(8850):938-41.
- Biberoglu E, Biberoglu K, Kirbas A, *et al.* Circulating and myometrial markers of oxidative stress in pregnant women with fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Jan;42(1):29-35.
- Bijnens EM, Derom C, Gielen M, *et al.* Small for gestational age and exposure to particulate air pollution in the early-life environment of twins. *Environ Res*. 2016 Jul;148:39-45.
- Blondel B, Kermarrec M. Perinatal survey 2010. Births in 2010 and their evolution since 2003. 2011. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf. Accessed 5 Jan 2018.
- Browne VA, Julian CG, Toledo-Jaldin L, Cioffi-Ragan D, Vargas E, Moore LG. Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Mar 5;370(1663):20140068.
- Capobussi M, Tettamanti R, Marcolin L, *et al.* Air Pollution Impact on Pregnancy Outcomes in Como, Italy. *J Occup Environ Med*. 2016 Jan;58(1):47-52.

- Dadvand P, Ostro B, Figueras F, *et al.* Residential proximity to major roads and term low birth weight: the roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology*. 2014 Jul;25(4):518-25.
- Dadvand P, Parker J, Bell ML, *et al.* Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect*. 2013 Mar;121(3):267-373.
- Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Dec;42(8):872-94.
- Ego A, Prunet C, Lebreton E, *et al.* [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I - Methodology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Feb;45(2):155-64.
- EUROCAT. EUROCAT Guide 1.3: Instruction for the registration and surveillance of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2005.
- European Commission. How Europeans spend their time. Everyday life of women and men. European Commission, Luxembourg (Luxembourg): 2004.
- Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, *et al.* Can birth weight standards based on healthy populations improve the identification of small-for-gestational-age newborns at risk of adverse neonatal outcomes? *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):723-30.
- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288-300.
- Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:48-58.
- French national college of gynecologists and obstetricians (CNGOF). Recommendations for clinical practice. Intrauterine growth retardation. 37th national days. Paris, 2013. http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf. Accessed 5 Jan 2018.
- Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:28.e1-8.

- Gehring U, van Eijsden M, Dijkema MB, van der Wal MF, Fischer P, Brunekreef B. Traffic-related air pollution and pregnancy outcomes in the Dutch ABCD birth cohort study. *Occup Environ Med*. 2011 Jan;68(1):36-43.
- Ghio AJ, Carraway MS, Madden MC. Composition of air pollution particles and oxidative stress in cells, tissues, and living systems. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(1):1-21.
- Goodman A, Wilkinson P, Stafford M, Tonne C. Characterising socio-economic inequalities in exposure to air pollution: a comparison of socio-economic markers and scales of measurement. *Health Place*. 2011 May;17(3):767-74.
- Gray SC, Edwards SE, Miranda ML. Race, socioeconomic status, and air pollution exposure in North Carolina. *Environ Res*. 2013 Oct;126:152-8.
- Ha S, Zhu Y, Liu D, Sherman S, Mendola P. Ambient temperature and air quality in relation to small for gestational age and term low birthweight. *Environ Res*. 2017 May;155:394-400.
- Hannam K, McNamee R, Baker P, Sibley C, Agius R. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique. *Scand J Work Environ Health*. 2014 Sep;40(5):518-30.
- Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population based case-control study. *BJOG*. 2008 Sep;115(10):1250-5.
- Kady S, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Jun;18(3):397-410.
- Lalloué B, Monnez JM, Padilla C, *et al*. A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int J Equity Health*. 2013 Mar 28;12:21.
- Lausman A, Kingdom J; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Aug;35(8):741-748.
- Lepeule J, Caïni F, Bottagisi S, *et al*. Maternal exposure to nitrogen dioxide during pregnancy and offspring birth weight: comparison of two exposure models. *Environ Health Perspect*. 2010 Oct;118(10):1483-9.

- Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2007 Aug;17(5):426-32.
- Malmqvist E, Liew Z, Källén K, *et al*. Fetal growth and air pollution - A study on ultrasound and birth measures. *Environ Res*. 2017 Jan;152:73-80.
- Malmqvist E, Rignell-Hydbom A, Tinnerberg H, *et al*. Maternal exposure to air pollution and birth outcomes. *Environ Health Perspect*. 2011 Apr;119(4):553-8.
- Messer LC, Laraia BA, Kaufman JS, *et al*. The development of a standardized neighborhood deprivation index. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2006; 83(6):1041-1062.
- Møller P, Danielsen PH, Karottki DG, *et al*. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014 Oct-Dec;762:133-66.
- Nethery E, Leckie SE, Teschke K, Brauer M. From measures to models: an evaluation of air pollution exposure assessment for epidemiological studies of pregnant women. *Occup Environ Med* 2008a;65(9):579-86.
- Nethery E, Teschke K, Brauer M. Predicting personal exposure of pregnant women to traffic-related air pollutants. *Sci Total Environ* 2008b;395(1):11-22.
- Oepkes D, Sueters M. Antenatal fetal surveillance in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:59-70.
- Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, *et al*. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med*. 2013 Nov;1(9):695-704.
- Poirier A, Dodds L, Dummer T, Rainham D, Maguire B, Johnson M. Maternal Exposure to Air Pollution and Adverse Birth Outcomes in Halifax, Nova Scotia. *J Occup Environ Med*. 2015 Dec;57(12):1291-8.

- Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, *et al.* Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2012 Nov;66(11):982-989.
- Prada JA, Tsang RC. Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. *Eur J Clin Nutr.* 1998 Jan;52 Suppl 1:S21-7; discussion S27-8.
- Rousseau T, Durand-Maison O, Labruere-Chazal C, *et al.* Customized and non-customized live-born birth-weight curves of single and uncomplicated pregnancies from the Burgundy perinatal network. Part I - methodology. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017 Sep;46(7):587-590.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2013 [Green-top guideline; No. 31].
- Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, *et al.* Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstet Gynecol.* 2016 Apr;127(4):631-41.
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016a Dec;29(24):4037-48.
- Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016b Dec;29(24):3977-87.
- Smith RB, Fecht D, Gulliver J, *et al.* Impact of London's road traffic air and noise pollution on birth weight: retrospective population based cohort study. *BMJ.* 2017 Dec 5;359:j5299.
- Slama R, Darrow L, Parker J, *et al.* Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008;116(6):791-8.
- Stieb DM, Chen L, Hystad P, *et al.* A national study of the association between traffic-related air pollution and adverse pregnancy outcomes in Canada, 1999-2008. *Environ Res.* 2016 Jul;148:513-526.

- Tenailleau QM, Mauny F, Joly D, François S, Bernard N. Air pollution in moderately polluted urban areas: How does the definition of "neighborhood" impact exposure assessment? *Environ Pollut.* 2015 Nov;206:437-48.
- Tenailleau QM, Bernard N, Pujol S, *et al.* Do outdoor environmental noise and atmospheric NO₂ levels spatially overlap in urban areas? *Environ Pollut.* 2016 Jul;214:767-75.
- Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Meyer RE, Messer LC, Luben TJ. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environ Res.* 2014 Jul;132:132-9.
- Westergaard N, Gehring U, Slama R, Pedersen M. Ambient air pollution and low birth weight - are some women more vulnerable than others? *Environ Int.* 2017 Jul;104:146-154.
- Zeghnoun A, Dor F. Description du budget espace-temps et estimation de l'exposition de la population française dans son logement. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2010. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2010/Description-du-budget-espace-temps-et-estimation-de-l-exposition-de-la-population-francaise-dans-son-logement>. Accessed 5 Jan 2018.

10.2 Axe 2 – L'exposition au bruit modifie-t-elle l'effet d'une exposition à des niveaux modérés de pollution de l'air sur la croissance fœtale ?

Article soumis à *Environment International*, en révision.

Résumé

Contexte

Cette étude a pour objectif d'analyser l'effet potentiel du bruit sur la relation entre retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), dans une population de grossesses uniques, et exposition environnementale à des niveaux modérés de pollution de l'air, dans des villes françaises de taille moyenne.

Matériel et méthodes

Toutes les femmes présentant une grossesse unique, résidant dans la commune de Besançon ou dans l'unité urbaine de Dijon, et ayant accouché dans un CHU entre 2005 et 2009 ont été incluses. La survenue d'un RCIU ou d'un PAG a été recueillie dans les dossiers médicaux. Les expositions environnementales extérieures ont été évaluées au domicile déclaré lors de l'accouchement. L'exposition au NO₂ et aux PM₁₀ a été modélisée dans les 50 m autour du bâtiment au cours de différentes périodes de la grossesse : chaque trimestre, pendant la grossesse entière et deux mois avant l'accouchement. L'exposition quotidienne moyenne au bruit a été modélisée en façade du domicile (L_{Aeq,24h}). Le lien entre expositions environnementales et survenue de troubles de la croissance fœtale a été estimé par des Odds Ratios (OR) ajustés à l'aide de régressions logistiques multivariées dans des modèles à un puis deux polluants.

Résultats

Parmi les 8 994 grossesses incluses, 587 présentaient un RCIU et 918 un PAG. Dans les modèles avec deux polluants, seule l'exposition aux PM_{10} était associée à la survenue de PAG pendant les deux derniers mois avant l'accouchement : l'OR ajusté associé à une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'exposition aux PM_{10} était à 1,18. Concernant le RCIU dans les modèles avec deux polluants, seule l'exposition aux PM_{10} était associée à la survenue de RCIU au premier et troisième trimestre, et pendant les deux derniers mois de la grossesse : les OR ajustés associés à une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'exposition aux PM_{10} étaient à 0,77, 1,40, et 1,36, respectivement. L'exposition au bruit n'était pas associée avec la survenue de PAG ou de RCIU et ne modifiait pas la relation entre pollution de l'air et PAG ou RCIU.

Conclusion

Ces résultats sont en faveur d'un effet indépendant de l'exposition aux PM_{10} sur la croissance fœtale, particulièrement vers la fin de la grossesse.

Title page

Original Research Article

Title

Does noise exposure modify the effect of moderated level of air pollution on fetal growth?

Name of the authors

Anne-Sophie MARIET^{1,2,3,4}, Nadine BERNARD^{4,5}, Sophie PUJOL^{4,6}, Paul SAGOT⁷, Gérard THIRIEZ⁸, Didier RIETHMULLER⁹, Mathieu BOILLEAUT¹⁰, Jérôme DEFRANCE¹¹, Hélène HOUOT⁵, Anne-Laure PARMENTIER^{4,6}, Marie VASSEUR-BARBA^{4,6}, Eric BENZENINE^{1,2}, Frédéric MAUNY^{4,6*}, Catherine QUANTIN^{1,2,3}

Affiliations and address of the authors

1 CHU Dijon Bourgogne, Service de Biostatistiques et d'Information Médicale, F-21000 Dijon, France

2 CHU Dijon Bourgogne, Inserm, Clinical Investigation Center of Dijon (Inserm CIC 1432), F-21000 Dijon, France

3 Université Bourgogne Franche-Comté, Inserm, Biostatistique, Biomathématique, Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses (B2PHI), UMR 1181, F-21000 Dijon, France

4 Université de Bourgogne Franche-Comté, CNRS, Laboratoire Chrono-environnement UMR 6249, F-25000 Besançon, France

5 Université de Bourgogne Franche-Comté, CNRS, Laboratoire ThéMA UMR 6049, F-25000 Besançon, France

6 CHU de Besançon, Unité de méthodologie en recherche clinique, épidémiologie et santé publique, INSERM CIC 1431, F-25000 Besançon, France

7 CHU Dijon Bourgogne, Service de Gynécologie-Obstétrique, F-21000 Dijon, France

8 CHU de Besançon, Service de Réanimation Pédiatrique, Néonatalogie et Urgences Pédiatriques, F-25000 Besançon, France

9 CHU de Besançon, Service de Gynécologie-Obstétrique, F-25000 Besançon, France

10 Atmo Bourgogne-Franche-Comté, F-25000 Besançon, France

11 Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, Pôle Acoustique et Eclairage, F-38400 Saint Martin d'Hères, France

Abstract

Background

This study aims to analyze, in a population of singletons, the potential influence of noise on the relationship between fetal growth restriction (FGR) or small for gestational age (SGA) and environmental exposure to moderate levels of air pollution in medium-sized French cities.

Methods

All women with single pregnancies living in the city of Besançon or in the urban area of Dijon and who delivered at a university hospital between 2005 and 2009 were included. FGR and SGA were obtained from medical records. Outdoor residential exposure was assessed using the mother's address. Exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and particulate matter (PM₁₀) was considered with a 50m radius buffer over the following defined pregnancy periods: each trimester, entire pregnancy and two months before delivery; outdoor noise exposure was considered to be the average daily noise levels in front of the entire façade of the building (L_{Aeq,24h}). Adjusted odds ratio of the association between environmental exposures and outcomes were estimated by multivariable logistic regressions, in one and two-pollutant analyses.

Results

Among the 8994 included pregnancies, 587 had FGR and 918 had SGA. In the two-pollutant analysis, only PM₁₀ exposure was associated with SGA during the two last months before delivery: adjusted OR associated with a 10 µg/m³ increase of PM₁₀ exposure was 1.18. When considering FGR in the two-pollutant analysis, only PM₁₀ exposure was associated with FGR in the first and the third trimesters, and the two last months before delivery: adjusted OR associated with a 10 µg/m³ increase of PM₁₀ exposure were 0.77, 1.40, and 1.36, respectively. Noise exposure was not associated with SGA or FGR and did not modify the relationship between air pollution and SGA or FGR.

Conclusions

These results are in favor of an independent effect of PM₁₀ exposure on fetal growth, particularly towards the end of pregnancy.

Keywords

Fetal Growth Restriction (FGR), Small for Gestational Age (SGA), noise, air pollution, nitrogen dioxide (NO₂), particulate matter (PM₁₀)

Study highlights:

- PM₁₀ was associated with SGA and FGR at the end of pregnancy.
- Noise was not associated with SGA and FGR at moderate levels of exposure.
- Noise has no influence on the relationship between air pollution and fetal growth.

Text

1. Introduction

The question of the influence of environmental conditions during pregnancy is increasingly studied but remains debated. Among the adverse outcomes of pregnancy, fetal growth abnormalities are associated with poor perinatal outcomes (Collela *et al.*, 2018; Dall'Asta *et al.*, 2017; Figueras and Gardosi, 2011; Gardosi and Francis, 2009; Kady and Gardosi, 2004; Sharma *et al.*, 2016) and increase the prevalence of long-term neurodevelopmental, cardiovascular, and endocrine consequences (Barker *et al.*, 1993; Figueras and Gratacos, 2017; Jacobsson *et al.*, 2008; Sharma *et al.*, 2016).

The exposure to noise and air pollution has been suspected of increasing oxidative stress and systemic inflammation, and, during pregnancy, it may decrease uterine blood flow and placental fetal exchange, therefore slowing fetal growth (Biberoglu *et al.*, 2016; Browne *et al.*, 2015; Duhig *et al.*, 2016; Figueras and Gratacos, 2017; Ghio *et al.*, 2012; Ha *et al.*, 2017; Møller *et al.*, 2014; Nieuwenhuijsen *et al.*, 2017; Prada and Tsang, 1998; Slama *et al.*, 2008).

The association between air pollution and fetal growth disorders has been identified in many of studies in various more and less exposed regions of the world, with different pollutants and different fetal growth indicators measured in newborns at term or not: birth weight (BW), low birth weight (LBW), small for gestational age (SGA), or ultrasound antenatal measurements (Guo *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2017; Tsoli *et al.*, 2019; Zheng *et al.*, 2016). Nieuwenhuijsen's review in 2017 identified studies of the effects of noise on adverse pregnancy outcomes including fetal growth (Nieuwenhuijsen *et al.*, 2017). The authors found low quality evidence for an association between road traffic noise and LBW and SGA. They conclude that good quality studies were needed in various regions, particularly at lower levels of noise, and taking into account confounding factors like air pollution. Indeed, only a few studies have taken into account the effect of combined exposure to air pollution and noise (Arroyo *et al.*, 2016a, 2016b; Dadvand *et al.*, 2014; Diaz *et al.*, 2016; Gehring *et al.*, 2014; Hjorteborg *et al.*, 2016; Hystad *et al.*, 2014; Nieuwenhuijsen *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2017). In London, Smith *et al.* estimated that 3% of infants born at term with LBW are directly attributable to residential exposure to $PM_{2.5} > 13.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ during pregnancy, and their results suggested

little evidence of an independent exposure-response effect of traffic related noise (daytime and night-time road traffic noise) on BW at term (Smith *et al.*, 2017). In 2019, Nieuwenhuijsen *et al.* studied the influence of the urban exposome on BW in six European birth cohorts and found no evidence of an association between road traffic noise and BW and LBW at term (Nieuwenhuijsen *et al.*, 2019).

Among urban environmental exposures, air pollution and noise are the most ubiquitous and relatively correlated (Tenailleau *et al.*, 2016). Although the adverse effect of air pollution on fetal growth is generally recognized, the influence of noise remains debated, as does the relative contribution of these two types of pollutants and the potential effects of co-exposure on fetal growth. The objective of this study was to explore the potential influence of noise on the relationship between fetal growth and environmental exposure to moderate levels of air pollution.

2. Material and methods

2.1. Population:

For this retrospective study, we included all single pregnancies in women residing in Besançon or in the urban area of Dijon who delivered at the Besançon or Dijon university hospital between 1st January 2005 and 31st December 2009. The Besançon and Dijon university hospitals are level 3 maternities (i.e. with a neonatal intensive care unit). Stillborns and live newborns, whose births occurred after 22 completed weeks of gestation and/or with birth weight > 500 g, were included. When a woman had several single pregnancies in the study period, only one pregnancy was included after random selection. Hence, the number of women and the number of pregnancies included in the analysis population is the same.

This work is part of the PRECEE program (PREgnancy and Combined Environmental Exposure) and complements results published by Mariet *et al.* in 2018 on multiple pregnancies, by Barba-Vasseur *et al.* in 2017 on preterm birth in single pregnancy, and by Brembilla *et al.* in 2019 on vulnerability markers in pregnant women (Barba-Vasseur *et al.*, 2017; Brembilla *et al.*, 2019, Mariet *et al.*, 2018).

2.2. Outcomes:

Birth weight and fetal growth restriction (FGR) were extracted from the Besançon computerized medical records (DIAMM® software developed by the Association of Computerized Users in Pediatrics, Obstetrics and Gynecology (Audipog®)) and from the Burgundy perinatal network records and paper medical records for Dijon. Births were classified as SGA if birth weight was < 10th centile for gestational age and sex. The threshold for the 10th centile of birth weight was estimated in a population of French newborns from single and multiple pregnancies by gestational age and sex (Audipog®). In order to test for a classification effect, SGA was also defined according to another birth weight standard for gestational age and sex, estimated with data from the 2010 perinatal study (Ego *et al.*, 2016). According to French, British, and Canadian recommendations, FGR was defined as a defect in fetal growth on two antenatal measurements taken two to three weeks apart (CNGOF, 2013; Lausman and Kingdom, 2013; RCOG, 2013). FGR was retained according to the ICD10 codes in medical records (O36.5, P05.0, P05.1).

2.3. Covariables:

All variables available in the medical records were analyzed to detect potential confounders: maternal socioeconomic characteristics, obstetrical history, pregnancy complications and newborn characteristics.

Maternal age was calculated at delivery and dichotomized with a threshold of 35 years old. Maternal smoking during pregnancy was coded as “present” if active smoking was ticked in the medical records. Malnutrition was defined by pre-pregnancy body mass index lower than 18.5 or by the presence of an ICD10 code of malnutrition in medical records (O25, E43, E44). Obesity was defined by pre-pregnancy body mass index higher than 30. Vaginal bleeding in the second and third trimesters referred to an episode of bleeding after 28 weeks of gestation, including retro-placental hematoma and bleeding because of placenta previa (ICD10 codes: O45, O46, O441 and P021). Major infant congenital abnormalities corresponded to any major congenital anomalies according to the European network of population-based registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies

(EUROCAT, 2005). Infant congenital abnormalities considered for this study were determined before birth or at birth.

The neighborhood socioeconomic level was estimated with a collective socioeconomic index calculated at the geographical scale of the French sub-municipal census block groups defined by the National Institute of Statistics and Economic Studies (approximately 2000 inhabitants). Variables related to family and household, immigration and mobility, employment and income, education and housing were extracted from the 2008 population census database. From among these variables, 39 were selected because of their occurrence in the literature (Lalloué *et al.*, 2013; Messer *et al.*, 2006; Pornet *et al.*, 2012). The first component of a principal component analysis (PCA) was used to calculate a standardized socio-economic index following a reduction step. The socioeconomic index was calculated using the R package *SesIndexCreator* (Lalloué *et al.*, 2013). A value of the socioeconomic index in the last decile was considered as low neighborhood socioeconomic level.

2.4. Environmental residential exposures:

The residential exposure assessments have been previously described (Barba-Vasseur *et al.*, 2017; Mariet *et al.*, 2018; Pujol *et al.*, 2012, 2014a, 2014b; Tenailleau *et al.*, 2015a, 2015b, 2016). The participants' addresses at the date of delivery were extracted from CPAGE® software using the personal identification number and the date of delivery. This address identified the residential building.

Two pollutants related to road traffic were studied. NO₂ is a gaseous pollutant known to be the main indicator of road traffic (EEA, 2011a). Particulate matters (PM₁₀) are also generated by road traffic and residential heating and were chosen because of their significant impact on human health and climate (World Health Organization Europe, 2003), (EEA, 2011b). NO₂ and PM₁₀ exposure assessments were calculated at each mother's building considering a 50m radius buffer centered on the building centroid. The NO₂ and PM₁₀ levels were calculated using a two-step emission and diffusion modeling. Air pollutant emissions were calculated from road traffic data using CIRCUL'AIR software, developed and used by all approved French Air Quality Monitoring Agencies (AASQA) (COPERT IV

European standard methodology). AASQA's pollution emission inventory was used to assess air pollutant emissions related to all activity sectors, especially heating, industries or agriculture. Air pollutant concentration was estimated 2m above ground on a 25m grid with reinforced gridding around the axes of emission, using the ADMS-Urban[®] software (CERC) for diffusion modeling. ESRI arcGIS[®] software (V10.1) was used for spatial interpolation to increase the spatial resolution of the ADMS output. Air pollutant concentration expressed in micrograms per cubic meter ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) was thus calculated at a 4m² (2m \times 2m) raster. The validity of the 2m result was estimated on the basis of data from four, two-week-long measurement campaigns carried out during autumn and winter 2010 as well as spring and summer 2011. Measurements were based on 863 passive samplers and the nine AASQA air pollution measurement stations for NO₂ (ATMO Franche-Comté and Atmosf[®] Air Bourgogne). Validation statistics (r^2) range from 0.64 to 0.69. The validity of the PM₁₀ models were verified using the city's fixed air-quality monitoring network. Monthly maps of air pollutant concentration were established from January 2004 to December 2009 using hourly meteorological data and background pollution levels to account for the seasonal variations in air pollutant concentrations. Using the monthly maps, time-weighted average air pollutant exposure was assessed over the following defined pregnancy periods: first, second and third trimester, entire pregnancy and two months before delivery. Noise levels were calculated in accordance with the European Commission's Environmental Noise Directive 2002/49/CE using an environmental noise prediction model with MITHRA-SIG v3.7 (Geomod/CSTB) software (European Commission, 2002). The following four types of noise sources were considered: road traffic, rail traffic, pedestrian streets, and fountains. Individual aircraft noise data were not available for the 2005-2009 period (military airport located within the city limits of Dijon). Women living in the area exposed to aircraft noise (according to the urban unit noise exposure plan) were not considered in this study. The noise map was computed on the two whole geographic areas at 2m above ground. This map has been introduced as a 4m² (2m \times 2m) raster in ESRI arcGIS[®] software (V10.1), with each pixel giving a noise level rounded to the nearest decibel unit. Theoretical noise levels were calculated in front of each building façade on each floor. Measurement campaigns were used for validation (76 points). For each woman, the average building noise levels in front of the

entire façade were calculated using the following five indices: the daily equivalent A-weighted noise level, $L_{Aeq,24h}$ for principal analysis; day equivalent A-weighted noise level $L_{Aeq,day}$ (6:00–18:00 h); evening equivalent A-weighted noise level $L_{Aeq,evening}$ (18:00–22:00 h); night equivalent A-weighted noise level $L_{Aeq,night}$ (22:00–6:00 h); and combined day-evening-night A-weighted noise level L_{den} , with evening and night exposures penalized by 5 and 10 dB, respectively, for sensitivity analyses.

2.5. Statistics:

The association between environmental exposures (NO_2 , PM_{10} and $L_{Aeq,24h}$) and SGA or FGR was estimated with univariable and multivariable logistic regression analyses, in one, and two-pollutant models (air pollution with noise), where SGA or FGR were taken as binary outcomes in the models. Departure from the assumption of linearity was tested by introducing a polynomial function of the environmental exposure variables into the models. The ORs were adjusted for: term, maternal age older than 35 years at delivery, low neighborhood socioeconomic level, maternal smoking during pregnancy, malnutrition and obesity, nulliparity, gestational hypertension, diabetes, assisted reproductive techniques, vaginal bleeding in the second and third trimesters, infection, and major infant congenital abnormalities. Because of the non-random distribution of missing data, a missing data class was attributed to participants for whom no value for potential confounding variables was available. Only two adjustment factors of the model had missing data: malnutrition and obesity ($n = 219$) and maternal smoking during pregnancy ($n = 196$), affecting only 2.4% of pregnancies. Sensitivity analyses were conducted using four noise indices ($L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$, L_{den}), and the other birth weight standard to define SGA as an outcome variable (Ego *et al.*, 2016). Maternal age at delivery was also considered for adjustment in continuous form, or with a 2nd or 3rd order polynomial. Statistical analyses were performed with SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC).

2.6. Ethics:

This study was approved by the French National Advisory Committee for the Treatment of Information in Health Research (CCTIRS) (registration number 15.292, April 9th 2015) and by the

French data protection authority (CNIL) (registration number DR-2015-736, December 24th 2015). A letter of information was sent to each participant included, and 20 eligible families refused to participate.

3. Results

Among the 10 570 single deliveries which occurred in the Besançon or Dijon university hospital from women over 18 years old and living in the defined study area, 8994 pregnancies were included in the study. Twenty pregnancies were excluded because the family opposed the use of their medical data, 103 due to incorrect address (wrong or unrecognizable recorded street names or anonymous childbirth) and 1453 pregnancies were excluded because the same woman had several pregnancies over the study period.

Among the 8994 pregnancies, 587 had FGR and 918 had SGA. Five hundred and five (55.0%) fetuses with SGA did not have FGR; and 172 (29.4%) fetuses with FGR did not have SGA. SGA and FGR were significantly associated (p-value <0.0001, Chi-square test). The pregnancy and newborn characteristics are presented in Table 10.2-1.

Table 10.2-1. Pregnancy and newborn characteristics according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005–2009 (N = 8994)

	Total	Small for gestational age ^{ab}		Fetal growth restriction	
	N (%)	Yes N (%)	No N (%)	Yes N (%)	No N (%)
PREGNANCIES	N = 8994	N = 918	N = 8071	N = 587	N = 8407
Maternal age at delivery > 35 years old	1424 (15.8)	130 (14.2)	1292 (16.0)	85 (14.5)	1339 (15.9)
Low neighborhood socioeconomic level	1308 (14.5)	142 (15.5)	1165 (14.4)	82 (14.0)	1226 (14.6)
Living status ^b					
- Living alone	716 (8.4)	104 (11.8)	612 (8.0)	66 (11.8)	650 (8.1)
- Married, cohabitation, others	7861 (91.6)	779 (88.2)	7077 (92.0)	495 (88.2)	7366 (91.9)
Maternal employment during pregnancy ^b	5455 (64.2)	540 (62.1)	4913 (64.4)	352 (63.0)	5103 (64.2)
Maternal smoking during pregnancy ^b	1665 (18.9)	318 (35.0)	1346 (17.1)	207 (36.0)	1458 (17.7)
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²) ^b					
- < 25	6226 (70.9)	694 (77.5)	5527 (70.2)	457 (79.9)	5769 (70.3)
- 25 – 30	1728 (19.7)	133 (14.8)	1595 (20.3)	80 (14.0)	1648 (20.1)
- > 30	821 (9.4)	69 (7.7)	752 (9.5)	35 (6.1)	786 (9.6)
Malnutrition ^b	671 (7.7)	122 (13.6)	549 (7.0)	82 (14.3)	589 (7.2)
Nulliparity	4809 (53.5)	593 (64.6)	4212 (52.2)	392 (66.8)	4417 (52.5)
History of medical interruption of pregnancy ^b	130 (1.5)	13 (1.4)	117 (1.5)	9 (1.5)	121 (1.5)
History of preterm delivery ^b	164 (1.9)	18 (2.0)	146 (1.9)	12 (2.1)	152 (1.9)
Abnormalities of the female reproductive tract	722 (8.0)	62 (6.8)	658 (8.2)	49 (8.4)	673 (8.0)
Uterine scar	617 (6.9)	50 (5.5)	566 (7.0)	41 (7.0)	576 (6.9)
Assisted reproductive techniques	188 (2.1)	21 (2.3)	167 (2.1)	19 (3.2)	169 (2.0)
Gestational hypertension	382 (4.3)	74 (8.1)	308 (3.8)	79 (13.5)	303 (3.6)
Placental abruption	71 (0.8)	15 (1.6)	56 (0.7)	15 (2.6)	56 (0.7)
Placenta previa	57 (0.6)	6 (0.7)	51 (0.6)	4 (0.7)	53 (0.6)
Hemorrhagic placenta previa	33 (0.4)	3 (0.3)	30 (0.4)	1 (0.2)	32 (0.4)
Infection	1258 (14.0)	135 (14.7)	1123 (13.9)	93 (15.8)	1165 (13.9)
Infection of amniotic fluid	84 (0.9)	8 (0.9)	76 (0.9)	10 (1.7)	74 (0.9)
Genitourinary infection	979 (10.9)	99 (10.8)	880 (10.9)	58 (9.9)	921 (11.0)
Diabetes	691 (7.7)	50 (5.5)	641 (7.9)	34 (5.8)	657 (7.8)
Hydramnios	116 (1.3)	6 (0.7)	110 (1.4)	5 (0.9)	111 (1.3)
Premature rupture of membranes	1173 (13.0)	91 (9.9)	1081 (13.4)	76 (13.0)	1097 (13.1)
Prematurity (≤ 36 SA)	736 (8.2)	92 (10.0)	643 (8.0)	128 (21.8)	608 (7.2)
NEWBORNS					
Status					
- Living	8883 (98.8)	886 (96.5)	7993 (99.0)	577 (98.3)	8306 (98.8)
- Stillborn	98 (1.1)	30 (3.3)	67 (0.8)	9 (1.5)	89 (1.1)
- Deceased shortly after birth	13 (0.1)	2 (0.2)	11 (0.2)	1 (0.2)	12 (0.1)
Sex ^b					
- Male	4686 (52.1)	470 (51.2)	4214 (52.2)	251 (42.9)	4435 (52.8)
- Female	4305 (47.9)	448 (48.8)	3857 (47.8)	334 (57.1)	3971 (47.2)
Birth weight (g) ^b	3215 (597)	2494 (515)	3298 (548)	2360 (546)	3275 (553)
Major infant congenital abnormalities	305 (3.4)	32 (3.5)	270 (3.4)	35 (6.0)	270 (3.2)
Apgar score at five minutes = 10 ^b	8008 (90.7)	787 (88.7)	7218 (90.9)	485 (86.0)	7523 (91.0)

N: number; N (%): number (percentage) except for birth weight which is described by mean (standard deviation).

^a lower than 10th centile of birth weight for gestational age.

^b Missing data: small for gestational age (n = 5), living status (n = 417), maternal employment during pregnancy (n = 490), maternal smoking during pregnancy (n = 196), pre-pregnancy BMI (n = 219), malnutrition (n = 219), history of medical interruption of pregnancy (n = 72), history of preterm delivery (n = 208), sex (n = 3), birth weight (n = 2), Apgar score at five minutes (n = 161).

The median NO₂ concentration considering a 50m radius buffer during the entire pregnancy was 23.2 µg/m³; the minimum exposure was 7.4 µg/m³ and the maximum exposure was 51.6 µg/m³ (Figure 10.2-1). The median PM₁₀ concentration considering a 50m radius buffer during the entire pregnancy was 18.5 µg/m³; the minimum exposure was 11.9 µg/m³ and the maximum exposure was 31.5 µg/m³ (Figure 10.2-2). The median daily equivalent A-weighted noise level was 55.5 dB; the minimum exposure was 33.2 dB and the maximum exposure was 76.9 dB (Figure 10.2-3). The Pearson correlation coefficients for environmental exposure were: 0.56 between L_{Aeq,24h} and NO₂ exposure during the entire pregnancy, 0.28 between L_{Aeq,24h} and PM₁₀ exposure during the entire pregnancy, and 0.28 between NO₂ and PM₁₀ exposure during the entire pregnancy (p-value < 10⁻³).

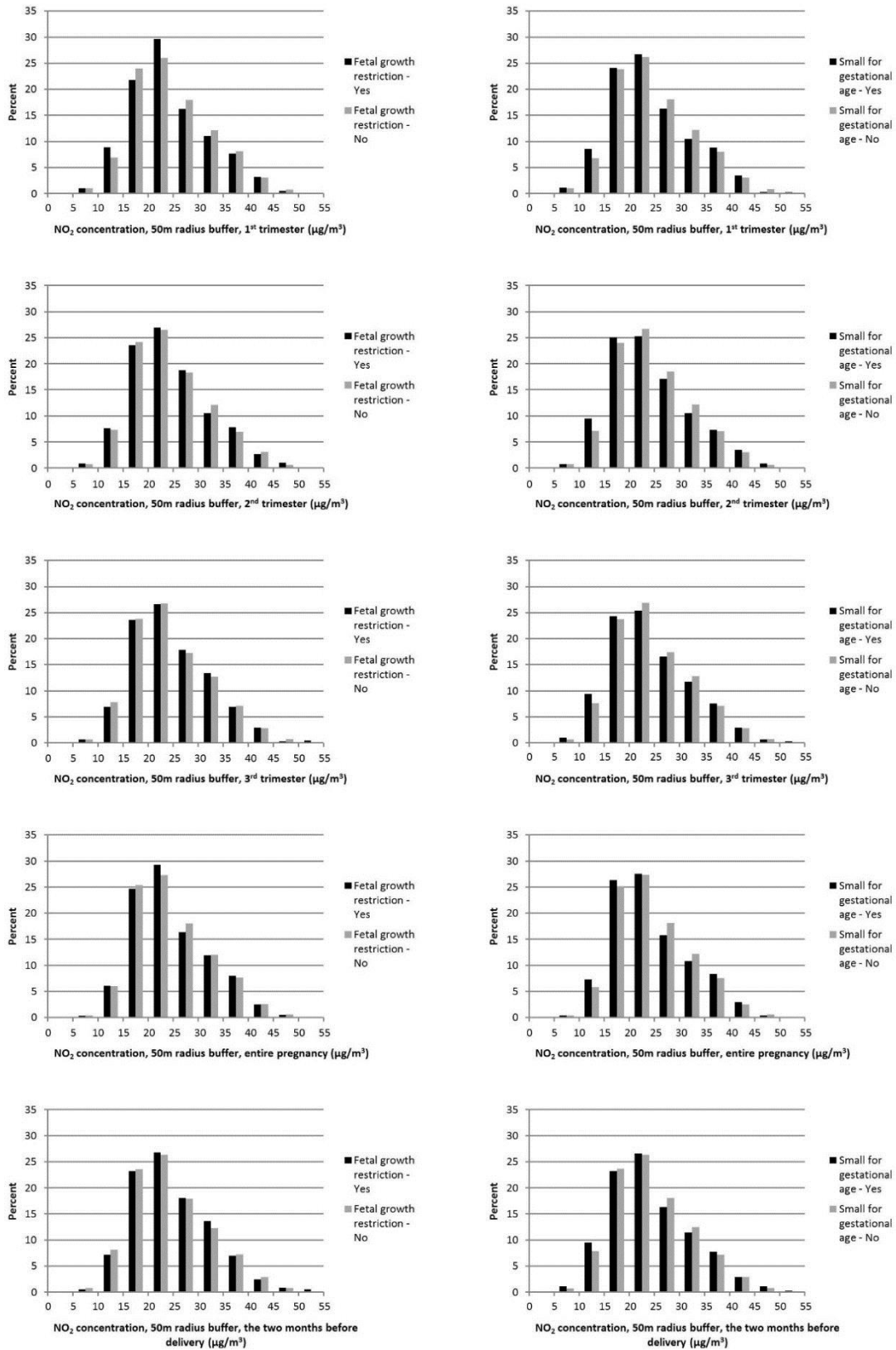


Figure 10.2-1. NO₂ exposure, considering a 50m radius buffer, during different periods of pregnancy, according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005–2009 (N=8994)

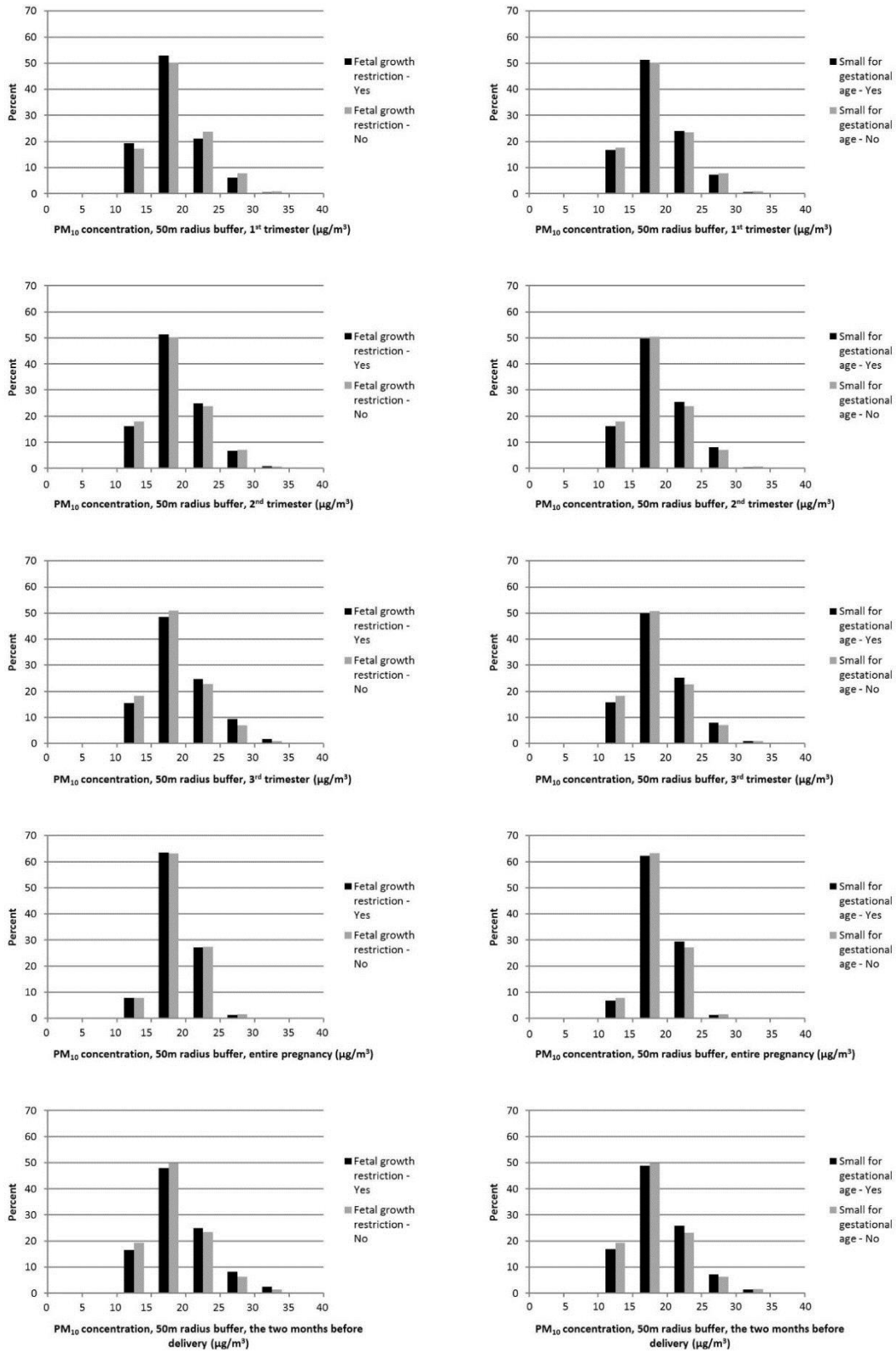


Figure 10.2-2. PM₁₀ exposure, considering a 50m radius buffer, during different periods of pregnancy, according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005–2009 (N=8994)

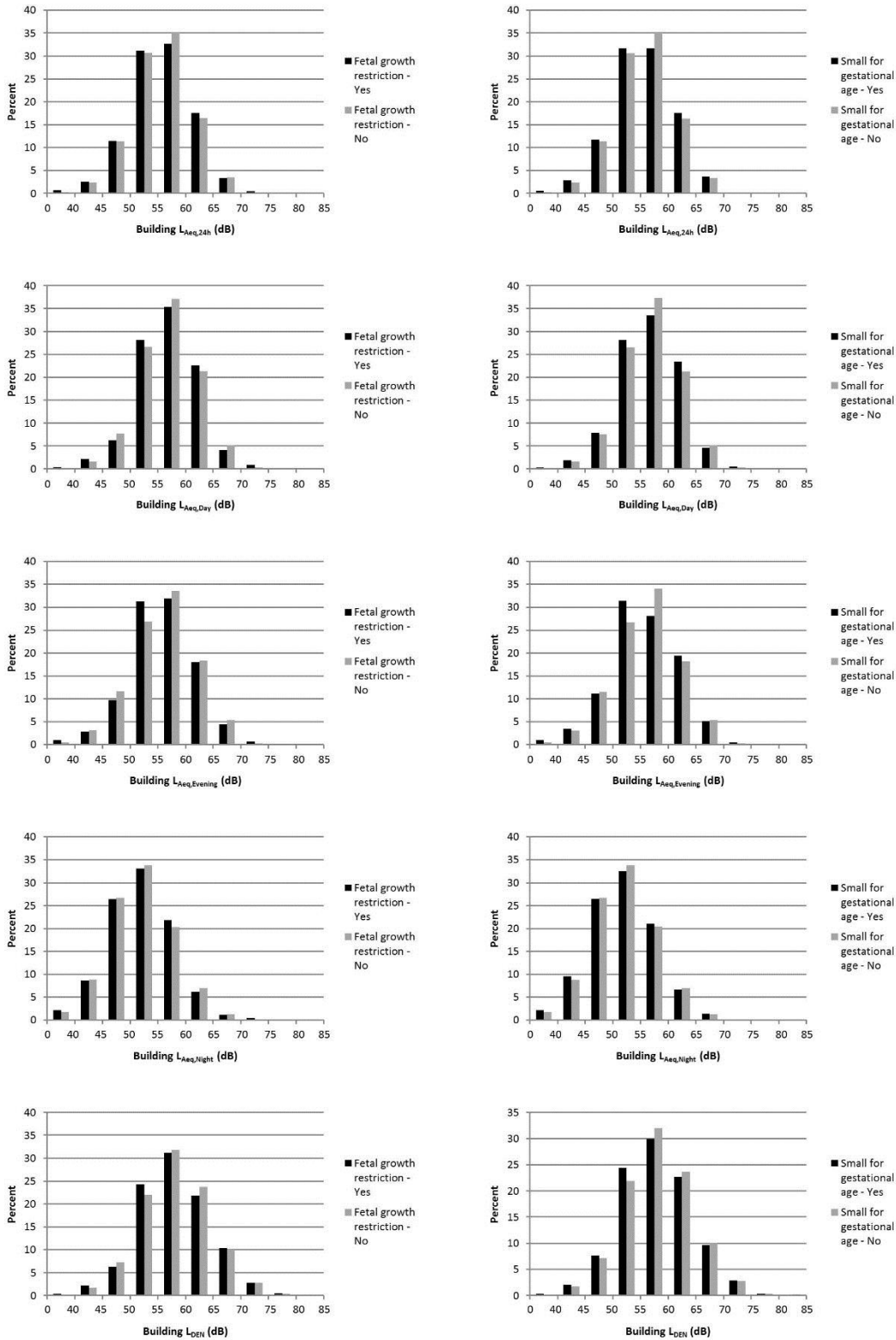


Figure 10.2-3. Noise exposure, considering the average building noise levels in front of the entire façade (daily, day, evening, night equivalent, and day-evening-night A-weighted noise level), according to fetal growth restriction and small for gestational age status, 2005–2009 (N=8994)

For SGA, the crude OR associated with a 5 dB increase of building $L_{Aeq,24h}$ was 0.97 (95% CI: 0.91-1.03) (Table 10.2-2). The adjusted OR became similar in one and two pollutant analyses. The crude OR associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in NO_2 exposure during the first, second and third trimester, the entire pregnancy and the two months before delivery were 0.94 (95% CI: 0.86-1.02), 0.96 (95% CI: 0.87-1.04), 0.95 (95% CI: 0.87-1.04), 0.94 (95% CI: 0.86-1.03), and 0.96 (95% CI: 0.88-1.05), respectively. The adjusted OR became similar in one-pollutant analyses and in two-pollutant analyses with building $L_{Aeq,24h}$. The crude OR associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{10} exposure during the first, second and third trimester, the entire pregnancy and the two months before delivery were 1.02 (95% CI: 0.86-1.22), 1.17 (95% CI: 0.99-1.39), 1.21 (95% CI: 1.03-1.43), 1.29 (95% CI: 1.00-1.66), and 1.20 (95% CI: 1.02-1.41), respectively. The adjusted OR in one-pollutant analyses decreased slightly and became non-significant. In the two-pollutant analyses with building $L_{Aeq,24h}$, only the adjusted OR associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{10} exposure during the two months before delivery was significant: 1.18 (95% CI: 1.00-1.40). Sensitivity analyses were conducted using the birth weight standard of Ego (Cf. Material and methods). The proportion of pregnancies with SGA was 12.4%. Sensitivity analyses led to OR estimates close to the main analysis.

When considering FGR, the crude OR associated with a 5 dB increase of building $L_{Aeq,24h}$ was 0.98 (95% CI: 0.90-1.06) (Table 10.2-2). The adjusted OR became similar in one and two-pollutant analyses. The crude OR associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in NO_2 exposure during the first, second and third trimester, the entire pregnancy and the two months before delivery were 0.93 (95% CI: 0.83-1.03), 1.00 (95% CI: 0.90-1.11), 1.03 (95% CI: 0.93-1.15), 0.98 (95% CI: 0.88-1.10), and 1.04 (95% CI: 0.93-1.16), respectively. The adjusted OR became similar in one and two-pollutant analyses with values close to 1. The crude OR associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{10} exposure during the first, second and third trimester, the entire pregnancy and the two months before delivery were 0.78 (95% CI: 0.63-0.98), 1.02 (95% CI: 0.82-1.26), 1.39 (95% CI: 1.14-1.70), 1.05 (95% CI: 0.77-1.43), and 1.35 (95% CI: 1.11-1.63), respectively. The adjusted OR became similar in one and two-pollutant analyses.

Table 10.2-2. Relationship between noise, NO2 and PM10 exposure during pregnancy and small for gestational age or fetal growth restriction, 2005-2009 (N = 8994)

Outcome	OR [95% CI] for an increase of 5 dB or 10 µg/m ³							
			One-pollutant analyses			Two-pollutant analyses		
	Yes µ (SD)	No µ (SD)	Crude OR	P-value ^a	Adjusted OR ^b	P-value ^a	Adjusted OR ^b	P-value ^a
Small for gestational age	N = 918	N = 8071	N = 8989		N = 8989		N = 8989	
Noise exposure (dB) building L _{Aeq,24h}								
- entire pregnancy ^c	55.4 (5.5)	55.6 (5.4)	0.97 [0.91; 1.03]	0.30	0.97 [0.91; 1.03]	0.31	1.00 [0.92; 1.08] ^f	0.89
NO ₂ concentration, 50m radius buffer (µg/m ³)							0.95 [0.89; 1.02] ^g	0.15
- first trimester	24.3 (8.0)	24.7 (7.8)	0.94 [0.86; 1.02]	0.15	0.92 [0.84; 1.01]	0.086	0.93 [0.83; 1.03]	0.16
- second trimester	24.2 (8.0)	24.5 (7.7)	0.96 [0.87; 1.04]	0.31	0.93 [0.85; 1.02]	0.14	0.94 [0.85; 1.05]	0.27
- third trimester ^d	24.2 (7.9)	24.5 (7.7)	0.95 [0.87; 1.04]	0.25	0.93 [0.85; 1.02]	0.13	0.93 [0.84; 1.04]	0.22
- entire pregnancy	24.2 (7.6)	24.5 (7.4)	0.94 [0.86; 1.03]	0.20	0.92 [0.84; 1.02]	0.097	0.93 [0.83; 1.04]	0.18
- the two months before delivery	24.2 (8.0)	24.5 (7.8)	0.96 [0.88; 1.05]	0.34	0.94 [0.86; 1.03]	0.19	0.95 [0.86; 1.06]	0.36
PM ₁₀ concentration, 50m radius buffer (µg/m ³)								
- first trimester	18.7 (3.9)	18.7 (3.9)	1.02 [0.86; 1.22]	0.80	1.00 [0.84; 1.20]	0.97	1.02 [0.85; 1.23]	0.81
- second trimester	18.8 (3.9)	18.6 (3.9)	1.17 [0.99; 1.39]	0.074	1.11 [0.93; 1.32]	0.26	1.13 [0.95; 1.36]	0.18
- third trimester ^d	18.9 (4.0)	18.6 (4.0)	1.21 [1.03; 1.43]	0.023	1.16 [0.98; 1.38]	0.088	1.19 [1.00; 1.41]	0.056
- entire pregnancy	18.8 (2.6)	18.6 (2.7)	1.29 [1.00; 1.66]	0.051	1.18 [0.91; 1.53]	0.21	1.25 [0.95; 1.64]	0.11
- the two months before delivery	18.9 (4.1)	18.5 (4.2)	1.20 [1.02; 1.41]	0.026	1.16 [0.99; 1.37]	0.076	1.18 [1.00; 1.40]	0.047
Fetal growth restriction	N = 587	N = 8407	N = 8994		N = 8994		N = 8994	
Noise exposure (dB) building L _{Aeq,24h}								
- entire pregnancy ^c	55.5 (5.5)	55.6 (5.4)	0.98 [0.90; 1.06]	0.55	0.98 [0.90; 1.06]	0.58	0.99 [0.90; 1.09] ^f	0.80
NO ₂ concentration, 50m radius buffer (µg/m ³)							0.98 [0.90; 1.06] ^g	0.61
- first trimester	24.2 (7.7)	24.7 (7.8)	0.93 [0.83; 1.03]	0.18	0.92 [0.82; 1.03]	0.13	0.91 [0.80; 1.04]	0.15
- second trimester	24.4 (7.8)	24.4 (7.7)	1.00 [0.90; 1.11]	0.97	0.98 [0.87; 1.10]	0.71	0.99 [0.87; 1.13]	0.91
- third trimester ^e	24.6 (7.7)	24.4 (7.7)	1.03 [0.93; 1.15]	0.56	1.01 [0.90; 1.13]	0.93	1.04 [0.91; 1.19]	0.54
- entire pregnancy	24.4 (7.4)	24.5 (7.4)	0.98 [0.88; 1.10]	0.73	0.96 [0.86; 1.08]	0.54	0.97 [0.85; 1.12]	0.70
- the two months before delivery	24.7 (7.8)	24.4 (7.8)	1.04 [0.93; 1.16]	0.49	1.03 [0.92; 1.15]	0.66	1.06 [0.93; 1.20]	0.41
PM ₁₀ concentration, 50m radius buffer (µg/m ³)								
- first trimester	18.4 (3.8)	18.7 (3.9)	0.78 [0.63; 0.98]	0.030	0.77 [0.61; 0.97]	0.024	0.77 [0.61; 0.97]	0.029
- second trimester	18.6 (3.8)	18.6 (3.9)	1.02 [0.82; 1.26]	0.87	0.96 [0.77; 1.20]	0.71	0.97 [0.77; 1.22]	0.78
- third trimester ^e	19.1 (4.3)	18.5 (4.0)	1.39 [1.14; 1.70]	0.0012	1.35 [1.09; 1.66]	0.0052	1.38 [1.12; 1.70]	0.0028
- entire pregnancy	18.7 (2.7)	18.6 (2.7)	1.05 [0.77; 1.43]	0.77	0.97 [0.70; 1.33]	0.85	0.99 [0.71; 1.39]	0.97
- the two months before delivery	19.1 (4.4)	18.5 (4.2)	1.35 [1.11; 1.63]	0.0022	1.33 [1.09; 1.62]	0.0055	1.35 [1.11; 1.66]	0.0035

N: number; μ (SD): exposure average (standard deviation); OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

^a Wald Chi-square test.

^b adjusted for term, maternal age above 35 years at delivery, low neighborhood socioeconomic level, maternal smoking during pregnancy, malnutrition and obesity, nulliparity, gestational hypertension, diabetes, assisted reproductive techniques, vaginal bleeding in the second and third trimesters, infection, major infant congenital abnormalities.

^c for NO₂ and PM₁₀ indices in adjusted analyses (the results were similar with the other period indices)

^d missing data for delivery before 29 weeks of gestational age (n = 106).

^e missing data for delivery before 29 weeks of gestational age (n = 107).

^f noise and NO₂

^g noise and PM₁₀

Sensitivity analyses with maternal age in three other forms (continuous form, or with a 2nd or 3rd order polynomial) led to similar results.

4. Discussion

The context of this study provided suitable conditions to assess the relative influence of both noise and air pollution: low levels of air pollution exposure and moderate levels of environmental noise made it possible to identify the potential influence of noise on the expected relationship between air pollution and fetal growth disorders. In our study, we first confirmed the previously observed effect of moderate exposure to PM₁₀ on fetal growth disorders, especially towards the end of pregnancy. Our results are also in favor of a lack of effect of environmental noise exposure on fetal growth disorders in singletons. Finally, our data suggest that noise has no influence on the relationship between fetal growth and environmental exposure to the air pollution analyzed.

4.1. Air pollution, noise and fetal growth

In a context of moderate levels of air pollution, our results are in favor of an independent effect of air pollution, and of a lack of effect of noise and NO₂ exposure on fetal growth disorders.

4.1.1. Air pollution and fetal growth

Most of the studies that found that air pollution (NO₂ or PM₁₀) had a negative effect on fetal growth (SGA or FGR) were conducted on areas that were more polluted than in our study (1.5 to 2 fold more for NO₂ and 2 to 3 fold more for PM₁₀) (Ballester *et al.*, 2010; Guo *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2007; Nobles *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019a; Wang *et al.*, 2019b). A study conducted in Vancouver, Canada, with about the same levels of NO₂ as our study area, also described the negative effect of NO₂ on SGA (Stieb *et al.*, 2016). Our results confirm that exposure to PM₁₀ at the end of the pregnancy has a negative effect on FGR in a moderately polluted area.

4.1.2. Multiexposure to noise and air pollution, and fetal growth

Our study is one of the rare studies exploring co-exposure to environmental noise and air pollution. Other studies have not specifically explored the influence of noise on the relationship between air pollution and fetal growth disorders, and have used different methods in contexts different from ours. In the metropolitan area of Vancouver, Canada, Gehring et al. found an association between all transportation noise exposure and SGA. The observed association between NO₂ exposure and SGA differed according to the assessment of exposure: the OR associated with an IQR increase was 0.98 (95% CI: 0.96-1.01) when a land-use regression model was used and 1.10 (95% CI: 1.06-1.15) for the inversed distance weighting method. In co-pollutant models, only noise was associated with SGA (Gehring et al., 2014). Hystadt et al. found similar results with adjustment on residential greenness (Hystad et al., 2014). In two surveys in the Alpine area, a positive association between noise and SGA was revealed in two-exposure model with adjustment for NO₂ exposure, which was not associated with SGA in the first survey. In the second survey, noise was negatively associated with SGA though this association disappeared with adjustment for NO₂ exposure (Dzhambov et al., 2019). In London, Smith et al. found no association between NO₂, PM₁₀, noise and SGA in one and co-pollutant models (Smith et al., 2017).

4.2. Potential biases, study limits and strengths

The negative association between PM₁₀ exposure during the 1st trimester and FGR could be explained by the combined effects of three factors: the effect of the exposure on fetal growth, the seasonal variations of the exposure, and the existence of a gestational period of sensitivity to exposure. In fact, PM₁₀ levels vary in a 1-year cycle and are higher in the colder season than in warmer season due to anthropic activities (transport and heating). The seasonal variations are higher for PM₁₀ than NO₂. The duration of a pregnancy is 9 months. So if we hypothesize that high levels of air pollutants during the third trimester are associated with a higher risk, most of these exposure situations would be in winter, and the first trimester of these women would be during the warmer season when PM₁₀ levels are lower. This could potentially lead to seasonality bias. Moreover, as suggested by Hao et al., we cannot

exclude a selection bias at the beginning of the pregnancy due to early abortions that can be caused by exposure to air pollution because they were not detectable in our study and therefore were not included (Hao *et al.*, 2019).

Compared to the single pregnancies recorded in the 2010 French perinatal study, our study sample presented just slightly adverse outcomes (Blondel and Kermarrec, 2011). In fact, the two maternities included are level 3 maternity units where complicated pregnancies are more closely monitored. But the two public university hospitals included in the study are also obstetrical primary care hospitals. So because of their immediate proximity for women living in the studied urban areas, the effect of the reference status of the two maternities is limited.

Among the many indicators of fetal growth abnormalities, SGA and FGR seem to be the most relevant. Adverse growth outcomes were defined differently for SGA and FGR. SGA is defined as a weight lower than the 10th centile of weight for gestational age and sex. SGA was objectively determined from the French perinatal network reference of birth weight for sex and gestational age (Audipog®) and compared with another reference; the associations were similar. FGR was established from the ICD10 codes listed in medical records. FGR is defined as a defect in fetal growth on two antenatal measurements two to three weeks apart according to French, British, and Canadian recommendations (CNGOF, 2013; Lausman and Kingdom, 2013; RCOG, 2013). FGR is therefore more difficult to diagnose retrospectively than SGA and is rarely used as an outcome in environmental epidemiological studies (Nobles *et al.*, 2019). However, SGA could be less specifically a disorder of fetal growth than FGR. Indeed, the size and weight of newborns are strongly influenced by those of their parents. SGA is defined by birth weight at gestational age and sex only and does not take into account the growth trajectory as opposed to FGR, which is a dynamic measure of growth regardless of the measured weight value. Therefore, SGA seems less appropriate for identifying an association between fetal growth disorders and environmental exposure than FGR, particularly in a context of moderate exposure. Because FGR implies a dynamic evaluation of fetal growth during pregnancy by obstetricians, a coding effect cannot be ruled out. However, the multicentric quality of this study allowed for a reduction of this potential coding effect.

Specific attention was paid to the collection of data from medical records. The consultation of paper medical records resulted in the collection of potential confounding factors for the adjustment of the analyses. Data was missing for two adjustment factors of the model (malnutrition/obesity and maternal smoking during pregnancy) but involved only 2.4% of pregnancies.

Environmental exposure was assessed using modelled outdoor exposure, while French women spend 16/24 hours (67% of the time) inside their dwelling ([Zeghnoun and Dor, 2010](#)). However, a study in Vancouver, Canada, found a good agreement between indoor air measurements and outdoor values obtained by modeling ([Nethery *et al.*, 2008a, 2008b](#)); and the retrospective modeling of exposure allows a repeatable assessment of exposure.

5. Conclusions

The study is in favor of a negative association between fetal growth in single pregnancies and environmental exposure to air pollution at the end of pregnancy, in moderately polluted cities. In these conditions, our results also suggest that noise has no influence on the relationship between fetal growth and environmental exposure to air pollution.

Conflicts of Interest

Authors ASM, NB, SP, GT, DR, MB, JD, HH, ALP, MVB, EB, FM and CQ do not declare any conflict of interest. Author PS received funding from the following commercial companies: Merck Serono, Finox Biotech, Ferring, MSD France SAS, Teva Santé SAS, Allergan France, Gedeon Richter France, Effik SA, Karl Storz Endoscopie France, GE Medical Systems SCS, Laboratoires Genevrier, HAC Pharma, and Ipsen. The authors confirm that none of this funding was used to support the research in this study. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the ICMJE policies on sharing data and materials.

Sources of Funding

This work was supported by the Agence De l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME) [1217C0065] as part of the National Environmental Research and Occupational Health Program 2012 from the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES). This paper presents the results from the second part of the PrémaBQuA project: Preterm Birth and Environmental Multiple Exposure: Noise and Air Urban Areas.

Acknowledgements

The authors acknowledge the local associations for air quality monitoring: Atmo Franche-Comté and Atmos'air Bourgogne; O. Allemandet, A. Bourtembourg, A. Dussaucy, A. Eckmann and M. Puyraveau from the Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) of Besançon; J. Besson and S. Belhadj from the CHRU of Dijon; S. Rankin for thorough proofreading of this article; and the Maison des Sciences de l'Homme et de l'Environnement (MSHE USR3124) for assistance in this project. Computations were performed on the supercomputer facilities at the Mésocentre de Calcul de Franche-Comté.

References

- Arroyo V, Díaz J, Carmona R, Ortiz C, Linares C. Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001-2009. *Environ Pollut.* 2016a Nov;218:1154-1161.
- Arroyo V, Díaz J, Ortiz C, Carmona R, Sáez M, Linares C. Short term effect of air pollution, noise and heat waves on preterm births in Madrid (Spain). *Environ Res.* 2016b Feb;145:162-168
- Association of users of computerized records in pediatrics, obstetrics and gynecology (Audipog®). Presentation of the sentinel network. <https://www.audipog.net/Reseau-Sentinelle>. Accessed date: 20 December 2019.
- Ballester F, Estarlich M, Iñiguez C, *et al.* Air pollution exposure during pregnancy and reduced birth size: a prospective birth cohort study in Valencia, Spain. *Environ Health.* 2010 Jan 29;9:6.
- Barba-Vasseur M, Bernard N, Pujol S, *et al.* Do low to moderate environmental exposure to noise and air pollution influence preterm delivery in medium-sized cities? *Int J Epidemiol.* 2017 Dec 1;46(6):2017-2027.
- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993 Apr 10;341(8850):938-41.
- Biberoglu E, Biberoglu K, Kirbas A, *et al.* Circulating and myometrial markers of oxidative stress in pregnant women with fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Jan;42(1):29-35.
- Blondel B, Kermarrec M. Perinatal survey 2010. Births in 2010 and their evolution since 2003. 2011. <http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2015/01/Rapport-Naisances-ENP2010.pdf>. Accessed date: 20 December 2019.
- Brembilla A, Bernard N, Pujol S, *et al.* Pregnancy vulnerability in urban areas: a pragmatic approach combining behavioral, medico-obstetrical, socio-economic and environmental factors. *Scientific reports.* 2019. In press.
- Browne VA, Julian CG, Toledo-Jaldin L, Cioffi-Ragan D, Vargas E, Moore LG. Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Mar 5;370(1663):20140068.

- Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and long-term consequences of fetal growth restriction. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(4):212-218.
- Dadvand P, Ostro B, Figueras F, *et al*. Residential proximity to major roads and term low birth weight: the roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology*. 2014 Jul;25(4):518-25.
- Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017 Jan 18;3:2.
- Díaz J, Arroyo V, Ortiz C, Carmona R, Linares C. Effect of Environmental Factors on Low Weight in Non-Premature Births: A Time Series Analysis. *PLoS One*. 2016 Oct 27;11(10):e0164741.
- Duhig K, Chappell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet Med*. 2016 Sep;9(3):113-6.
- Dzhambov AM, Markevych I, Lercher P. Associations of residential greenness, traffic noise, and air pollution with birth outcomes across Alpine areas. *Sci Total Environ*. 2019 Aug 15;678:399-408.
- EEA, 2011a. Air Quality in Europe. European Environment Agency, Luxemburg (Luxemburg) (Technical report).
- EEA, 2011b. The Application of Models under the European Union's Air Quality Directive. European Environmental Agency, Luxembourg (Luxembourg).
- Ego A, Prunet C, Lebreton E, *et al*. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I - Methodology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Feb;45(2):155-64.
- EUROCAT. EUROCAT Guide 1.3: Instruction for the registration and surveillance of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2005.
- European Commission. Directive 2002/49/EC of the European Parliament and of the Council of 25 June 2002. Brussels: European Parliament, 2002.
- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288-300.
- Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:48-58.

French national college of gynecologists and obstetricians (CNGOF). Recommendations for clinical practice. Intrauterine growth retardation. 37th national days. Paris, 2013. http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf. Accessed date: 20 December 2019.

Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:28.e1-8.

Gehring U, Tamburic L, Sbihi H, Davies HW, Brauer M. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiology*. 2014 May;25(3):351-8.

Ghio AJ, Carraway MS, Madden MC. Composition of air pollution particles and oxidative stress in cells, tissues, and living systems. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(1):1-21.

Guo LQ, Chen Y, Mi BB, *et al*. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2019 Mar.;20(3):238-252.

Ha S, Zhu Y, Liu D, Sherman S, Mendola P. Ambient temperature and air quality in relation to small for gestational age and term low birthweight. *Environ Res*. 2017 May;155:394-400.

Hao J, Zhang F, Chen D, *et al*. Association between ambient air pollution exposure and infants small for gestational age in Huangshi, China: a cross-sectional study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Nov;26(31):32029-32039.

Hjortebjerg D, Andersen AM, Ketzel M, Pedersen M, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. Associations between maternal exposure to air pollution and traffic noise and newborn's size at birth: A cohort study. *Environ Int*. 2016 Oct;95:1-7.

Huang I, Mak D, Cheung P, Abraham M, Clemens T, Turner S. A systematic review of associations between maternal exposures during pregnancy other than smoking and antenatal fetal measurements. *Environ Res*. 2019 Jun;173:528-538.

Hystad P, Davies HW, Frank L, *et al*. Residential greenness and birth outcomes: evaluating the influence of spatially correlated built-environment factors. *Environ Health Perspect*. 2014 Oct;122(10):1095-102.

- Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population based case-control study. *BJOG*. 2008 Sep;115(10):1250-5.
- Kady S, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Jun;18(3):397-410.
- Lalloué B, Monnez JM, Padilla C, *et al*. A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int J Equity Health*. 2013 Mar 28;12:21.
- Lausman A, Kingdom J; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Aug;35(8):741-748.
- Li X, Huang S, Jiao A, *et al*. Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: An updated systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2017 Aug;227:596-605.
- Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect*. 2003 Nov;111(14):1773-8.
- Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2007 Aug;17(5):426-32.
- Mariet AS, Mauny F, Pujol S, *et al*. Multiple pregnancies and air pollution in moderately polluted cities: Is there an association between air pollution and fetal growth? *Environ Int*. 2018 Dec;121(Pt 1):890-897.
- Messer LC, Laraia BA, Kaufman JS, *et al*. The development of a standardized neighborhood deprivation index. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2006; 83(6):1041-1062.
- Møller P, Danielsen PH, Karottki DG, *et al*. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014 Oct-Dec;762:133-66.

- Nethery E, Leckie SE, Teschke K, Brauer M. From measures to models: an evaluation of air pollution exposure assessment for epidemiological studies of pregnant women. *Occup Environ Med* 2008a;65(9):579-86.
- Nethery E, Teschke K, Brauer M. Predicting personal exposure of pregnant women to traffic-related air pollutants. *Sci Total Environ* 2008b;395(1):11-22.
- Nieuwenhuijsen MJ, Agier L, Basagaña X, *et al.* Influence of the Urban Exposome on Birth Weight. *Environ Health Perspect*. 2019 Apr;127(4):47007.
- Nieuwenhuijsen MJ, Ristovska G, Dadvand P. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Adverse Birth Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct 19;14(10).
- Nobles CJ, Grantz KL, Liu D, *et al.* Ambient air pollution and fetal growth restriction: Physician diagnosis of fetal growth restriction versus population-based small-for-gestational age. *Sci Total Environ*. 2019 Feb 10;650(Pt 2):2641-2647.
- Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, *et al.* Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012 Nov;66(11):982-989.
- Prada JA, Tsang RC. Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Jan;52 Suppl 1:S21-7; discussion S27-8.
- Pujol S, Berthillier M, Defrance J, *et al.* Urban ambient outdoor and indoor noise exposure at home: a population-based study on schoolchildren. *Appl Acoust* 2012; 73: 741–750.
- Pujol S, Berthillier M, Defrance J, *et al.* Indoor noise exposure at home: a field study in the family of urban schoolchildren. *Indoor Air*. 2014 Oct;24(5):511-20.
- Pujol S, Levain JP, Houot H, *et al.* Association between ambient noise exposure and school performance of children living in an urban area: a cross-sectional population-based study. *J Urban Health*. 2014 Apr;91(2):256-71.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2013 [Green-top guideline; No. 31].

Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):4037-48.

Slama R, Darrow L, Parker J, *et al.* Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008;116(6):791-8.

Smith RB, Fecht D, Gulliver J, *et al.* Impact of London's road traffic air and noise pollution on birth weight: retrospective population based cohort study. *BMJ.* 2017 Dec 5;359:j5299.

Stieb DM, Chen L, Hystad P, *et al.* A national study of the association between traffic-related air pollution and adverse pregnancy outcomes in Canada, 1999-2008. *Environ Res.* 2016 Jul;148:513-526.

Tenailleau QM, Bernard N, Pujol S, Houot H, Joly D, Mauny F. Assessing residential exposure to urban noise using environmental models: does the size of the local living neighborhood matter? *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015 Jan;25(1):89-96.

Tenailleau QM, Bernard N, Pujol S, *et al.* Do outdoor environmental noise and atmospheric NO₂ levels spatially overlap in urban areas? *Environ Pollut.* 2016 Jul;214:767-75.

Tenailleau QM, Mauny F, Joly D, François S, Bernard N. Air pollution in moderately polluted urban areas: How does the definition of "neighborhood" impact exposure assessment? *Environ Pollut.* 2015 Nov;206:437-48.

Tsoli S, Ploubidis GB, Kalantzi OI. Particulate air pollution and birth weight: A systematic literature review. *Atmosph Pollut Res.* 2019 Jul;10(4):1084-122.

Wang Q, Benmarhnia T, Li C, Knibbs LD, *et al.* Seasonal analyses of the association between prenatal ambient air pollution exposure and birth weight for gestational age in Guangzhou, China. *Sci Total Environ.* 2019a Feb 1;649:526-534.

Wang Q, Liang Q, Li C, *et al.* Interaction of Air Pollutants and Meteorological Factors on Birth Weight in Shenzhen, China. *Epidemiology.* 2019b Jul;30 Suppl 1:S57-S66.

World Health Organization Europe, 2003. Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide. World Health Organization – Regional Office for Europe. Copenhagen (Denmark).

Zeghnoun A, Dor F. Description du budget espace-temps et estimation de l'exposition de la population française dans son logement. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2010. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/monoxyde-de-carbone/documents/rapport-synthese/description-du-budget-espace-temps-et-estimation-de-l-exposition-de-la-population-francaise-dans-son-logement>. Accessed date: 20 December 2019.

Zheng T, Zhang J, Sommer K, *et al.* Effects of Environmental Exposures on Fetal and Childhood Growth Trajectories. *Ann Glob Health*. 2016 Jan-Feb;82(1):41-99.

10.3 Axe 3 – Existe-t-il un effet de l'exposition environnementale au bruit sur la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse ? Une étude cas-témoins dans deux villes de taille moyenne modérément exposées en France.

Article soumis à *International Journal of Epidemiology*.

Résumé

Contexte

L'effet de l'exposition environnementale au bruit sur la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse reste débattu. Cette étude a pour objectif d'analyser la relation entre troubles hypertensifs de la grossesse et exposition au bruit chez les grossesses uniques, dans des villes modérément polluées.

Matériel et méthodes

Une étude cas-témoins a été conduite incluant 418 cas et 1 671 témoins appariés sur l'âge et la ville d'accouchement. Les cas ont présenté une hypertension artérielle gravidique, une prééclampsie ou une éclampsie au cours de leur grossesse. L'exposition quotidienne moyenne au bruit a été modélisée en façade du domicile ($L_{Aeq,24h}$). Le lien entre exposition au bruit et survenue de troubles hypertensifs de la grossesse a été estimé par des Odds Ratios (OR) brut et ajusté à l'aide de modèles de régression logistique conditionnelle. Des analyses de sensibilité ont été menées avec quatre autres indicateurs d'exposition au bruit (jour, soir, nuit et jour-soir-nuit pondéré ($L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$, L_{den})), et dans différents sous-groupes : sans antécédent d'hypertension artérielle, avec versus sans prééclampsie ou éclampsie, avec un âge maternel ≥ 30 versus < 30 ans.

Résultats

Aucune association n'a été mise en évidence entre $L_{Aeq,24h}$ et la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse : l'OR brut était à 1,00 (IC95% = 0,91 ; 1,11) et l'OR ajusté était à 0,97 (IC95% = 0,87 ; 1,09). Les résultats étaient similaires entre $L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$, L_{den} et la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse, ainsi que dans les analyses en sous-groupes.

Conclusion

Ces résultats sont en faveur d'une absence d'effet du bruit sur les troubles hypertensifs de la grossesse dans des villes modérément exposées, quel que soit l'indicateur d'exposition au bruit considéré.

Title page

Original Research Article

Title

Is there an effect of environmental noise exposure on hypertensive disorders of pregnancy? A case control study in two moderately exposed medium-sized cities in France.

Name of the authors

Anne-Sophie MARIET^{1,2,3,4}, Nadine BERNARD^{4,5}, Sophie PUJOL^{5,6}, Didier RIETHMULLER⁷, Paul SAGOT⁸, Gérard THIRIEZ⁹, Jérôme DEFRANCE¹⁰, Hélène HOUOT¹¹, Anne-Laure PARMENTIER^{5,6}, Marie VASSEUR-BARBA^{5,6}, Éric BENZENINE^{1,2}, Catherine QUANTIN^{1,2,3}
Frédéric MAUNY^{5,6*}

Affiliations and address of the authors

1 CHU Dijon Bourgogne, Service de Biostatistiques et d'Information Médicale, F-21000 Dijon, France

2 CHU Dijon Bourgogne, Inserm, Clinical Investigation Center of Dijon (Inserm CIC 1432), F-21000 Dijon, France

3 Université Bourgogne Franche-Comté, Inserm, Biostatistique, Biomathématique, Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses (B2PHI), UMR 1181, F-21000 Dijon, France

4 Université de Bourgogne Franche-Comté, CNRS, Laboratoire Chrono-environnement UMR 6249, F-25000 Besançon, France

5 Université de Bourgogne Franche-Comté, CNRS, Laboratoire ThéMA UMR 6049, F-25000 Besançon, France

6 CHU de Besançon, Unité de méthodologie en recherche clinique, épidémiologie et santé publique, INSERM CIC 1431, F-25000 Besançon, France

7 CHU de Besançon, Service de Gynécologie-Obstétrique, F-25000 Besançon, France

8 CHU Dijon Bourgogne, Service de Gynécologie-Obstétrique, F-21000 Dijon, France

9 CHU de Besançon, Service de Réanimation Pédiatrique, Néonatalogie et Urgences Pédiatriques, F-25000 Besançon, France

10 Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, Pôle Acoustique et Eclairage, F-38400 Saint Martin d'Hères, France

Abstract

Background

The effect of environmental noise exposure on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) remains debated. This study aims to analyze, in a population of singletons, the relationship between HDP and exposure to noise in moderately polluted cities.

Methods

A case-control study was conducted in 418 women with HDP (gestational hypertension, preeclampsia or eclampsia) and 1671 without HDP. Modeling was used to assess the daily equivalent A-weighted noise level ($L_{Aeq,24h}$) at each woman's place of residence at delivery. The association between noise exposure and HDP was estimated by univariable and multivariable conditional logistic regression analyses. Sensitivity analyses were conducted using four noise indices (day, evening, night and combined day-evening-night A-weighted noise level ($L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$, L_{den})) and in different subgroups: without history of chronic hypertension, with versus without preeclampsia or eclampsia, and maternal age ≥ 30 versus < 30 years old.

Results

No association was found between $L_{Aeq,24h}$ and HDP: the crude OR was 1.00 (95% CI = 0.91; 1.11) and the adjusted OR was 0.97 (95% CI = 0.87; 1.09). The results were similar between $L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$, L_{den} and HDP, and in the sub-group analyses.

Conclusions

Our results are in favor of an absence of effect of noise on HDP in moderately exposed cities, whatever the noise indicator used.

Keywords

Hypertensive disorders of pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, environmental noise exposure

Key messages

- Noise is a risk factor for hypertension in the general population.
- Hypertensive disorders of pregnancy are associated with an increase in maternal and neonatal morbidity and mortality.
- Few studies have examined the association between environmental noise exposure and hypertensive disorders of pregnancy, and their results were discordant.
- No association was found between environmental noise exposure and hypertensive disorders of pregnancy in two moderately polluted areas.
- Sensitivity analyses in subgroups with different medical histories, types of hypertensive disorders of pregnancy and maternal ages led to the same results.

Text

1. Introduction

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are associated with an increase in maternal and neonatal morbidity and mortality (Duley, 2009; Lo et al., 2013). They can lead to endothelial abnormalities, liver and kidney failure, increased risk of cardiovascular disease, stroke and type II diabetes in mothers (Bauer and Cleary, 2009; Bellamy et al., 2007; Duley, 2009; Wang et al., 2012); they also increase the risk of prematurity, low birth weight and hospitalization in newborns (Allen et al., 2004; Wu et al., 2009a).

A meta-analysis on the relationship between occupational noise exposure and pregnancy outcomes has shown an increased risk of gestational hypertension (Dzhambov et al., 2014). More recently, in the Danish National Birth Cohort, Pedersen et al. found that road traffic noise was associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia, and, in a population-based cohort on the island of Montreal (Canada), Auger et al. found that environmental noise pollution levels were associated with severe and early-onset preeclampsia (Pedersen et al., 2017; Auger et al., 2018). However, in a pregnancy and birth cohort in Cincinnati (OH, USA), Sears et al. found no association between traffic-related noise and HDP (Sears et al., 2018).

This work is part of the PreCEE program (PREgnancy and Combined Environmental Exposure) (Barba-Vasseur et al., 2017; Brembilla et al., 2019; Mariet et al., 2018), which aims to study the effect of combined environmental exposure on adverse pregnancy outcomes in moderately polluted areas in France.

The objective of this study was to analyze the effect of environmental noise exposure on HDP in single pregnancies, in moderately exposed cities.

2. Material and methods

This multicenter, case-control study was conducted to compare residential exposure to noise in women who presented HDP and women who did not.

2.1. Population:

Inclusion criteria were: women with single pregnancies residing in the city of Besançon or in the urban area of Dijon, and who delivered at the Besançon or Dijon university hospital between 1st January 2005 and 31st December 2009. The Besançon and Dijon university hospitals are level 3 maternities (i.e. with a neonatal intensive care unit). Stillborn and live infants whose births occurred after 22 completed weeks of gestation and/or with birth weight > 500 g were included. When a woman had several single pregnancies within the study period, only one pregnancy was included after random selection. Hence, the number of women and the number of pregnancies included in the analysis is the same.

All cases (pregnancies with HDP) were included after randomly eliminating repeated cases for the same woman. For each case, four controls (without HDP) matched for place of delivery and maternal age (+/- 1 year) were randomly selected.

2.2. Outcomes:

In Besançon, cases with HDP were identified in the computerized medical records (DIAMM® software developed by the Association of Computerized Users in Pediatrics, Obstetrics and Gynecology (Audipog®)). In Dijon, cases were identified from the records of the Burgundy perinatal network and paper-based patient records. HDP included the occurrence of gestational hypertension, preeclampsia or eclampsia during the pregnancy. Gestational hypertension was defined as systolic pressure greater than 140 mmHg and/or diastolic pressure greater than 90 mmHg after the 20th week of gestation and which disappeared before the 6th postpartum week. Preeclampsia was defined as the association of gestational hypertension and proteinuria (> 0.3 g/24h). Eclampsia was defined as preeclampsia associated with convulsions (SFAR CNGOF SFNN SFMP 2009).

2.3. Covariables:

All variables available in the medical records were analyzed to detect potential confounders: maternal socioeconomic characteristics, obstetrical history, pregnancy complications and newborn characteristics.

Maternal smoking during pregnancy was coded as “present” if active smoking was ticked in the medical records. Malnutrition was defined as a pre-pregnancy body mass index lower than 18.5 or by the presence of an ICD10 code for malnutrition in the patient records (O25, E43, E44). Obesity was defined as a pre-pregnancy body mass index higher than 30. Vaginal bleeding in the second and third trimesters referred to an episode of bleeding after 28 weeks of gestation (including retro-placental hematoma and bleeding as a result of placenta previa, ICD10 codes: O45, O46, O441 and P021). Major infant congenital abnormalities were defined as any major congenital anomaly according to the European network of population-based registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies ([EUROCAT, 2005](#)). Infant congenital abnormalities considered for this study were determined before or at birth.

The neighborhood socioeconomic level was estimated with a collective socioeconomic index calculated according to the geographical scale of the French census block groups (approximately 2000 inhabitants per group). Variables related to family and household, immigration and mobility, employment and income, education, and housing were extracted from the 2008 population census database. Among these variables, 39 were selected because of their occurrence in the literature ([Lalloué et al., 2013](#); [Messer et al., 2006](#); [Pornet et al., 2012](#)). The first component of a principal component analysis (PCA) was used to calculate a standardized socio-economic index following a reduction step. The socioeconomic index was calculated using the R package `SesIndexCreator` ([Lalloué et al., 2013](#)). A value of the socioeconomic index in the last decile was considered as low neighborhood socioeconomic level.

2.4. Environmental residential noise exposure:

The residential exposure assessment has been previously described elsewhere ([Barba-Vasseur et al., 2017](#); [Brembilla et al., 2019](#); [Pujol et al., 2009, 2012, 2014a, b](#); [Tenailleau et al., 2015, 2016](#)). The participants' addresses at the date of delivery were extracted from CPAGE® software using the personal identification number and the date of delivery. This address identified the residential building.

Noise levels were calculated in accordance with the European Commission's Environmental Noise Directive 2002/49/CE using an environmental noise prediction model with MITHRA-SIG v3.7 (Geomod/CSTB) software ([European Commission, 2002](#)). The following four types of noise sources were considered: road traffic, rail traffic, pedestrian streets, and fountains. Individual aircraft noise data were not available for the 2005-2009 period (military airport located within the city limits of Dijon). Women living in the area exposed to aircraft noise (according to the urban unit noise exposure plan) were not considered in this study. The noise map was computed on the two whole geographic areas at 2 meters (m) above ground. This map was introduced as a 4m² (2m × 2m) raster in ESRI arcGIS® software (V10.1), with each pixel giving a noise level rounded to the nearest decibel unit. Theoretical noise levels were calculated in front of each building façade and for each floor. Measurement campaigns were used for validation (76 points). For each woman, the average building noise levels in front of the entire façade were calculated using the following five indices: the daily equivalent A-weighted noise level, $L_{Aeq,24h}$ for the principal analysis; day equivalent A-weighted noise level $L_{Aeq,day}$ (6:00–18:00 h); evening equivalent A-weighted noise level $L_{Aeq,evening}$ (18:00–22:00 h); night equivalent A-weighted noise level $L_{Aeq,night}$ (22:00–6:00 h); and combined day-evening-night A-weighted noise level L_{den} , with evening and night exposures penalized by 5 and 10 dB, respectively, for the sensitivity analyses.

2.5. Statistics:

The association between noise exposure and HDP was estimated with univariable and multivariable conditional logistic regression analyses, where the presence of HDP was taken as a binary outcome.

Departure from the assumption of linearity was tested by introducing a polynomial function of the environmental exposure variable into the models. The ORs were adjusted for: term, low neighborhood socioeconomic level, maternal smoking during pregnancy, malnutrition and obesity, nulliparity, diabetes, vaginal bleeding in the second and third trimesters, and major infant congenital abnormalities. Because of the non-random distribution of missing data, a missing data class was attributed to participants for whom no value was available for potential confounding variables. Two adjustment factors affecting 3.0% of pregnancies had missing data: malnutrition and obesity (n = 62) and maternal smoking during pregnancy (n = 58). Sensitivity analyses were conducted using four noise indices ($L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$, L_{den}), and in different subgroups: without history of chronic hypertension, with versus without preeclampsia or eclampsia, and, for cases, maternal age ≥ 30 versus < 30 years. Statistical analyses were performed with SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC).

2.6. Ethics:

This study was approved by the French National Advisory Committee for the Treatment of Information in Health Research (CCTIRS) (registration number 15.292, April 9th 2015) and by the French data protection authority (CNIL) (registration number DR-2015-736, December 24th 2015). A letter of information was sent to each participant included, and only 20 eligible families refused to participate in the study.

3. Results

The study included 418 cases of HDP and 1671 controls. There were 219 cases of preeclampsia and 3 of eclampsia. Pre-existing hypertension was present in 83 women. The characteristics of cases and controls are described in Table 10.3-1.

Table 10.3-1. Pregnancy and newborn characteristics according to hypertensive disorders of pregnancy status, 2005–2009 (N = 2089)

	Hypertensive disorders of pregnancy	
	Yes μ (SD) or n (%)	No μ (SD) or n (%)
PREGNANCIES	N = 418	N = 1671
Maternal age at delivery > 35 years old	88 (21.1)	363 (21.7)
Low neighborhood socioeconomic level	70 (16.8)	276 (16.5)
Living status ^b		
- Living alone	31 (7.8)	147 (9.2)
- Married, cohabitation, others	367 (92.2)	1450 (90.8)
Maternal employment during pregnancy ^b	268 (67.2)	969 (61.8)
Maternal smoking during pregnancy ^b	80 (19.7)	303 (18.7)
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²) ^b		
- < 25	194 (48.9)	1160 (71.2)
- 25 – 30	101 (25.4)	336 (20.6)
- > 30	102 (25.7)	134 (8.2)
Malnutrition ^b	9 (2.3)	140 (8.6)
Nulliparity	240 (57.4)	839 (50.2)
History of medical interruption of pregnancy ^b	9 (2.2)	19 (1.2)
History of preterm delivery ^b	14 (3.5)	22 (1.4)
Abnormalities of the female reproductive tract	41 (9.8)	143 (8.6)
Uterine scar	35 (8.4)	122 (7.3)
Assisted reproductive techniques	7 (1.7)	32 (1.9)
Placental abruption	11 (2.6)	11 (0.7)
Placenta praevia	1 (0.2)	16 (1.0)
Hemorrhagic placenta praevia	0 (0.0)	11 (0.7)
Infection	56 (13.4)	249 (14.9)
Infection of amniotic fluid	2 (0.5)	14 (0.8)
Genitourinary infection	48 (11.5)	191 (11.4)
Diabetes	54 (12.9)	146 (8.7)
Hydramnios	3 (0.7)	22 (1.3)
Premature rupture of membranes	34 (8.1)	191 (11.4)
Prematurity (\leq 36 SA)	117 (28.0)	130 (7.8)
NEWBORNS		
Status		
- Living	409 (97.8)	1633 (97.7)
- Stillborn	7 (1.7)	37 (2.2)
- Deceased shortly after birth	2 (0.5)	1 (0.1)
Sex ^b		
- Male	208 (49.8)	849 (50.8)
- Female	210 (50.2)	821 (49.2)
Birth weight (g) ^b	2765 (850)	3232 (607)
Term low birth weight < 2500g ^b	123 (29.4)	121 (7.3)
Small for gestational age ^{a,b}	83 (19.9)	169 (10.1)
Fetal growth restriction	88 (21.1)	86 (5.2)
Major infant congenital abnormality	21 (5.0)	55 (3.3)
Apgar score at five minutes = 10 ^b	338 (83.9)	1488 (91.2)

N: number; N (%): number (percentage) except for birth weight which is described by mean (standard deviation).

^a lower than 10th centile of birth weight for gestational age.

^b Missing data: living status (n = 94), maternal employment during pregnancy (n = 123), maternal smoking during pregnancy (n = 58), pre-pregnancy BMI (n = 62), malnutrition (n = 62), history of medical interruption of pregnancy (n = 19), history of preterm delivery (n = 53), sex (n = 1), birth weight (n = 1), term low birth weight (n = 1), small for gestational age (n = 2), Apgar score at five minutes (n = 54).

The mean (standard deviation, SD) $L_{Aeq,24h}$ was 55.4 (5.4) dB (min 38.0, max 68.7) for cases and 55.3 (5.5) dB (min 37.9, max 76.5) for controls (Figure 10.3-1).

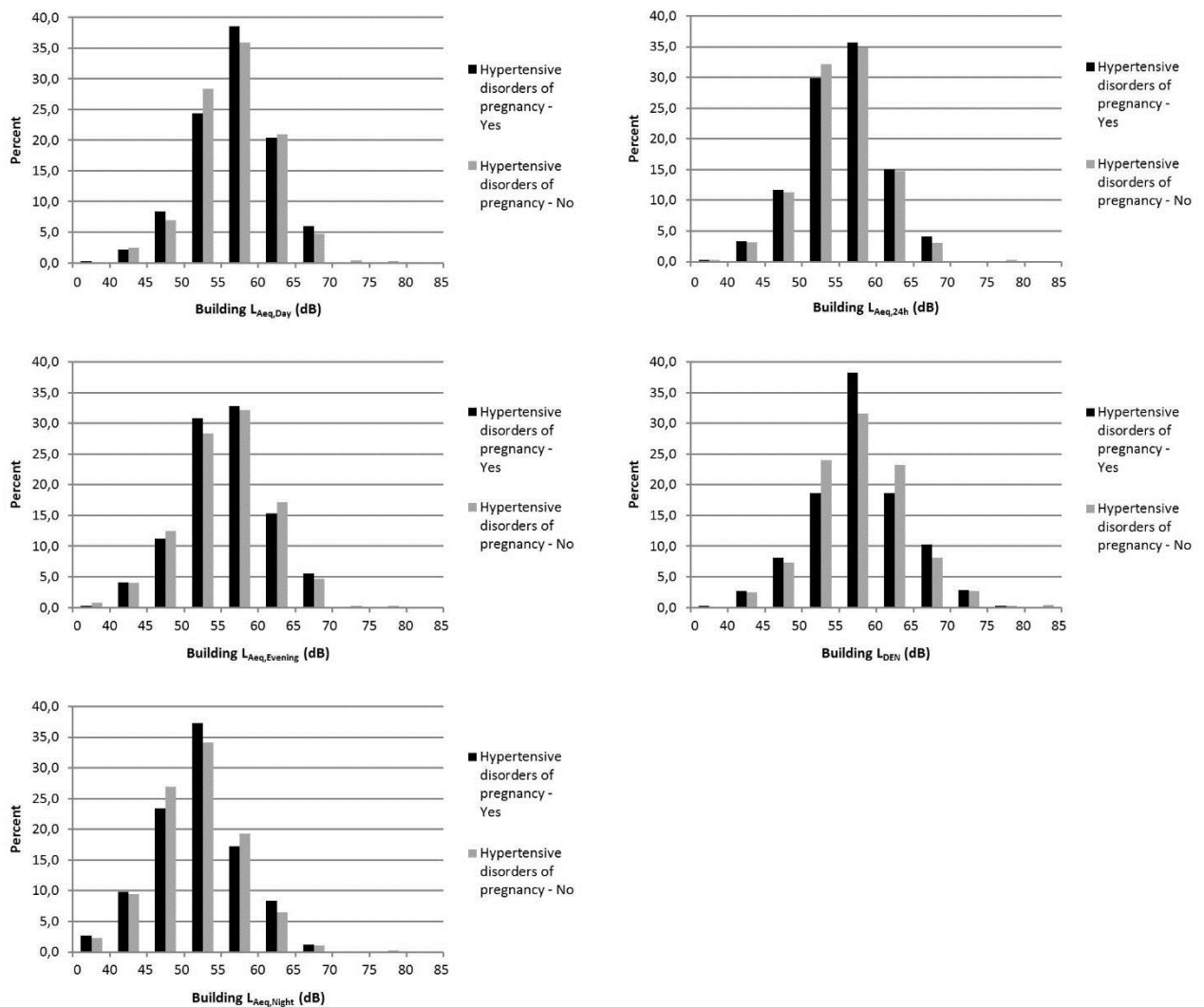


Figure 10.3-1. Noise exposure, considering the average building noise levels in front of the entire façade (daily, day, evening, night equivalent, and day-evening-night A-weighted noise level), according to presence of hypertensive disorders of pregnancy, 2005–2009 (N=2089)

No association was found between $L_{Aeq,24h}$ and HDP: the crude OR associated with a 5 dB increase in building $L_{Aeq,24h}$ was 1.00 (95%CI = 0.91; 1.11), and the adjusted OR was 0.97 (95%CI = 0.87; 1.09) (Table 10.3-2). Similar results were obtained for $L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$, L_{den} and HDP.

Table 10.3-2. Relationship between noise exposure during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy, 2005-2009 (N = 2089)

	Hypertensive disorders of pregnancy		Crude OR	p-value ^a	Adjusted OR ^b	p-value ^a
	Yes μ (SD)	No μ (SD)				
Noise exposure (dB) building:	N = 418	N = 1671	N = 2089		N = 2089	
- $L_{Aeq,24h}$	55.4 (5.4)	55.3 (5.5)	1.00 [0.91; 1.11]	0.94	0.97 [0.87; 1.09]	0.61
- $L_{Aeq,day}$	56.5 (5.2)	56.5 (5.3)	1.00 [0.90; 1.11]	1	0.97 [0.86; 1.09]	0.57
- $L_{Aeq,evening}$	55.5 (5.8)	55.5 (5.9)	1.00 [0.91; 1.11]	0.95	0.97 [0.87; 1.09]	0.65
- $L_{Aeq,night}$	51.8 (5.8)	51.7 (5.9)	1.02 [0.93; 1.11]	0.75	0.99 [0.89; 1.09]	0.78
- L_{den}	57.8 (6.2)	57.6 (6.3)	1.02 [0.93; 1.12]	0.69	0.99 [0.89; 1.09]	0.79

N: number; μ (SD): exposure average (standard deviation); OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

^a Wald Chi-square test.

^b adjusted for term, low neighborhood socioeconomic level, maternal smoking during pregnancy, malnutrition and obesity, nulliparity, diabetes, vaginal bleeding in the second and third trimesters, major infant congenital abnormalities.

The second sensitivity analysis without pre-existing hypertension included 335 cases and the 1340 associated controls. The third sensitivity analysis included 222 cases with preeclampsia or eclampsia and 888 controls, as well as 196 cases without preeclampsia or eclampsia and 783 controls. The last sensitivity analysis included 212 cases with maternal age ≥ 30 and 847 controls, and 206 cases with maternal age < 30 and 824 controls. The population characteristics are presented in the Supplementary Table (Table 10.3-3). In these analyses, no association was found between $L_{Aeq,24h}$ and HDP: the adjusted OR associated with a 5 dB increase in building $L_{Aeq,24h}$ was 0.92 (95%CI = 0.81; 1.04) in the subgroup without preexisting hypertension, 0.96 (95%CI = 0.82; 1.13) in the subgroup with preeclampsia or eclampsia, 1.00 (95%CI = 0.85; 1.17) in the subgroup without preeclampsia and eclampsia, 0.97 (95%CI = 0.83; 1.13) in the subgroup with maternal age ≥ 30 , and 0.97 (95%CI = 0.82; 1.15) in the subgroup with maternal age < 30 (Table 10.3-4). Similar results were obtained for $L_{Aeq,day}$, $L_{Aeq,evening}$, $L_{Aeq,night}$, L_{den} and HDP.

Table 10.3-3. Supplementary Table. Pregnancy and newborn characteristics according to hypertensive disorders of pregnancy status by subgroups of sensitivity analyses, 2005–2009 (N = 2089)

Subgroup of cases	Without pre-existing hypertension		Preeclampsia or eclampsia		Without preeclampsia and eclampsia		Age ≥ 30 years old		Age < 30 years old	
	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>
Hypertensive disorders of pregnancy										
PREGNANCIES	N = 335	N = 1340	N = 222	N = 888	N = 196	N = 783	N = 212	N = 847	N = 206	N = 824
Maternal age at delivery > 35 years old	62 (18.5)	248 (18.5)	46 (20.7)	188 (21.2)	42 (21.4)	175 (22.4)	88 (41.5)	363 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Low neighborhood socioeconomic level	48 (14.3)	217 (16.2)	35 (15.8)	140 (15.8)	35 (17.9)	136 (17.4)	33 (15.6)	125 (14.8)	37 (18.0)	151 (18.3)
Living status ^b										
- Living alone	24 (7.5)	117 (9.2)	16 (7.4)	73 (8.6)	15 (8.2)	74 (9.9)	14 (7.0)	59 (7.4)	17 (8.5)	88 (11.0)
- Married, cohabitation, other	296 (92.5)	1160 (90.8)	200 (92.6)	777 (91.4)	167 (91.8)	673 (90.1)	185 (93.0)	739 (92.6)	182 (91.5)	711 (89.0)
Maternal employment during pregnancy ^b	213 (67.0)	769 (61.1)	144 (67.9)	523 (62.8)	124 (66.3)	446 (60.8)	135 (67.1)	567 (71.5)	133 (67.1)	402 (51.9)
Maternal smoking during pregnancy ^b	57 (17.4)	242 (18.6)	34 (15.6)	148 (17.2)	46 (24.5)	155 (20.2)	35 (17.2)	128 (15.7)	45 (22.3)	175 (21.6)
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²) ^b										
- < 25	166 (51.9)	934 (71.4)	107 (51.0)	625 (72.0)	87 (46.5)	535 (70.2)	86 (43.0)	576 (69.9)	108 (54.8)	584 (72.5)
- 25 – 30	80 (25.0)	269 (20.6)	55 (26.2)	176 (20.3)	46 (24.6)	160 (21.0)	62 (31.0)	181 (22.0)	39 (19.8)	155 (19.2)
- > 30	74 (23.1)	105 (8.0)	48 (22.8)	67 (7.7)	54 (28.9)	67 (8.8)	52 (26.0)	67 (8.1)	50 (25.4)	67 (8.3)
Malnutrition ^b	9 (2.8)	120 (9.2)	6 (2.9)	70 (8.1)	3 (1.6)	70 (9.2)	4 (2.0)	55 (6.7)	5 (2.5)	85 (10.5)
Nulliparity	205 (61.2)	679 (50.7)	137 (61.7)	441 (49.7)	103 (52.6)	398 (50.8)	84 (39.6)	304 (35.9)	156 (75.7)	535 (64.9)
History of medical interruption of pregnancy ^b	6 (1.8)	14 (1.1)	1 (0.5)	6 (0.7)	8 (4.1)	13 (1.7)	3 (1.4)	15 (1.8)	6 (2.9)	4 (0.5)
History of preterm delivery ^b	9 (2.8)	17 (1.3)	6 (2.8)	13 (1.5)	8 (4.3)	9 (1.2)	9 (4.5)	19 (2.3)	5 (2.5)	3 (0.4)
Abnormalities of the female reproductive tract	26 (7.8)	109 (8.1)	16 (7.2)	73 (8.2)	25 (12.8)	70 (8.9)	24 (11.3)	103 (12.2)	17 (8.3)	40 (4.9)
Uterine scar	21 (6.3)	89 (6.6)	14 (6.3)	62 (7.0)	21 (10.7)	60 (7.7)	21 (9.9)	91 (10.7)	14 (6.8)	31 (3.8)
Assisted reproductive techniques	6 (1.8)	27 (1.8)	4 (1.8)	17 (1.9)	3 (1.5)	15 (1.9)	5 (2.4)	24 (2.8)	2 (1.0)	8 (1.0)
Placental abruption	7 (2.1)	8 (0.6)	6 (2.7)	5 (0.6)	5 (2.6)	6 (0.8)	7 (3.3)	6 (0.7)	4 (1.9)	5 (0.6)
Placenta previa	1 (0.3)	10 (0.8)	1 (0.5)	13 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	12 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.5)
Hemorrhagic placenta previa	0 (0.0)	6 (0.5)	0 (0.0)	8 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	9 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
Infection	44 (13.1)	196 (14.6)	23 (10.4)	125 (14.1)	33 (16.8)	124 (15.8)	28 (13.2)	118 (13.9)	28 (13.6)	131 (15.9)
Infection of amniotic fluid	1 (0.3)	13 (1.0)	0 (0.0)	10 (1.1)	2 (0.5)	4 (0.5)	0 (0.0)	10 (1.2)	2 (1.0)	4 (0.5)
Genitourinary infection	37 (11.0)	148 (11.0)	18 (8.1)	95 (10.7)	30 (12.3)	96 (15.3)	24 (11.3)	86 (10.2)	24 (11.7)	105 (12.7)
Diabetes	38 (11.3)	108 (8.1)	33 (14.9)	73 (8.2)	21 (10.7)	73 (9.3)	37 (17.5)	102 (12.0)	17 (8.3)	44 (5.3)
Hydramnios	1 (0.3)	19 (1.4)	1 (0.5)	11 (1.2)	2 (1.0)	11 (1.4)	2 (0.9)	12 (1.4)	1 (0.5)	10 (1.2)
Premature rupture of membranes	24 (7.2)	160 (11.9)	10 (4.5)	112 (12.6)	24 (12.2)	79 (10.1)	11 (5.2)	98 (11.6)	23 (11.2)	93 (11.3)

Subgroup of cases	Without pre-existing hypertension		Preeclampsia or eclampsia		Without preeclampsia and eclampsia		Age ≥ 30 years old		Age < 30 years old	
	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	Yes <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>	No <i>μ (SD)</i> <i>or n (%)</i>
Hypertensive disorders of pregnancy										
Prematurity (≤ 36 SA)	91 (27.2)	105 (7.8)	89 (40.1)	80 (9.0)	28 (14.3)	50 (6.4)	55 (25.9)	67 (7.9)	62 (30.1)	63 (7.6)
NEWBORNS										
Status										
- Living	327 (97.6)	1312 (97.9)	215 (96.8)	870 (98.0)	194 (99.0)	763 (97.5)	206 (97.2)	822 (97.1)	203 (98.5)	811 (98.4)
- Stillborn	6 (1.8)	28 (2.1)	5 (2.3)	18 (2.0)	2 (1.0)	19 (2.4)	6 (2.8)	24 (2.8)	1 (0.5)	13 (1.6)
- Deceased shortly after birth	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (1.0)	0 (0.0)
Sex ^b										
- Male	165 (49.3)	672 (50.2)	110 (49.6)	460 (51.9)	98 (50.0)	389 (49.7)	93 (43.9)	433 (51.1)	115 (55.8)	416 (50.5)
- Female	170 (50.7)	667 (49.8)	112 (50.4)	427 (48.1)	98 (50.0)	394 (50.3)	119 (56.1)	414 (48.9)	91 (44.2)	407 (49.5)
Birth weight (g) ^b	2778 (840)	3225 (601)	2532 (807)	3210 (625)	3029 (694)	3257 (584)	2768 (858)	3263 (621)	2762 (844)	3201 (591)
Low birth weight < 2500g ^b	99 (29.6)	101 (7.5)	92 (41.4)	75 (8.5)	31 (15.8)	46 (5.9)	60 (28.3)	61 (7.2)	63 (30.6)	60 (7.3)
Small for gestational age ^{a,b}	64 (19.1)	133 (9.9)	50 (22.5)	100 (11.3)	33 (16.8)	69 (8.8)	43 (20.3)	71 (8.4)	40 (19.4)	98 (11.9)
Fetal growth restriction	66 (19.7)	70 (5.2)	56 (25.2)	50 (5.6)	32 (16.3)	36 (4.6)	47 (22.2)	34 (4.0)	41 (19.9)	52 (6.3)
Major infant congenital abnormality	19 (5.7)	46 (3.4)	15 (6.8)	32 (3.6)	6 (3.1)	23 (2.9)	12 (5.7)	30 (3.5)	9 (4.4)	25 (3.0)
Apgar score at five minutes = 10 ^b	272 (84.5)	1190 (90.9)	173 (82.4)	789 (91.2)	165 (85.5)	699 (91.1)	171 (84.2)	752 (91.0)	167 (83.5)	736 (91.3)

N: number; N (%): number (percentage) except for birth weight which is described by mean (standard deviation).

^a lower than 10th centile of birth weight for gestational age.

^b Missing data: living status (n = 94), maternal employment during pregnancy (n = 123), maternal smoking during pregnancy (n = 58), pre-pregnancy BMI (n = 62), malnutrition (n = 62), history of medical interruption of pregnancy (n = 19), history of preterm delivery (n = 53), sex (n = 1), birth weight (n = 1), term low birth weight (n = 1), small for gestational age (n = 2), Apgar score at five minutes (n = 54).

Table 10.3-4. Relationship between noise exposure during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy by subgroups of sensitivity analyses, 2005-2009 (N = 2089)

Subgroup of cases	Noise exposure (dB) building:	Hypertensive disorders of pregnancy		Crude OR	p-value ^a	Adjusted OR ^b	p-value ^a
		Yes μ (SD)	No μ (SD)				
Without pre-existing hypertension		N = 335	N = 1340	N = 1675		N = 1675	
	- L _{Aeq,24h}	55.0 (5.3)	55.4 (5.4)	0.93 [0.83; 1.05]	0.23	0.92 [0.81; 1.04]	0.17
	- L _{Aeq,day}	56.2 (5.2)	56.6 (5.3)	0.93 [0.83; 1.04]	0.21	0.91 [0.80; 1.04]	0.15
	- L _{Aeq,evening}	55.1 (5.7)	55.5 (5.9)	0.93 [0.83; 1.04]	0.22	0.91 [0.80; 1.04]	0.17
	- L _{Aeq,night}	51.4 (5.8)	51.7 (5.9)	0.95 [0.86; 1.06]	0.37	0.94 [0.84; 1.06]	0.29
	- L _{den}	57.3 (6.1)	57.6 (6.2)	0.95 [0.86; 1.06]	0.37	0.94 [0.83; 1.05]	0.27
Preeclampsia or eclampsia		N = 222	N = 888	N = 1110		N = 1110	
	- L _{Aeq,24h}	55.3 (5.3)	55.5 (5.5)	0.97 [0.84; 1.12]	0.67	0.96 [0.82; 1.13]	0.64
	- L _{Aeq,day}	56.5 (5.1)	56.7 (5.4)	0.97 [0.84; 1.12]	0.68	0.96 [0.81; 1.13]	0.61
	- L _{Aeq,evening}	55.4 (5.7)	55.6 (6.0)	0.96 [0.84; 1.11]	0.58	0.95 [0.81; 1.13]	0.58
	- L _{Aeq,night}	51.8 (5.7)	51.9 (5.9)	0.98 [0.87; 1.12]	0.79	0.98 [0.84; 1.14]	0.78
	- L _{den}	57.7 (6.1)	57.8 (6.3)	0.99 [0.87; 1.13]	0.89	0.99 [0.85; 1.15]	0.88
Without preeclampsia and eclampsia		N = 196	N = 783	N = 979		N = 979	
	- L _{Aeq,24h}	55.4 (5.5)	55.2 (5.4)	1.04 [0.90; 1.21]	0.58	1.00 [0.85; 1.17]	0.95
	- L _{Aeq,day}	56.5 (5.4)	56.4 (5.3)	1.04 [0.89; 1.20]	0.66	0.99 [0.84; 1.16]	0.89
	- L _{Aeq,evening}	55.6 (5.8)	55.4 (5.9)	1.05 [0.91; 1.22]	0.50	1.01 [0.86; 1.18]	0.91
	- L _{Aeq,night}	51.8 (6.0)	51.5 (5.9)	1.05 [0.92; 1.21]	0.45	1.01 [0.87; 1.17]	0.92
	- L _{den}	57.8 (6.3)	57.4 (6.2)	1.05 [0.92; 1.20]	0.47	1.00 [0.86; 1.16]	0.99
Age \geq 30 years old		N = 212	N = 847	N = 1059		N = 1059	
	- L _{Aeq,24h}	55.2 (5.3)	55.2 (5.6)	0.99 [0.86; 1.14]	0.93	0.97 [0.83; 1.13]	0.71
	- L _{Aeq,day}	56.3 (5.2)	56.4 (5.4)	0.99 [0.86; 1.14]	0.91	0.97 [0.83; 1.13]	0.69
	- L _{Aeq,evening}	55.4 (5.7)	55.5 (6.1)	0.99 [0.86; 1.14]	0.91	0.97 [0.83; 1.13]	0.71
	- L _{Aeq,night}	51.6 (5.9)	51.6 (6.1)	1.00 [0.88; 1.14]	0.97	0.98 [0.85; 1.12]	0.74
	- L _{den}	57.7 (6.2)	57.6 (6.5)	1.01 [0.89; 1.14]	0.90	0.98 [0.85; 1.13]	0.76
Age < 30 years old		N = 206	N = 824	N = 1030		N = 1030	
	- L _{Aeq,24h}	55.6 (5.4)	55.5 (5.3)	1.02 [0.88; 1.18]	0.84	0.97 [0.82; 1.15]	0.73
	- L _{Aeq,day}	56.7 (5.3)	56.7 (5.2)	1.01 [0.87; 1.17]	0.89	0.96 [0.81; 1.15]	0.68
	- L _{Aeq,evening}	55.6 (5.8)	55.5 (5.8)	1.02 [0.88; 1.18]	0.83	0.98 [0.82; 1.16]	0.78
	- L _{Aeq,night}	52.0 (5.7)	51.8 (5.7)	1.03 [0.90; 1.18]	0.66	1.00 [0.85; 1.18]	0.98
	- L _{den}	57.8 (6.1)	57.6 (6.1)	1.03 [0.90; 1.18]	0.65	1.00 [0.85; 1.17]	0.99

N: number; μ (SD): exposure average (standard deviation); OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

^a Wald Chi-square test.

^b adjusted for term, low neighborhood socioeconomic level, maternal smoking during pregnancy, malnutrition and obesity, nulliparity, diabetes, vaginal bleeding in the second and third trimesters, major infant congenital abnormalities.

4. Discussion

All cases of HDP seen over the 5-year study period in the university hospitals of Besancon and Dijon, two cities moderately exposed to noise, were included in this study. Our results are in favor of an absence of effect of noise on HDP in moderately exposed cities, whatever the noise indicator used. In the sensitivity analyses in different subgroups, the severity of HDP did not change the association, nor did maternal age with a threshold at 30 years. The OR estimates approached 1.0, excluding a lack of power.

4.1. Literature

In the literature, the reported association between residential noise and HDP was inconstant (Auger *et al.*, 2018; Bendokiene *et al.*, 2011; Pedersen *et al.*, 2017; Sears *et al.*, 2018). In a sample of 3121 women in Lithuania, Bendokiene *et al.* found a significant association between road traffic noise (≥ 61 dB(A) compared to < 50 dB(A)) and gestational hypertension in women older than 30 years (OR 1.94 (95%CI = 1.01; 3.72)) (Bendokiene *et al.*, 2011). Road traffic noise exposure was assessed using a Geographic Information System (GIS) and a strategic noise map at the most exposed façade of the dwelling. The study area was moderately exposed to environmental noise (mean (SD) $L_{Aeq,24h}$ was 49.5 (6.23) dB(A), min 26, max 67). However, we did not find an association in our subgroup of women aged ≥ 30 years in similarly exposed areas. In Cincinnati, Ohio, Sears *et al.* found no significant association between noise and HDP (relative risk of 1.3 for an interquartile range increase of traffic noise (95%CI = 0.8; 2.0)) in a sample of 370 women (Sears *et al.*, 2018). Noise exposure levels were estimated by modeling at participants' geocoded addresses at around 20 weeks of gestation. Road traffic noise exposure levels were lower in this study than in ours (61% of women lived in areas with < 35 dB(A) of road traffic noise, and among women living in areas with traffic noise of ≥ 35 dB(A), the median noise level was 47 dB(A) (25th, 75th: 39, 54)). In a Danish cohort of 72,745 pregnancies, Pedersen *et al.* found a greater risk of preeclampsia and HDP for a 10 dB increase in road traffic noise (OR 1.10 (95%CI = 1.01; 1.13) and 1.08 (95%CI = 1.02; 1.15), respectively). This association was strong for mild preeclampsia and early preeclampsia but not for severe preeclampsia (OR 1.13 (95%CI

= 1.04; 1.22), 1.18 (95%CI = 1.06; 1.33), and 1.01 (95%CI = 0.88; 1.16), respectively) (Pedersen et al., 2017). Road traffic noise exposure was assessed at the most exposed facade of each home address using Sound-PLAN. Mean (SD) road traffic L_{den} was 58.3 (6.4) dB (25th, 75th: 53.3, 62.7). On the island of Montreal, Canada, Auger et al. found that noise exposure ≥ 65 dB(A) compared with < 50 dB(A) was associated with a greater risk of severe and early preeclampsia (OR 1.29 (95%CI = 1.09; 1.54) and 1.71 (95%CI = 1.20; 2.43), respectively) but not with mild and late preeclampsia (OR 1.01 (95%CI = 0.90; 1.13) and 1.03 (95%CI = 0.93; 1.14), respectively), in a population-based cohort comprising 269,263 deliveries (Auger et al., 2018). Noise was assessed based on the residential postal code at the time of delivery by land use regression models. Mean (SD) $L_{Aeq,24h}$ was 58.3 (3.8) dB(A) (min 45.5, max 75.9), L_{den} 62.4 (4.0) dB(A) (min 49.8, max 78.5), and L_{night} 56.0 (3.9) dB(A) (min 44.1, max 74.7). These last two studies were based on areas with a moderate level of exposure to environmental noise similar to ours. This association was not observed in our study.

4.2. Physiopathology

The potential mechanisms of the association between noise exposure and hypertension appears to be related to both emotional stress due to perceived discomfort and to unconscious physiological stress which activates the endocrine and autonomic nervous systems, thus increasing blood pressure (Babisch, 2011; Basner et al., 2014; Lusk et al., 2004; Münzel et al., 2014). Noise also affects the quality of sleep, which is correlated to blood pressure in pregnant women as well as in the general population (Basner et al., 2014; Haney et al., 2013; Münzel et al., 2014).

4.3. Strengths and limits

Over the study period, we included all identified cases of HDP in a population of more than 10 000 pregnancies. Though we only included deliveries that occurred in public university hospitals, these two facilities are both the reference hospitals of the region (with intensive neonatal care services) and obstetrical primary care hospitals, which limits a potential selection bias. Moreover, we compared the pregnancies studied in the PreCEE project to the pregnancies recorded in the 2010 French perinatal

study reported previously ([Blondel and Kermarrec, 2011](#); [Barba-Vasseur et al., 2017](#); [Mariet et al., 2018](#)). Our population presented only slightly more adverse outcomes due to the reference status of the two included hospitals.

Due to the retrospective design, we completed the collection of medical data with paper-based medical records to confirm the diagnostic of HDP and the potential confounding factors. Unfortunately, the records provided no information regarding the gravity of HDP, the time of diagnosis, or the systolic and diastolic blood pressure values. There was missing data for two adjustment factors, but these affected only 3.0% of the sample. We used an aggregated socio-economic index because individual socio-economic characteristics were not available.

A meta-analysis on the relationship between noise exposure in the workplace and outcomes of pregnancy has shown an increased risk of gestational hypertension ([Dzhambov et al., 2014](#)); occupational noise was unfortunately not taken into account in our study.

Noise exposure was assessed retrospectively at the residential address provided at delivery. Some women may have moved during their pregnancy, but this information was not available in our data. The modeling of noise exposure allows a repeatable assessment of exposure. Our noise maps were validated with measurement campaigns (Spearman's $\rho = 0.81$, $p < 0.01$) ([Pujol et al., 2009](#)).

5. Conclusion

This study suggests that environmental noise exposure has no effect on HDP in cities with moderate levels of exposure. Future investigations could focus on the gravity of HDP associated with environmental and occupational noise in areas with diverse levels of exposure. These data would make it possible to better estimate the relationship between exposure to noise and HDP.

Conflicts of Interest

Authors ASM, FM, SP, GT, DR, JD, HH, ALP, MVB, EB, CQ and NB do not declare any conflict of interest. Author PS received funding from the following commercial companies: Merck Serono, Finox Biotech, Ferring, MSD France SAS, Teva Santé SAS, Allergan France, Gedeon Richter France, Effik SA, Karl Storz Endoscopie France, GE Medical Systems SCS, Laboratoires Genevrier, HAC Pharma, and Ipsen. The authors confirm that none of this funding was used to support the research in this study. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the ICMJE policies on sharing data and materials.

Sources of Funding

This work was supported by the Agence De l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie (ADEME) [1217C0065] as part of the National Environmental Research and Occupational Health Program 2012 from the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES), the European Union by the European Fund for Regional Development (FEDER), the "Conseil Régional de Bourgogne Franche Comté", the university hospital of Dijon (CHU Dijon Bourgogne), and the "Fondation de France" [00069262].

This study is registered in Clinical trial with the number NCT03261245.

Acknowledgements

The authors acknowledge O. Allemandet, A. Bourtembourg, A. Dussaucy, A. Eckmann and M. Puyraveau from the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) of Besançon; J. Besson and S. Belhadj from the CHU Dijon Bourgogne; S. Rankin for thorough proofreading of this article; and the Maison des Sciences de l'Homme et de l'Environnement (MSHE USR3124) for assistance in this project.

Computations were performed on the supercomputer facilities at the Mésocentre de Calcul de Franche-Comté.

References

- Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004 Aug 6;4(1):17.
- Association of users of computerized records in pediatrics, obstetrics and gynecology (Audipog®). Presentation of the sentinel network. <https://www.audipog.net/Reseau-Sentinelles>. Accessed date: 2 January 2020.
- Auger N, Duplaix M, Bilodeau-Bertrand M, Lo E, Smargiassi A. Environmental noise pollution and risk of preeclampsia. *Environ Pollut*. 2018 Aug;239:599-606.
- Babisch W. Cardiovascular effects of noise. In: Nriagu JO, ed. *Encyclopedia of Environmental Health*. Burlington: Elsevier, 2011:532–42.
- Barba-Vasseur M, Bernard N, Pujol S, Sagot P, Riethmuller D, Thiriez G, Houot H, Defrance J, Mariet AS, Luu VP, Barbier A, Benzenine E, Quantin C, Mauny F. Do low to moderate environmental exposure to noise and air pollution influence preterm delivery in medium-sized cities? *Int J Epidemiol*. 2017 Dec 1;46(6):2017-2027.
- Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, Stansfeld S. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet*. 2014 Apr 12;383(9925):1325-32.
- Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):158-65.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 Nov 10;335(7627):974.
- Bendokiene I, Grazuleviciene R, Dedele A. Risk of hypertension related to road traffic noise among reproductive-age women. *Noise Health*. 2011 Nov-Dec;13(55):371-7.
- Blondel B, Kermarrec M. Perinatal survey 2010. Births in 2010 and their evolution since 2003. 2011. <http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2015/01/Rapport-Naisances-ENP2010.pdf>. Accessed date: 2 January 2020.

- Brembilla A, Bernard N, Pujol S, Parmentier AL, Eckman A, Mariet AS, Houot H, Tenailleau Q, Thiriez G, Riethmuller D, Barba-Vasseur M, Mauny F. Pregnancy vulnerability in urban areas: a pragmatic approach combining behavioral, medico-obstetrical, socio-economic and environmental factors. *Sci Rep*. 2019 Dec 11;9(1):18878.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130-7.
- Dzhambov AM, Dimitrova DD, Dimitrakova ED. Noise exposure during pregnancy, birth outcomes and fetal development: meta-analyses using quality effects model. *Folia Med (Plovdiv)*. 2014 Jul-Sep;56(3):204-14.
- EUROCAT. EUROCAT Guide 1.3: Instruction for the registration and surveillance of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2005.
- European Commission. Directive 2002/49/EC of the European Parliament and of the Council of 25 June 2002. Brussels: European Parliament, 2002.
- Haney A, Buysse DJ, Okun M. Sleep and pregnancy-induced hypertension: a possible target for intervention? *J Clin Sleep Med*. 2013 Dec 15;9(12):1349-56.
- Lalloué B, Monnez JM, Padilla C, Kihal W, Le Meur N, Zmirou-Navier D, Deguen S. A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int J Equity Health*. 2013 Mar 28;12:21.
- Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Apr;25(2):124-32.
- Lusk SL, Gillespie B, Hagerty BM, Ziembra RA. Acute effects of noise on blood pressure and heart rate. *Arch Environ Health*. 2004 Aug;59(8):392-9.
- Mariet AS, Mauny F, Pujol S, Thiriez G, Sagot P, Riethmuller D, Boilleaut M, Defrance J, Houot H, Parmentier AL, Vasseur-Barba M, Benzenine E, Quantin C, Bernard N. Multiple pregnancies and air pollution in moderately polluted cities: Is there an association between air pollution and fetal growth? *Environ Int*. 2018 Dec;121(Pt 1):890-897.

- Messer LC, Laraia BA, Kaufman JS, Eyster J, Holzman C, Culhane J, Elo I, Burke JG, O'Campo P. The development of a standardized neighborhood deprivation index. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2006; 83(6):1041-1062.
- Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(13):829-36.
- Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzler M, Grandström C, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders. *Epidemiology*. 2017 Jan;28(1):99-106.
- Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, Lang T, Launoy G. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012 Nov;66(11):982-989.
- Pujol S, Berthillier M, Defrance J, Lardies J, Levain JP, Petit R, Houot H, Mauny F. Indoor noise exposure at home: a field study in the family of urban schoolchildren. *Indoor Air*. 2014 Oct;24(5):511-20.
- Pujol S, Berthillier M, Defrance J, Lardies J, Petit R, Houot H, Levain JP, Masselot C, Mauny F. Urban ambient outdoor and indoor noise exposure at home: a population-based study on schoolchildren. *Appl Acoust* 2012; 73: 741–750.
- Pujol S, Houot H, Berthillier M, Defrance J, Lardies J, Bongain S, Levain JP, Masselot C, Petit R, Mauny F. Modélisation de l'exposition au bruit en milieu urbain et études épidémiologiques : quelles sources sonores ?, in : Foltête J.-C. (dir.), *Actes des Neuvièmes Rencontres de Théo Quant*, Besançon. 2010. Available on: <http://thema.univ-fcomte.fr/theoq/pdf/2009/TQ2009%20ARTICLE%2067.pdf>. Accessed date: 16 January 2020.
- Pujol S, Levain JP, Houot H, Petit R, Berthillier M, Defrance J, Lardies J, Masselot C, Mauny F. Association between ambient noise exposure and school performance of children living in an urban area: a cross-sectional population-based study. *J Urban Health*. 2014 Apr;91(2):256-71.

- Sears CG, Braun JM, Ryan PH, Xu Y, Werner EF, Lanphear BP, Wellenius GA. The association of traffic-related air and noise pollution with maternal blood pressure and hypertensive disorders of pregnancy in the HOME study cohort. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):574-581.
- SFAR CNGOF SFNN SFMP. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie. 2009, 12 p. Available on: https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/2_SFAR_Prise-en-charge-pre-et-interhospitaliere-des-formes-graves-de-preeclampsie.pdf Accessed date: 2 January 2020.
- Tenailleau QM, Bernard N, Pujol S, Houot H, Joly D, Mauny F. Assessing residential exposure to urban noise using environmental models: does the size of the local living neighborhood matter? *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015 Jan;25(1):89-96.
- Tenailleau QM, Bernard N, Pujol S, Parmentier AL, Boilleaut M, Houot H, Joly D, Mauny F. Do outdoor environmental noise and atmospheric NO₂ levels spatially overlap in urban areas? *Environ Pollut.* 2016 Jul;214:767-75.
- Wang IK, Tsai IJ, Chen PC, Liang CC, Chou CY, Chang CT, Kuo HL, Ting IW, Lin CC, Chuang FR, Huang CC, Sung FC. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequent diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Am J Med.* 2012 Mar;125(3):251-7.
- Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM, Olsen J. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009a Sep;201(3):269.e1-269.e10.

11 Discussion

11.1 Principaux résultats

Lors de ce travail de thèse, nous avons réalisé trois études concernant deux populations différentes (grossesses uniques et multiples) dans une même zone géographique (Besançon et unité urbaine de Dijon), sur trois polluants différents (bruit, NO₂ et PM₁₀) et nous avons étudié deux évènements de santé périnatale différents (troubles hypertensifs de la grossesse et troubles de la croissance fœtale). Nos résultats sont en faveur d'un effet de l'exposition à la pollution de l'air sur la croissance fœtale chez les grossesses multiples (NO₂), mais également chez les grossesses uniques (PM₁₀). Cette association ne paraît pas modifiée par l'exposition au bruit environnemental. De plus, cette exposition au bruit ne semble pas associée à la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse chez les grossesses uniques.

L'avancement du projet PreCEE et ses résultats actuellement valorisés sont décrits dans la **Figure 11.1-1**. En parallèle de ce travail, deux autres études du projet PreCEE, auxquelles j'ai participé, ont été publiées et une a fait l'objet d'une présentation en congrès scientifique international.

La première est une étude cas-témoins du projet PrémaBQuA sur le groupe 1 des grossesses uniques sans pathologie associée ([Barba-Vasseur et al., 2017](#) ; **Annexe 4**). Son objectif était d'analyser la relation entre multi-exposition au bruit et à la pollution de l'air (NO₂) et survenue d'un accouchement prématuré, chez les grossesses sans pathologie associée. Cette étude cas-témoins incluait 302 cas (accouchements prématurés) et 1 204 témoins (accouchements à terme), appariés sur l'âge et la ville d'accouchement. Aucune association n'a été mise en évidence entre bruit, pollution de l'air et prématurité dans cette population, malgré la puissance de l'étude (les OR ajustés variaient de 0,96 à 1,08). Les analyses de sensibilité avec des indicateurs d'exposition selon des fenêtres temporelles et spatiales différentes concluaient aux mêmes résultats.

La seconde étude cas-témoins du projet PrémaBQuA sur le groupe 2 des grossesses uniques avec pathologies associées a fait l'objet d'une communication orale en 2018 ([Mauny et al., 2018](#) ; **Annexe 5**). Son objectif était d'analyser la relation entre multi-exposition au bruit et à la pollution de l'air (NO₂) et prématurité, chez les femmes dont le risque d'accouchement prématuré était augmenté par la

présence d'une ou plusieurs comorbidités. Cette étude incluait 507 cas et 1 996 témoins, appariés sur l'âge et la ville d'accouchement. Le nombre de comorbidités variait de un à six et était associé à une augmentation du risque d'accouchement prématuré. Le risque d'accouchement prématuré ne semblait pas être augmenté par une exposition à des niveaux faibles de NO₂. Les résultats étaient en revanche compatibles avec un effet modéré de l'exposition environnementale au bruit sur le risque de prématurité.

La troisième étude s'est intéressée à l'effet du cumul de vulnérabilités sur la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse (Brembilla *et al.*, 2019 ; Annexe 6). Toutes les grossesses uniques de femmes ayant accouché au CHU de Besançon entre 2005 et 2009 et résidant à Besançon ont été incluses. Quinze marqueurs de vulnérabilité ont été retenus à partir de la littérature. Ils ont été regroupés en six dimensions : âge de la mère au moment de l'accouchement, tabagisme, indice de masse corporelle (IMC), vulnérabilités socio-économiques, médico-obstétricales et environnementales. Les marqueurs et les dimensions de vulnérabilité ont été décrits, puis l'influence de leur cumul sur la survenue de quatre complications et issues défavorables de la grossesse a été analysée. Les complications et issues défavorables de la grossesse étudiées étaient la prématurité, un petit poids de naissance (< 2 500 g), une hémorragie du 2^e ou du 3^e trimestre, et la survenue d'une prééclampsie ou d'une éclampsie. Parmi les 3 686 femmes incluses, 20,8% étaient âgées de moins de 20 ans ou de plus de 34 ans et 21,9% avaient un IMC extrême, 14,2% étaient exposées à une vulnérabilité socio-économique, 31,6% à une vulnérabilité médico-obstétricale et 42,4% à une vulnérabilité environnementale. Alors que 20,6% n'étaient exposées à aucun marqueur de vulnérabilité, 18,8% cumulaient trois dimensions ou plus. Enfin, le risque de survenue de complications ou d'issues défavorables de la grossesse augmentait avec le cumul de vulnérabilités.

Le programme PreCEE

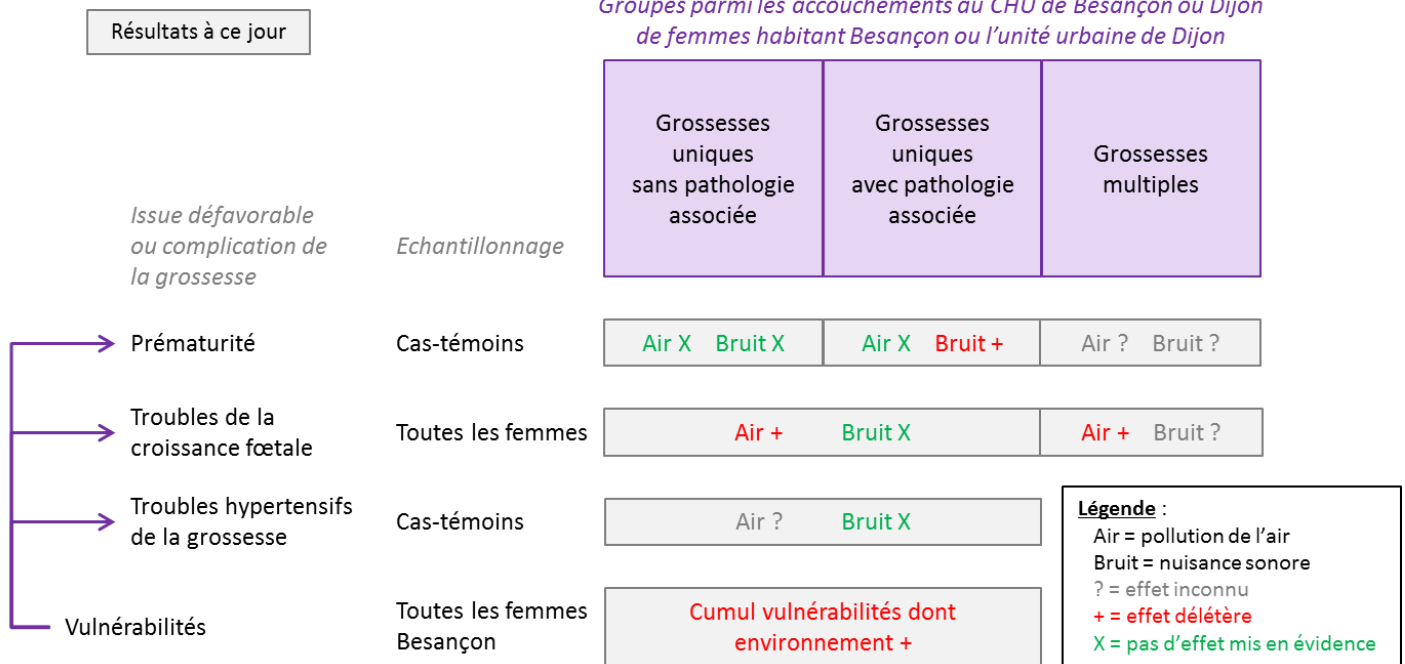


Figure 11.1-1. Résultats du programme PreCEE (Pregnancy Combined Environmental Exposure)

11.2 Forces et limites

Nous avons inclus dans le programme plus de 10 000 grossesses représentant la totalité des accouchements dans les deux maternités de niveaux 3 de la région Bourgogne Franche-Comté, des femmes résidant dans la ville de Besançon et l'unité urbaine de Dijon. Comparativement aux données de l'enquête périnatale de 2010, les caractéristiques des femmes et des nouveau-nés étaient soit comparables, soit légèrement plus défavorables dû au type de maternité comprenant une réanimation néonatale (Blondel & Kermarrec, 2011).

Les caractéristiques socio-démographiques et médico-obstétricales ont été recueillies de manière rétrospective dans les dossiers informatisés des services d'obstétrique et du réseau périnatal de Bourgogne avec un retour au dossier papier pour confirmer et préciser certaines variables. Les dossiers médicaux étaient bien renseignés et comportaient peu de données manquantes.

La croissance fœtale peut être mesurée par plusieurs indicateurs et nombre d'entre eux sont utilisés dans la littérature scientifique : poids de naissance, taille de naissance et périmètre crânien à la naissance, petits poids de naissance (< 2 500 g), poids de naissance à terme, petit poids de naissance à terme, PAG, PAG à terme, RCIU, et mesures anténatales comme le périmètre céphalique, le périmètre abdominal, la longueur fémorale et l'estimation de poids fœtal (Dadvand *et al.*, 2013 ; Lepeule *et al.*, 2010 ; Malmqvist *et al.*, 2011, 2017 ; Pedersen *et al.*, 2013 ; Stieb *et al.*, 2016 ; Vinikoor-Imler *et al.*, 2014 ; Westergaard *et al.*, 2017). Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et retard de croissance intra-utérin (RCIU) sont déterminés en tenant compte de l'âge gestationnel et sont associés à un nombre élevé de pathologies de l'enfant et de l'adulte (Barker *et al.*, 1993 ; Figueras & Gardosi, 2011 ; Figueras & Gratacos, 2017 ; Jacobsson *et al.*, 2008 ; Kady & Gardosi, 2004 ; Sharma *et al.*, 2016a). Ces deux derniers indicateurs semblent donc particulièrement pertinents dans l'étude de la relation entre exposition environnementale et croissance foetale.

Les troubles hypertensifs de la grossesse représentent un groupe de pathologies fréquentes, puisqu'ils surviennent chez environ 10% des grossesses. Ils comprennent des pathologies de gravité différentes : hypertension artérielle gravidique (HTG), prééclampsie et éclampsie. Nous n'avons pas la puissance nécessaire pour les étudier séparément. Cependant une analyse de sensibilité a pu être effectuée avec les pathologies les plus sévères d'un côté (prééclampsie et éclampsie) et la moins sévère de l'autre (HTG), et a montré des résultats similaires dans les deux groupes et par rapport à l'analyse principale.

Les expositions environnementales ont été modélisées au plus proche du lieu d'habitation déclaré dans le dossier d'accouchement, en façade ou 50 m autour du bâtiment de résidence des femmes. Ces indicateurs environnementaux ont été choisis conformément aux travaux réalisés précédemment pour correspondre à l'exposition au domicile des femmes (Tenailleau 2014 ; Tenailleau *et al.*, 2015a, 2015b). Les modèles ont été validés par des campagnes de mesures et permettent d'obtenir des valeurs reproductibles. Le caractère rétrospectif de l'étude nous a imposé d'utiliser des valeurs d'exposition à l'extérieur du domicile alors que les femmes françaises passent les deux tiers de leur temps à l'intérieur. Cependant, des travaux ont montré une concordance entre les données mesurées de l'air intérieur et les valeurs obtenues à l'aide de données modélisées (Nethery *et al.*, 2008a, 2008b).

Les facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte dans chaque analyse avec un retour au dossier médical pour certains. De plus, afin de pallier le manque de mesure individuelle du niveau socio-économique, un indicateur socio-économique agrégé et validé a été utilisé pour identifier les femmes vivant dans des quartiers défavorisés (Lalloué *et al.*, 2013).

La multi-exposition aux polluants atmosphériques et au bruit a été étudiée dans l'étude comportant l'effectif le plus grand. Seules les PM₁₀ étaient associées à la survenue d'un trouble de la croissance fœtale. L'ajout du bruit dans le modèle ne modifiait pas l'association entre polluant atmosphérique et troubles de la croissance fœtale. Ces résultats sont en faveur d'une absence d'interaction entre polluants atmosphériques et bruit. Dans cette étude, nous avons également mis en évidence un effet paradoxal de l'exposition aux PM₁₀ au 1^{er} trimestre de la grossesse sur le RCIU. Cette association négative peut s'expliquer par l'effet combiné de plusieurs facteurs : l'effet de l'exposition sur la croissance fœtale, la variation saisonnière des expositions, et l'existence d'une période de la grossesse plus sensible à l'exposition. En effet, les concentrations atmosphériques de PM₁₀ varient selon un cycle annuel sous nos latitudes et sont plus élevées à la saison froide qu'à la saison chaude, conséquence des activités anthropiques (transport et chauffage). Les variations saisonnières sont plus importantes pour les PM₁₀ que pour le NO₂. La durée d'une grossesse étant de neuf mois, nous faisons l'hypothèse que des hauts niveaux d'exposition aux polluants atmosphériques pendant le 3^e trimestre sont associés à un risque plus élevé de troubles de la croissance fœtale. La plupart de ces situations d'exposition élevée se produisent en hiver et le 1^{er} trimestre de ces grossesses doit se situer en été, lorsque les niveaux de PM₁₀ sont faibles. Ce phénomène est susceptible d'entraîner un biais de saisonnalité. Enfin, nous ne pouvons pas exclure un biais de sélection au tout début de la grossesse, dû aux fausses-couches précoces dont une des causes pourrait être l'exposition à la pollution de l'air (Hao *et al.*, 2019). En effet, ces événements n'étaient pas détectables dans notre étude et n'ont pas été inclus.

11.3 Une population exposée à des niveaux de pollution faibles à modérés

Notre zone d'étude était constituée de deux villes de taille moyenne (entre 100 000 et 500 000 habitants) : Besançon et l'unité urbaine de Dijon. Elle était caractérisée par des niveaux d'exposition faibles à la pollution de l'air et modérés au bruit lorsqu'on considère les valeurs seuils de l'OMS (40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le NO_2 , 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{10} , 53 dB L_{den} et 45 dB L_{night} pour le bruit dû au trafic routier) ([Code de l'environnement, 2013](#) ; [WHO, 2014, 2018](#)).

Beaucoup des études publiées récemment sur la relation entre pollution de l'air et croissance fœtale (poids de naissance, PAG) concernaient des zones avec des niveaux de pollution deux à trois fois plus élevés, notamment en Chine. Elles confirment un effet délétère de la pollution de l'air sur la croissance fœtale ([Wang et al., 2018, 2019a, 2019b](#)). Leurs expositions minimales pendant la grossesse entière sont supérieures à notre exposition moyenne, plaçant les sujets non-exposés dans leurs zones d'étude aux mêmes niveaux d'exposition que les sujets exposés de notre zone d'étude ([Wang et al., 2019a, 2019b](#)). Il apparaît essentiel que la comparaison et l'éventuelle généralisation des résultats tiennent compte des niveaux d'exposition des zones concernées.

11.4 Sensibilité, vulnérabilité aux effets des expositions environnementales

Les travaux du programme PreCEE suggèrent la présence d'une sensibilité variable aux expositions environnementales selon les vulnérabilités présentées par les femmes enceintes. En effet, l'étude orientée sur la vulnérabilité des femmes enceintes a mis en évidence une augmentation du risque de complications et d'issues défavorables de la grossesse avec le cumul de vulnérabilités combinant des facteurs comportementaux, médico-obstétricaux, socio-économiques et environnementaux ([Brembilla et al., 2019](#)). Une partie des femmes avaient tendance à cumuler les marqueurs de vulnérabilité (trois et plus pour 18,8% des femmes), et présentaient la proportion la plus forte de complications et d'issues défavorables de la grossesse (OR > 2 à partir de trois marqueurs de vulnérabilité par rapport à aucun). Ensuite, dans l'étude réalisée uniquement sur les grossesses uniques sans comorbidités ni complications au cours de la grossesse, aucun lien entre bruit, pollution de l'air et accouchement prématuré n'a été identifié ([Barba-Vasseur et al., 2017](#)). En considérant ensuite les grossesses avec

pathologies associées, les résultats sont en faveur d'un effet modéré de l'exposition au bruit sur la survenue de prématurité avec un OR à 1,23, ainsi qu'un effet fort du nombre de comorbidités sur le risque d'accouchement prématuré avec un OR à 1,17 pour deux comorbidités, et à 12,57 pour cinq à six comorbidités (Mauny *et al.*, 2018 ; Annexe 5).

Lors de l'analyse des troubles de la croissance fœtale chez les femmes présentant une grossesse unique, nous avons observé un effet des PM₁₀ à la fin de la grossesse sur la survenue de PAG et de RCIU avec des OR à 1,19 et 1,38 pour le 3^e trimestre respectivement, et à 1,18 et 1,35 pour les deux derniers mois de la grossesse respectivement. On ne retrouvait pas d'effet de l'exposition au NO₂ ou au bruit. Dans l'étude portant uniquement sur les grossesses multiples, particulièrement vulnérables à la survenue d'issues et complications défavorables de la grossesse, nous avons mis en évidence une association forte entre exposition au NO₂ et survenue de RCIU avec des OR variant de 1,35 à 1,55 selon la période de la grossesse (Mariet *et al.*, 2018).

Ces travaux suggèrent que le risque de complications et d'issues défavorables de la grossesse augmente avec la présence de comorbidités mais aussi plus généralement de marqueurs de vulnérabilité, et que les femmes enceintes présentant des marqueurs de vulnérabilité pourraient être plus susceptibles aux effets délétères des expositions environnementales au bruit et à la pollution de l'air.

11.5 Perspectives

Les perspectives à court terme de ce projet sont d'étudier d'autres issues défavorables et complications de la grossesse à l'aide des données déjà collectées comme, par exemple, le diabète gestationnel. De plus, nous avons ciblé l'exposition chronique au bruit et à la pollution atmosphérique au NO₂ et aux PM₁₀. D'autres polluants atmosphériques pourraient être considérés tels que le benzène, les COV, le CO, les PM_{2,5} avec l'étude de la saisonnalité des concentrations. Enfin, la proximité aux espaces verts pourrait être un facteur protecteur de la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse et reste encore à étudier.

Les perspectives à moyen terme seraient de pouvoir mesurer les expositions de manière prospective, dès le début de la grossesse, afin de disposer de mesures de l'exposition aussi bien environnementale extérieure et intérieure, que professionnelle, tenant compte des déménagements, du lieu de travail et des trajets empruntés par les femmes. Ce type d'étude permettrait également de mesurer au plus près les événements de santé (mesure de la tension artérielle pendant le suivi de la grossesse, et recueil des mesures échographiques anténatales du fœtus par exemple), ainsi que des indicateurs de niveau socio-économique individuels. Enfin, une approche complémentaire serait l'étude des événements précoces comme les fausses couches spontanées, la difficulté étant de les repérer surtout pour les plus précoces. L'intérêt en terme de santé publique de ce type de travaux est double : améliorer les politiques d'urbanisation pour limiter les expositions délétères et favoriser des environnements protecteurs, et mieux cibler les politiques de prévention et de promotion de la santé pour le suivi de grossesse des femmes les plus vulnérables.

12 Conclusion

Dans des villes modérément exposées au bruit et à la pollution de l'air, on observe une augmentation des troubles de la croissance fœtale avec l'augmentation de la concentration de polluants atmosphériques, le NO₂ chez les grossesses multiples, les PM₁₀ chez les grossesses uniques. L'exposition au bruit environnemental ne semble pas influencer la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse ni de troubles de la croissance fœtale. Elle n'influence pas non plus la relation entre pollution de l'air et troubles de la croissance fœtale. Par contre, le bruit semble associé à la survenue d'accouchements prématurés chez les femmes présentant des comorbidités au cours de leur grossesse. Nos travaux sont en faveur d'une sensibilité particulière aux expositions environnementales chez les femmes présentant des marqueurs de vulnérabilité socio-économiques et médico-obstétricaux (comorbidités, grossesses multiples notamment). L'identification des différents marqueurs de vulnérabilité pourrait permettre de mieux repérer les femmes enceintes vulnérables afin d'adapter leur suivi de grossesse dans l'objectif d'une prise en charge globale, mais aussi d'aider les politiques publiques d'urbanisation à réduire les expositions environnementales et leurs effets délétères sur la santé, contribuant ainsi à réduire les inégalités sociales et territoriales de santé.

13 Références bibliographiques

- ADEME. Département surveillance de la qualité de l'air ; La qualité de l'air en France - tendances et perspectives. ADEME, décembre 2003, 16p.
- Agence française de la sécurité sanitaire et environnementale (AFFSE). Impacts sanitaires du bruit, état des lieux, indicateurs bruit et santé, 2004, Paris.
- Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004 Aug 6;4(1):17.
- Allen RW, Davies H, Cohen MA, Mallach G, Kaufman JD, Adar SD. The spatial relationship between traffic-generated air pollution and noise in 2 US cities. *Environ Res* 2009;109(3):334-42.
- American College of Obstetricians and Gynaecologists. Fetal growth restriction. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynaecologists; 2013. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology* 2013; 121(5): 1122-33.
- Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol*. 2012 Jun;8(2):166-75.
- Antoni J-P, Pujol S, Lamiral M, Houot H, Vuidel G, Mauny F. Bruit et mobilités urbaines : vers une modélisation des impacts. ADEME, rapport scientifique final, convention 1017C001, novembre 2011, Besançon, 48 p.
- Arroyo V, Díaz J, Carmona R, Ortiz C, Linares C. Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001-2009. *Environ Pollut*. 2016a Nov;218:1154-1161.
- Arroyo V, Díaz J, Ortiz C, Carmona R, Sáez M, Linares C. Short term effect of air pollution, noise and heat waves on preterm births in Madrid (Spain). *Environ Res*. 2016b Feb;145:162-168
- Auger N, Duplaix M, Bilodeau-Bertrand M, Lo E, Smargiassi A. Environmental noise pollution and risk of preeclampsia. *Environ Pollut*. 2018 Aug;239:599-606.
- Babisch W. Cardiovascular effects of noise. In: Nriagu JO, ed. *Encyclopedia of Environmental Health*. Burlington: Elsevier, 2011:532-42.

- Babisch W, Wolf K, Petz M, Heinrich J, Cyrys J, Peters A. Associations between traffic noise, particulate air pollution, hypertension, and isolated systolic hypertension in adults: the KORA study. *Environ Health Perspect*. 2014 May;122(5):492-8.
- Barba-Vasseur M, Bernard N, Pujol S, Sagot P, Riethmuller D, Thiriez G, Houot H, Defrance J, Mariet AS, Luu VP, Barbier A, Benzenine E, Quantin C, Mauny F. Do low to moderate environmental exposure to noise and air pollution influence preterm delivery in medium-sized cities? *Int J Epidemiol*. 2017 Dec 1;46(6):2017-2027.
- Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993 Apr 10;341(8850):938-41.
- Barnett AG, Plonka K, Seow WK, Wilson LA, Hansen C. Increased traffic exposure and negative birth outcomes: a prospective cohort in Australia. *Environ Health*. 2011 Apr 1;10:26.
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753.
- Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, Stansfeld S. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet*. 2014 Apr 12;383(9925):1325-32.
- Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):158-65.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 Nov 10;335(7627):974.
- Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart*. 2019 Aug;105(16):1273-1278.
- Biberoglu E, Biberoglu K, Kirbas A, Daglar K, Genc M, Avci A, Danisman N. Circulating and myometrial markers of oxidative stress in pregnant women with fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Jan;42(1):29-35.

- Bijnens EM, Derom C, Gielen M, Winckelmans E, Fierens F, Vlietinck R, Zeegers MP, Nawrot TS. Small for gestational age and exposure to particulate air pollution in the early-life environment of twins. *Environ Res.* 2016 Jul;148:39-45.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012 Jun 9;379(9832):2162-72.
- Blondel B, Kermarrec M. enquête nationale périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur evolution depuis 2003. 2011. Disponible sur : <http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2015/01/Rapport-Naisances-ENP2010.pdf>.
- Boutin C. Cartographie du bruit ferroviaire, aérien, et industriel sur le Grand-Dijon – phases 1 a 3 - Rapport d'étude. Niort: Acouphen Environnement; 2009 Oct p. 70. Report No.: RA-070102-03-D.
- Boutin C. Réalisation de la cartographie du bruit routier sur l'agglomération dijonnaise – rapport final. Niort: Acouphen Environnement; 2008 Oct p. 140. Report No.: rA-070102-02-b.
- Briggs D. Environmental pollution and the global burden of disease. *Br Med Bull.* 2003;68:1-24.
- Brembilla A, Bernard N, Pujol S, Parmentier AL, Eckman A, Mariet AS, Houot H, Tenailleau Q, Thiriez G, Riethmuller D, Barba-Vasseur M, Mauny F. Pregnancy vulnerability in urban areas: a pragmatic approach combining behavioral, medico-obstetrical, socio-economic and environmental factors. *Sci Rep.* 2019 Dec 11;9(1):18878.
- Browne VA, Julian CG, Toledo-Jaldin L, Cioffi-Ragan D, Vargas E, Moore LG. Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Mar 5;370(1663):20140068.
- CERTU. Classement sonore des infrastructures de transports terrestres Arrêté du 30 mai 1996 - Rapport d'étude mars 1998. Lyon, France; 1998 p. 180.
- Clifford A, Lang L, Chen R, Anstey KJ, Seaton A. Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course—a systematic literature review. *Environ Res.* 2016;147:383–398.

Code de l'environnement - Titre R22, 2013. Air et atmosphère.

Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and long-term consequences of fetal growth restriction. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):212-218.

Dadvand P, Figueras F, Basagaña X, Beelen R, Martinez D, Cirach M, Schembari A, Hoek G, Brunekreef B, Nieuwenhuijsen MJ. Ambient air pollution and preeclampsia: a spatiotemporal analysis. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121:1365–71.

Dadvand P, Ostro B, Figueras F, Foraster M, Basagaña X, Valentín A, Martinez D, Beelen R, Cirach M, Hoek G, Jerrett M, Brunekreef B, Nieuwenhuijsen MJ. Residential proximity to major roads and term low birth weight: the roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology.* 2014 Jul;25(4):518-25.

Dall'Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017 Jan 18;3:2.

Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol.* 2007 Aug;36(4):907-15.

Davies HW, Vlaanderen JJ, Henderson SB, Brauer M. Correlation between co-exposures to noise and air pollution from traffic sources. *Occup Environ Med* 2009; 66(5):347-50.

de Hollander AE, Melse JM, Lebre E, Kramers PG. An aggregate public health indicator to represent the impact of multiple environmental exposures. *Epidemiology* 1999; 10(5):606-17.

de Kluizenaar Y, van Lenthe FJ, Visschedijk AJ, Zandveld PY, Miedema HM, Mackenbach JP. Road traffic noise, air pollution components and cardiovascular events. *Noise Health.* 2013 Nov-Dec;15(67):388-97.

Díaz J, Arroyo V, Ortiz C, Carmona R, Linares C. Effect of Environmental Factors on Low Weight in Non-Premature Births: A Time Series Analysis. *PLoS One.* 2016 Oct 27;11(10):e0164741.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):130-7.

Dzhambov AM, Dimitrova DD, Dimitrakova ED. Noise exposure during pregnancy, birth outcomes and fetal development: meta-analyses using quality effects model. *Folia Med (Plovdiv).* 2014 Jul-Sep;56(3):204-14.

- EEA. Air quality in Europe - Technical report. Luxemburg: European Environment Agency; 2011.
- EEA European Environment Agency. Noise in Europe 2014. Copenhagen ; 2014, 62 pp.
- Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013 Dec;42(8):872-94.
- Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I - Methodology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016 Feb;45(2):155-64.
- European Commission. Directive 2002/49/EC of the European Parliament and of the Council of 25 June 2002 related to the assesment and management of environmental noise. Jun 25, 2002.
- Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, Platt R, Burguet A, Sagot P, Binquet C, Gouyon JB. Can birth weight standards based on healthy populations improve the identification of small-for-gestational-age newborns at risk of adverse neonatal outcomes? *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):723-30.
- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288-300.
- Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:48-58.
- Fontan J. Les pollutions de l'air, les connaître pour les combattre. Paris : Vuibert ; 2003, 198 p.
- Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019 Oct 4;8(10).
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Recommandations pour la pratique clinique. Le retard de croissance intra-utérin. 37^{èmes} journées nationales. Paris, 2013. http://www.engof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf.
- Furst N, Saurat J. Comment réaliser les cartes de bruit stratégiques en agglomération. CERTU; 2006 p. 122.
- Gan WQ, McLean K, Brauer M, Chiarello SA, Davies HW. Modeling population exposure to community noise and air pollution in a large metropolitan area. *Environ Res*. 2012 Jul;116:11-6.

- Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:28.e1-8.
- Gehring U, Tamburic L, Sbihi H, Davies HW, Brauer M. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiology*. 2014 May;25(3):351-8.
- Ghio AJ, Carraway MS, Madden MC. Composition of air pollution particles and oxidative stress in cells, tissues, and living systems. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(1):1-21.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
- Guo LQ, Chen Y, Mi BB, Dang SN, Zhao DD, Liu R, Wang HL, Yan H. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2019 Mar.;20(3):238-252.
- Ha S, Zhu Y, Liu D, Sherman S, Mendola P. Ambient temperature and air quality in relation to small for gestational age and term low birthweight. *Environ Res*. 2017 May;155:394-400.
- Hao J, Zhang F, Chen D, Liu Y, Liao L, Shen C, Liu T, Liao J, Ma L. Association between ambient air pollution exposure and infants small for gestational age in Huangshi, China: a cross-sectional study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Nov;26(31):32029-32039.
- Haney A, Buysse DJ, Okun M. Sleep and pregnancy-induced hypertension: a possible target for intervention? *J Clin Sleep Med*. 2013 Dec 15;9(12):1349-56.
- Hansen C, Luben TJ, Sacks JD, Olshan A, Jeffay S, Strader L, et al. The effect of ambient air pollution on sperm quality. *Environ Health Perspect*. 2010;118(2):203–209.
- Hjortebjerg D, Andersen AM, Ketznel M, Pedersen M, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. Associations between maternal exposure to air pollution and traffic noise and newborn's size at birth: A cohort study. *Environ Int*. 2016 Oct;95:1-7.
- Hu H, Ha S, Roth J, Kearney G, Talbott EO, Xu X. Ambient Air Pollution and Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Atmos Environ*. 2014 Nov 1;97:336-345.

- Huang I, Mak D, Cheung P, Abraham M, Clemens T, Turner S. A systematic review of associations between maternal exposures during pregnancy other than smoking and antenatal fetal measurements. *Environ Res.* 2019 Jun;173:528-538.
- Hystad P, Davies HW, Frank L, Van Loon J, Gehring U, Tamburic L, Brauer M. Residential greenness and birth outcomes: evaluating the influence of spatially correlated built-environment factors. *Environ Health Perspect.* 2014 Oct;122(10):1095-102.
- Ising H, Lange-Asschenfeldt H, Moriske HJ, Born J, Eilts M. Low frequency noise and stress: bronchitis and cortisol in children exposed chronically to traffic noise and exhaust fumes. *Noise Health* 2004 ;6(23):21-8.
- Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population based case-control study. *BJOG.* 2008 Sep;115(10):1250-5.
- Kady S, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004 Jun;18(3):397-410.
- Kälsch H, Hennig F, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Jakobs H, Memmesheimer M, Erbel R, Jöckel KH, Hoffmann B; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J.* 2014 Apr;35(13):853-60.
- Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, Krishnakumar A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ. Health Perspect.* 2006; 114:1636–42.
- Katsis P, Ntziachristos L, Mellios G. Description of new elements in COPERT 4 v10.0 - Final report. EMISIA SA; 2012. Report No.: report no: 12.RE.012.V1.
- Klæboe R, Kolbenstvedta M, Clench-Aasb J, Bartonova A. Oslo traffic study – part 1: an integrated approach to assess the combined effects of noise and air pollution on annoyance *Atmospheric Environment* 2000;34 (27):4727-4736.

- Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kušec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res.* 2018 Nov;167:144-159.
- Lalloué B, Monnez JM, Padilla C, Kihal W, Le Meur N, Zmirou-Navier D, Deguen S. A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int J Equity Health.* 2013 Mar 28;12:21.
- Lausman A, Kingdom J; MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Aug;35(8):741-748.
- Lee SW, Chang SI, Park YM. Utilizing noise mapping for environmental impact assessment in a downtown redevelopment area of Seoul, Korea. *Applied Acoustics* 2008;69: 704-14.
- Lee PC, Roberts JM, Catov JM, Talbott EO, Ritz B. First trimester exposure to ambient air pollution, pregnancy complications and adverse birth outcomes in Allegheny County, PA. *Matern. Child Health J.* 2013;17:545–55.
- Lepeule J, Caïni F, Bottagisi S, Galineau J, Hulin A, Marquis N, Bohet A, Siroux V, Kaminski M, Charles MA, Slama R; EDEN Mother–Child Cohort Study Group. Maternal exposure to nitrogen dioxide during pregnancy and offspring birth weight: comparison of two exposure models. *Environ Health Perspect.* 2010 Oct;118(10):1483-9.
- Li X, Huang S, Jiao A, Yang X, Yun J, Wang Y, Xue X, Chu Y, Liu F, Liu Y, Ren M, Chen X, Li N, Lu Y, Mao Z, Tian L, Xiang H. Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: An updated systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut.* 2017 Aug;227:596-605.
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):3027-3035.

- Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Apr;25(2):124-32.
- Lusk SL, Gillespie B, Hagerty BM, Ziembra RA. Acute effects of noise on blood pressure and heart rate. *Arch Environ Health*. 2004 Aug;59(8):392-9.
- Malmqvist E, Jakobsson K, Tinnerberg H, Rignell-Hydbom A, Rylander L. Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines. *Environ. Health Perspect*. 2013;121:488–93.
- Malmqvist E, Liew Z, Källén K, Rignell-Hydbom A, Rittner R, Rylander L, Ritz B. Fetal growth and air pollution - A study on ultrasound and birth measures. *Environ Res*. 2017 Jan;152:73-80.
- Malmqvist E, Rignell-Hydbom A, Tinnerberg H, Björk J, Stroh E, Jakobsson K, Rittner R, Rylander L. Maternal exposure to air pollution and birth outcomes. *Environ Health Perspect*. 2011 Apr;119(4):553-8.
- Mariet AS, Mauny F, Pujol S, Thiriez G, Sagot P, Riethmuller D, Boilleaut M, Defrance J, Houot H, Parmentier AL, Vasseur-Barba M, Benzenine E, Quantin C, Bernard N. Multiple pregnancies and air pollution in moderately polluted cities: Is there an association between air pollution and fetal growth? *Environ Int*. 2018 Dec;121(Pt 1):890-897.
- Mauny F, Barba-Vasseur M, Pujol S. 2016. Prématurité et multi-exposition environnementale : bruit et pollution atmosphérique en milieu urbain. Rapport final. 106 pages.
- Mauny F, Pujol S, Barbier A, Quantin C, Riethmuller D, Sagot P, Thiriez G, Barba-Vasseur M, Houot H, Defrance J, Mariet AS, Tenailleau Q, Benzenine E, Bernard N. Exposition environnementale au bruit et à la pollution de l'air au cours de la grossesse avec comorbidités associées : Un sur risque d'accouchement prématuré ? Résultats de l'étude PrémaBqua. 14ème Congrès Français d'Acoustique, Université Le Havre Normandie, Le Havre, France, 2018. Disponible sur : https://www.conforg.fr/cfa2018/output_directory2/data/articles/000138.pdf
- Michikawa T, Morokuma S, Fukushima K, Ueda K, Takeuchi A, Kato K, Nitta H. A register-based study of the association between air pollutants and hypertensive disorders in pregnancy among the Japanese population. *Environ Res*. 2015 Oct;142:644-50.

Ministère de la transition écologique et solidaire. Tableau des normes et seuils réglementaires en matière de qualité de l'air. Disponible sur : https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/01_Tableau-Normes-Seuils%20r%C3%A9glementaires.pdf.

Møller P, Danielsen PH, Karottki DG, Jantzen K, Roursgaard M, Klingberg H, Jensen DM, Christophersen DV, Hemmingsen JG, Cao Y, Loft S. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014 Oct-Dec;762:133-66.

Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):529-35.

Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(13):829-36.

Murphy E, King EA, Rice HJ. Estimating human exposure to transport noise in central Dublin, Ireland. *Environment international* 2009; 35: 298-302.

Nethery E, Leckie SE, Teschke K, Brauer M. From measures to models: an evaluation of air pollution exposure assessment for epidemiological studies of pregnant women. *Occup Environ Med* 2008;65(9):579-86.

Nethery E, Teschke K, Brauer M. Predicting personal exposure of pregnant women to traffic-related air pollutants. *Sci Total Environ* 2008;395(1):11-22.

NF S 31-010, 1996. Caractérisation et mesurage des bruits de l'environnement, Agence Française de Normalisation.

Nieuwenhuijsen MJ, Agier L, Basagaña X, Urquiza J, Tamayo-Uria I, Giorgis-Allemand L, Robinson O, Siroux V, Maitre L, de Castro M, Valentin A, Donaire D, Dadvand P, Aasvang GM, Krog NH, Schwarze PE, Chatzi L, Grazuleviciene R, Andrusaityte S, Dedele A, McEachan R, Wright J, West J, Ibarluzea J, Ballester F, Vrijheid M, Slama R. Influence of the Urban Exposome on Birth Weight. *Environ Health Perspect*. 2019 Apr;127(4):47007.

- Nieuwenhuijsen MJ, Ristovska G, Davvand P. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Adverse Birth Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct 19;14(10).
- Oepkes D, Sueters M. Antenatal fetal surveillance in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:59-70.
- Olsson D, Mogren I, Eneroth K, Forsberg B. Traffic pollution at the home address and pregnancy outcomes in Stockholm, Sweden. *BMJ Open*. 2015 Aug 14;5(8):e007034.
- Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 2000 Jun;108 Suppl 3:545-53.
- Pascal M, de Crouy Chanel P, Wagner V, Corso M, Tillier C, Bentayeb M, Blanchard M, Cochet A, Pascal L, Host S, Gorla S, Le Tertre A, Chatignoux E, Ung A, Beaudeau P, Medina S. The mortality impacts of fine particles in France. *Sci Total Environ*. 2016 Nov 15;571:416-25.
- Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AM, Ballester F, Beelen RM, Chatzi L, Cirach M, Danileviciute A, Dedele A, Eijsden Mv, Estarlich M, Fernández-Somoano A, Fernández MF, Forastiere F, Gehring U, Grazuleviciene R, Gruzieva O, Heude B, Hoek G, de Hoogh K, van den Hooven EH, Håberg SE, Jaddoe VW, Klümper C, Korek M, Krämer U, Lerchundi A, Lepeule J, Nafstad P, Nystad W, Patelarou E, Porta D, Postma D, Raaschou-Nielsen O, Rudnai P, Sunyer J, Stephanou E, Sørensen M, Thiering E, Tuffnell D, Varró MJ, Vrijkotte TG, Wijga A, Wilhelm M, Wright J, Nieuwenhuijsen MJ, Pershagen G, Brunekreef B, Kogevinas M, Slama R. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med*. 2013 Nov;1(9):695-704.
- Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzler M, Grandström C, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders. *Epidemiology*. 2017 Jan;28(1):99-106.

- Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, Raaschou-Nielsen O, Dadvand P. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):494-500.
- Pereira G, Haggard F, Shand AW, Bower C, Cook A, Nassar N. Association between preeclampsia and locally derived traffic-related air pollution: a retrospective cohort study. *J. Epidemiol. Community Health* 2013;67:147–52.
- Prada JA, Tsang RC. Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Jan;52 Suppl 1:S21-7; discussion S27-8.
- Pujol S, Berthillier M, Defrance J, Lardies J, Levain J-P, Petit R, Houot H, Mauny F. Indoor noise exposure at home: a field study in the family of urban schoolchildren. *Indoor Air*. 2014; 24, 511–520.
- Pujol S, Berthillier M, Defrance J, Lardiès J, Petit R, Houot H, Levain J-P, Masselot C, Mauny F. Urban ambient outdoor and indoor noise exposure at home: A population-based study on schoolchildren. *Appl Acoust*. 2012 Aug;73(8):741–50.
- Pujol S, Houot H, Berthillier M, Defrance J, Lardies J, Bongain S, Levain J-P, Masselot C, Petit R, Mauny F. Modélisation de l'exposition au bruit en milieu urbain et études épidémiologiques : quelles sources sonores ? Actes Neuvièmes Rencontres Théo Quant [Internet]. Besançon: Foltête J.-C.; 2009. p. 10. Disponible sur : <http://thema.univ-fcomte.fr/theoq/pdf/2009/TQ2009%20ARTICLE%2067.pdf>
- Pujol S, Levain JP, Houot H, Petit R, Berthillier M, Defrance J, Lardies J, Masselot C, Mauny F. Association between ambient noise exposure and school performance of children living in an urban area: a cross-sectional population-based study. *J Urban Health*. 2014 Apr;91(2):256-71.
- Rebours A, Beaugard C, Chanut H, Chérigui H. Evaluation de l'exposition des populations à la pollution atmosphérique - Guide pour une modélisation avec une résolution spatiale fine des concentrations en milieu urbain. *ATMO France*; 2010 p. 125.
- Rousseau T, Durand-Maison O, Labruere-Chazal C, Tabard F, Jebrane A, Martz O, Benzenine E, Cottenet J, Sagot P. Customized and non-customized live-born birth-weight curves of single and

- uncomplicated pregnancies from the Burgundy perinatal network. Part I - methodology. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017 Sep;46(7):587-590.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of the small-for-gestational age fetus. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2013 [Green-top guideline; No. 31].
- Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, Mazhar SB, Jayaratne K, Qureshi Z, Sousa MH, Vogel JP; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstet Gynecol.* 2016 Apr;127(4):631-41.
- Savitz DA, Elston B, Bobb JF, Clougherty JE, Dominici F, Ito K, Johnson S, McAlexander T, Ross Z, Shmool JL, Matte TD, Wellenius GA. Ambient Fine Particulate Matter, Nitrogen Dioxide, and Hypertensive Disorders of Pregnancy in New York City. *Epidemiology.* 2015 Sep;26(5):748-57.
- Sears CG, Braun JM, Ryan PH, Xu Y, Werner EF, Lanphear BP, Wellenius GA. The association of traffic-related air and noise pollution with maternal blood pressure and hypertensive disorders of pregnancy in the HOME study cohort. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):574-581.
- Selander J, Nilsson ME, Bluhm G, Rosenlund M, Lindqvist M, Nise G, Pershagen G. Long-term exposure to road traffic noise and myocardial infarction. *Epidemiology.* 2009 Mar;20(2):272-9.
- SFAR CNGOF SFNN SFMP. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie. 2009, 12 p. Disponible sur : http://www.sfar.org/docs/articles/105-rfe_preeclampsie.pdf
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016a Dec;29(24):4037-48.
- Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016b Dec;29(24):3977-87.
- Sibson R. Interpreting Multivariate Data, « A brief description of natural neighbor interpolation (Chapter 2) ». Chichester, John Wiley, 1981, 21–36 p.

- Slama R, Darrow L, Parker J, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M, Glinianaia S, Hoggatt KJ, Kannan S, Hurley F, Kalinka J, Srám R, Brauer M, Wilhelm M, Heinrich J, Ritz B. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008;116(6):791-8.
- Smith RB, Fecht D, Gulliver J, Beevers SD, Dajnak D, Blangiardo M, Ghosh RE, Hansell AL, Kelly FJ, Anderson HR, Toledano MB. Impact of London's road traffic air and noise pollution on birth weight: retrospective population based cohort study. *BMJ*. 2017 Dec 5;359:j5299.
- Sørensen M, Lühdorf P, Ketzler M, Andersen ZJ, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Combined effects of road traffic noise and ambient air pollution in relation to risk for stroke? *Environ Res*. 2014 Aug;133:49-55.
- Stieb DM, Chen L, Hystad P, Beckerman BS, Jerrett M, Tjepkema M, Crouse DL, Omariba DW, Peters PA, van Donkelaar A, Martin RV, Burnett RT, Liu S, Smith-Doiron M, Dugandzic RM. A national study of the association between traffic-related air pollution and adverse pregnancy outcomes in Canada, 1999-2008. *Environ Res*. 2016 Jul;148:513-526.
- Sun G, Hazlewood G, Bernatsky S, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Association between air pollution and the development of rheumatic disease: a systematic review. *Int J Rheumatol*. 2016;2016:5356307.
- Tenailleau QM. Multi-exposition en milieu urbain : approche multi-échelle de l'exposition humaine au bruit et à la pollution atmosphérique. *Environnement et Société*. Université de Franche-Comté, 2014. Français. NNT : 2014BESA2052. tel-01228012.
- Tenailleau QM, Bernard N, Pujol S, Houot H, Joly D, Mauny F. Assessing residential exposure to urban noise using environmental models: does the size of the local living neighborhood matter? *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015a Jan;25(1):89-96.
- Tenailleau QM, Bernard N, Pujol S, Parmentier AL, Boilleaut M, Houot H, Joly D, Mauny F. Do outdoor environmental noise and atmospheric NO₂ levels spatially overlap in urban areas? *Environ Pollut*. 2016 Jul;214:767-75.

- Tenailleau QM, Mauny F, Joly D, François S, Bernard N. Air pollution in moderately polluted urban areas: How does the definition of "neighborhood" impact exposure assessment? *Environ Pollut.* 2015b ;206:437-48.
- Thibier E. Exposition de la population au bruit de l'environnement : le cas de la commune de Champlan. *Environnement, Risque et Santé* 2009;8(3)227-236.
- Thiering E, Heinrich J. Epidemiology of air pollution and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(7):384–394.
- Tobias A, Díaz J, Saez M, Alberdi JC. Use of poisson regression and box-jenkins models to evaluate the short-term effects of environmental noise levels on daily emergency admissions in Madrid, Spain. *Eur J Epidemiol* 2001;17(8):765-71.
- Tsai KT, Lin MD, Chen YH. Noise mapping in urban environments: a Taiwan study. *Applied acoustics* 2009; 70: 964-72.
- Tsoli S, Ploubidis GB, Kalantzi OI. Particulate air pollution and birth weight: A systematic literature review. *Atmosph Pollut Res.* 2019 Jul;10(4):1084-122.
- Turner MC, Jerrett M, Pope CA, 3rd, Krewski D, Gapstur SM, Diver WR, et al. Long-term ozone exposure and mortality in a large prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(10):1134–1142.
- Valent F, Little D, Bertollini R, Nemer LE, Barbone F, Tamburlini G. Burden of disease attributable to selected environmental factors and injury among children and adolescents in Europe. *Lancet* 2004;363(9426):2032-9.
- van den Hooven EH, de Kluienaar Y, Pierik FH, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, Mackenbach JP, Steegers EA, Miedema HM, Jaddoe VW. Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy: the generation R study. *Hypertension.* 2011 Mar;57(3):406-12.
- Venkatram A, Karamchandani P, Pai P, Goldstein R. The development and application of a simplified ozone modeling system (SOMS). *Atmos Environ.* 1994;28(22):3665–78.

- Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Meyer RE, Messer LC, Luben TJ. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environ Res.* 2014 Jul;132:132-9.
- Vinikoor-Imler LC, Gray SC, Edwards SE, Miranda ML. The effects of exposure to particulate matter and neighbourhood deprivation on gestational hypertension. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012;26:91–100.
- Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:3-12.
- Wang Q, Benmarhnia T, Li C, Knibbs LD, Bao J, Ren M, Zhang H, Wang S, Zhang Y, Zhao Q, Huang C. Seasonal analyses of the association between prenatal ambient air pollution exposure and birth weight for gestational age in Guangzhou, China. *Sci Total Environ.* 2019a Feb 1;649:526-534.
- Wang Q, Benmarhnia T, Zhang H, Knibbs LD, Sheridan P, Li C, Bao J, Ren M, Wang S, He Y, Zhang Y, Zhao Q, Huang C. Identifying windows of susceptibility for maternal exposure to ambient air pollution and preterm birth. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):317-324.
- Wang Q, Liang Q, Li C, Ren M, Lin S, Knibbs LD, Zhang H, Gong W, Bao J, Wang S, Wang X, Zhao Q, Huang C. Interaction of Air Pollutants and Meteorological Factors on Birth Weight in Shenzhen, China. *Epidemiology.* 2019b Jul;30 Suppl 1:S57-S66.
- Wang IK, Tsai IJ, Chen PC, Liang CC, Chou CY, Chang CT, Kuo HL, Ting IW, Lin CC, Chuang FR, Huang CC, Sung FC. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequent diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Am J Med.* 2012 Mar;125(3):251-7.
- Weber S. Spatio-temporal covariation of urban particle number concentration and ambient noise. *Atmospheric Environment* 2009;43:5518-25.
- Westergaard N, Gehring U, Slama R, Pedersen M. Ambient air pollution and low birth weight - are some women more vulnerable than others? *Environ Int.* 2017 Jul;104:146-154.

- WG-AEN. Guides de bonnes pratiques de la cartographie du bruit stratégique et de la production de données associées sur l'exposition au bruit. Groupe de travail de la Commission européenne sur l'évaluation de l'exposition au bruit; 2006 p. 173.
- WHO. Ambient (Outdoor) Air Quality and Health, Fact Sheet N313 [WWW Document]. World Health Organ. 2014. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>.
- WHO. Environmental noise guidelines for the European region. 2018. Disponible sur : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/383921/noise-guidelines-eng.pdf?ua=1.
- WHO. Qualité de l'air ambiant et santé. 2019. Disponible sur : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
- WHO Regional Office for Europe. Burden of Disease from Environmental Noise. Quantification of healthy life years lost in Europe. Ed Frank Theakston, Copenhagen. 2011, pp106.
- WHO. Review of evidence on health aspects of air pollution—REVIHAAP project: technical report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
- Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM, Olsen J. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009a Sep;201(3):269.e1-269.e10.
- Wu J, Ren C, Delfino RJ, Chung J, Wilhelm M, Ritz B. Association between local traffic generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the south coast air basin of California. *Environ. Health Perspect*. 2009b;117:1773–9.
- Wu J, Wilhelm M, Chung J, Ritz B. Comparing exposure assessment methods for traffic related air pollution in an adverse pregnancy outcome study. *Environ. Res*. 2011; 111:685–92.
- Xu X, Ha SU, Basnet R. A review of epidemiological research on adverse neurological effects of exposure to ambient air pollution. *Front Public Health*. 2016;4:157.
- Yorifuji T, Naruse H, Kashima S, Murakoshi T, Doi H. Residential proximity to major roads and obstetrical complications. *Sci Total Environ*. 2015 Mar 1;508:188-92.

Zheng T, Zhang J, Sommer K, Bassig BA, Zhang X, Braun J, Xu S, Boyle P, Zhang B, Shi K, Buka S, Liu S, Li Y, Qian Z, Dai M, Romano M, Zou A, Kelsey K. Effects of Environmental Exposures on Fetal and Childhood Growth Trajectories. *Ann Glob Health*. 2016 Jan-Feb;82(1):41-99.

14 Annexes

- 1) Formulaire de recueil des données médicales
- 2) Processus d'anonymisation et de transfert des données
- 3) Principe de calcul des émissions routières avec CIRCUL' AIR
- 4) Article Barba-Vasseur *et al.*, 2017
- 5) Résumé Mauny *et al.*, 2018
- 6) Article Brembilla *et al.*, 2019

14.1 Annexe 1 : Formulaire de recueil des données médicales

D'après le rapport de PrémaBQuA (Mauny et al., 2016)

Une extraction via les dossiers médicaux informatisés sera réalisée dans un premier temps. Ce formulaire sera utilisé pour le recueil complémentaire sur dossiers individuels par un technicien de recherche clinique, en cas de données manquantes pour certaines variables.

VARIABLES DE CONSTITUTION DES GROUPES

variable	description	codes CIM 10 associés	modalités
grossesse	type de grossesse		Unique <input type="checkbox"/> Gémellaire <input type="checkbox"/> Triple <input type="checkbox"/> Quadruple <input type="checkbox"/> Quintuple <input type="checkbox"/>
âge gestationnel	âge gestationnel		___ SA et ___ jours
début de travail			Spontané <input type="checkbox"/> Déclenchement artificiel <input type="checkbox"/> Césarienne avant travail <input type="checkbox"/>
Pathologies associées à la grossesse			
diabète	diabète gestationnel ou préalable à la grossesse	[E10;E14],H360,N083,O24,[P700;P701]	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
hypertension artérielle	groupe hypertension artérielle (comporte HTA gestationnelle ou préalable à la grossesse, pré éclampsie et éclampsie)	[I10;I15],[O10;O11],[O13;O16],P000	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
prééclampsie	pré éclampsie autre que légère	O14,O11	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
éclampsie		O15	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
hématome rétro placentaire		O45	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
placenta praevia		O44,P020	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
placenta		O441	Oui <input type="checkbox"/>

variable	description	codes CIM 10 associés	modalités
praevia hémorragique			Non <input type="checkbox"/>
hémorragie du 2ème ou 3ème trimestre		[O45;O46],O441,P021	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
infection liquide amniotique	infection du sac amniotique et des membranes (amniotite, chorio-amniotite, membranite ou placentite)	O411	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
infection génitale	infection de l'appareil génital au cours de la grossesse	O235,A510	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
infection urinaire	infection de l'appareil urinaire au cours de la grossesse	[O230;O234]	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
infection uro-génitale	infection de l'appareil génito-urinaire au cours de la grossesse	O23,A181,A510,[A540;A542],[A560;A562],A590,A600	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
maladie infectieuse compliquant la grossesse	maladies infectieuses et parasitaires de la mère compliquant la grossesse ou aggravées par la grossesse ou à l'origine des soins obstétricaux	O23,O98,Z21,A34,[A15;A19],[A50;A64],[B15;B19],[A80;B09],[B25;B34],Z225,P002	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
retard de croissance intra-utérin		O365,[P050;P051],Z364	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
hydramnios		O40	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
anomalie des organes pelviens maternels	anomalie connue ou présumée des organes pelviens maternels	O34,[Q50;Q52]	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
malformations congénitales	toutes anomalies congénitales selon la classification EUROCAT, à l'exclusion des malformations mineures retrouvées seules	codes malformation : [Q00;Q99],D215,D821,D1810,P350,P351,P371 codes malformations mineures : Q0782,[Q101;Q103],Q105,Q135,[Q170;Q175],Q179,[Q180;Q182]Q1880,Q189,Q2111,Q270,[Q314;Q315],Q320,Q331,[Q381;Q382],[Q384;Q387],[Q400;Q401],Q4320,Q4021,Q430,Q4381,Q4382,Q523,Q525,Q53,[Q5520;Q5521],Q610,Q6	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

variable	description	codes CIM 10 associés	modalités
		27,Q633,[Q653;Q656],[Q662;Q669],[Q670;Q678],Q680,Q7400,[Q752;Q753],Q760,Q7643,Q765,Q7660,Q7662,Q7671,Q825,Q8280,Q833,Q845,Q899,[Q950;Q951]	
MAP sans accouchement	travail prématuré sans accouchement (0=non/1=oui) (attention : code existant depuis le 1er mars 2006)	O600 ou O60 dans séjour en antépartum	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
MAP	toute menace d'accouchement prématuré	O60	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
RPM	rupture prématurée des membranes	O42,O756	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

FACTEURS D'AJUSTEMENT

variable	description	modalités
activité professionnelle		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
profession	en littéral	
âge de la mère	nombre en années, 2 décimales	____ , ____ ans
indice de masse corporelle	poids/taillé ² , nombre à 2 décimales (en kg/m ²)	____ , ____ kg/m ²
mode de vie		En couple <input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/>
tabagisme	tabagisme pendant la grossesse	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
antécédent d'avortement		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
antécédent d'accouchement prématuré		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
sexe de l'enfant		Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/>
mois de naissance		Janvier <input type="checkbox"/> Février <input type="checkbox"/> Mars <input type="checkbox"/> Avril <input type="checkbox"/>

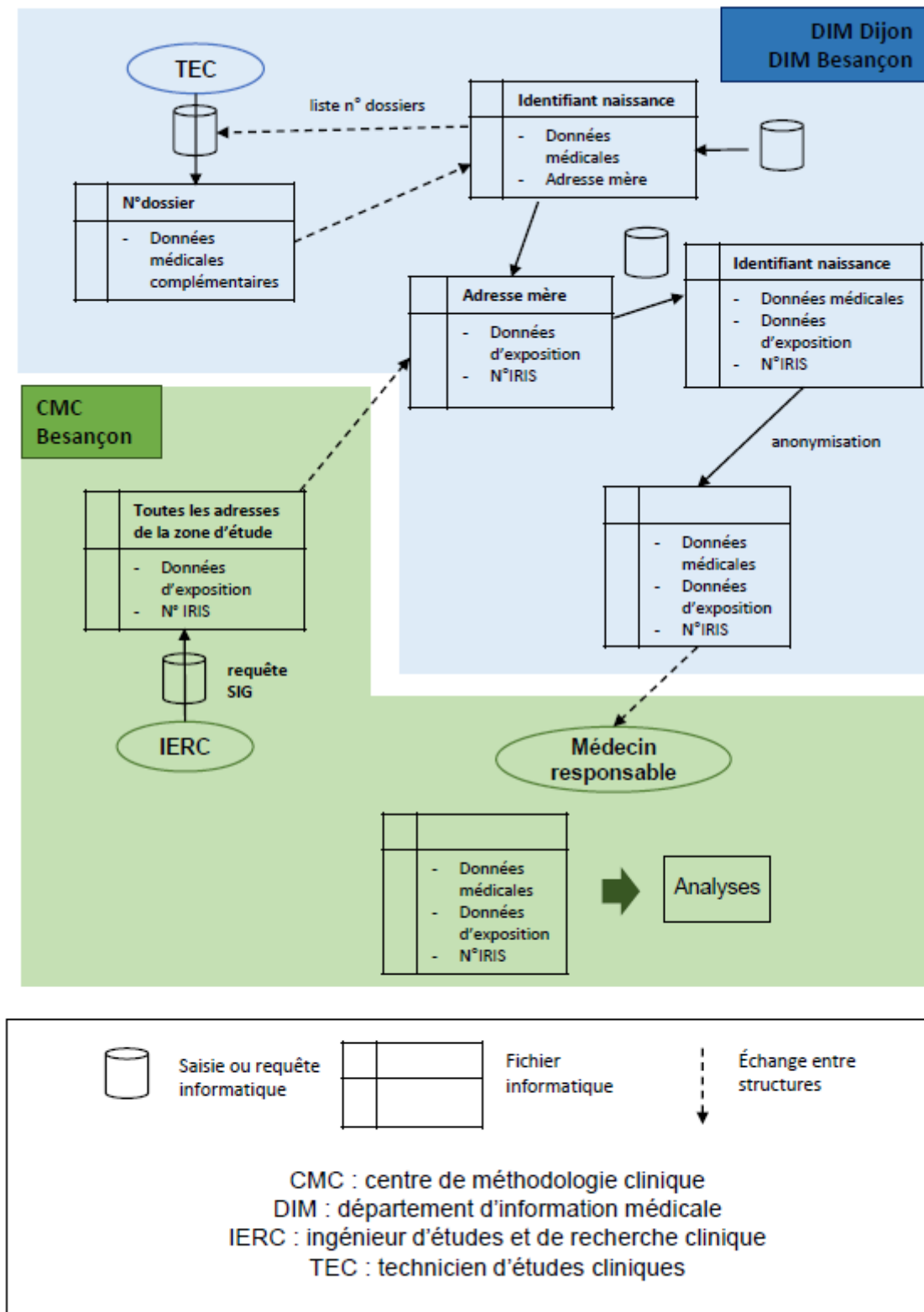
variable	description	modalités
		Mai <input type="checkbox"/> Juin <input type="checkbox"/> Juillet <input type="checkbox"/> Août <input type="checkbox"/> Septembre <input type="checkbox"/> Octobre <input type="checkbox"/> Novembre <input type="checkbox"/> Décembre <input type="checkbox"/>
année de naissance		2005 <input type="checkbox"/> 2006 <input type="checkbox"/> 2007 <input type="checkbox"/> 2008 <input type="checkbox"/> 2009 <input type="checkbox"/>
procréation médicalement assistée	naissance issue d'une procédure de procréation médicalement assistée	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

VARIABLES DE DESCRIPTION DE LA POPULATION

variable	description	modalités
mode d'accouchement		Césarienne <input type="checkbox"/> Voie basse <input type="checkbox"/>
parité	parité avant grossesse actuelle, nombre entier	_____
utérus cicatriciel		Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
présentation du fœtus		Céphalique <input type="checkbox"/> Siège <input type="checkbox"/> Transverse <input type="checkbox"/>
poids du nouveau-né	nombre entier en grammes	_____ grammes
taille du nouveau-né	nombre entier en cm	_____ cm
périmètre crânien du nouveau-né	nombre entier en cm	_____ cm
apgar à 5 minutes	Score d'Apgar à 5 minutes	_____ / 10

14.2 Annexe 2 : Processus d'anonymisation et de transfert des données

D'après le rapport de PrémaBQuA (Mauny et al., 2016)



Processus d'anonymisation et de transfert d'information

14.3 Annexe 3 : Principe de calcul des émissions routières avec

CIRCUL'AIR

D'après le rapport de PrémaBQuA (Mauny et al., 2016)

CIRCUL'AIR calcule, pour chaque axe, les émissions annuelles du trafic routier selon le principe schématisé ici. Les données d'entrées à renseigner sont indiquées en .

I Estimation du trafic horaire

Le **TMJA** (1) est renseigné pour chaque axe routier.

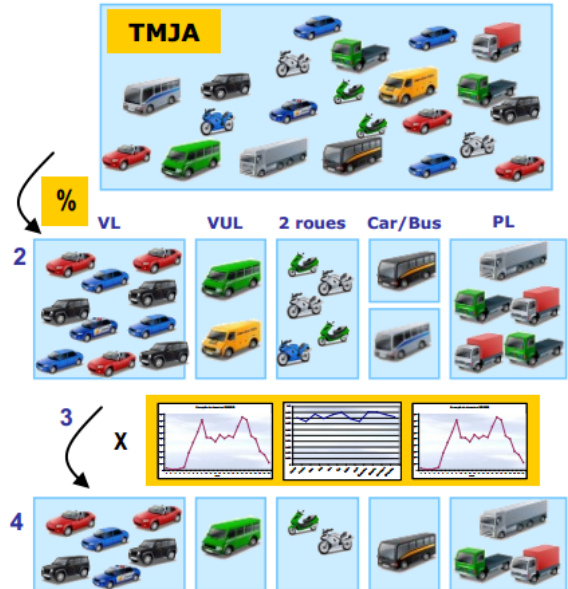
Le **% par type de véhicules** (2) est aussi renseigné par axe, à partir de données collectées (**% PL, % Bus, % Car**) ou issues de la littérature (**% 2roues, % VUL**).

A partir de ces données, le **trafic annuel** pour chaque type de véhicules est alors défini par l'outil.

Les profils temporels (3) sont à intégrer dans CIRCUL'AIR selon le type de voie :

- **profil par mois** répartition du trafic annuel / mois
- **profil par jour** répartition du trafic mois / JO, S et D
- **profil horaire** répartition du trafic JO, S et D / heure

A partir de ces profils, CIRCUL'AIR calcule le trafic horaire par type de véhicules pour chaque de jour, de chaque mois de l'année (4).



II Estimation de la vitesse horaire du trafic

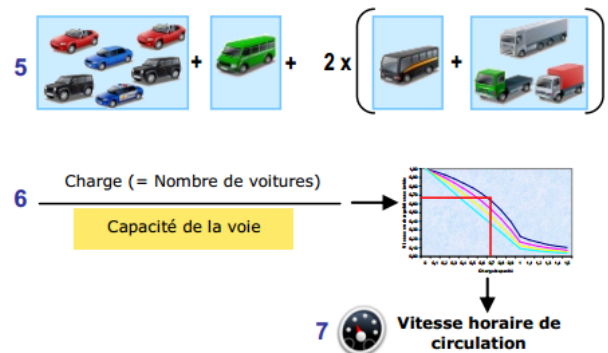
Le principe de CIRCUL'AIR est de définir, chaque heure, la **vitesse** des véhicules en estimant la congestion sur les axes.

La **charge horaire** est déterminée en considérant que :

- les bus et PL occupent 2 fois plus de place sur la route que les VL;
- les 2 roues ne participent pas à l'encombrement de l'axe (5).

La **capacité de la voie** est estimée à partir du nombre de voie et de la catégorie de l'axe (autoroute, route, ville).

Le **coefficient de charge** (6) horaire obtenu est croisé avec des courbes théoriques (intégrées dans l'outil) pour en déduire une vitesse horaire (7).



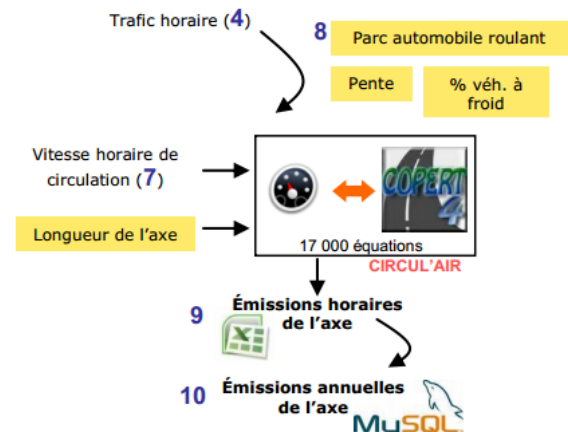
III Calcul des émissions annuelles

CIRCUL'AIR contient l'ensemble des équations COPERT IV pour 215 types de véhicules (carburant, cylindrée, norme EURO...). Le trafic horaire (4) est réparti à l'aide du **parc automobile roulant** (8).

La **longueur de l'axe** doit également être renseignée.

CIRCUL'AIR est constitué d'une macro Excel calculant les émissions horaires de chaque axe (9).

Ces résultats sont agrégés à l'année puis stockés dans une base de données MySQL (10) par type de véhicules (VL, VUL, Car, Bus, 2 roues et PL).



14.4 Annexe 4 : Article Barba-Vasseur *et al.*, 2017

Article publié dans *International Journal of Epidemiology*. 2017 Dec 1;46(6):2017-2027.

doi: 10.1093/ije/dyx121.

Résumé

Contexte

La prématurité est un facteur prédicteur important de la morbidité infantile et des performances scolaires. Au-delà des facteurs de risque connus, des facteurs environnementaux, tels que la pollution de l'air et le bruit, ont été suspectés dans la survenue de la prématurité. En milieu urbain, ces polluants coexistent. Très peu d'études ont examiné les effets de la multi-exposition au bruit et à la pollution de l'air pendant toute la grossesse. L'objectif de cette étude était d'analyser la relation entre prématurité et multi-exposition environnementale chronique au bruit et à la pollution de l'air dans les villes de taille moyenne.

Matériel et méthodes

Une étude cas-témoins a été menée chez les femmes habitant la commune de Besançon (121 671 habitants) ou l'unité urbaine de Dijon (243 936 habitants), ayant accouché au CHU de Besançon ou au CHU Dijon-Bourgogne entre 2005 et 2009. Seules les grossesses uniques sans pathologie associée ont été incluses. Quatre témoins ont été appariés à chaque cas selon l'âge de la mère et le lieu de l'accouchement. Les expositions environnementales au bruit et au dioxyde d'azote (NO₂) ont été calculées au domicile de la mère. L'association entre expositions environnementales et prématurité a été estimée par des modèles de régression logistique conditionnelle et des analyses de sensibilité ont été conduites.

Résultats

Cette étude a inclus 302 cas et 1 204 témoins. Les coefficients de corrélation entre indicateurs du niveau de bruit et concentration en NO₂ variaient de 0,41 à 0,59. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les niveaux d'exposition des cas et des témoins. Les Odds Ratios ajustés variaient entre 0,96 et 1,08. Les analyses de sensibilité utilisant des fenêtres d'exposition temporelles et spatiales différentes concluaient aux mêmes résultats.

Conclusion

Ces résultats sont en faveur d'une absence de lien entre prématurité et multi-exposition au bruit et à la pollution de l'air, dans les villes de taille moyenne, chez les femmes sans pathologie associée au cours de leur grossesse.



Miscellaneous

Does low to moderate environmental exposure to noise and air pollution influence preterm delivery in medium-sized cities?

Marie Barba-Vasseur,^{1,2} Nadine Bernard,^{2,3} Sophie Pujol,^{1,2} Paul Sagot,⁴ Didier Riethmuller,⁵ Gérard Thiriez,⁶ H el ene Houot,³ J er ome Defrance,⁷ Anne-Sophie Mariet,^{8,9,10} Vinh-Phuc Luu,¹ Alice Barbier,¹ Eric Benzenine,⁸ Catherine Quantin^{8,9,10} and Fr ed eric Mauny^{1,2*}

¹Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Centre de m ethodologie clinique, 25000 Besançon, France, ²Laboratoire Chrono-environnement UMR 6249 CNRS/Université de Bourgogne Franche-Comté, France, ³Laboratoire ThéMA, UMR 6049 CNRS / Université Bourgogne Franche-Comté, France, ⁴Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Service de Gynécologie-Obstétrique, 21000 Dijon, France, ⁵Service de Gynécologie-Obstétrique, ⁶Service de Réanimation Pédiatrique, Néonatalogie et Urgences Pédiatriques, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, 25000 Besançon, France, ⁷Centre Scientifique et Technique du Bâtiment, Pôle Acoustique et Eclairage, 38400 Saint Martin d'H eres, France, ⁸Service de biostatistique et d'informatique médicale, ⁹INSERM, CIC 1432, Centre d'investigation clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, 21000 Dijon, France and ¹⁰INSERM UMR 1181, Biostatistique, Biomathématique, Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses (B2PHI), Université de Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France

*Corresponding author. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon, Centre de m ethodologie clinique, 2 place Saint Jacques, 25000 Besançon, France. E-mail: frederic.mauny@univ-fcomte.fr

Editorial decision 8 June 2017; Accepted 9 July 2017

Abstract

Background: Preterm birth (PB) is an important predictor of childhood morbidity and educational performance. Beyond the known risk factors, environmental factors, such as air pollution and noise, have been implicated in PB. In urban areas, these pollutants coexist. Very few studies have examined the effects of multi-exposure on the pregnancy duration. The objective of this study was to analyse the relationship between PB and environmental chronic multi-exposure to noise and air pollution in medium-sized cities.

Methods: A case-control study was conducted among women living in the city of Besançon (121 671 inhabitants) or in the urban unit of Dijon (243 936 inhabitants) and who delivered in a university hospital between 2005 and 2009. Only singleton pregnancies without associated pathologies were considered. Four controls were matched to each case in terms of the mother's age and delivery location. Residential noise and nitrogen dioxide (NO₂) exposures were calculated at the mother's address. Conditional logistic regression models were applied, and sensitivity analyses were performed.

Results: This study included 302 cases and 1204 controls. The correlation between noise and NO₂ indices ranged from 0.41 to 0.59. No significant differences were found in

pollutant exposure levels between cases and controls. The adjusted odds ratios ranged between 0.96 and 1.08. Sensitivity analysis conducted using different temporal and spatial exposure windows demonstrated the same results.

Conclusions: The results are in favour of a lack of connection between preterm delivery and multi-exposure to noise and air pollution in medium-sized cities for pregnant women without underlying disease.

Key words: Preterm birth, environmental exposure, noise, air pollution, case-control study

Key Messages

- Preterm birth (PB) is an important predictor of childhood morbidity and educational performance. Environmental factors, such as air pollution and noise, have been incriminated in PB.
- In urban areas, noise and air pollution exposures are cumulative. Very few studies have examined the effects of multi-exposure over the duration of pregnancy.
- The results favour a lack of connection between preterm delivery and low to moderate exposure to noise and air pollution in medium-sized cities for pregnant women without underlying disease.

Introduction

Preterm birth (PB) is defined as birth before 37 weeks of gestation, and the prevalence ranges from 5% to 18% of births worldwide.¹ A rising trend in PB has been observed over the past decade. In 2010, the rate was 7.4% in France.² PB is an important predictor of childhood morbidity and educational performance. It has also been associated with adult chronic diseases, including cardiovascular diseases and diabetes.^{3–5} Risk factors suggested to be associated with PB include the following: pregnancy diseases (antepartum haemorrhage, hypertensive disorders, infectious pregnancy complications and diabetes); intrinsic and behavioural maternal factors (extreme maternal age or pre-pregnancy body mass index and maternal smoking); and socioeconomic conditions.^{6–11}

However, half of preterm births remain unexplained, and the environment appears to have a possible effect on preterm delivery.¹² In the urban environment, due to the density of road and rail traffic which is a common source of noise and air pollutants, people are subject to multi-environmental exposure. Nearly 15% of the European population is exposed to daily average noise or air pollutant levels exceeding the threshold set by the European community.^{13–14} In cities with more than 250 000 inhabitants, 55% of the population is exposed to daily road noise levels exceeding these thresholds.

There is growing evidence that exposure to high levels of air pollution during gestation is associated with adverse birth outcomes, such as PB. This is especially true for high

levels of nitrogen dioxide (NO₂), a gaseous pollutant known to be the main indicator of road traffic.^{15–17} The effects of noise on the pregnancy duration have been discussed, and there are contradictory results, depending on the study.^{18,19} The pathophysiological pathways involved in the potential effect of noise or air pollution rely on similar mechanisms: interference with the immune system,^{20–21} endothelial dysfunction, atherosclerosis and increased blood pressure.^{22–28} Noise and air pollution are both suspected to increase oxidative stress^{29–30} and to induce a pro-inflammatory and pro-thrombotic state.³¹ Such a state induces placental hypoperfusion, which could lead to *in utero* fetal death when severe and to gestational hypertension when moderate;³² it could also induce intrauterine growth restriction.³³

However, the relative contributions of noise and air pollution to adverse pregnancy outcomes and how these effects could act in combination (potentiation, mediation etc.) remain unknown so far. The few existing studies quantifying multi-exposure to noise and air pollution have shown a moderate correlation, and the results are influenced by the methods used to assess exposure.^{34–37} Few epidemiological studies have simultaneously analysed the health effects of noise and air pollution, and they have mainly investigated the effects on cardiovascular diseases.^{38–40} To the best of our knowledge, there is only one published study on the consequences of multi-environmental exposure to noise and air pollution during pregnancy.⁴¹

The main objective of this study was to analyse the relationship between preterm birth and chronic environmental

multi-exposure to noise and NO₂ air pollution in medium-sized cities. The secondary objective was to assess the relative contribution of each factor.

Methods

A multicentric, case-control study was conducted to compare the level of residential exposure to noise and air pollution of women who delivered prematurely and women who delivered at term.

Study population

This study focused on pregnancies resulting in singleton births that occurred in the university hospitals of Besançon and Dijon (medium-sized cities in eastern France) between 1 January 2005 and 31 December 2009. Inclusion criteria for mothers were the following: age 18 and over and living in Besançon City (65 km², 121 671 inhabitants in 2008) or in the urban unit of Dijon (166 km², 243 936 inhabitants in 2008) on the date of delivery.⁴² These two cities were sharing common environmental pollution sources: road and railway traffic were considered as the main contributor to both noise and air pollution. The 5-year period was chosen for homogeneity of the environment, and this period ended just before the beginning of the tram network building in the two cities. The sample included both still-born and live newborns, whose births occurred after 22 completed weeks of gestation and/or with a birth weight >500 g. Women were considered only once in the study. In the case of repeated deliveries during the period, one delivery was randomly selected. Multiple pregnancies were not included because of special characteristics in terms of the pregnancy duration and fetal growth. Induced abortions and pregnancies with missing or invalid data for the delivery date or address were excluded. Pregnancies with associated pathology (antepartum haemorrhage, hypertensive disorders, infectious pregnancy complications, diabetes, fetal growth restriction, hydramnios, abnormalities of the female reproductive tract, uterine scarring and infant congenital abnormalities) were excluded (Supplementary Table 1, available as Supplementary data at *IJE* online). Some of these pathologies are suspected to be associated with noise or air pollution. This choice was made to control for a potential mediation or confusion effect and to homogenize the target population to be a 'healthy pregnant population'.

All eligible pregnancies with delivery before 37 weeks of gestation were included as cases. For each case, four controls (deliveries after 37 weeks of gestation) that were matched to the place of delivery and the mother's age (+/- 1 year) were randomly selected. The number of

necessary cases was estimated as 212 cases (unilateral approach, proportion of exposure among controls = 0.33, odds ratio = 1.5 and statistical power = 80%).

Individual data

Data on pregnancies and deliveries were obtained from the computerized obstetrical record of each university hospital (DIAMMTM software for Besançon and Burgundy perinatal network for Dijon) and from the medical records for women who delivered at Dijon hospital. The maternal address and age at delivery, maternal pre-pregnancy body mass index (BMI), maternal employment during pregnancy, household (living alone versus married, cohabitation and other), parity, maternal smoking during pregnancy and associated pathologies were collected.

Collective socioeconomic data

A deprivation index was computed at the geographical scale of the French 'IRIS' areas (approximately 2000 people).⁴³ The 2008 population censuses database and R package *SesIndexCreator*⁴⁴ were used. Women living in an IRIS ranked in the 10th decile were considered to have a very low neighbourhood socioeconomic level.

Noise and air pollution residential exposure assessment

The residential exposure assessments were previously described.⁴⁵⁻⁴⁹ Outdoor noise levels and NO₂ concentrations were calculated for each residential building. Exposures were linked to participants through their addresses at the date of delivery.

Noise levels were calculated in accordance with the European Commission's Environmental Noise Directive 2002/49/CE using MITHRA-SIG v3.7 (Geomod/CSTB) software.⁵⁰ The following four types of noise sources were considered: road traffic, rail traffic, pedestrian streets, and fountains. Individual aircraft noise data were not available for the 2005-09 period (military airport located inside the site of Dijon). Women living in the area exposed to aircraft noise (according to the urban unit noise exposure plan) were not considered in this study. Theoretical noise levels were calculated in front of each building façade on each floor. Measurement campaigns were used for validation (76 points). For each woman, the average building noise levels in front of the entire façade, in front of the most exposed façade and in front of the less exposed façade were calculated using the following three indices: the daily equivalent A-weighted noise level, LAeq,24h; night

equivalent A-weighted noise level $L_{Aeq,night}$ (22:00–6:00 h); and combined day-evening-night A-weighted noise level L_{den} , with evening and night exposures penalized by 5 and 10 dB, respectively.

The NO_2 pollution levels were calculated by the French air quality monitoring agencies ATMO Franche-Comté and Atmosf'AirBourgogne, using Circul'Air and ADMS-Urban (Numtech/Cambridge Environmental Research Consultants) software. To adjust for seasonal variations, hourly meteorological data were used to calculate the monthly NO_2 concentrations from January 2004 to December 2009. ESRI arcGIS® (V9.3.1) software was used to produce a 4-m^2 ($2\text{ m} \times 2\text{ m}$) raster grid with each pixel giving the NO_2 concentration at 2 m above ground ($\mu\text{g}/\text{m}^3$). NO_2 models were validated using field measurements made by the air quality monitoring agencies (863 passive samplers and nine air-quality monitoring stations). Averaged indices were calculated over the following defined periods from the date of delivery: first trimester, second trimester, third trimester, entire pregnancy and 2 months before delivery. The NO_2 indices were calculated in front of the building and in the immediate neighbourhood (i.e. within 50 m around the building) according to previous studies on multiple noise and air pollution exposure assessments in an urban area.^{49,51}

Statistical analysis

Descriptive statistics are presented as the means and standard deviations (SD) or as the frequencies and percentages (%). Missing data were analysed in a search for a non-random distribution, particularly a statistical link with the case-control status and environmental noise and NO_2 levels. Conditional logistic regression models were used to assess the relationship between the PB and both the $L_{Aeq,24h}$ and NO_2 exposure levels. Sensitivity analyses were performed using L_{den} and $L_{Aeq,night}$ for each building instead of $L_{Aeq,24h}$, as well as using the mean NO_2 during each trimester of the pregnancy and during the last and last two months before delivery instead of the NO_2 level during the entire pregnancy. A missing value category was assigned to subjects for whom no values for the potential confounding factor(s) were available. The variables associated with PB at a P -value ≤ 0.20 in the bivariate analysis were included in the multivariate analysis using a backward step-by-step elimination procedure. Multilevel models were also performed to consider the potential hierarchical structure of the data as follows: city of birth level, IRIS level and individual level. SAS version 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC) and MLwiN 2.24 (University of Bristol, UK) were used to perform the analyses.

Ethics

This study was approved by the French National Advisory Committee for the Treatment of Information in Health Research (CCTIRS) and by the French National Computing and Freedom Committee (CNIL). An information letter was sent to each woman included in the study.

Results

Over the 2005–09 period, 10 905 deliveries with the mother's residential address located in the study area were identified. The proportions of singleton pregnancies without associated pathology were 61% and 63% in the Besançon and Dijon hospitals, respectively. Among them, the proportion of preterm births was 6.74% in the Besançon hospital and 5.71% in the Dijon hospital. One case and one control refused to participate in this study. Finally, 1506 singleton pregnancies were included in the analysis, consisting of 302 cases and 1204 controls. All but two cases were matched with four controls; one case was matched with only one control, and one was matched with three controls.

Characteristics of mothers, pregnancies and newborns

Cases and controls were similar in terms of the year of delivery, mother's employment status, socioeconomic index and newborn's sex. Conversely, cases and controls differed in terms of the nulliparity, maternal age, pre-pregnancy body mass index, Apgar score at 5 min, birthweight and newborn head circumference (Table 1).

Environmental noise and NO_2 exposure

The correlation between noise and NO_2 indices ranged from 0.41 to 0.59. Correlations between various NO_2 exposure indices ranged from 0.79 to 0.99, and correlations between various noise exposure indices ranged from 0.52 to 0.97. The distribution of the daily average building noise level in front of the entire facade (Building $L_{Aeq,24h}$) and the average NO_2 concentration in 50 m around the residential building (50-m NO_2) during the entire pregnancy according to the case/control status of deliveries are presented in Figure 1.

The odds ratios associated with Building $L_{Aeq,24h}$ were 0.94, 95% confidence interval (CI) = (0.83–1.07) (treated as quantitative), and 0.94 (0.84–1.07) (using the 55-dB threshold). The results are very similar for various noise indices. Similarly, the odds ratios associated with the 50-m NO_2 concentration during the entire pregnancy were 1.05 (0.87–1.27) (treated as quantitative) and 1.06 (0.75–1.51)

Table 1. Study population characteristics according to the inclusion case or control status ($n=1506$, conditional logistic regression)

	Cases		Controls		P
	n	(%)	n	(%)	
Total	302		1204		
Hospital of delivery					
Dijon University Hospital	180	(59.6)	719	(59.7)	
Besançon University Hospital	122	(40.4)	485	(40.3)	
Year of delivery					0.42
2005	53	(17.6)	209	(17.4)	
2006	60	(19.9)	221	(18.3)	
2007	62	(20.5)	224	(18.6)	
2008	69	(22.9)	256	(21.3)	
2009	58	(19.2)	294	(24.4)	
Maternal age at delivery (years)					0.03
<20	12	(4.0)	61	(5.1)	
20–35	246	(81.4)	948	(78.7)	
>35	44	(14.6)	195	(16.2)	
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²) ^a					0.08
<18.5	31	(11.3)	86	(7.5)	
18.5–25	178	(65.0)	746	(64.9)	
25–30	44	(16.1)	224	(19.5)	
≥30	21	(7.7)	93	(8.1)	
Maternal employment during pregnancy ^a	176	(65.4)	697	(64.7)	0.57
Household ^a					0.09
living alone	32	(11.5)	96	(8.4)	
married, cohabiting, others	247	(88.5)	1041	(91.6)	
Neighbourhood socioeconomic index: 10th decile	43	(14.2)	193	(16.0)	0.42
Nulliparity ^a	184	(61.7)	644	(54.4)	0.03
Maternal smoking during pregnancy ^a	64	(22.0)	211	(18.0)	0.14
Premature rupture of membranes	87	(28.8)	139	(11.5)	<0.001
Preterm labour	229	(75.8)	40	(3.3)	<0.001
Mode of delivery					0.55
vaginal delivery	266	(88.1)	1076	(89.4)	
caesarean delivery	36	(11.9)	128	(10.6)	
Sex of child ^a					0.34
male	162	(53.6)	610	(50.8)	
female	140	(46.4)	592	(49.3)	
Apgar score at 5 min = 10	222	(84.1)	1089	(92.5)	<0.001
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Maternal age at delivery (years)	29.0	(6.1)	28.9	(5.9)	<0.001
Pre-pregnancy body mass index (kg/m ²) ^a	23.0	(4.5)	22.5	(4.4)	0.02
Birthweight of child (g) ^a	2341.3	(664.4)	3373.3	(425.7)	<0.001
Head circumference of child (cm) ^a	31.7	(3.2)	34.3	(1.4)	<0.001

^aMissing data : pre-pregnancy BMI ($n=83$), maternal employment during pregnancy ($n=160$), household status ($n=90$), nulliparity ($n=24$), maternal smoking during pregnancy ($n=44$), sex ($n=2$), Apgar score at 5 min ($n=65$), birthweight ($n=1$), head circumference ($n=87$).

(threshold: 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ during at least 1 month of pregnancy). Sensitivity analysis, which was conducted by varying the exposure window, did not modify the results. The analysis based on multi-exposure indices (combined noise and NO_2) led to similar results (Table 2).

After adjusting for the maternal age at delivery, the BMI before pregnancy and smoking status during pregnancy, nearly all odds ratio associated with noise and NO_2 exposure converged to 1 (Table 3). Multi-level analyses demonstrated similar results.

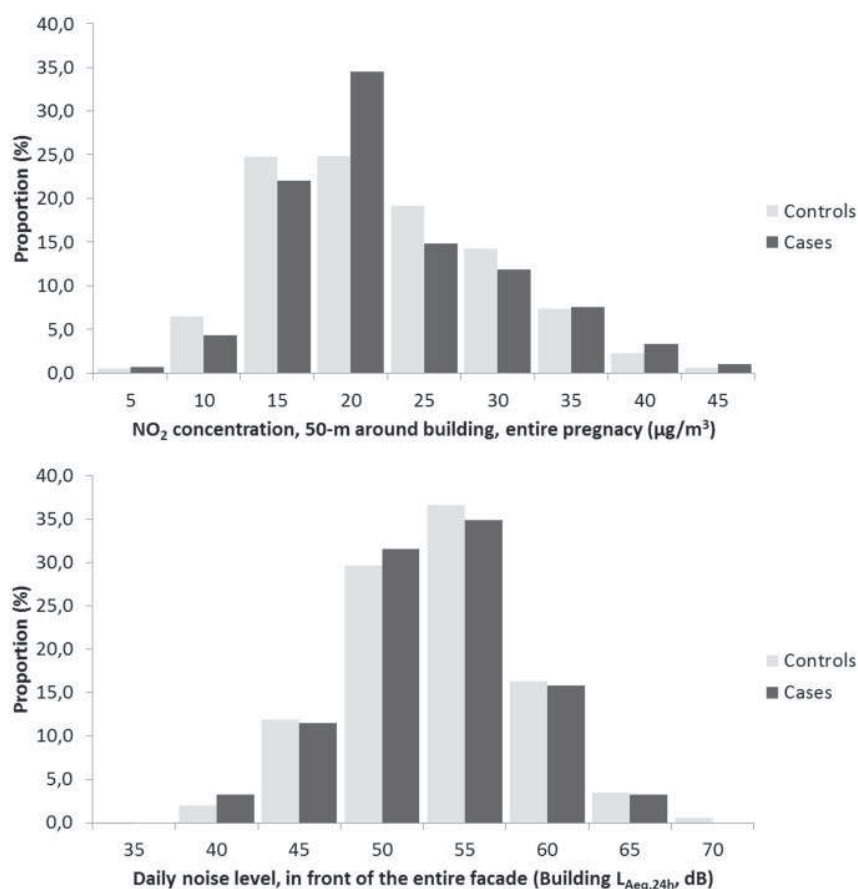


Figure 1. Distribution of the daily average building noise level (LAeq,24h), per 5 dB, and the 50-m average NO₂ concentration during the entire pregnancy, per 5 µg/m³, for the cases and controls.

Discussion

This study was performed among pregnant women living in an urban area, and it focused on chronic environmental exposure to ambient noise and air pollution at their residential address. No environmental pollutant exposure difference was observed between women who delivered at term and those who gave birth prematurely, for noise and air pollution. Whatever the temporal or spatial modulations used to defined exposure assessments, the results did not change.

The study population only included women from two public university hospitals and did not cover deliveries managed by private hospitals. However, the main characteristics observed in our sample were similar to those observed in the French perinatal survey in 2010, especially for the maternal age and PB rate.² The retrospective collection of sociodemographic and medical data from computerized obstetric records could have led, at least in some cases, to missing data. However, among the variables with missing data (household, pre-pregnancy BMI, parity, maternal employment status, maternal smoking during pregnancy and sex of the newborn), none of the missing data

were associated with the case-control status or environmental multi-exposure to noise and NO₂. Care was taken to only include pregnancies without associated pathology, to overcome a possible confounding or modulation effect on the risk of preterm birth.⁷ Another strength of this study was the inclusion of the mother's socioeconomic status, both through individual variables (maternal employment during pregnancy and household status) and a deprivation index that was defined with an accurate and reproducible procedure.⁴³ Environmental criteria were directly extracted from the mother's geocoded address using an entirely reproducible process, and particular attention was paid to identifying the actual address of women at delivery instead of the last address recorded in the hospital information system. Considering the recommendations developed by different authors, many indicators were calculated, and sensitive analyses were performed.^{52,53} This approach allowed for assessment of the impact of variations in the exposure window and spatial definition (building façade and immediate neighbourhood).

However, our study also has some limitations, especially in the exposure level estimation. Outdoor exposure levels

Table 2. Noise and NO₂ exposure levels according to the inclusion case or control status (*n* = 1506, conditional logistic regression)

	Cases		Controls		OR	95% CI		<i>P</i>
	<i>(n</i> = 302)		<i>(n</i> = 1204)					
	Mean	(SD)	Mean	(SD)				
Noise exposure								
Building L _{Aeq,24h} (dB)	55.5	(5.2)	55.8	(5.4)	0.94 ^b	0.83	1.07	0.35
Building L _{Aeq,night} (dB)	51.7	(5.6)	52.1	(5.9)	0.93 ^b	0.83	1.04	0.21
Building L _{den} (dB)	57.9	(5.6)	58.3	(5.9)	0.94 ^b	0.85	1.05	0.30
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)				
Building L _{Aeq,24h} ≥ 55 dB	164	(54.3)	687	(57.1)	0.94 ^c	0.84	1.07	0.35
Building L _{Aeq,night} (dB) ≥ 55 dB	85	(28.5)	353	(29.3)	0.93 ^c	0.83	1.04	0.21
Building L _{den} ≥ 55 dB	209	(69.2)	843	(70.0)	0.97 ^c	0.73	1.29	0.81
NO ₂ exposure								
	Mean	(SD)	Mean	(SD)				
50-m NO ₂ , entire pregnancy (µg/m ³)	24.8	(7.5)	24.6	(7.4)	1.05 ^d	0.87	1.27	0.60
50-m NO ₂ , first trimester (µg/m ³)	24.8	(7.8)	24.8	(7.8)	1.02 ^d	0.85	1.22	0.87
50-m NO ₂ , second trimester (µg/m ³)	24.9	(7.6)	24.6	(7.8)	1.08 ^d	0.90	1.29	0.43
50-m NO ₂ , third trimester (µg/m ³) ^a	24.8	(8.1)	24.6	(7.7)	1.05 ^d	0.87	1.26	0.62
50-m NO ₂ , during the 2 last months before delivery (µg/m ³)	24.7	(8.0)	24.7	(8.1)	1.05 ^d	0.88	1.25	0.58
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)				
50-m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	53	(17.8)	203	(16.9)	1.06 ^c	0.75	1.51	0.74
Multi-exposure 1								
Building L _{Aeq,24h} < 55 dB AND 50 -m NO ₂ < 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy (as reference)	132	(43.7)	482	(40.0)	1			0.26
Building L _{Aeq,24h} ≥ 55 dB OR 50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	123	(40.7)	554	(46.0)	0.82	0.62	1.06	
Building L _{Aeq,24h} ≥ 55 dB AND 50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	47	(15.6)	168	(14.0)	1.03	0.70	1.57	
Multi-exposure 2								
Building L _{Aeq,night} (dB) < 55 dB AND 50 -m NO ₂ < 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy (as reference)	196	(64.9)	767	(63.7)	1			0.78
Building L _{Aeq,night} (dB) ≥ 55 dB OR 50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	74	(24.5)	318	(26.4)	0.92	0.68	1.23	
Building L _{Aeq,night} (dB) ≥ 55 dB AND 50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	32	(10.6)	119	(9.9)	1.06	0.68	1.65	

^aMissing data: term less than 29 weeks (*n* = 23).

^bThe ORs are expressed for an increase of 5 dB.

^cThe ORs are expressed for exposed versus non exposed patients (reference).

^dThe ORs are expressed for an increase of 10 µg/m³.

were not measured, but they were modelled, which could have introduced uncertainty in the data. The retrospective nature of the study and long delay between the study period and present time prevented collection of [supplementary data](#) that were valid and accurate. Therefore, details of the

women's exposure profiles (daily changes and modification during the different trimesters of pregnancy) or residential characteristics (such as building insulation, bedroom location and duration of residence) were not recorded. Furthermore, occupational exposure to noise and air

Table 3. Relation between noise exposure, NO₂ exposure and prematurity after adjustment (conditional logistic regression)

	Adjusted OR	95% CI		P
Noise exposure for an increase of 5 dB				
Building L _{Aeq,24h} (dB)	0.96 ^a	0.84	1.10	0.52
Building L _{Aeq,night} (dB)	0.93 ^a	0.68	1.28	0.67
Building L _{den} (dB)	0.95 ^a	0.84	1.07	0.40
Exposed vs nonexposed to noise (as reference)				
Building L _{Aeq,24h} ≥ 55 dB	0.96 ^a	0.72	1.28	0.80
Building L _{Aeq,night} (dB) ≥ 55 dB	0.93 ^a	0.68	1.28	0.67
Building L _{den} ≥ 55 dB	1.05 ^a	0.77	1.45	0.75
NO ₂ exposure for an increase of 10 µg/m ³				
50 -m NO ₂ , entire pregnancy (µg/m ³)	1.03 ^a	0.83	1.28	0.77
50 -m NO ₂ , first trimester (µg/m ³)	1.03 ^a	0.84	1.23	0.79
50 -m NO ₂ , second trimester (µg/m ³)	1.06 ^a	0.87	1.30	0.68
50 -m NO ₂ , third trimester (µg/m ³) ^c	0.99 ^b	0.80	1.21	0.90
50 -m NO ₂ , during the last 2 months before delivery (µg/m ³)	1.00 ^a	0.82	1.21	0.96
Exposed vs non exposed to NO ₂ (as reference)				
50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	1.08 ^a	0.72	1.62	0.70
Multi-exposure 1				
Building L _{Aeq,24h} < 55 dB AND 50 -m NO ₂ < 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy (as reference)	1			0.65
Building L _{Aeq,24h} ≥ 55 dB OR 50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	0.90 ^a	0.66	1.22	
Building L _{Aeq,24h} ≥ 55 dB AND 50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	1.08 ^a	0.69	1.69	
Multi-exposure 2				
Building L _{Aeq,night} (dB) < 55 dB AND 50 -m NO ₂ < 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy (as reference)	1			0.99
Building L _{Aeq,night} (dB) ≥ 55 dB OR 50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	0.99 ^a	0.71	1.38	
Building L _{Aeq,night} (dB) ≥ 55 dB AND 50 -m NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ during at least 1 month of pregnancy	0.98 ^a	0.60	1.60	

^aAdjusted on: maternal age at delivery, nulliparity and smoking status during pregnancy (*n* = 1191).

^bAdjusted on : maternal age at delivery, BMI before pregnancy and smoking status during pregnancy (*n* = 1175).

^cMissing data: term less than 29 weeks (*n* = 23).

pollution could not be considered. Some features of the pregnancies and deliveries differ slightly between the two sites (Dijon and Besancon). To address these differences, controls were matched to the city where the cases delivered.

Preterm delivery was not associated with noise or NO₂ environmental exposure, irrespective of the chosen exposure indices. To quantify the statistical power of the study, the odds ratios that could be statistically identified were calculated *a posteriori* with consideration of the study size and proportion of controls effectively exposed (L_{night} ≥ 55 dB = 29%, NO₂ over 40 µg/m³ at least one of the pregnancy months = 17%). These odds ratios were then reported to an increase of 10 µg/l and 5 dB, using the differences between the average exposure levels in the two subgroups (i.e. exposed to L_{night} ≥ 55 dB versus L_{night} < 55 dB). The smallest odds ratios, which were associated with an increase of 10 µg/m³ of NO₂ and an increase of 5 dB (noise), were 1.17 and 1.09, respectively.

The city of Besançon and urban community of Dijon are European 'medium sized' cities (i.e. cities of 100 000 to 500 000 inhabitants).⁵⁴ Pregnant women in these two cities had similar environmental exposure profiles, such as a moderate noise level between 55 and 60 dB (building L_{den}) and low NO₂ exposure, with a median near 20–25 µg/m³ (50 -m NO₂ during the entire pregnancy). Environmental pollution (especially air pollution) is expected to be higher in larger cities. The similarity in the noise exposure levels between cases and controls favours the absence of a relationship between environmental noise and PB, which is consistent with most studies.¹⁸ Conversely, the results from two reviews highlight the association between preterm delivery and NO₂ environmental exposure. However, studies showing a statistical relationship have generally been conducted in major cities with higher exposure levels than those observed in this study.^{15,16} All annual air pollution levels assessed in this study are below the thresholds

fixed by legislation and equivalent to or below the European annual average for urban background concentrations, as well as with respect to the values that the World Health Organization (WHO) recommends for protecting public health (data not shown).^{13,55,56} The two medium-sized cities in this study could be considered as slightly air polluted areas.

Furthermore, a 'healthy pregnancy effect' could not be definitively ruled out. Indeed, the study focused on pregnancies in which there were no major health problems during the first or second trimester and no other adverse pregnancy outcomes were identified. Evaluation of these pregnancies could have resulted in the selection of women who could be less sensitive to potential risks factors, such as environmental pollution.

In conclusion, our results are in favour of a lack of connection between preterm delivery and chronic multi-exposure to noise and air pollution in medium-sized cities for pregnant women without underlying disease. These results are reassuring from the public health standpoint, considering that European medium-sized cities represent the largest demographic category of cities. Indeed, more than 44% of the European population lives in a medium-sized city.⁵⁷ However, the question of multi-exposure of pregnant women with associated pathologies or living in highly polluted areas remains unanswered.

Supplementary Data

Supplementary data are available at *IJE* online.

Funding

This work was supported by the French Environment and Energy Management Agency (ADEME) [1217C0065] as part of the National Environmental Research and Occupational Health Program 2012 of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES). This study is a part of the 'PremaBqua' project: Preterm Delivery and Environmental Multiple Exposure: Noise and Air in Urban areas.

Acknowledgements

Computations were performed on the supercomputer facilities at the Mésocentre de calcul de Franche-Comté. The authors would like to acknowledge the following local associations for air quality monitoring: Atmo Franche-Comté and Atmos'air Bourgogne; Odile Allemandet, Aude Burtembourg, Alain Dussaucy, Astrid Eckmann and Anne-Laure Parmentier from the Centre Hospitalier Régional Universitaire of Besançon, France; Johan Besson and Said Belhadj from the Centre Hospitalier Universitaire of Dijon; Quentin Tenailleau (Département de Géographie, University of Paris Ouest, France); and the Maison des sciences de l'Homme et de l'environnement (MSHE USR3124) for assistance in this project.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE (eds). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization, 2012.
2. Blondel B. [Enquête Périnatale 2010. *Les Naissances en 2010 et Leur Evolution Depuis 2003*]. 2011. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf (28 February 2017, date last accessed).
3. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M *et al*. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. *Pediatrics* 2009;**123**: 1485–92.
4. Falah N, McElroy J, Snegovskikh V *et al*. Investigation of genetic risk factors for chronic adult diseases for association with preterm birth. *Hum Genet* 2013;**132**:57–67.
5. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S *et al*. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;**37**:813–20.
6. Metcalfe A, Lail P, Ghali WA, Sauve RS. The association between neighbourhoods and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of multi-level studies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;**25**:236–45.
7. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;**371**:75–84.
8. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;**19**: 773–82.
9. Weng Y-H, Yang C-Y, Chiu Y-W. Risk assessment of adverse birth outcomes in relation to maternal age. *PLoS One* 2014;**9**: e114843.
10. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004;**6**(Suppl 2): S125–40.
11. Lynch AM, Hart JE, Agwu OC, Fisher BM, West NA, Gibbs RS. Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2014;**210**: 428.e1–428.e9.
12. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med* 2010;**362**:529–35.
13. European Environment Agency (EEA). *Air Quality in Europe*. Technical report. Luxembourg City: Publications Office of the European Union, 2011.
14. European Environment Agency (EEA). *Noise in Europe 2014*. Luxembourg City: Publications Office of the European Union, 2014.
15. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2012;**117**:100–11.
16. Shah PS, Balkhair T. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. *Environ Int* 2011;**37**:498–516.
17. Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, Karr C. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ Health Perspect* 2008;**116**:680–86.

18. Ristovska G, Laszlo HE, Hansell AL. Reproductive outcomes associated with noise exposure – a systematic review of the literature. *Int J Environ Res Public Health* 2014;**11**:7931–52.
19. Magann EF, Evans SF, Chauhan SP *et al.* The effects of standing, lifting and noise exposure on preterm birth, growth restriction, and perinatal death in healthy low-risk working military women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;**18**:155–62.
20. Miller MR, Shaw CA, Langrish JP. From particles to patients: oxidative stress and the cardiovascular effects of air pollution. *Future Cardiol* 2012;**8**:577–602.
21. Prasher D. Is there evidence that environmental noise is immunotoxic? *Noise Health* 2009;**11**:151–55.
22. Auchincloss AH, Diez Roux AV, Dvonch JT *et al.* Associations between recent exposure to ambient fine particulate matter and blood pressure in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect* 2008;**116**:486–91.
23. Briet M, Collin C, Laurent S *et al.* Endothelial function and chronic exposure to air pollution in normal male subjects. *Hypertension* 2007;**50**:970–76.
24. Kälisch H, Hennig F, Moebus S *et al.*; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J* 2014;**35**:853–60.
25. Schmidt FP, Basner M, Kröger G *et al.* Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J* 2013;**34**:3508–14a.
26. Schneider A, Neas L, Herbst MC *et al.* Endothelial dysfunction: associations with exposure to ambient fine particles in diabetic individuals. *Environ Health Perspect* 2008;**116**:1666–74.
27. van Kempen E, Babisch W. The quantitative relationship between road traffic noise and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2012;**30**:1075–86.
28. Wellenius GA, Boyle LD, Wilker EH *et al.* Ambient fine particulate matter alters cerebral hemodynamics in the elderly. *Stroke* 2013;**44**:1532–36.
29. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;**25**:287–99.
30. Hoogendoorn B, Berube K, Gregory C *et al.* Gene and protein responses of human lung tissue explants exposed to ambient particulate matter of different sizes. *Inhal Toxicol* 2012;**24**:966–75.
31. Martinelli N, Olivieri O, Girelli D. Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2013;**24**:295–302.
32. Babisch W, van Kamp I. Exposure-response relationship of the association between aircraft noise and the risk of hypertension. *Noise Health* 2009;**11**:161–68.
33. Erickson AC, Arbour L. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J Environ Public Health* 2014;**2014**:901017.
34. Allen RW, Davies H, Cohen MA, Mallach G, Kaufman JD, Adar SD. The spatial relationship between traffic-generated air pollution and noise in 2 US cities. *Environ Res* 2009;**109**:334–42.
35. Davies HW, Vlaanderen JJ, Henderson SB, Brauer M. Correlation between co-exposures to noise and air pollution from traffic sources. *Occup Environ Med* 2009;**66**:347–50.
36. Gan WQ, McLean K, Brauer M, Chiarello SA, Davies HW. Modeling population exposure to community noise and air pollution in a large metropolitan area. *Environ Res* 2012;**116**:11–16.
37. Weber S. Spatio-temporal covariation of urban particle number concentration and ambient noise. *Atmos Environ* 2009;**43**:5518–25.
38. de Kluizenaar Y, van Lenthe FJ, Visschedijk AJH, Zandveld PYJ, Miedema HME, Mackenbach JP. Road traffic noise, air pollution components and cardiovascular events. *Noise Health* 2013;**15**:388–97.
39. Beelen R, Hoek G, Houthuijs D *et al.* The joint association of air pollution and noise from road traffic with cardiovascular mortality in a cohort study. *Occup Environ Med* 2009;**66**:243–50.
40. Selander J, Nilsson ME, Bluhm G *et al.* Long-term exposure to road traffic noise and myocardial infarction. *Epidemiology* 2009;**20**:272–79.
41. Gehring U, Tamburic L, Sbihi H, Davies HW, Brauer M. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiology* 2014;**25**:351–58.
42. National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). *Key figures: Evolution and structure of the population, 1968–2008*. 2011. <https://www.insee.fr/fr/statistiques?debut=0&categorie=3> (17 January 2012, date last accessed).
43. National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). *Dividing the country into infra-communal units, named IRIS*. | <https://www.insee.fr/fr/information/2017499> (24 February 2017, date last accessed).
44. Lalloué B, Monnez J-M, Padilla C *et al.* A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int J Equity Health* 2013;**12**:1–11.
45. Pujol S, Berthillier M, Defrance J *et al.* Urban ambient outdoor and indoor noise exposure at home: A population-based study on schoolchildren. *Appl Acoust* 2012;**73**:741–50.
46. Pujol S, Berthillier M, Defrance J, Lardies J, Levain J-P, Petit R *et al.* Indoor noise exposure at home: a field study in the family of urban schoolchildren. *Indoor Air* 2014;**24**:511–20.
47. Pujol S, Levain J-P, Houot H *et al.* Association between ambient noise exposure and school performance of children living in an urban area: a cross-sectional population-based study. *J Urban Health* 2014;**91**:256–71.
48. Tenailleau QM, Bernard N, Pujol S, Houot H, Joly D, Mauny F. Assessing residential exposure to urban noise using environmental models: does the size of the local living neighborhood matter? *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2015;**25**(1):89–96.
49. Tenailleau QM, Mauny F, Joly D, François S, Bernard N. Air pollution in moderately polluted urban areas: How does the definition of «neighborhood» impact exposure assessment? *Environ Pollut* 2015;**206**:437–48.
50. European Commission. Directive 2002/49/EC of the European Parliament and of the Council of 25 June 2002. Brussels: European Parliament, 2002.
51. Tenailleau Q, Bernard N, Pujol S *et al.* Do outdoor environmental noise and atmospheric NO₂ levels spatially overlap in urban areas? *Environ Pollut* 2016;**214**:767–75.
52. Slama R, Darrow L, Parker J *et al.* Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008;**116**:791–98.

53. Woodruff TJ, Parker JD, Darrow LA *et al.* Methodological issues in studies of air pollution and reproductive health. *Environ Res* 2009;109:311–20.
54. Boddy M. Geographical economics and urban competitiveness: a critique. *Urban Stud* 1999;36(5–6):811–42.
55. European Commission. Directive 2008/40/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008. Brussels: European Parliament, 2008.
56. World Health Organization. *Ambient (Outdoor) Air Quality and Health*, Fact Sheet N313 [WWW Document]. Geneva: World Health Organization, 2014
57. Giffinger R, Fertner C, Kramar H, Meijers E. City-ranking of European medium-sized Cities. *Proceedings of the Future of Cities, 51st International Federation for Housing and Planning World Congress, 23–26 September 2007*. Copenhagen: IFHP, 2007.

14.5 Annexe 5 : Résumé Mauny *et al.*, 2018

Cette communication orale a été présentée au 14^e Congrès Français d'Acoustique, Université Le Havre Normandie, Le Havre, France, en 2018.



Exposition environnementale au bruit et à la pollution de l'air au cours de la grossesse avec comorbidités associées : un sur risque d'accouchement prématuré ? Résultats de l'étude PrémaBqua

F. Mauny^a, S. Pujol^a, A. Barbier^a, D. Riethmuller^b, P. Sagot^c, G. Thiriez^d, M. Barba-Vasseur^e, H. Houot^f, J. Defrance^g, A.-S. Mariet^h, Q. Tenailleauⁱ, E. Benzenine^j et N. Bernard^k

^aCHU de Besançon, Hopital Saint Jacques, 25030 Besançon, France

^bCentre Hospitalier Universitaire de Besançon, Service de Gynécologie-Obstétrique, 25000 Besançon, France

^cCentre Hospitalier Universitaire de Dijon, Service de Gynécologie-Obstétrique, 21000 Dijon, France

^dCentre Hospitalier Universitaire de Besançon, Service de Réanimation Pédiatrique, Néonatalogie et Urgences Péd, Néonatalogie et Urgences Pédiatriques, 25000 Besançon, France

^eAgence régionale de santé Bourgogne-Franche-Comté, cedex, 21035 Dijon, France

^fLaboratoire ThéMA, UMR 6049 CNRS, Univ. Bourgogne Franche-Comté, 25000 Besançon, France

CFA 2018 - Le Havre

^gCSTB, 24 rue Joseph Fourier, 38400 Saint-Martin-D'Herès, France

^hCentre Hospitalier Universitaire de Dijon, INSERM, CIC 1432, 21000 Dijon, France

ⁱLaboratoire LADYSS, UMR 7533, Université Paris Ouest - Nanterre - la Défense, 92000 Nanterre, France

^jCentre Hospitalier Universitaire de Dijon, DIM, 21000 Dijon, France

^kLaboratoire Chrono-environnement, UMR 6249 CNRS / Univ. Bourgogne Franche-Comté, 25000

Besançon, France

frederic.mauny@univ-fcomte.fr

L'objectif était d'analyser le lien entre l'exposition environnementale au bruit et à la pollution de l'air en milieu urbain et la prématurité chez les femmes dont le risque d'accouchement prématuré était augmenté par la présence d'une ou plusieurs comorbidités. Méthode. Une étude cas-témoins a été conduite sur les grossesses uniques accompagnées d'au moins une comorbidité. Les accouchements ont eu au CHU de Besançon ou de Dijon entre 2005 et 2009. Le niveau sonore de nuit (L_{night} en façade du bâtiment d'habitation) et la concentration en dioxyde d'azote (NO_2) dans les 50 m autour de l'habitation ont été modélisés à l'adresse déclarée au moment de l'accouchement. Une régression logistique conditionnelle a été conduite. Résultats Au total, 507 cas et 1 996 témoins ont été inclus. Les expositions résidentielles moyennes au bruit (L_{night}) et au NO_2 étaient respectivement de 52,3 dB(A) et de 25,0 $\mu g \cdot m^{-3}$. Le nombre moyen de comorbidités par femme était de 1,7 (étendue=1-6) ; L'odds ratio associé à la prématurité était, pour 2 comorbidités, de 1,17 (IC95%:1,34-2,18) et, pour 5 à 6, de 12,57 (IC95%: 4,29-36,80). Les odds ratios associés à la prématurité étaient de 1,23 (IC95%:0,97-1,56) pour une valeur de $L_{night} \geq 55$ dB(A) et de 0,83 (IC95 %: 0,61-1,13) pour une concentration environnementale en $NO_2 \geq 40$ $\mu g \cdot m^{-3}$. Discussion. Les résultats sont en faveur d'une relation de type dose-réponse entre le nombre de comorbidités et le risque de prématurité. Chez les femmes enceintes dont le risque de base est augmenté du fait de la présence d'une ou plusieurs comorbidités, le risque d'accouchement prématuré ne semble pas être augmenté par une exposition à de faible concentration de NO_2 . En revanche, les résultats sont compatibles avec un effet modéré de l'exposition environnementale au bruit sur le risque de prématurité.

14.6 Annexe 6 : Article Brembilla *et al.*, 2019

Article publié dans *Scientific Reports*. 2019 Dec 11;9(1):18878.

doi: 10.1038/s41598-019-55005-0.

Résumé

Contexte

De multiples facteurs de risque sont associés à la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse, mais la façon dont ces différents facteurs se combinent et se cumulent reste inconnue. L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective était de décrire le cumul de marqueurs de vulnérabilité multiples chez les femmes enceintes résidant dans une zone urbaine.

Matériel et méthodes

Ont été incluses les femmes habitant la commune de Besançon et ayant accouché entre 2005 et 2009. Les données individuelles ont été recueillies dans les dossiers obstétricaux et les expositions environnementales ont été évaluées grâce à des modèles de prédiction environnementale. Le cumul de quinze marqueurs de vulnérabilité regroupés en six dimensions (âge de la mère, tabagisme, indice de masse corporelle (IMC), vulnérabilités socio-économiques, médico-obstétricales et environnementales) a été décrit puis analysé en comparaison avec quatre complications et issues défavorables de la grossesse.

Résultats

Parmi les 3 686 femmes incluses, 20,8% avaient moins de 20 ans ou plus de 34 ans, 21,9% avaient un IMC extrême avant la grossesse et 18,8% déclaraient un tabagisme pendant la grossesse. Les femmes exposées aux vulnérabilités socio-économiques, médico-obstétricales ou environnementales représentaient respectivement 14,2%, 31,6% et 42,4%. Alors que 20,6% n'étaient exposées à aucun

marqueur de vulnérabilité, 18,8% des femmes cumulaient trois dimensions ou plus. Le risque de complications et d'issues défavorables de la grossesse augmentaient significativement avec le nombre cumulé de vulnérabilités.

Conclusion

La définition et la validation d'un score de vulnérabilité pourraient être utiles pour identifier les femmes vulnérables, adapter leur suivi de grossesse et aider les décideurs à mettre en œuvre des programmes d'éducation ou de promotion de la santé appropriés.

OPEN

Pregnancy vulnerability in urban areas: a pragmatic approach combining behavioral, medico-obstetrical, socio-economic and environmental factors

Alice Brembilla^{1,2*}, Nadine Bernard^{1,3}, Sophie Pujol^{1,2}, Anne-Laure Parmentier^{1,2}, Astrid Eckman⁴, Anne-Sophie Mariet⁵, Hélène Houot³, Quentin Tenaillon^{6,8}, Gérard Thiriez⁷, Didier Riethmuller⁴, Marie Barba-Vasseur^{1,2} & Frédéric Mauny^{1,2}

Multiple risk factors are associated with adverse pregnancy outcomes (APO), but how all these different factors combine and accumulate remains unknown. The objective of this observational retrospective study was to describe the accumulation of multiple vulnerability markers in pregnant women living in an urban area. Women living in Besançon (France) who delivered between 2005 and 2009 were included. Individual data were collected from the obstetrical records while environmental exposures were collected using environmental prediction models. The accumulation of 15 vulnerability markers, grouped into six dimensions (maternal age, smoking, body mass index (BMI), socio-economic, medico-obstetrical and environmental vulnerabilities) was described and analyzed in comparison with four APO. Among the 3686 included women, 20.8% were aged under 20 or over 34 and 21.9% had an extreme pre-pregnancy BMI. 18.8% declared smoking during pregnancy. Women exposed to socio-economic, medico-obstetrical or environmental vulnerability were 14.2%, 31.6% and 42.4% respectively. While 20.6% were not exposed to any marker, 18.8% accumulated three or more dimensions. The risk of APO increased significantly with the cumulative number of vulnerabilities. Define and validate a vulnerability score could be useful to identify vulnerable women, adapt their pregnancy monitoring and help policy makers to implement appropriate education or health promotion programs.

Adverse pregnancy outcomes (APO), such as preterm birth (PTB), low birthweight (LBW) preeclampsia or ante-partum hemorrhage, are important indicators for the health of the newborns and infants. In addition, growth and developmental delays in utero may influence the subsequent health status of individuals, including increased mortality and morbidity in childhood and an elevated risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in adulthood^{1,2}. Multiple and varied etiologies and/or risk factors are associated with these APO; they combine in complex ways and could be related to medico-obstetrical, socio-demographic, behavioral and/or environmental determinants.

Obstetric history is well known to influence pregnancy outcome. Women with history of prior PTB have indeed higher risk for preterm delivery in a subsequent pregnancy compared with those with a prior term birth³. Abnormalities of the female reproductive tract and uterine scar also increase the risk for adverse pregnancy

¹UMR 6249, Laboratoire Chrono-environnement, Université de Bourgogne Franche-Comté, CNRS, F-25000, Besançon, France. ²Unit   de méthodologie en recherche clinique, épidémiologie et santé publique (uMETH), Inserm CIC 1431, CHU, Besançon, France. ³Centre National de la Recherche Scientifique, UMR 6049, Laboratoire Th  MA, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France. ⁴Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU, F-25000, Besançon, France. ⁵Service de biostatistique et d'informaticque médicale (DIM), Centre Hospitalier Universitaire, Dijon, France. ⁶Laboratoire LADYSS, UMR 7533, Université Paris Ouest - Nanterre - la Défense, Nanterre, France. ⁷Service de Réanimation Pédiatrique, Néonatalogie et Urgences Pédiatriques, CHU, F-20500, Besançon, France. ⁸Present address: EA 4483, Laboratoire sciences végétales et fongiques, Université de Lille, Lille, France. *email: alice.brembilla@gmail.com

outcome^{4,5}. Various pregnancy characteristics have been associated with PTB, LBW, preeclampsia or ante-partum hemorrhage. Obstetrical disorders such as hypertension, diabetes, genitourinary infections are identified as risk factors of adverse birth outcomes⁶. Multiple gestations carry a substantial risk of preterm delivery, and results in 15–20% of all PTBs. Nearly 60% of twins are born preterm⁶. Of course, multiple gestations are also closely linked to birthweight (BW). After 33 weeks of gestation, BW of twins started to deviate from singletons (difference of 900 grams at 42 weeks)⁷.

Demographic variables such as extremes in maternal age or black maternal ethnicity are also recognized as associated with APO^{8,9}. The extremes of maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) seem to be linked with an increase of the overall incidence of APO¹⁰. According to a recent meta-analysis, pre-pregnancy underweight increases the risk of LBW¹¹. Some maternal behaviors are identified as preventable risk factors for an unsuccessful pregnancy outcome. Smoking during pregnancy has been associated with fetal growth restriction, placenta praevia (PP) and PTB^{12,13}. Weaker evidence suggests an adverse effect of environmental tobacco smoke, heavy alcohol or cocaine use¹⁴. Socio-economic deprivation has been shown to be linked to access to care, behaviors during pregnancy, and pregnancy outcomes^{15–17}.

The last decade provide an increasing evidence of the link between environment and pregnancy outcome. A higher risk of fetal growth restriction in relation to air pollution exposure was reported by main of the studies dealing with carbon monoxide (CO), nitrogen dioxide (NO₂) or particulate matter (PM₁₀, PM_{2.5})^{18–21}. Effects on PTB appears to be more discussed^{18–20,22}. According to a recent review of the literature, there is some suggestive evidence of adverse associations with environmental noise, especially for LBW^{23,24}. Otherwise, few studies demonstrate a benefic effect of maternal proximity to green spaces on BW^{25,26}.

However, most studies focus on only one determinant or one class of determinant and/or their influence on pregnancy outcome (when considered, the other determinants are treated as potential confounding variables). So, the distribution of all these determinants and how they potentially accumulate in the population of pregnant women is still largely unknown. Considering simultaneously all of these determinants could help define a concept of global vulnerability. This concept of vulnerability is very broad here: it is not only a socio-economic vulnerability but an interaction between various causes: genetic, socio-economic, psychological and environmental... To our knowledge, such a descriptive approach was never conducted in a large pregnant women population-based study.

The main objective of this article was to describe the distribution of identified vulnerability markers related to medico-obstetrical, demographic, behavioral and environmental dimensions, and to describe their potential accumulation in a population of pregnant women living in a middle-sized urban area (Besançon, France). Indeed, in Europe, cities of 100,000 to 500,000 inhabitants are considered to be “medium-sized”²⁷. They define the largest category of city in demographic terms, hosting more than 44% of the European population²⁸.

The second objective was to analyze the relationship between vulnerability accumulation and some adverse pregnancy complications and outcomes: preeclampsia, vaginal bleeding in the second and third trimesters, PTB and LBW.

Methods

Population. This epidemiological observational retrospective study included all pregnancies resulting in singleton births that occurred in the University Hospital of Besançon between 1 January 2005 and 31 December 2009 and whose mother, at the delivery, aged 18 and over and lived in Besançon City (a medium-sized city in France). Both stillborn and liveborn infants newborns whose birth occurred after 22 completed weeks of gestation and/or with a birthweight of 500 g or above were included. Mothers were considered only once in the study to ensure independence of observations: in case of repeated deliveries during the period, one episode has been randomly selected and the others were excluded. Multiple pregnancies were not included because of special characteristics in terms of duration and fetal growth compared to all pregnancies. Induced abortions, pregnancies with missing or invalid data for delivery date or address of residence at the baby’s birth were excluded.

Study variables. All except environmental markers were obtained from the computerized obstetrical record of Besançon University Hospital (DIAMMTM software), using International Classification diseases ICD-10 codes which were inserted by clinicians at the date of completion of the medical records.

Vulnerability variables. A pragmatic approach was conducted to select variables that could be used to define vulnerability. Selection criteria were as follows. To be retained, factors should be suspected or identified as risk factors of adverse birth outcomes. They should concern the period before pregnancy or the first trimester of pregnancy, which was defined by a window period of 15 weeks from the date of last menstrual period. Among them, medico-obstetrical and demographic markers were retained according to the data availability in the personal medico-obstetrical records, and were collected during current management of delivery. Furthermore, accuracy in the medical database had to be very high, and missing data had to be very low. For example, due to the retrospective nature of the study, known factors of APO such as alcohol consumption during pregnancy had to be excluded from the study because of important downward bias. The women address at the date of delivery was used to geocode the residential building and to define characteristics of the environmental living neighborhood. Fifteen variables were finally retained to describe pregnancy vulnerability (Table 1).

The neighborhood deprivation index was created for the city of Besançon, according to the approach developed by Lalloué *et al.*²⁹. The statistical unit was the IRIS (Îlots Regroupés pour l’Information Statistique), a geographical unit currently used by the French National Institute of Statistics and Economic Studies for population censuses (approximately 2000 individuals with relatively homogeneous social characteristics). Variables related to family and household, immigration and mobility, employment and income, education and housing were extracted from 2008 INSEE database. Eighteen variables were selected among the 39 variables most often used

Variables	Definition
Extreme maternal age	Maternal age at delivery <21 years old or ≥35 years old (yes/no)
Pre-pregnancy body mass index	Pre-pregnancy underweight (BMI < 18.5 kg/m ²) or pre-pregnancy obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²) computed with the BMI collected at the first antenatal visit
Maternal smoking	Declared maternal smoking during pregnancy (yes/no)
Medico-obstetrical markers	Previous preterm birth referred to a history of any PTB < 37 ⁺⁰ weeks
	Uterine scare or abnormalities of the female reproductive tract referred to codes O34 and Q50 to Q52 (ICD - 10th version) ^a
	Hypertension: chronic pre-pregnancy blood pressure >140/90 mmHg and for all hypertension disease diagnosed during pregnancy, excluding eclampsia and preeclampsia (ICD-10 codes: I10 to I15, O10, O11, O13, O16 and P000).
	Diabetes: gestational diabetes or a history of diabetes (ICD-10 codes: E10 to E14, H360, N083, O24, P700 and P701).
	Infection of genitourinary tract in pregnancy: ICD-10 codes: O23, A181, A510, [A540; A542], [A560; A562], A590 and A600.
	Assisted reproductive technology use (yes/no)
Socio-economic markers	Mother living alone (yes/no)
	Maternal professional status in current pregnancy: "unemployment" (yes/no)
Environment and neighborhood	Women living in an IRIS ranked in the tenth decile SES (yes/no)
	Air pollution (average level of NO ₂ ≥ 40 µg/m ³ in front of residential building during at least one month of pregnancy) (yes/no)
	Noise: night noise average in front of residential building (L _{Aeq} > 55 dB) (yes/no)
	Lack of wooded area in the 100 meters around the residence building (yes/no)

Table 1. Variables used to define the pregnancy vulnerability markers. ^aICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems of the WHO, 10th edition.

in the literature^{29–31}. (Supporting Information). The first component of a principal component analysis (PCA) was used to calculate the socioeconomic index after a reduction step and standardization. Women living in an IRIS ranked in the tenth decile of the socio economic index were considered to have a very low neighborhood deprivation level.

Noise and NO₂ environmental exposures have been assessed by environmental prediction models. The same inputs were used for the two models: meteorological observations, topographic data, shape, size, height and position of both roads and buildings, railway and road traffic data for each segment of the city³². Maps of night noise levels and NO₂ levels have been modeled at the city scale, using the MITHRA-SIG (noise), CirculAir and ADMS-Urban (air) softwares^{21,22,33,34}. Both noise and NO₂ maps have been validated by measurement campaigns. To account for the temporal variability of weather conditions and the seasonal variations in concentrations of pollutants in the air, monthly maps have been used to calculate indicators of exposure to NO₂. For each woman, monthly NO₂ exposure level during pregnancy has been calculated. European NO₂ threshold of 40 µg/m³ and the WHO threshold of 55 dB(A) for the night noise level (L_{Aeq,night}) were used to define environmental exposure³⁵.

Vulnerability was considered in two steps. The 15 markers were first independently analyzed. Then, 6 vulnerability dimensions were created (and coded as at least one marker observed: yes or no). Three dimensions were single-marker ("extreme" maternal age, maternal smoking during pregnancy, pre-pregnancy body mass index) and three dimensions were multi-markers (medico-obstetrical, socio-economic status, environment and neighborhood). Because it could not be excluded that hypertension, diabetes and/or genitourinary infection markers records could concern events that had occurred during second or third trimester of pregnancy, sensitivity analyses were performed by successively removing these markers.

Adverse pregnancy outcomes. Gestational age at delivery was based on the last menstrual period or on ultrasonography during the first trimester. Preterm delivery was defined by a childbirth before 37 weeks of pregnancy and LBW by a weight at birth under 2500 grams. Vaginal bleeding in the second and third trimesters referred to an episode of bleeding after 28 weeks of gestation, including retro-placental hematoma and bleeding because of placenta praevia (International Classification diseases ICD-10 codes: O45, O46, O441 and P021). Preeclampsia and eclampsia referred to ICD-10 codes O14 and O15.

Statistical analysis. The results of the descriptive phase are expressed as frequencies and percentages (%) and 95% confidence interval (CI). Chi-square test was used to test for the difference of distribution of vulnerability among the pregnant women with or without the medical events. Cochran-Armitage test was used to test for trend of increasing or decreasing of the medical events in each of the vulnerability classes. Significance level was set at P < 0.05. Bivariate logistic regressions were performed to analyze the relationship between each APO and vulnerabilities or dimensions classes. Predicted probabilities of APO were calculated for each combination of the six dimensions.

Databases were managed with SAS version 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC) and Microsoft Excel 2010. Statistical analyses were performed with R and SAS 9.4, the R package SesIndexCreator²⁹ for the creation of neighborhood deprivation index and R package ggplot2 for plots.

	Total number	%
Maternal age (years)		
<20	119	3.2
20–24	668	18.1
25–29	1229	33.3
30–34	1023	27.8
35–39	504	13.7
> = 40	143	3.9
Parity		
0	1960	53.2
1	979	26.6
2	447	12.1
> = 3	300	8.1
Preeclampsia or eclampsia	103	2.8
Vaginal bleeding (2nd or 3th trimester)	105	2.8
Mode of delivery		
Vaginal	2459	66.7
Instrumental extraction	729	19.8
Caesarean	498	13.5
Gestational age at delivery (weeks of amenorrhoea)		
<28	20	0.5
28–31	45	1.2
32–36	202	5.5
> = 37	3419	92.8
Sex^a		
Male	1926	52.3
Female	1756	47.7
Apgar score at five minutes		
< = 7	61	1.7
8–9	127	3.4
10	3498	94.9
Birthweight (grams) [mean(SD)]	3225.0	(573.4)
Low birthweight ^b	269	7.3

Table 2. Characteristics of mothers, pregnancies and newborns included in the study (N = 3686). ^aMissing data: sex (n = 4). ^bWeight at birth less than 2500 grams.

Ethical approval and informed consent. This study was approved by the French National Advisory Committee for the Treatment of Information in Health Research (CCTIRS) and by the French data protection authority (CNIL) [Reference number: 915261]. All methods were carried out in accordance with the ethical standards of CNIL and the Declaration of Helsinki. The requirement for patient consent was waived by the CNIL because of the retrospective nature of the study. A letter of information was sent to each participant. Women who opposed the processing of their data were excluded from the study. All records were anonymized prior to analysis.

Results

Among the 11 630 births identified, 4622 births (39.7%) with mother's home address located in Besançon. Among them, 936 births were excluded for the following reasons: Families' objection to processing of their medical data (n = 10), maternal age less than 18 years (n = 37), missing delivery date (n = 3), missing birthweight (n = 2), birthweight under 500 grams (n = 4), unidentifiable address of residence (n = 14), multiple pregnancies (n = 199) and excluded episodes due to repeated pregnancies (n = 667). Finally, 3686 singleton pregnancies were included in the analysis.

Characteristics of mothers, pregnancies and newborns. The observed maternal age was 29.6 years (standard deviation SD = 5.5) on average. Over half the number of mothers were nulliparous and 67% delivered by non-instrumental vaginal delivery. The average birthweight was 3225.0 g (SD = 573.4). The prematurity rate was 7.2% and the rate of low birthweight was 7.3% (Table 2).

Pregnancy vulnerability. The distributions of each vulnerability marker alone and among the 6 dimensions are presented in Table 3.

The proportion of women aged under 20 or over 34 years old at the baby's birth was 20.8%, while 21.9% of women had a pre-pregnancy BMI < 18.5 or ≥ 30 kg/m². Maternal smoking during pregnancy was declared by

	n	% [95% CI]
Maternal age <20 years or ≥35 years	766	20.8 [19.5–22.1]
Maternal smoking during pregnancy	694	18.8 [17.6–20.1]
Pre-pregnancy body mass index <18.5 or ≥30	806	21.9 [20.5–23.2]
Medico-obstetrical markers		
Uterine scare or abnormality of the female reproductive tract	209	5.7 [4.9–6.5]
Previous preterm birth	52	1.4 [1.1–1.8]
Hypertension ^a	172	4.7 [4.0–5.4]
Diabetes ^b	217	5.9 [5.1–6.7]
Infection of genitourinary tract in pregnancy	636	17.3 [16.0–18.5]
Assisted reproductive technology use	73	2.0 [1.6–2.5]
<i>At least one vulnerability marker of this dimension</i>	1163	31.6 [30.1–33.1]
Socio-economic markers		
Mother living alone	337	9.1 [8.2–10.1]
Maternal unemployment during pregnancy ^c	221	6.0 [5.3–6.8]
<i>At least one vulnerability marker of this dimension</i>	524	14.2 [13.1–15.4]
Environmental and neighborhood markers		
Neighborhood deprivation index: tenth decile	594	16.1 [14.9–17.3]
Noise >55 dB LAeq,night ^d	775	21.0 [19.7–22.4]
NO ₂ ≥ 40 µg/m ^{3e}	138	3.7 [3.2–4.4]
Lack of wooded area in the 100 meters around the residence building	520	14.1 [13.0–15.3]
<i>At least one vulnerability marker of this dimension</i>	1562	42.4 [40.8–44.0]

Table 3. Pregnancy vulnerability distribution (N = 3,686): Marker alone and grouped in six dimensions.

^aHistory of hypertension or hypertensive disease of pregnancy, excluding preeclampsia and eclampsia. ^bHistory of diabetes or gestational diabetes. ^cDoes not include housewives. ^dNoise average in front of residential building >55 dB LAeq,night (sound pressure level in dB, equivalent to the total sound energy over the night period 22h–6h). ^eAverage level of NO₂ ≥ 40 µg/m³ during at least one month of pregnancy.

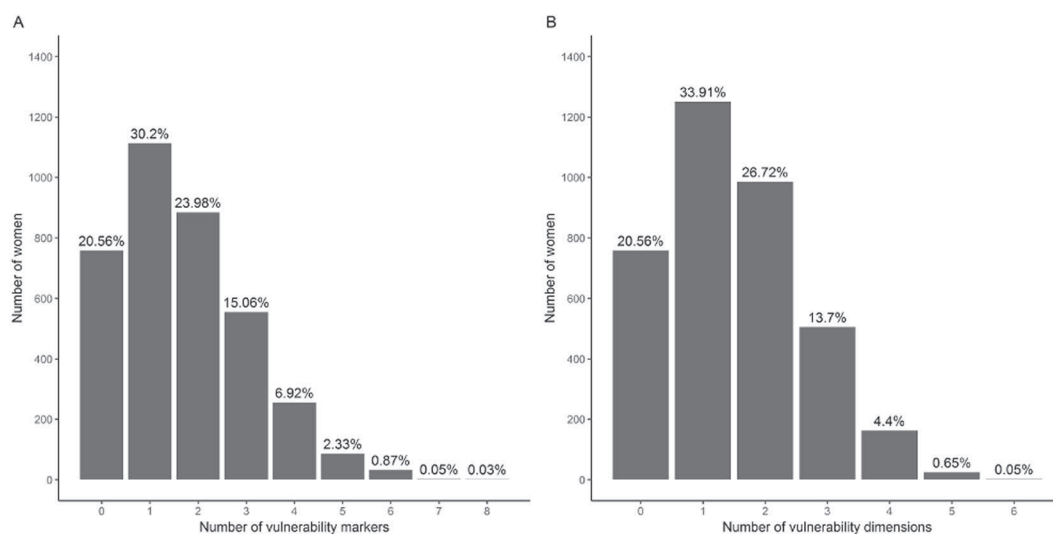


Figure 1. Distribution of women according to their cumulative exposure to the 15 vulnerability markers (A) and to the 6 vulnerability dimensions (B).

18.8% of included women. Fourteen percent of the woman presented one or more markers of socio economic vulnerability; this percent reached 31.6 and 42.4 when considering one or more medico-obstetrical and environmental vulnerabilities, respectively.

Distribution of women according to their vulnerabilities accumulation. No marker of vulnerability was recorded for 758 women (20.6%), while four markers or more were simultaneously recorded for 376 women (10.2%) (Fig. 1A); 188 (5.1%) women were concerned by four or more of the six vulnerability dimensions (Fig. 1B). One woman was exposed to eight of the fifteen vulnerability markers and two women to the six vulnerability dimensions.

	At least one pregnancy outcome OR (95% CI, P)	Preterm birth	Low Birthweight	Vaginal bleeding	Preeclampsia-Eclampsia
Number of markers	P < 0.001	P = 0.011	P < 0.001	P = 0.011	P < 0.001
0	1	1	1	1	1
1	1.41 (1.02–1.94)	1.21 (0.82–1.79)	1.45 (0.96–2.19)	1.37 (0.68–2.76)	2.92 (0.98–8.72)
2	1.81 (1.31–2.50)	1.24 (0.83–1.86)	1.75 (1.15–2.66)	2.56 (1.32–4.97)	6.85 (2.41–19.49)
3	2.29 (1.63–3.22)	1.73 (1.13–2.64)	2.09 (1.34–3.26)	2.20 (1.06–4.58)	7.05 (2.40–20.72)
≥4	3.08 (2.16–4.41)	2.03 (1.29–3.19)	2.53 (1.58–4.04)	2.58 (1.20–5.58)	16.94 (5.94–48.33)

Table 4. Vulnerability markers and odds-ratio of adverse pregnancy outcomes (N = 3686).

	At least one pregnancy outcome OR (95% CI)	Preterm birth	Low Birthweight	Vaginal bleeding	Preeclampsia-Eclampsia
Number of dimensions	P < 0.001	P = 0.037	P < 0.001	P = 0.012	P < 0.001
0	1	1	1	1	1
1	1.47 (1.08–2.01)	1.20 (0.82–1.76)	1.45 (0.97–2.18)	1.53 (0.78–3.00)	3.69 (1.28–10.67)
2	1.97 (1.44–2.69)	1.49 (1.01–2.19)	1.88 (1.25–2.82)	2.43 (1.26–4.69)	7.15 (2.54–20.17)
3	2.50 (1.77–3.53)	1.59 (1.02–2.47)	2.27 (1.45–3.55)	2.83 (1.39–5.77)	8.99 (3.09–26.15)
≥4	2.84 (1.83–4.42)	2.14 (1.24–3.72)	2.46 (1.38–4.37)	1.35 (0.43–4.24)	17.53 (5.79–53.08)

Table 5. Vulnerability dimensions and odds-ratio of adverse pregnancy outcomes (N = 3686).

Vulnerabilities accumulation and proportions of APO. An increase of the percent of APO was observed when the number of vulnerability markers increased; the same increasing trends were observed when considering the vulnerability dimensions (all $P \leq 0.03$) (Supplementary Tables S1 and S2). Tables 4 and 5 summarize the odds-ratio (OR) of APO according to the observed number of vulnerability markers (Table 4) or the observed number of vulnerability dimensions (Table 5). APO were associated with a higher number of vulnerabilities and dimensions. For example, a higher number of dimensions was significantly associated with preterm birth, with OR = 1.49 (95% CI = 1.01–2.19) among women with two vulnerability dimensions and OR = 2.14 (95% CI = 1.24–3.72) among those with four or more of the six vulnerability dimensions, compared to women without any vulnerability ($P = 0.037$). Sensitivity analyses were performed by successively removing three markers: hypertension, diabetes and genitourinary infections. The results were very close to those observed with the 15 markers (Supplementary Tables S3 and S4).

The modulation of the predicted probability of at least one APO among all the different combinations of the vulnerability dimensions is presented in Fig. 2.

Discussion

The vulnerability markers were differently distributed among pregnant women, from less than 2% to more than 20%. However, about 80% of the pregnant women were concerned by at least one vulnerability marker and nearly half (45.5%) accumulated two or more markers. Eleven percent were exposed to at least four of the six vulnerability categories. In addition, the more women combined vulnerabilities, the more their probability of adverse birth outcomes increased.

The study population included patients from public university hospital and did not cover deliveries managed by the private hospital. However, the main characteristics observed in our sample were similar to those observed in the French perinatal survey performed in 2010, especially the mean of maternal age, the percentages of low birthweight and preterm birth³⁶. The main limitation relates to the retrospective recording of vulnerability markers, especially the characterization of medico-obstetrical vulnerabilities and their distinction from APO. The retrospective collect of data from computerized obstetric records could have lead, in some cases, to misclassifications due to a lack of precision. But, when omitting the three less reliable markers, sensitivity analyses produced very close results. Several markers should have also been underestimated, especially smoking during pregnancy. Environmental markers were directly extracted from geocoded mother address using a completely reproducible process and a special attention was paid on collecting the actual address of women at delivery and not the last address recorded in the hospital information system.

The choice of the vulnerability markers was not easy and several factors could miss in the list. The selection was based on the literature and also on the availability of reliable data from medical records. Markers such as addictive behavior were not retained because of the risk of very low rate of identification. Despite being known as a major factor, ethnicity was not available for this approach. Because of legal restrictions, this information is not commonly recorded in official French databases. To select medical markers, we referred to the recommendations of the French National Authority for Health (HAS) about “monitoring and guidance of pregnant women based on risk situations identified”³⁷. The goal was here to separate the diseases identified at the start of the pregnancy (or considered as vulnerabilities implying monitoring to prevent obstetrical complications) and the real APO (i.e. serious complications of late pregnancy, preterm birth or low birthweight). A history of hypertension or

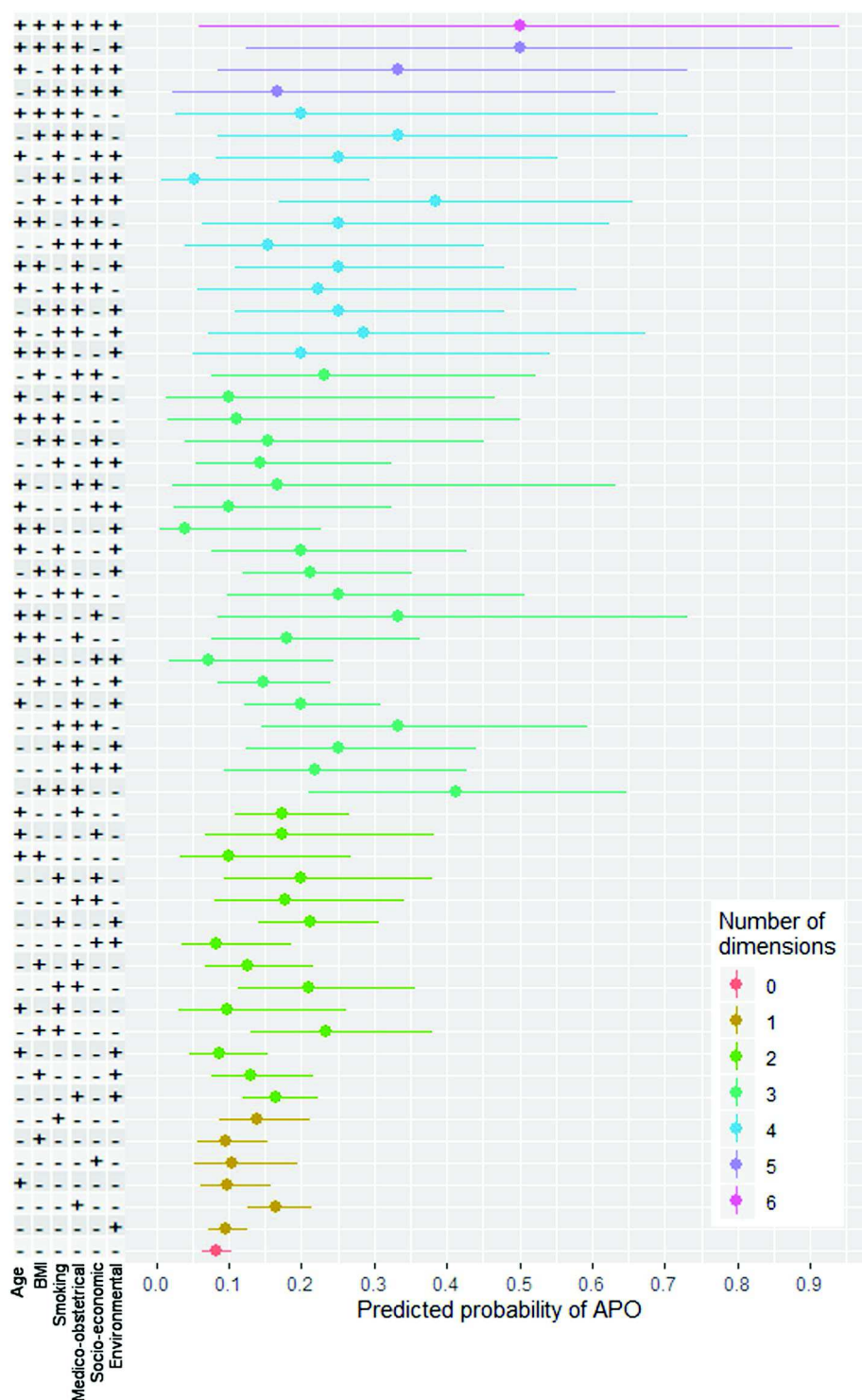


Figure 2. Predicted probabilities of at least one APO according to each combination of the 6 dimensions.

pregnancy-induced hypertension was then considered as medico-obstetrical risk factors while preeclampsia and eclampsia were considered as APO.

Environment markers were selected using the same rules. Road traffic is often the main source of air pollution in medium-sized cities like Besançon, and NO₂ is a gaseous pollutant known to be a good indicator of road traffic³³. Adverse effects are frequently encountered in population expose to noise: annoyance, disturbed sleep, increased risk of cardiovascular disease³⁸. Thus, our team recently showed that these two former pollutants only partially overlap³². The presence or absence of wooded area in the 100 meters around the residence building were used as an indicator of surrounding greenness^{25,26}. If some marker could be discussed, the similar results obtained

by considering individually each marker or grouped by dimensions suggest that the results could not be too sensitive to the choice of the study markers.

To our knowledge, this is the first study that describes the exposure to multiple sources of vulnerability (both individual and environmental) during pregnancy in an urban area, without focusing on the effect of one factor or one class of factors on pregnancy outcome. Despite low to moderate proportion of women concerned by each of the selected markers, nearly 80% were exposed to vulnerability markers during pregnancy. Women with no vulnerability markers could be seen as slightly over-represented: considering the observed proportion of women among whom each marker was recorded, the expected proportion would be 16% (based on the hypothesis of independency of markers). Conversely, about 10% of women cumulated more than 3 vulnerability markers. Moreover, when considering the multi-markers dimensions, the gap between the “at least one marker” proportion and the proportion of each of the concerned markers suggest that the markers only partially overlap. Thus, our results suggest: i) a tendency for accumulation of markers in a part of the pregnant women, ii) an accumulation of markers from different vulnerability dimensions rather than from the same dimensions.

The dose/effect relationship between the number of the vulnerabilities the women accumulated and the probability of adverse birth outcomes enhance the interest of our approach. A partition of women in three groups could be proposed. Women with no marker are associated with a lower (but not null) probability of adverse pregnancy outcome. This is in line with the unexplained proportion of APO regularly observed, such as with PTB³⁹. No threshold was identified, but women with two or more markers appeared to be over the national risk of adverse pregnancy outcome³⁶. Finally, in an analytic point of view, markers are missing, such as genetic, behavioral and occupational factors, but our approach was pragmatic and focused on easily and currently recorded data.

One of the limits of the results relies on study site. Besançon city is a European “medium-sized” city (i.e. city of 100,000 to 500,000 inhabitants)²⁷. Environmental pollution (especially air pollution) and social disparity are expected to be higher in larger cities, which could conduct to a higher proportion of accumulation of vulnerabilities markers in a part of the population living in deprived areas.

We worked on markers and dimensions approaches. In a clinical perspective, using only six dimensions would be easily useable and understandable, and a score would potentially be easier to use with only six dimensions, rather than fifteen markers. About the determination of relevant threshold on the number of markers or dimensions, the answer is not obvious as the first results seem to acknowledge a linear or monotonous growth depending on the markers’ accumulation, and needs to be determined. The results of our study are however not directly applicable, and will need to be confirmed with complementary analyses: Building a score, pondering the markers and then providing an external validation of this score. Modelling could also simultaneously take account of the different defined outcomes, using multivariate generalized linear mixed models, rather than using a unique restrictive “at least one” outcome. Concerning the environmental dimension, results are not currently directly applicable in routine practice. Indeed, environmental and neighborhood indicators are not automatically accessible for every patient. A solution could be the use of proxy indicators. For instance, the distance to a major pollution source such as railway or high traffic road, predefined neighborhoods classifications or small area contextual estimations. Maps with an integrated tool of query processing using home address could also be implemented in clinical structures for this purpose. Considering the growing interest for environmental impact of health, and the spreading awareness of environmental risks on maternal health, it is likely that such approaches will be increasingly proposed in routine practice in the foreseeable future.

In conclusion, by combining medical, behavioral, socio-economic and environmental markers, this pragmatic study shows that vulnerabilities are not homogeneously distributed and tend to accumulate in a part of the pregnant women. This accumulation could be seen as a particular risk of adverse pregnancy outcome and could be connected to the concept of Exposome⁴⁰. One perspective could be to define and validate a vulnerability score. This study confirms also the need to identify vulnerable women as early as possible during pregnancy to adapt their pregnancy monitoring. Moreover, targeting vulnerable populations of women across small local urban area level could help policy makers to implement appropriate education or health promotion programs to specific areas of the city.

Received: 14 June 2019; Accepted: 5 November 2019;

Published online: 11 December 2019

References

- Osmond, C. & Barker, D. J. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ. Health Perspect.* **108**(Suppl 3), 545–553 (2000).
- Dalziel, S. R., Parag, V., Rodgers, A. & Harding, J. E. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int. J. Epidemiol.* **36**, 907–915 (2007).
- Kazemier, B. M. *et al.* Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **121**, 1197–1208, discussion 1209 (2014).
- Hirsch, L. *et al.* The association between Mullerian anomalies and short-term pregnancy outcome. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **29**, 2573–2578 (2016).
- Deneux-Tharaux, C. Women with previous caesarean or other uterine scar: epidemiological features. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* **41**, 697–707 (2012).
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. & Romero, R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond. Engl.* **371**, 75–84 (2008).
- Gielen, M. *et al.* Twin-Specific Intrauterine ‘Growth’ Charts Based on Cross-Sectional Birthweight Data. *Twin Res. Hum. Genet.* **11**, 224–235 (2008).
- Weng, Y.-H., Yang, C.-Y. & Chiu, Y.-W. Risk Assessment of Adverse Birth Outcomes in Relation to Maternal Age. *PLoS One* **9**, e114843 (2014).
- Schaaf, J., Liem, S., Mol, B., Abu-Hanna, A. & Ravelli, A. Ethnic and Racial Disparities in the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Perinatol.* **30**, 433–450 (2012).

10. Lynch, A. M. *et al.* Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **210**, 428.e1–428.e9 (2014).
11. Yu, Z. *et al.* Pre-Pregnancy Body Mass Index in Relation to Infant Birth Weight and Offspring Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* **8**, e61627 (2013).
12. Cnattingius, S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.* **6**(Suppl 2), S125–140 (2004).
13. Nabet, C., Ancel, P.-Y., Burguet, A. & Kaminski, M. Smoking during pregnancy and preterm birth according to obstetric history: French national perinatal surveys: Smoking and preterm birth. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **19**, 88–96 (2005).
14. Savitz, D. A. & Murnane, P. Behavioral Influences on Preterm Birth: A Review. *Epidemiology* **21**, 291–299 (2010).
15. Metcalfe, A., Lail, P., Ghali, W. A. & Sauve, R. S. The association between neighbourhoods and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of multi-level studies. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **25**, 236–245 (2011).
16. Hanke, W. Employment status of pregnant women in Central Poland and the risk of preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Eur. J. Public Health* **11**, 23–28 (2001).
17. Opatowski, M., Blondel, B., Khoshnood, B. & Saurel-Cubizolles, M.-J. New index of social deprivation during pregnancy: results from a national study in France. *BMJ Open* **6**, e009511 (2016).
18. Shah, P. S. & Balkhair, T. & Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ. Int.* **37**, 498–516 (2011).
19. Stieb, D. M., Chen, L., Eshoul, M. & Judek, S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* **117**, 100–111 (2012).
20. Nieuwenhuijsen, M. J., Dadvand, P., Grellier, J., Martinez, D. & Vrijheid, M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* **12**, 6 (2013).
21. Mariet, A.-S. *et al.* Multiple pregnancies and air pollution in moderately polluted cities: Is there an association between air pollution and fetal growth? *Environ. Int.* **121**, 890–897 (2018).
22. Barba-Vasseur, M. *et al.* Does low to moderate environmental exposure to noise and air pollution influence preterm delivery in medium-sized cities? *Int. J. Epidemiol.* **46**, 2017–2027 (2017).
23. Ristovska, G., Laszlo, H. E. & Hansell, A. L. Reproductive outcomes associated with noise exposure - a systematic review of the literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 7931–7952 (2014).
24. Nieuwenhuijsen, M. J., Ristovska, G. & Dadvand, P. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Adverse Birth Outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **14** (2017).
25. Agay-Shay, K. *et al.* Green spaces and adverse pregnancy outcomes. *Occup. Environ. Med.* **71**, 562–569 (2014).
26. Dadvand, P. *et al.* Green space, health inequality and pregnancy. *Environ. Int.* **40**, 110–115 (2012).
27. Boddy, M. Geographical Economics and Urban Competitiveness: A Critique. *Urban Stud.* **36**, 811–842 (1999).
28. Giffinger, R., Fertner, C., Kramar, H. & Meijers, E. City-ranking of European Medium-Sized Cities. Proceedings of the Future of Cities. 51st IFHP World Congress, 2007, Copenhagen, Denmark, www.smart-cities.eu/download/city_ranking_final.pdf (2007).
29. Lalloue, B. *et al.* A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int. J. Equity Health* **12**, 21 (2013).
30. Pornet, C. *et al.* Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J. Epidemiol. Community Health* **66**, 982–989 (2012).
31. Messer, L. C. *et al.* The development of a standardized neighborhood deprivation index. *J. Urban Health Bull. N. Y. Acad. Med.* **83**, 1041–1062 (2006).
32. Tenaillon, Q. M. *et al.* Do outdoor environmental noise and atmospheric NO₂ levels spatially overlap in urban areas? *Environ. Pollut.* **214**, 767–775 (2016).
33. Tenaillon, Q. M., Mauny, F., Joly, D., François, S. & Bernard, N. Air pollution in moderately polluted urban areas: How does the definition of “neighborhood” impact exposure assessment? *Environ. Pollut.* **206**, 437–448 (2015).
34. Pujol, S. *et al.* Urban ambient outdoor and indoor noise exposure at home: A population-based study on schoolchildren. *Appl. Acoust.* **73**, 741–750 (2012).
35. World Health Organization (WHO). Night noise guidelines for Europe, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/noise/publications/2009/night-noise-guidelines-for-europe> (2009).
36. Blondel, B. Enquête périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003, http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf (2011).
37. Haute Autorité de Santé (HAS). [Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées], https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_suivi_orientation_femmes_enceintes_synthese.pdf (2007).
38. World Health Organization (WHO). Burden of disease from environmental noise. Quantification of healthy life years lost in Europe, <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/environment-and-health/noise/publications/2011/burden-of-disease-from-environmental-noise-quantification-of-healthy-life-years-lost-in-europe> (2011).
39. Muglia, L. J. & Katz, M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N. Engl. J. Med.* **362**, 529–535 (2010).
40. Buck Louis, G. M., Yeung, E., Sundaram, R., Laughon, S. K. & Zhang, C. The exposome—exciting opportunities for discoveries in reproductive and perinatal epidemiology. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **27**, 229–236 (2013).

Acknowledgements

This study was conducted as part of the initial phase of the “PremaBQuA” project: Preterm delivery and Environmental multiple Exposure: Noise and Air in Urban areas. Computations have been performed on the supercomputer facilities of the Mésocentre of the university of Franche-Comté. The authors would like to acknowledge Alain Dussaucy and Odile Allemandet for their crucial help in extraction and management of medico obstetrical data. The authors are also grateful to the regional association for air quality monitoring Atmo Franche-Comté for the collaboration in this project. This work was supported by the French Environment and Energy Management Agency (ADEME) under the National Environmental Research and Occupational Health Program 2012 of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) [grant number 1217C0065].

Author contributions

F.M., N.B. and A.S.M. conceived the design of this present study; A.E., G.T. and D.R. provided its implementation and data collection; S.P., Q.T. and H.H. conducted the environmental data collection and analysis; M.B.V., A.B. and A.L.P. conducted statistical analysis; All authors contributed to the interpretation of the results; A.B. and M.B.V. drafted the manuscript; All authors critically revised the manuscript, read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55005-0>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.B.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

Influence de l'exposition au bruit et à la pollution de l'air en milieu urbain sur la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse

Résumé

La grossesse constitue une période de vulnérabilité où la survenue de complications et d'issues défavorables de la grossesse (CIDG) peut avoir des conséquences majeures sur le devenir de la mère et/ou du nouveau-né. De multiples facteurs en sont à l'origine. Cependant, il reste encore une part non expliquée de CIDG, pour laquelle l'environnement est suspecté de jouer un rôle.

Ce travail de thèse est inclus dans le programme PreCEE (Pregnancy Combined Environmental Exposure) et a pour objectif d'étudier l'influence des expositions environnementales aux pollutions sonore et atmosphérique sur la survenue de CIDG, plus particulièrement de troubles de la croissance fœtale et de troubles hypertensifs de la grossesse. Ont été incluses toutes les grossesses de femmes majeures résidant à Besançon ou dans l'unité urbaine de Dijon et ayant accouché au CHU de Besançon ou au CHU Dijon-Bourgogne entre 2005 et 2009, soit plus de 10 000 grossesses. Les caractéristiques socio-démographiques, médicales et médico-obstétricales ont été recueillies à partir des dossiers obstétricaux informatisés et papier. Les niveaux d'exposition au bruit et à la pollution atmosphérique (dioxyde d'azote (NO₂) et particules fines (PM₁₀)) ont été modélisés au domicile de la mère selon des fenêtres spatiales et temporelles différentes.

Les résultats montrent que l'exposition au bruit n'est pas associée à la survenue de troubles hypertensifs de la grossesse ou de troubles de la croissance fœtale, chez les grossesses uniques. L'exposition aux PM₁₀ est associée à la survenue de troubles de la croissance fœtale chez les grossesses uniques. Cette association n'est pas modifiée par la prise en compte de l'exposition au bruit. Enfin, chez les grossesses multiples, l'exposition au NO₂ est associée à la survenue de troubles de la croissance fœtale.

Mots-clés : bruit, pollution de l'air, troubles hypertensifs de la grossesse, croissance fœtale, retard de croissance intra-utérin (RCIU), petit poids pour l'âge gestationnel (PAG)

Influence of exposure to noise and air pollution in urban areas on the occurrence of adverse pregnancy outcomes

Abstract

Pregnancy is a period of vulnerability where the occurrence of adverse pregnancy outcomes (APO) can have major consequences on the future of the mother and/or the newborn. Multiple factors are responsible for this. However, there is still an unexplained part of APO, for which the environment is suspected to play a role.

This PhD thesis is included in the PreCEE (Pregnancy Combined Environmental Exposure) program and aimed to study the influence of environmental exposures to noise and air pollution on the occurrence of APO, more particularly on fetal growth disorders and hypertensive disorders of pregnancy (HDP). All pregnancies of adult women living in Besançon or in the urban unit of Dijon and who gave birth to the Besançon University Hospital or the Dijon-Burgundy University Hospital between 2005 and 2009 were included, i.e. more than 10,000 pregnancies. The socio-demographic, medical and medico-obstetrical characteristics were collected from computerized and paper obstetric records. The levels of exposure to noise and air pollution (nitrogen dioxide (NO₂) and fine particles (PM₁₀)) were modeled at the mother's home according to several spatial and temporal windows.

Results show that noise exposure is not associated with the occurrence of HDP or fetal growth disorders in single pregnancies. Exposure to PM₁₀ is associated with fetal growth disorders. This association is not changed by taking noise exposure into account. Finally, in multiple pregnancies, exposure to NO₂ is associated with fetal growth disorders.

Keywords: noise, air pollution, hypertensive disorders of pregnancy, fetal growth, fetal growth restriction (FGR), small for gestational age (SGA)