



Exposition prénatale aux pesticides et solvants organiques et risque de dysfonction placentaire (pré-éclampsie et retard de croissance intra utérin)

Isabelle Enderle

► To cite this version:

Isabelle Enderle. Exposition prénatale aux pesticides et solvants organiques et risque de dysfonction placentaire (pré-éclampsie et retard de croissance intra utérin). Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2023. Français. NNT : 2023URENB032 . tel-04373673

HAL Id: tel-04373673

<https://theses.hal.science/tel-04373673>

Submitted on 5 Jan 2024

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.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES

ECOLE DOCTORALE N° 637

Sciences de la Vie et de la Santé

Spécialité : Epidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique

Par **Isabelle ENDERLE**

**Exposition prénatale aux pesticides et solvants organiques et risque
de dysfonction placentaire (pré-éclampsie et retard de croissance intra-utérin)**

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 20/09/2023

Unité de recherche : INSERM U1085 - Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET)

Rapporteurs avant soutenance :

Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT	PU, UMR 6602 UCA/CNRS-TGI/Equipe DeciSiPH, UFR de Pharmacie, Université Clermont-Auvergne
Loïc SENTILHES	PU-PH, Immunoconcept, CNRS UMR 5164, INSERM ERL U1303, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux

Composition du Jury :

Présidente :

Camille LE RAY	PU-PH, INSERM U1153, Equipe EPOPé, Université Paris Cité, CHU Port-Royal, Paris
----------------	---

Examineurs :

Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT	PU, UMR 6602 UCA/CNRS-TGI/Equipe DeciSiPH, UFR de Pharmacie, Université de Clermont-Auvergne
Loïc SENTILHES	PU-PH, Immunoconcept, CNRS UMR 5164, INSERM ERL U1303, Université de Bordeaux, CHU de Bordeaux
Maela LE LOUS	MCU-PH, UMR 1099 LTSI, équipe MédiCis, Université de Rennes, CHU de Rennes
Johanna LEPEULE	CRCN Inserm-U1209-Epidémiologie environnementale

Directeur de thèse :

Ronan GARLANTEZEC	PU-PH, INSERM UMR1085, Université de Rennes, CHU de Rennes
-------------------	--

Co-directeur de thèse :

Rémi BERANGER	MCF, INSERM UMR1085, Université de Rennes
---------------	---

Remerciements

Je tiens à remercier le Pr Ronan GARLANTEZEC, Professeur des universités et Praticien hospitalier dans le service de santé publique du CHU de Rennes et le Dr Rémi BERANGER, Maître de conférences en maïeutique à la faculté de Rennes, qui ont co-dirigé cette thèse, pour leurs conseils, leur disponibilité et leur bienveillance.

Je remercie le Pr Camille LE RAY, Professeure des universités et Praticien hospitalier dans le service d'obstétrique de la maternité de Port Royal, Paris, que j'ai rencontré lors de mon stage de dixième semestre, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie le Pr Loïc SENTILHES, Professeur des universités et Praticien hospitalier dans le service d'obstétrique de la maternité de Bordeaux, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie le Pr Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT, Professeure des universités en santé publique et environnement à l'université Clermont-Auvergne, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie le Dr Johanna LEPEULE, chargée de recherche en épidémiologie à l'Institut pour l'Avancée des Biosciences de Grenoble, d'avoir accepté de juger ce travail.

Le remercie de Dr Maela LE LOUS, Maître de conférences des universités et Praticien hospitalier dans le service de gynécologie obstétrique du CHU de Rennes, pour sa formation lors de mon internat, ses encouragements et son soutien. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie le Pr Vincent LAVOUE, Professeur des universités et Praticien hospitalier dans le service de gynécologie obstétrique du CHU de Rennes pour avoir participé au comité de suivi de cette thèse, pour ses conseils avisés et sa bienveillance depuis le début de mon internat. Je n'aurai pas fait ce parcours universitaire sans ses encouragements.

Je remercie le Dr Fleur DELVA, Praticien hospitalier dans le service de santé publique du CHU de Bordeaux, pour avoir fait partie du comité de suivi de cette thèse et pour ces conseils.

Je remercie le Pr Jean LEVEQUE, Professeur des universités et Praticien hospitalier dans le service de gynécologie obstétrique du CHU de Rennes pour ses conseils, sa bienveillance et ses encouragements pour ce travail universitaire.

Je remercie le Dr Krystel NYANGO-TIMOH, Maître de conférences des universités et Praticien hospitalier dans le service de gynécologie obstétrique du CHU de Rennes, pour sa formation lors de mon internat, sa bienveillance et ses encouragements.

Je remercie l'ensemble de l'équipe du Département de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine du CHU de Rennes, parmi laquelle je suis fière et heureuse de travailler.

Je remercie le Dr Linda LASSEL, Praticien hospitalier et cheffe du service d'obstétrique du CHU de Rennes pour sa bienveillance, son soutien, ses conseils depuis le début de mon clinicat.

Je remercie également les Praticiens hospitaliers du service de gynécologie obstétrique du CHU de Rennes : le Dr Hélène ISLY, grande maîtresse de l'obstétrique, le Dr Christelle MAINGUY, la grande sœur toujours bienveillante, le Dr Anne Sophie CABARET DUFOUR, déesse de l'échographie fœtale, le Dr Gwenaëlle LE BOUAR, gardienne du diagnostic anténatal, le Dr Cécile TARDIF, la bonne humeur incarnée, le Dr Estelle BAUVILLE qui m'a appris, entre autre, la rigueur nécessaire pour être un bon médecin, le Dr Céline PIMENTEL, la gentillesse incarnée et le Dr Solène DUROS toujours bienveillante. Merci pour tout ce que vous m'avez appris depuis le début de mon internat, pour votre esprit d'équipe, votre bienveillance et vos encouragements. Je me sens privilégiée de faire partie de votre équipe.

Merci aux collègues de bureau de l'IRSET : Nathalie, Christine et Cécile pour l'aide apportée lors de mon master 2 puis de cette thèse, pour vos encouragements et pour les bons moments lors des pauses.

Je remercie mes amis rencontrés lors de l'externat à Caen : Nicolas, Cloé, Caroline et Antoine, les copines d'internat : Yolaine (mon binôme de choc !), Ludivine, Elodie, Sophie, Adelaïde, Marine, Susie mais aussi à Blandine, Margot, Omblin, Caroline pour tous ces bons moments, vos encouragements et votre soutien.

Merci à Marion, Manuela et Isabelle pour votre amitié et votre gentillesse.

Je remercie particulièrement ma famille. Merci à mes parents pour leur amour, leur soutien, leurs encouragements. Vous êtes formidables. Merci pour la relecture de cette thèse dont le sujet est pourtant bien loin de vos centres d'intérêt. Merci à ma sœur jumelle, Mathilde, pour ces presque 36 ans de complicité et le bonheur d'avoir fait de moi la tante de tes deux adorables fripouilles.

Enfin, je remercie mon mari Benoît, pour son amour, sa gentillesse, sa patience, ses encouragements et son soutien sans faille dans toutes les épreuves.

Table des matières

Liste des figures.....	7
Liste des tableaux.....	9
Liste des abréviations.....	13
Publications et communications orales relatives à la thèse.....	16
I. Publications.....	16
II. Communications orales.....	16
CHAPITRE I : INTRODUCTION.....	17
I. Placenta.....	19
1. Fonctions placentaires.....	19
a) Echanges materno-fœtaux.....	19
b) Hormones placentaires.....	20
Les hormones polypeptides placentaires.....	20
Les hormones stéroïdes.....	21
c) La barrière placentaire.....	21
2. Embryologie.....	23
3. Anatomie du placenta à terme.....	27
4. Physiologie du remodelage des artères spiralées maternelles.....	29
II. Les dysfonctions placentaires.....	30
1. Pathologies hypertensives gestationnelles.....	30
a) Définitions.....	30
L'hypertension artérielle.....	30
La pré-éclampsie.....	30
L'hypertension artérielle gravidique.....	31
b) Physiopathologie du défaut de placentation.....	32
Facteurs de risque.....	32
Tolérance immunitaire materno-fœtale.....	33
Défaut de remodelage vasculaire des artères spiralées maternelles.....	35
Les facteurs anti angiogéniques dans la pré-éclampsie.....	35
c) Complications.....	36
Complications fœtales.....	36
Complications maternelles.....	36
d) Prévention, biomarqueurs précoces et traitement de la pré-éclampsie.....	37
Prévention de la pré-éclampsie.....	37
Biomarqueurs diagnostiques de la pré-éclampsie.....	37
Traitement de la pré-éclampsie.....	38
2. Retard de croissance intra-utérin.....	39
a) Définitions.....	39
b) Etiologies.....	39
Facteurs placentaires et maternels.....	39
Facteurs fœtaux.....	40
c) Pronostic.....	40
Complications intra-utérines.....	40
Complications néonatales.....	41
Complications à long terme (Tableau 2).....	41

III. Exposition aux pesticides et aux solvants	43
1. Exposition aux pesticides	44
a) Définition.....	44
b) Utilisation des pesticides et réglementation.....	45
Utilisations des pesticides.....	45
Réglementation des pesticides	46
c) Exposition non professionnelle aux pesticides.....	47
Exposition domestique aux pesticides	47
Exposition alimentaire aux pesticides.....	47
d) Méthodes utilisées pour estimer l'exposition non professionnelle aux pesticides en	
épidémiologie	48
Mesures indirectes.....	48
Mesures directes.....	50
2. Exposition aux solvants	53
a) Définitions	53
b) Exposition professionnelle aux solvants en France	53
c) Méthodes utilisées en épidémiologie pour estimer l'exposition professionnelle aux solvants....	54
Mesures indirectes.....	54
Mesures directes.....	56
IV. Exposition prénatale aux pesticides et aux solvants et dysfonctions placentaires, études	
épidémiologiques	58
1. Exposition prénatale aux pesticides et pathologies hypertensives gestationnelles	58
2. Exposition prénatale aux solvants et croissance fœtale	65
a) Association entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants et le risque de PAG.....	65
b) Association entre l'exposition prénatale aux solvants et le poids de naissance	70
c) Association entre l'exposition prénatale aux solvants et la croissance intra-utérine	70
d) Association entre l'exposition prénatale aux solvants et le périmètre crânien à la naissance	75
3. Exposition prénatale aux solvants et pathologies hypertensives gestationnelles	77
V. Synthèse.....	79
VI. Objectifs de la thèse.....	80
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	81
I. La cohorte ELFE.....	82
1. Stratégie d'inclusion et population de la cohorte ELFE	82
2. Recueil de données	82
3. Echantillons biologiques	83
II. Mesures d'exposition	84
1. Exposition domestique aux pesticides	84
a) Utilisation domestique des pesticides.....	84
b) Proximité résidentielle des applications de pesticides agricoles	84
c) Exposition alimentaire aux résidus de pesticides.....	85
2. Exposition professionnelle aux solvants	86
III. Effets de santé	87
1. Pathologies hypertensives gestationnelles	87
2. Biométries du nouveau-né.....	87
3. Petit poids pour l'âge gestationnel	87
CHAPITRE III : RESULTATS.....	88
I. Exposition prénatale aux pesticides et pré-éclampsie	89
1. Introduction	92

2.	Materials and methods	94
a)	Study design	94
b)	Data collection	94
c)	Selection of pesticides of interest	94
d)	Exposure assessment	95
	Household pesticide use	95
	Residential proximity to agricultural pesticide applications	95
	Dietary exposure to pesticides residues	96
e)	Categorizing the exposure.....	96
f)	Statistical analysis.....	97
	Covariate selection.....	97
	Statistical methods.....	97
	Sensitivity analyses	98
3.	Results.....	100
a)	Population characteristics	100
b)	Associations between pesticide exposures and preeclampsia	100
	Sensitivity analyses	101
4.	Discussion.....	103
5.	Conclusion.....	107
6.	Tables.....	108
7.	Figures.....	114
8.	Supplemental material.....	116
II.	<i>Exposition professionnelle prénatale aux solvants et croissance fœtale</i>	134
1.	Introduction	137
2.	Materials and methods.....	138
a)	Study design	138
b)	Data collection	138
c)	Maternal occupational exposure to solvents.....	138
d)	Anthropometric parameters and small-for-gestational-age assessment	139
e)	Statistical analysis.....	139
3.	Results.....	141
a)	Population characteristics	141
b)	Maternal occupational exposure to solvents	141
c)	Maternal occupational solvent exposure and intrauterine fetal growth	141
4.	Discussion.....	143
5.	Conclusion.....	146
6.	Figure	147
7.	Tables.....	148
8.	Supplemental material.....	153
III.	<i>Exposition professionnelle prénatale aux solvants et pré-éclampsie</i>	160
1.	Introduction	162
2.	Materials and methods.....	164
a)	Study design	164
b)	Data collection	164
c)	Maternal occupational exposure to solvents.....	165
d)	Statistical analysis.....	165
3.	Results.....	167
a)	Population characteristics	167
b)	Maternal occupational exposure to solvents	167
c)	Association between occupational maternal exposure to solvents and preeclampsia	167
	Sensitivity analyses	168
4.	Discussion.....	169

5.	Conclusion	172
6.	Figure	173
7.	Tables	174
8.	Supplemental material.....	179
CHAPITRE IV : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION		186
I.	<i>Principaux résultats</i>	187
II.	<i>Avantages et limites de l'étude</i>	188
III.	<i>Discussion générale des résultats</i>	191
IV.	<i>Perspectives</i>	195
1.	Perspectives en termes de recherche	195
2.	Perspectives en termes de prévention	198
V.	<i>Conclusion</i>	201
REFERENCES		202
ANNEXES.....		222
I.	<i>Curriculum Vitae</i>	222

Liste des figures

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Figure 1. Echanges materno-fœtaux.....	20
Figure 2. Implantation de l'embryon au 7 ^e jour.....	23
Figure 3. Invasion du syncytiotrophoblaste dans l'endomètre (8 ^e jour)	23
Figure 4. Villosité trophoblastique primaire (11 ^e – 13 ^e jours)	24
Figure 5. Formation des lacunes trophoblastiques (14 ^e – 15 ^e jours).....	24
Figure 6. Villosité chorale secondaire (16 ^e jour)	25
Figure 7. Villosité chorale tertiaire (21 ^e jour)	25
Figure 8. Développement placentaire.....	26
Figure 9. Placenta à terme	27
Figure 10. Anatomie placentaire	27
Figure 11. La circulation sanguine placentaire	28
Figure 12. Les différentes étapes du remodelage vasculaire des artères spiralées.....	29
Figure 13. Facteurs de risque de pré-éclampsie	33
Figure 14. Tolérance immunitaire materno-fœtale.....	34
Figure 15. Mécanismes de la pré-éclampsie	35
Figure 16. Cibles de la pré-éclampsie	37

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Figure 17. Calendrier de suivi de la cohorte Elfe.....	83
--	----

CHAPITRE III : RESULTATS

I. Exposition prénatale aux pesticides et pré-éclampsie

Figure 1. Flow chart for the population study	114
Figure 2. Dietary pesticides allocated into clusters by multiple correspondence analysis and hierarchical ascending classification	115
Figure S1. Directed acyclic graph representing the causal assumptions used for covariate selection	131
Figure S2. Flow chart for the gestational hypertension population study	132
Figure S3. Agricultural pesticides allocated into clusters by multiple correspondence analysis and hierarchical ascending classification	133

II. Exposition professionnelle prénatale aux solvants et croissance fœtale

Figure 1. Flow chart of the study population	147
Figure S1. Directed acyclic graph representing the causal assumptions used for covariate selection	153

III. Exposition professionnelle prénatale aux solvants et pré-éclampsie

Figure 1. Flow chart for the population study	173
Figure S1. Directed acyclic graph representing the causal assumptions between occupational solvent exposure and preeclampsia used for covariate selection	179
Figure S2. Directed acyclic graph representing the causal assumptions between occupational solvent exposure and gestational hypertension used for covariate selection .	180

Liste des tableaux

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Tableau 1. Définitions des pathologies hypertensives	31
Tableau 2. Complications du retard de croissance intra-utérin	42
Tableau 3. Exemples de substances actives classées selon leur famille chimique.....	45
Tableau 4. Classification des solvants par familles et exemple de substances chimiques.....	53
Tableau 5. Cinq secteurs d'activité avec la plus importante proportion de travailleurs exposés pour les 3 familles de solvants en France en 2013	54
Tableau 6. Bibliographie : Exposition prénatale aux pesticides et pathologies hypertensives gestationnelles	60
Tableau 7. Bibliographie : Exposition prénatale aux solvants et risque de PAG.....	67
Tableau 8. Bibliographie : Exposition prénatale aux solvants et poids de naissance	72
Tableau 9. Bibliographie : Exposition prénatale aux solvants et périmètre crânien	76
Tableau 10. Bibliographie : Exposition prénatale aux solvants et pathologies hypertensives gestationnelles	78

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Tableau 11. Notation des probabilités et niveaux d'exposition pour chaque groupe de solvants dans les MEE.....	86
--	----

CHAPITRE III : RESULTATS

I. Exposition prénatale aux pesticides et pré-éclampsie

Table 1. Pesticides possibly associated with domestic pesticide use in France and potentially associated to preeclampsia.....	108
Table 2. Characteristics of the study population	109
Table 3. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use (N=13,573)	110
Table 4. Risk of preeclampsia associated with residential proximity to applications of agricultural pesticides (defined by a 1000-m radius around households (kg/ha)) (N=10,770)	110
Table 5. Risk of preeclampsia associated with dietary exposure to pesticides (N=13,570)	111
Table 6. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use, with residential proximity to agricultural pesticide application and with dietary exposure to pesticides by gestational age at preeclampsia diagnosis (before/after 34 gestation weeks) (N=13,533) ..	112
Table S1. Interactions between pesticides and genes associated with preeclampsia	116
Table S2. Active substances previously analyzed for association with preeclampsia	118
Table S3. Threshold used to categorize the exposure (residential proximity to agricultural pesticide application) (N=10,770 women)	119
Table S4. Threshold values (P75) used to categorize dietary exposure to pesticides (N=13,570 women)	120

Table S5. Variance inflation factors of logistic regression parameters (risk of preeclampsia explained by dietary exposure to pesticides)	121
Table S6. Influence of missing values on population selection	122
Table S7. Ridge regression results for association between preeclampsia and residential proximity to agricultural application of pesticides (n=10,770).....	123
Table S8. Number of women included by season of first trimester of pregnancy	123
Table S9. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use (N=8,012) and with residential proximity to agricultural pesticide applications (N=5,020), analysis restricted to women whose first trimester of pregnancy was in spring or summer	124
Table S10. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use (N=13,227)	124
Table S11. Risk of preeclampsia associated with dietary pesticide exposure (N=13,256)	125
Table S12. Risk of preeclampsia associated with residential proximity to agricultural pesticide application (within a 1000-m radius around the home, in kg/ha) (N= 10,514) ...	125
Table S13. Risk of preeclampsia associated with residential proximity to applications of agricultural pesticides (defined by a 1000-m radius around households (kg/ha)) (N=10,770)	126
Table S14. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use by hypertension treatment (N=13,533)	126
Table S15. Risk of preeclampsia associated with residential proximity to agricultural pesticide application by hypertension treatment (N=10,765)	127
Table S16. Risk of preeclampsia associated with dietary exposure to pesticides by hypertension treatment (N=13,555)	128
Table S17. Risk of gestational hypertension associated with domestic pesticide use (N=17,461)	129
Table S18. Risk of gestational hypertension associated with dietary pesticide exposure (N=10,317)	129
Table S19. Ridge regression result for association between gestational hypertension and residential proximity to agricultural pesticide application	130

II. Exposition professionnelle prénatale aux solvants et croissance fœtale

Table 1. Description of the 12,676 women of the ELFE cohort who worked during pregnancy and for whom exposure was known for at least one organic solvent and their risk factors for a small-for-gestational-age (SGA) neonate	148
Table 2. Description of occupational activities and solvent exposure among women of the ELFE cohort who worked during pregnancy and for whom organic solvent exposure is known for at least one solvent family (n = 13,026 women)	149
Table 3. Relation between exposure to solvents by solvent family and the risk of SGA status, birthweight, and head circumference (N=13,026 children)	150
Table 4. Relation between exposure to solvents by solvent family and the risk of SGA, birthweight, and head circumference for women who stopped working during the first, second (N= 4896 children), or third trimester of pregnancy (N= 6968 children)	151

Table 5. Relation between exposure to solvents and head circumference (solvents statistically associated with reduced head circumference, mutually adjusted) (N=13,026 children)	152
Table S1. Notation of probability and level of exposure for each group of solvents in the JEM	154
Table S2. Probability and level of occupational exposure to oxygenated solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=12,910 women)	154
Table S3. Probability and level of occupational exposure to petroleum solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=12,897 women)	155
Table S4. Probability and level of occupational exposure to chlorinated solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=12,976 women)	155
Table S5. Probability of occupational exposure to subgroups of solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=13,026 women)	156
Table S6. Relation between exposure to oxygenated solvents and the risk of SGA status, birthweight, and head circumference (threshold with a probability of exposure > 50 %) (N=13,026 children)	157
Table S7. Relation between exposure to oxygenated solvents and the risk of SGA status, birthweight, and head circumference (certainly exposure to oxygenated solvent, aggregated) (N=13,026 children)	158
Table S8. Relation between exposure to solvents by family and head circumference (additionally adjusted for the mode of delivery) (N=13,026 children)	159

III. Exposition professionnelle prénatale aux solvants et pré-éclampsie

Table 1. Description of the 11,722 women of the ELFE cohort who worked during pregnancy and for whom exposure was known for at least one organic solvent and their risk developing preeclampsia	174
Table 2. Description of occupational activities and solvent exposure among women of the ELFE cohort who worked during pregnancy and for whom organic solvent exposure is known for at least one solvent family (n = 11,722 women)	175
Table 3. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of preeclampsia (N=11,722 women)	176
Table 4. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of preeclampsia by gestational age at preeclampsia diagnosis (before/after 34 gestation weeks) (N=11,722 women)	177
Table 5. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of preeclampsia by hypertension treatment (N=11,722 women)	178
Table S1. Notation of probability and level of exposure for each group of solvents in the JEM	181
Table S2. Probability and level of occupational exposure to oxygenated solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=11,621 women)	181
Table S3. Probability and level of occupational exposure to petroleum solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=11,607 women)	181

Table S4. Probability and level of occupational exposure to chlorinated solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=11,686 women)	182
Table S5. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of gestational hypertension (N=11,763 women)	182
Table S6. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of gestational hypertension by gestational age at preeclampsia diagnosis (before/after 34 gestation weeks) (N=11,763 women)	183
Table S7. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of gestational hypertension by hypertension treatment (N=11,763 women)	184
Table S8. Relation between occupational exposure to oxygenated solvents and the risk of preeclampsia (threshold for certainly exposed with a probability of exposure > 50 %) (N=11,722 women)	185

Liste des abréviations

95%IC : intervalle de confiance à 95%

ACOG : Collège américain des gynécologues obstétriciens (American College of Obstetricians and Gynecologists en anglais)

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

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ARS : Agence régionale de santé

ATP : Adénosine triphosphate

BNV-d : Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques par les distributeurs agréés

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CIPP : Certificat Individuel pour l'Utilisation des Produits Phyto-sanitaires ou Phyto-pharmaceutiques

CNGOF : Collège national de gynécologues et des obstétriciens français

CTD : Comparative Toxicogenomics Database

DAG : Graphique orienté acyclique (Directed acyclic graph en anglais)

DC : Cellules dendritiques

DCVC : S-(1, 2-dichlorovinyl) -L-cystéine, un métabolite du trichloroéthylène

DDT : Dichloro-diphényl-trichloroéthane

DGAL : Direction générale de l'alimentation

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, des consommateurs et de la répression des fraudes

DHEAS : Sulfate de déhydroépiandrostérone

DOHaD: Origine développementale de la santé et des maladies (Developmental Origins of Health and Disease en anglais)

DPC : Développement Professionnel Continu

DREETS : Directions régionales de l'économie, de l'emploi, du travail des solidarités

EAT : Etude sur l'alimentation totale

EATi : Etude sur l'alimentation totale infantile

ELFE : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

FFQ : Questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments (Food Frequency Questionnaire en anglais)

hCG : Hormone gonadotrophine chorionique humaine

HLA : Antigène leucocytaire humain

HELLP syndrome : Syndrome d'hémolyse, cytolyse hépatique et thrombopénie (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets syndrom en anglais)

hPL : Hormone lactogène placentaire

HTA : Hypertension artérielle

HTAG : Hypertension artérielle gravidique

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

INERIS : Institut national de l'environnement industriel et des risques

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique (devenue l'INRAE : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement depuis 2020)

INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISCO 1968 : International Standard Classification of Occupations from 1968

ISIC 1975 classification : International Standard Industrial Classification of All Economic Activities de 1975

ISSHP : Société internationale d'étude de l'hypertension gravidique (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy en anglais)

KIR : Killer immunoglobulinlike receptors

LDL : Lipoprotéine de basse densité

LMR : Limites maximales de résidus

LT : Lymphocytes T

MEE : Matrice emplois-expositions (Job exposure matrix (JEM) en anglais)

NAF 2003 : Nomenclature d'activités française de 2003

NK : Natural killer

OR : Odds ratio

PAD : Pression artérielle diastolique

PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor-type 1

PAPP-A : Pregnancy-Associated Plasma Protein-A

PAS : Pression artérielle systolique

PAS-Treg : lymphocytes T régulateurs spécifiques des antigènes paternels (Paternal Antigen-specific lymphocytes T regulator en anglais)

PC : Périmètre crânien

PCS 1994 : Classification française des catégories professionnelles et socio-professionnelles de 1994

PlGF : Facteur de croissance placentaire (placental growth factor en anglais)

PGE2 : Prostaglandine E2

PGH : Hormone de croissance placentaire

PIH : Hypertension induite par la grossesse, incluant la pré-éclampsie et l'hypertension artérielle gravidique (pregnant induced hypertension)

PMI : Protection maternelle et infantile

PNSE : Plan national santé environnement

QI : Quotient intellectuel

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RPG : Registre parcellaire graphique

RR : Risque relatif

SA : Semaines d'aménorrhée (weeks of gestation (GW) en anglais)

SAF: Syndrome d'alcoolisation fœtale

sFlt-1: soluble Fms-like tyrosine kinase 1

SIG : Systèmes d'informations géographiques

SR : Rapport de sexe femme/homme

SSES : Service Sanitaire des Etudiants en Santé

TCE: Trichloroéthylène

TGF- β : Transforming Growth Factor β

Th : Lymphocyte T helper

Treg : Lymphocytes T régulateurs

VEGF-A : Facteur de croissance endothélial vasculaire (vascular endothelial growth factor A en anglais)

Publications et communications orales relatives à la thèse

I. Publications

- Enderle I, Costet N, Cognez N, Zaros C, Caudeville J, Garlantezec R, Chevrier C, Nougadere A, De Lauzon-Guillain B, Le Lous M, Béranger R, Prenatal exposure to pesticides and risk of preeclampsia among pregnant women: Results from the ELFE cohort. *Environ Res.* 2021 Jun; 197:111048.
- Enderle I, De Lauzun V, Metten M A, Monperrus M, Delva F, Blanc-Petitjean P, Dananche B, Paris C, Zaros C, Le Lous M, Béranger R, Garlantezec R, Maternal occupational exposure to organic solvents and intrauterine growth in the ELFE cohort. *Environ Res.* 2023 May 1; 224:115187

II. Communications orales

- Enderle I, Vers une origine environnementale de la pré-éclampsie ? L'hypothèse des pesticides, Pari(s) Sante Femmes, 13 Janvier 2021, France (présentation distancielle)
- Enderle I & Béranger R, Les pesticides dans les maladies hypertensives de grossesse. Journée scientifique des études ELFE et Epipage 2, 2 Juillet 2021, Paris, France.
- Enderle I, Pesticides et pré-éclampsie, résultats de l'étude nationale ELFE. 4e Rencontres Bretonnes de Gynécologie Obstétrique, 10 Septembre 2021, Rennes, France

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Le placenta est un organe transitoire. Il se met en place parallèlement au développement embryonnaire et est expulsé après l'accouchement lors de la délivrance. Cet organe, interface entre la mère et le fœtus, assure les échanges materno-fœtaux (notamment en oxygène et en nutriments), une fonction endocrine et permet l'adaptation maternelle à la grossesse.

La mise en place du placenta (placentation) est un mécanisme complexe et un point clé pour le bon déroulement de la grossesse. En effet, des anomalies de la placentation peuvent conduire à une mauvaise adaptation maternelle, responsable de la pré-éclampsie, et à un retard de croissance fœtale.

L'effet tératogène de certains médicaments est connu depuis longtemps : Distilbène® (Diéthylstilbestrol) et malformations utérines (1), Thalidomide et phocomélie (2), Dépakine® (acide valproïque) et anomalies de fermeture du tube neural (3). Des études se sont également intéressées aux effets tératogènes des polluants environnementaux, comme les pesticides (fente labiopalatine, hypospade, holoprosencéphalie) (4–6) ou les solvants (fentes labiopalatines, malformations du tractus urinaire, malformations cardiaques) (7,8). Cependant, au-delà de l'effet de ces composés sur la survenue de malformations congénitales, se pose également la question de l'impact des polluants environnementaux sur les mécanismes de la placentation.

Ainsi, nous nous sommes intéressés à l'impact de l'exposition à des polluants environnementaux (exposition domestique aux pesticides et exposition professionnelle aux solvants) sur la placentation en étudiant deux pathologies associées à un défaut de placentation : la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin.

Dans cette introduction, nous commencerons par une présentation du placenta et des mécanismes de placentation. Nous nous attarderons ensuite sur les deux familles chimiques d'intérêt de cette thèse : les pesticides et les solvants. Enfin nous résumerons les données épidémiologiques disponibles sur l'impact des expositions aux pesticides et aux solvants sur le développement de la pré-éclampsie et la croissance fœtale.

I. Placenta

Après une description des différentes fonctions placentaires, nous expliquerons les mécanismes embryologiques nécessaires à la placentation, l'anatomie du placenta à terme et nous décrirons enfin les mécanismes du remodelage vasculaire maternel nécessaires à la placentation.

1. Fonctions placentaires

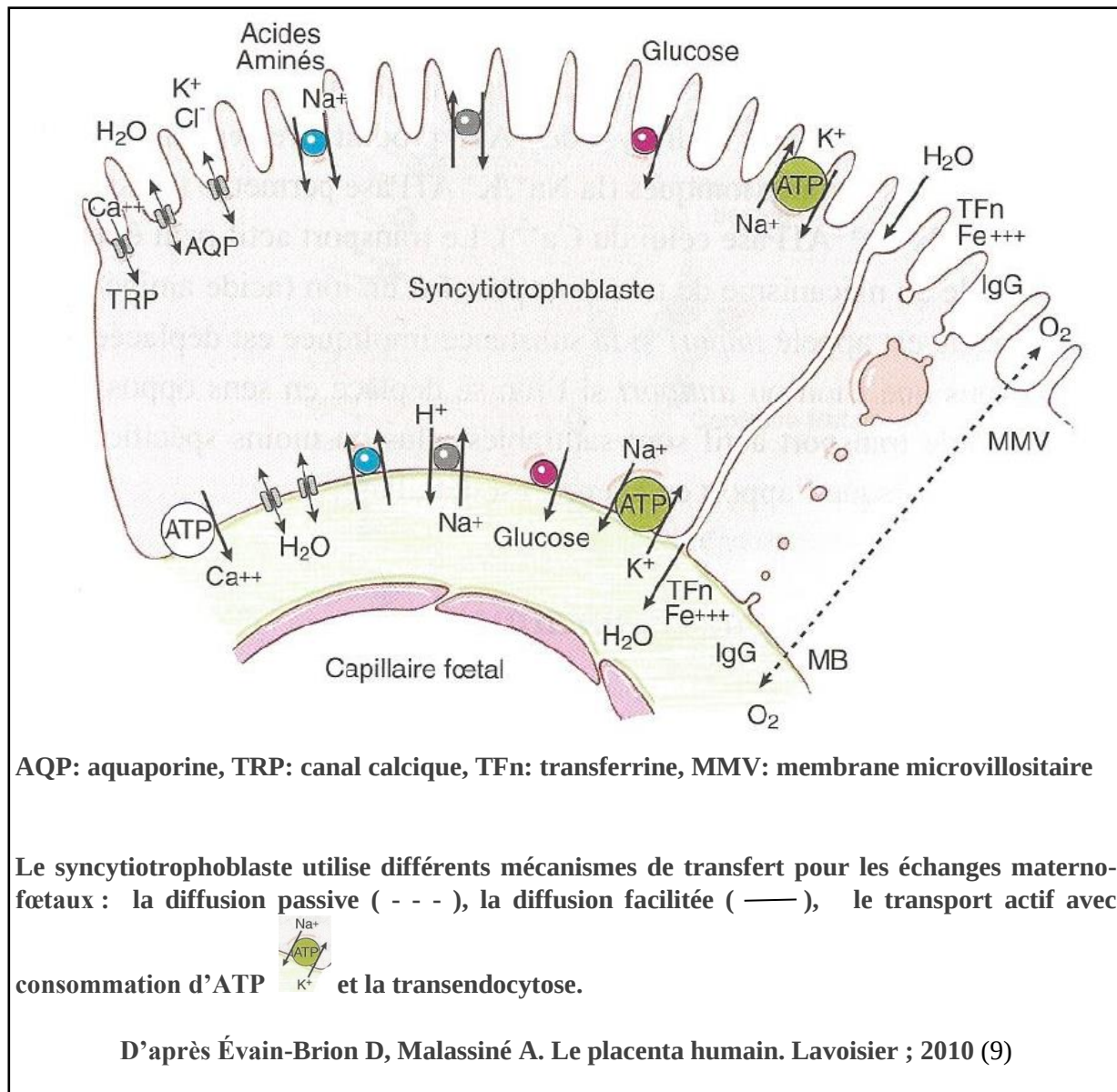
Le placenta est l'interface entre la mère et le fœtus. C'est le site de régulation des échanges materno-fœtaux. Le placenta assure également une fonction endocrine indispensable au bon déroulement de la grossesse. Enfin, il constitue une barrière face à différents agents pouvant être pathogènes pour le fœtus.

a) Echanges materno-fœtaux

La croissance fœtale est déterminée, en grande partie, par l'apport en nutriments et ainsi par les échanges transplacentaires (9). A terme, la surface d'échanges placentaires représente environ 12-14 m² (9). Pour passer du côté maternel au côté fœtal, une substance doit traverser le syncytiotrophoblaste composé de la membrane microvillositaire, du cytoplasme et de la membrane cellulaire du syncytiotrophoblaste (9). Les échanges transplacentaires utilisent (Figure 1) :

- La diffusion passive pour les molécules de faible poids moléculaire selon un gradient de concentration (par exemple : les gaz respiratoires),
- La diffusion facilitée selon un gradient électrochimique sans coût énergétique (par exemple : le transport du glucose),
- Le transport actif contre un gradient de concentration ou électrochimique avec de l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) (par exemple : le transport des acides aminés),
- La transendocytose (par exemple: l'Immunoglobuline G) (9).

Figure 1. Echanges materno-fœtaux



b) Hormones placentaires

Les hormones polypeptides placentaires

Les hormones jouent un rôle clé dans l'établissement et le développement de la grossesse, l'adaptation maternelle, la croissance fœtale et l'accouchement (9).

Le placenta, et plus précisément le syncytiotrophoblaste produit l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG) dès le 7^e jour de grossesse (9). L'hCG induit la sécrétion de progestérone par le corps jaune (9). Durant les six premières semaines de grossesse, l'hCG stimule l'invasion trophoblastique et le remodelage vasculaire utérin (9).

L'augmentation de la production d'hormone lactogène placentaire (hPL) durant la grossesse est proportionnelle à la masse placentaire, plus exactement à la masse de syncytiotrophoblaste où elle est produite (9). L'hPL prépare la lactation (9).

L'hormone de croissance placentaire (PGH) est majoritairement produite par le syncytiotrophoblaste (9). Elle possède une forte action somatogénique (stimulant de développement placentaire) et une faible action lactogénique (9). Il a été observé un taux maternel plus faible de PGH dans les grossesses compliquées d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) comparativement aux grossesses dont le fœtus était eutrophe (9).

Le syncytiotrophoblaste produit aussi l'inhibine A et l'activine A dont le rôle n'est actuellement pas connu (9).

Les hormones stéroïdes

Durant les six premières semaines de grossesse, la progestérone est produite par le corps jaune puis par le syncytiotrophoblaste (9). La progestérone, produite à partir du cholestérol, est nécessaire au maintien de l'endomètre au début de la grossesse. La surface microvillositaire du syncytiotrophoblaste, en contact direct avec le sang maternel, possède des récepteurs aux lipoprotéines (9). Ainsi le syncytiotrophoblaste capture et métabolise le LDL (lipoprotéine de basse densité) (9) et la dégradation des LDL dans les lysosomes libère le cholestérol qui sera utilisé pour la stéroïdogénèse (9).

La production placentaire d'œstrogènes augmente après la 9^e semaine de grossesse (9). Contrairement aux autres organes stéroïdogènes, le placenta humain n'exprime pas le cytochrome P450 17 α -hydroxylase/17:20 lyase (CYP 17) et ne peut donc pas convertir la prégénolone et la progestérone en androgènes, eux-mêmes substrats de la synthèse des œstrogènes (9). La synthèse placentaire des œstrogènes dépend d'un précurseur androgène : le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) produit par les surrénales maternelles et fœtales (9). Le rôle des œstrogènes pour le déroulement de la grossesse n'est pas complètement compris (9). Les œstrogènes semblent agir comme un facteur de croissance cellulaire (9). Il a été démontré *in vitro* que les œstrogènes stimulent l'expression des récepteurs au LDL du syncytiotrophoblaste et ainsi augmentent la synthèse de progestérone (9).

c) La barrière placentaire

Le placenta constitue une barrière au système sanguin maternel, aux agents infectieux et aux xénobiotiques (10). Cependant, le mécanisme de transendocytose peut permettre la transmission d'agents infectieux du sang maternel vers le syncytiotrophoblaste et le réseau vasculaire fœtal (9). Ainsi, le virus de la rubéole, le virus de la varicelle, le cytomégalovirus et le parasite responsable de la toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*) peuvent traverser la barrière placentaire et avoir des effets embryotoxiques (9). Le parvovirus B 19 peut traverser le placenta et provoquer une anémie fœtale (9). La syphilis congénitale est une autre infection transplacentaire causée par le *Treponema pallidum* (9).

A cause de leur faible poids moléculaire, des drogues et des médicaments peuvent traverser le placenta par diffusion passive (9). D'autres utilisent la diffusion facilitée, le transport actif ou la transendocytose pour traverser le placenta (9). Ces substances peuvent avoir des effets tératogènes tels que ceux observés après exposition au thalidomide (responsable de phocomélie) ou au Distilbène® (diethylstilbestol) (responsable de malformations utérines) (9). A l'inverse, le passage transplacentaire de médicaments tels que les corticoïdes, antirétroviraux ou antiarythmiques peut être bénéfique au fœtus (9).

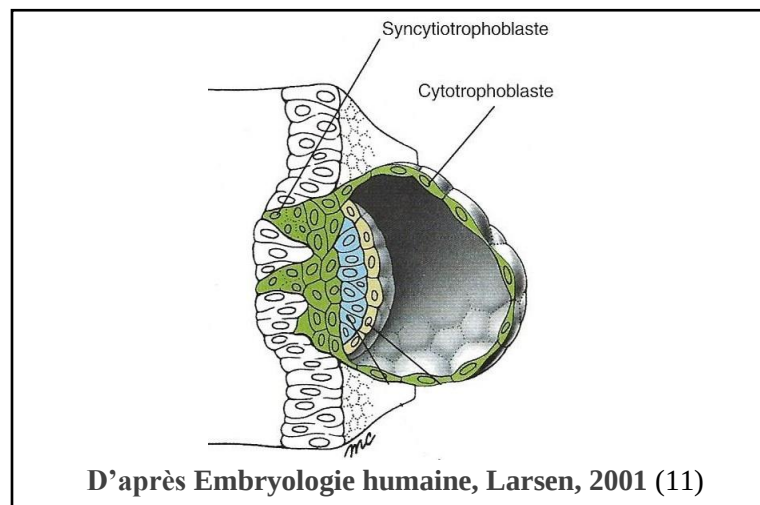
De plus, l'alcool traverse le placenta par diffusion passive et est présent dans le sang fœtal et le liquide amniotique en concentration supérieure à celle du sang maternel (9). L'alcool est embryotoxique et est responsable du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) comprenant un retard de croissance, des troubles du développement du système nerveux central, une dysmorphie faciale et des troubles du neurodéveloppement (9).

2. Embryologie

Durant la première semaine de grossesse, le blastocyste se divise en deux groupes cellulaires : l'embryoblaste (masse cellulaire interne, qui deviendra l'embryon) et le trophoblaste (masse cellulaire externe qui deviendra le placenta) (11). L'implantation du blastocyste dans l'endomètre débute la semaine suivant la fécondation (11).

Durant la 2^e semaine de développement, une partie des cellules du trophoblaste perd sa membrane et constitue un syncytium : le syncytiotrophoblaste (11). Les autres cellules ayant conservé leur membrane constitue le cytotrophoblaste (11) (Figure 2). Les cellules cytotrophoblastiques se multiplient et certaines fusionnent avec le syncytiotrophoblaste permettant sa croissance (11).

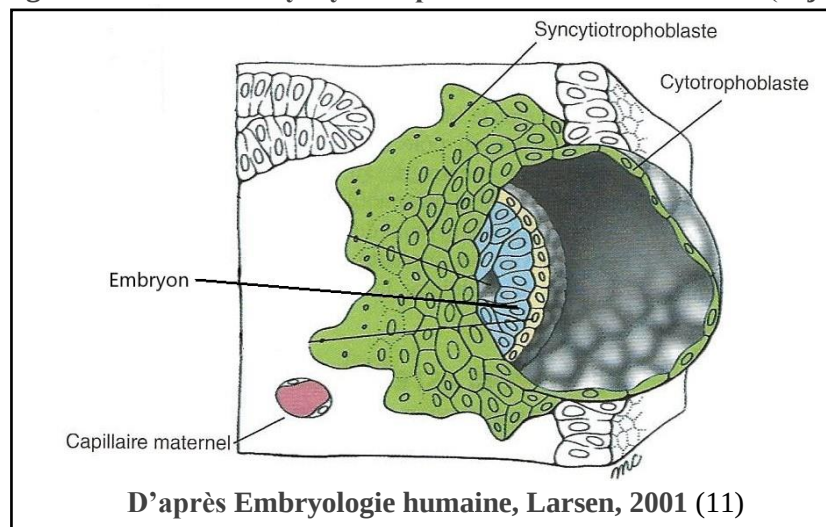
Figure 2. Implantation de l'embryon au 7^e jour



Le syncytiotrophoblaste sécrète des enzymes protéolytiques qui lysent la matrice extracellulaire entre les cellules endométriales lui permettant de s'insinuer entre celles-ci (11). Il en résulte l'implantation de l'embryon (11).

Ainsi, entre le 6^e et le 9^e jour suivant la fécondation, l'embryon est totalement implanté dans l'endomètre (11) (Figure 3).

Figure 3. Invasion du syncytiotrophoblaste dans l'endomètre (8^e jour)



Le 9^e jour, des vacuoles apparaissent dans la masse syncytiale qui vont progressivement former des lacunes entre les travées syncytiales (9). Ces lacunes trophoblastiques s'élargissent, fusionnent et s'anastomosent avec les capillaires maternels (11). Ces lacunes constituent un espace qui deviendra la chambre intervillieuse (9). Entre le 11^e et le 13^e jour, les anastomoses continuent à se développer et le trophoblaste prolifère dans le syncytiotrophoblaste. Ces protrusions s'étendent jusqu'aux lacunes trophoblastiques et forment les villosités trophoblastiques primaires (11) (Figure 4 et 5).

Figure 4. Villosité trophoblastique primaire (11^e – 13^e jours)

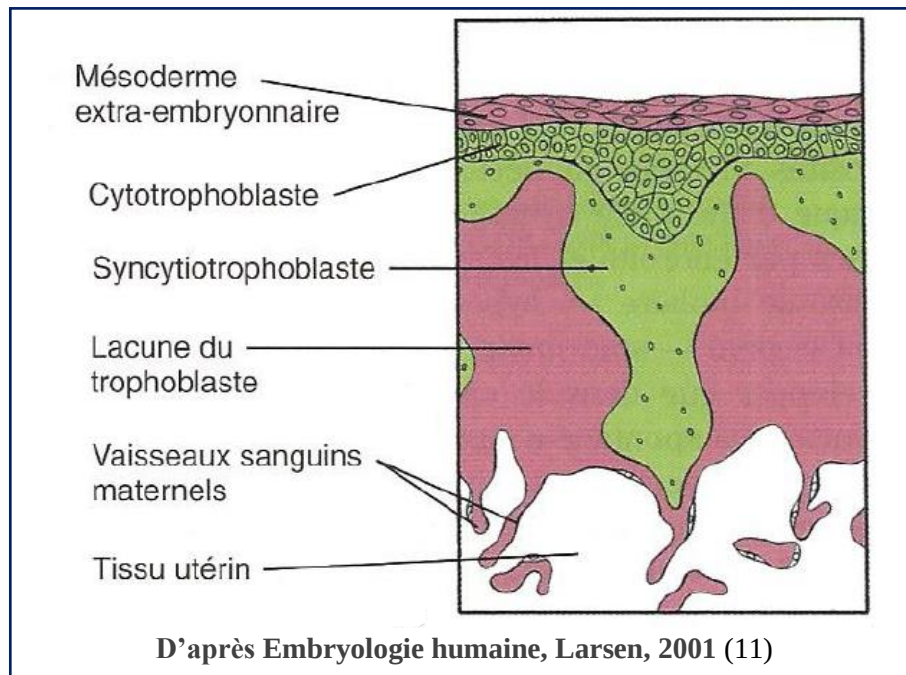
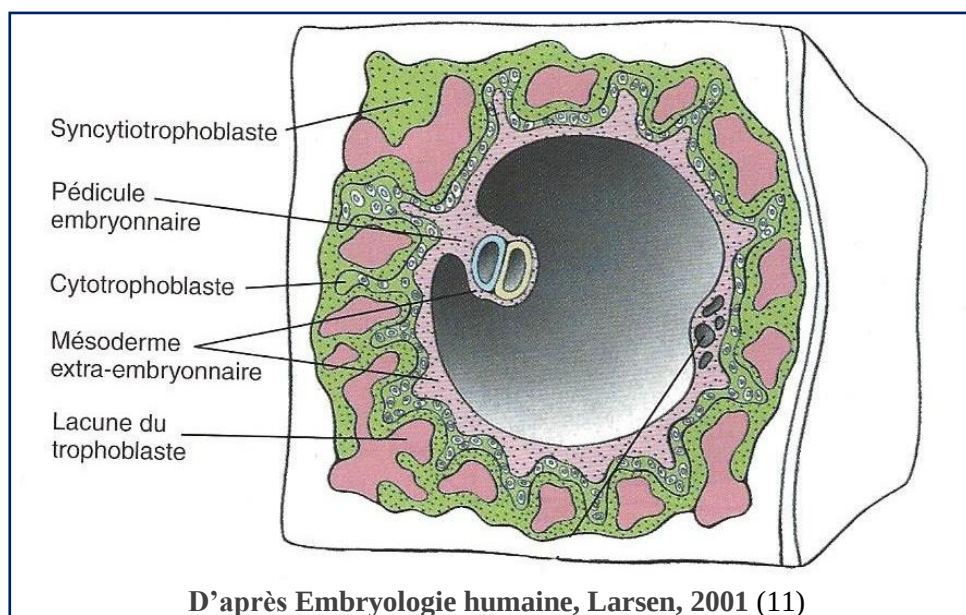
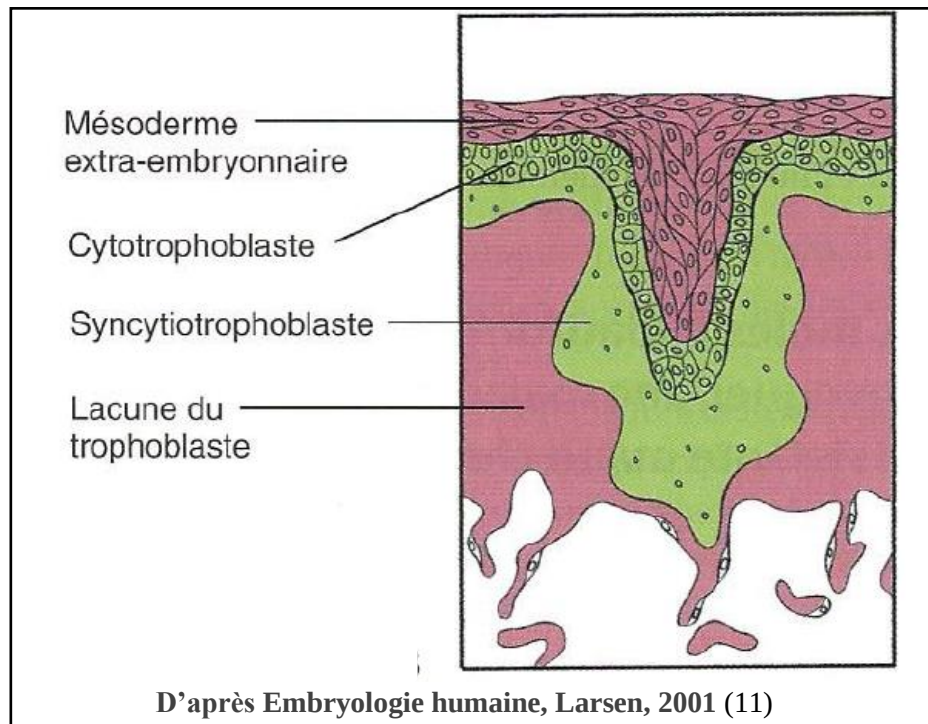


Figure 5. Formation des lacunes trophoblastiques (14^e – 15^e jours)



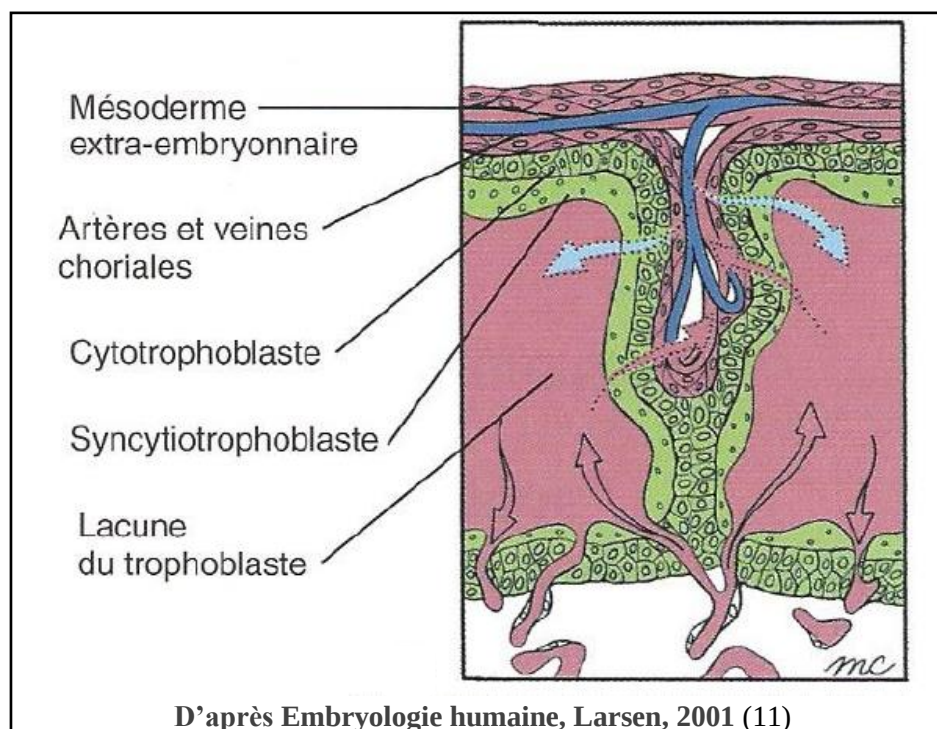
Après le 16^e jour de grossesse, le mésoderme extra embryonnaire envahit les villosités trophoblastiques primaires, les transformant en villosités choriales secondaires (11) (Figure 6).

Figure 6. Villosité choriale secondaire (16^e jour)



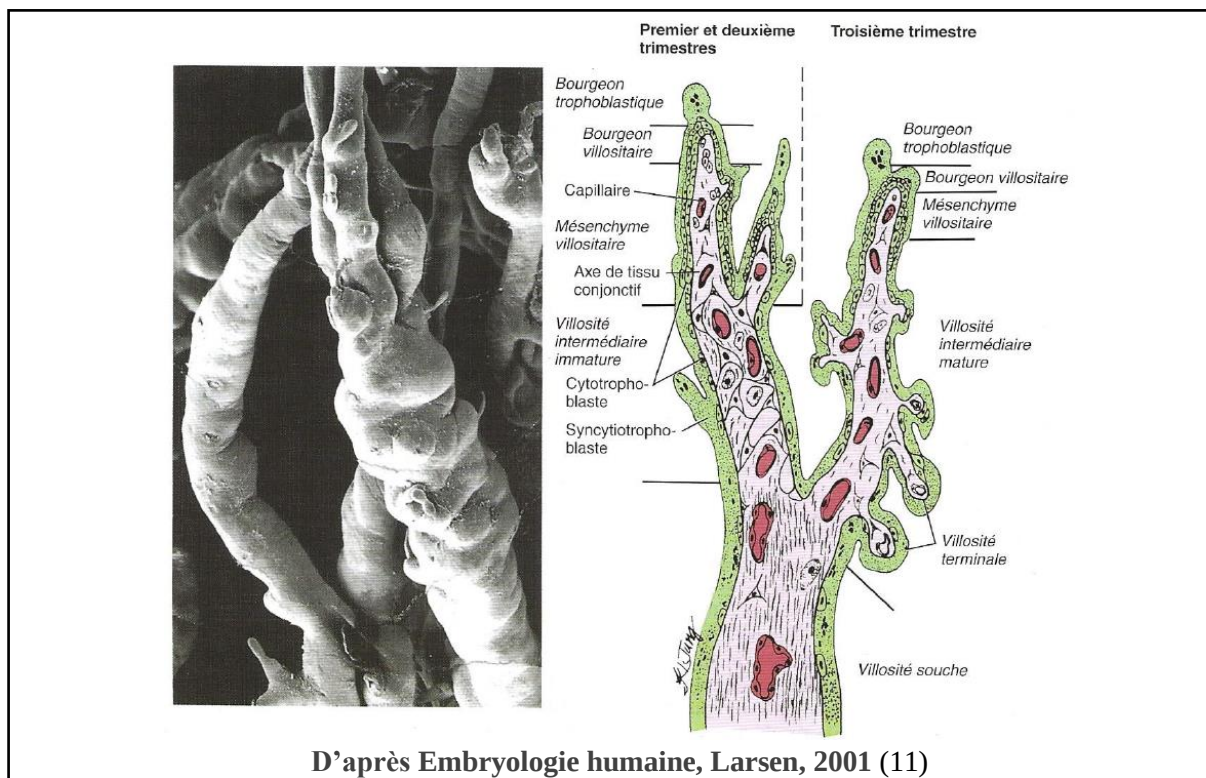
Le 21^e jour de grossesse, le mésoderme extra embryonnaire se différencie en tissu conjonctif et vaisseaux sanguins formant les villosités choriales tertiaires (11) (Figure 7).

Figure 7. Villosité choriale tertiaire (21^e jour)



Les villosités placentaires vont se développer durant le reste de la gestation (11). A partir de la 9^e semaine de grossesse, les villosités choriales tertiaires s'étendent par la formation des bourgeons trophoblastiques secondaires (11). Ces extensions terminales atteignent leur plus grande longueur durant la 16^e semaine de grossesse et sont alors appelées des villosités intermédiaires immatures (11). A la fin du 2^e trimestre, les villosités tertiaires développent de nombreuses branches latérales : les villosités intermédiaires matures (11) (Figure 8).

Figure 8. Développement placentaire



D'après Embryologie humaine, Larsen, 2001 (11)

Ces villosités développent de petites ramifications, en forme de nodules, les villosités terminales qui complètent l'arbre villositaire placentaire (11).

Ce développement vasculaire est dépendant du facteur de croissance endothélial vasculaire (vascular endothelial growth factor A en anglais (VEGF-A)) produit par les trophoblastes (9). Les trophoblastes produisent aussi le facteur de croissance placentaire (placental growth factor en anglais (PlGF)) pour induire la formation de nouveaux vaisseaux (9).

Pendant le 4^e et 5^e mois de grossesse, des septa placentaires se développent dans les espaces intervillositaires à partir du versant maternel placentaire, divisant les villosités en 15 à 25 groupes nommés cotylédons (11).

3. Anatomie du placenta à terme

A terme, un placenta mesure 20 cm de diamètre et pèse environ 500 g. Sur la face fœtale (plaque chorale), on observe l'arborisation des vaisseaux ombilicaux (9). Sur la face maternelle (plaque basale), les cotylédons ont une surface lisse et sont séparés par des sillons plus ou moins profonds (9) (Figure 9 et 10).

Figure 9. Placenta à terme

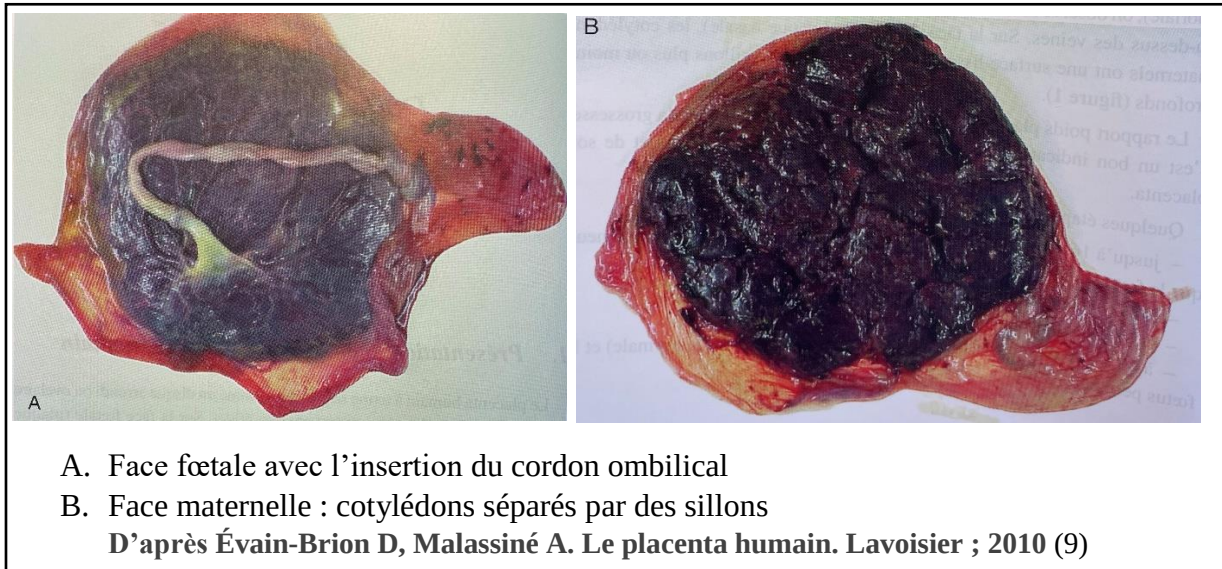
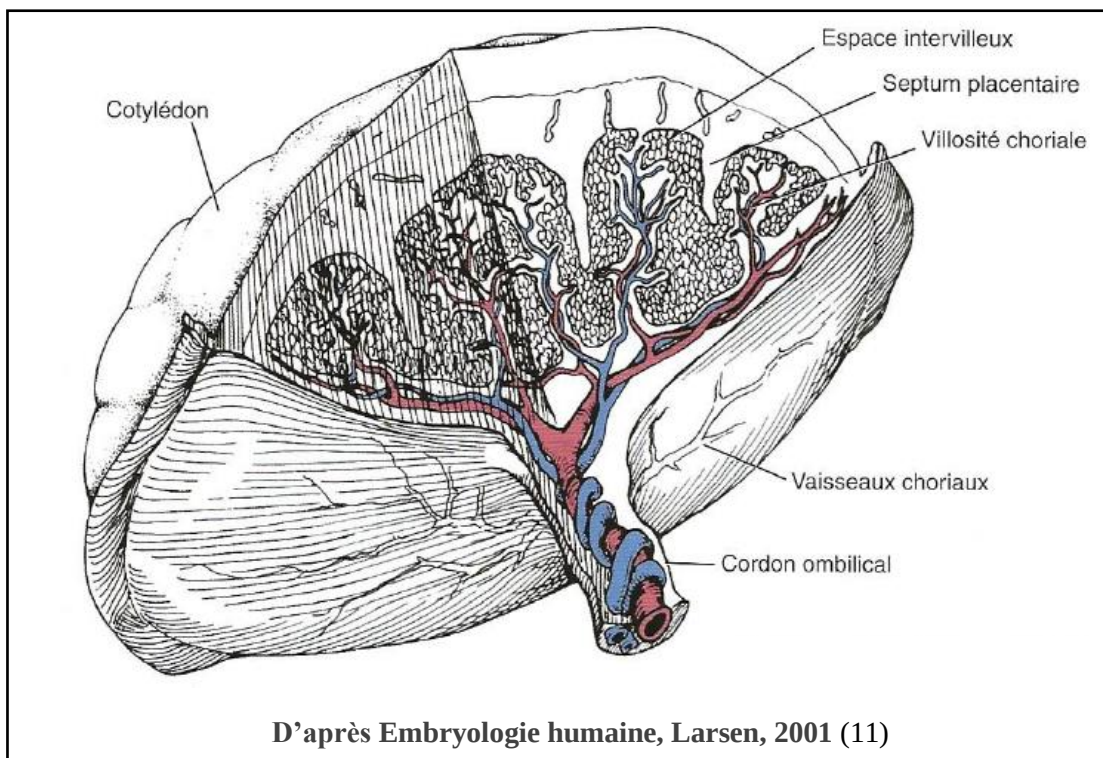
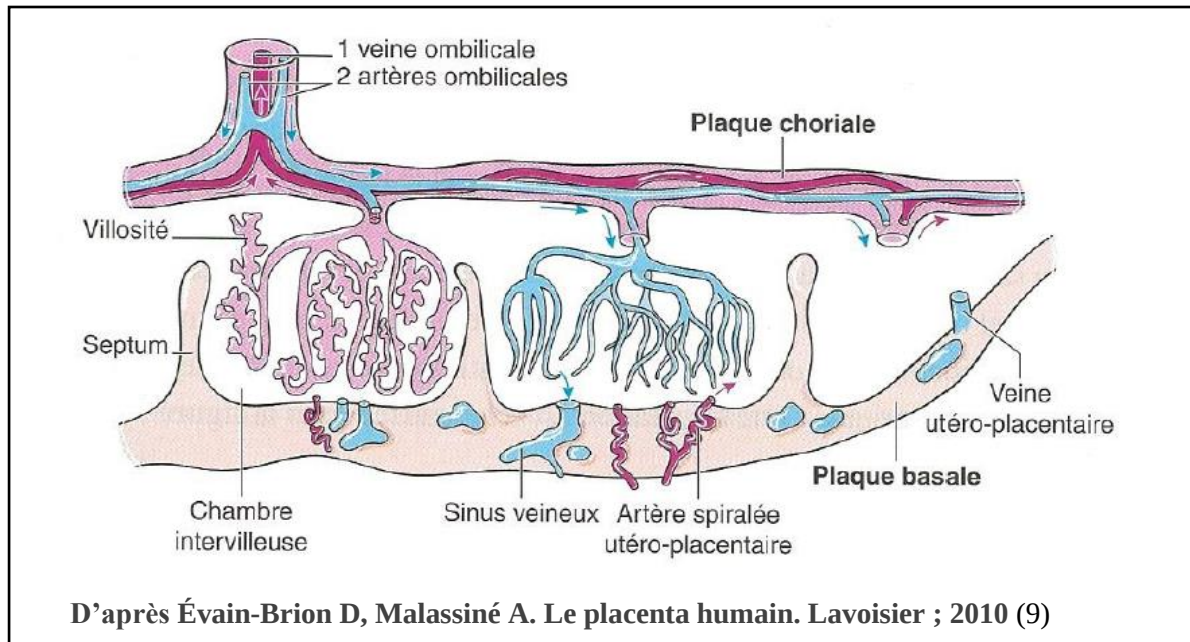


Figure 10. Anatomie placentaire



Le réseau vasculaire materno-fœtal est un système clos (9). Le sang maternel arrive dans la chambre intervillieuse via les artères spiralées utérines (9). Après avoir irrigué les villosités, il regagne la circulation maternelle par les sinus veineux (9). Le sang fœtal arrive par les deux artères ombilicales et repart par la veine ombilicale (9) (Figure 11). Ainsi, le sang fœtal n'est pas en contact avec le sang maternel circulant dans les espaces intervillositaires (9).

Figure 11. La circulation sanguine placentaire



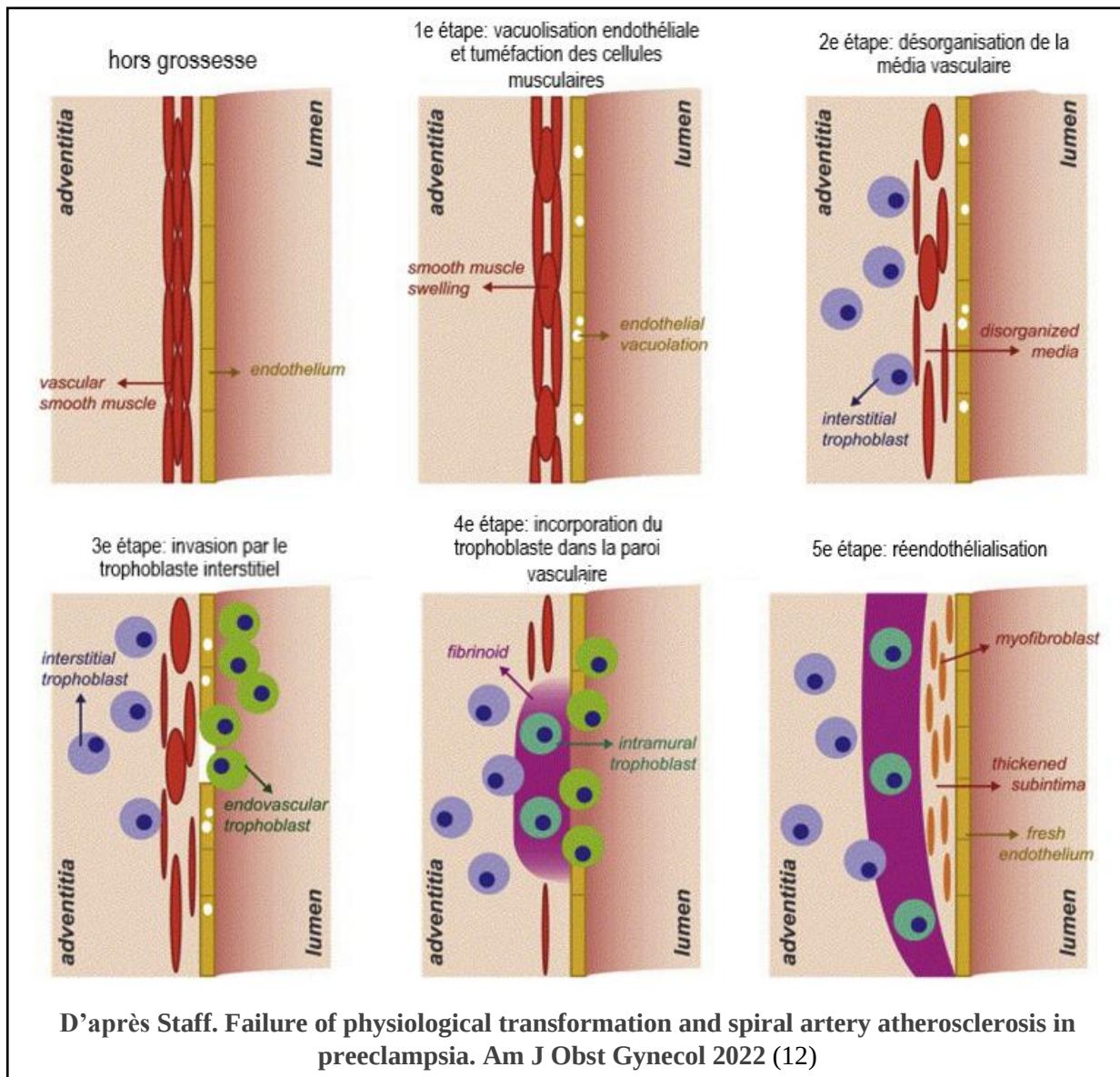
A la fin de la grossesse, le réseau vasculaire placentaire a une longueur de plus de 550 km (9). Dans les espaces intervillositaires, le volume sanguin augmente durant la grossesse jusqu'à 150-200 mL à terme (9). Le sang des espaces intervillositaires est renouvelé trois à quatre fois par minute, correspondant à un débit de 600 mL/min (9).

4. Physiologie du remodelage des artères spiralées maternelles

Les artères spiralées, provenant des artères utérines maternelles, pénètrent le myomètre et l'endomètre et sont des artères terminales non ramifiées (12).

A mesure que la grossesse progresse le débit sanguin utéroplacentaire augmente, passant de 45 mL/min au tout début de grossesse à 750 mL/min à terme (12). Le remodelage des artères spiralées utéroplacentaires est décisif pour maintenir une fonction placentaire adéquate (12). La première étape de ce remodelage consiste en une vacuolisation endothéliale et une tuméfaction des cellules musculaires lisses des parois vasculaires (12). Le trophoblaste interstitiel envahit le tissu stromal et périvasculaire (12) (Figure 12). Ainsi, le trophoblaste vasculaire semi-allogénique remplace les cellules endothéliales maternelles des artères spiralées (13) (Figure 12). Ces vaisseaux perdent leurs cellules musculaires et leur riche innervation autonome pour se transformer en « conduits flaqués » (12). Ceci permet une vasodilatation et une réduction majeure des résistances vasculaires utérines (12). Ainsi, le diamètre artériel est multiplié par cinq à dix (12). Enfin, une réendothélialisation se met en place (12) (Figure 12).

Figure 12. Les différentes étapes du remodelage vasculaire des artères spiralées



II. Les dysfonctions placentaires

La placentation est un mécanisme complexe. Un défaut de remodelage des artères spiralées maternelles peut conduire à une hypoperfusion placentaire et des mécanismes compensateurs maternels responsables du développement de la pré-éclampsie. Une placentation ne permettant pas des échanges materno-fœtaux suffisants pourrait également être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin.

Dans cette partie nous nous intéresserons tout d'abord aux pathologies hypertensives gestationnelles. Après avoir défini ces pathologies nous nous concentrerons sur la pré-éclampsie : sa physiopathologie, ses complications à la fois maternelles et fœtales et enfin les mesures de prévention disponibles, les biomarqueurs diagnostiques et les traitements à l'étude.

Nous nous intéresserons ensuite au retard de croissance intra-utérin. Nous commencerons par le définir, exposer ses étiologies et enfin son pronostic.

1. Pathologies hypertensives gestationnelles

a) Définitions

Selon le terme d'apparition de l'hypertension artérielle, la présence ou non d'une protéinurie, de signes de retentissement sur d'autres organes ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU) nous définirons la pré-éclampsie, la pré-éclampsie précoce ou tardive, la pré-éclampsie sévère et l'hypertension artérielle gravidique.

L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg (14). L'hypertension artérielle diagnostiquée avant 20 semaines d'aménorrhée (SA) correspond à une hypertension artérielle chronique (14) (Tableau 1).

La pré-éclampsie

La pré-éclampsie complice 1 à 2 % des grossesses (15) et 8 % des premières grossesses, soit 8 millions de couples mères-enfants par an et est responsable de 76 000 décès maternels et 500 000 décès périnataux dans le monde (16).

En 2013, le groupe de travail sur l'hypertension pendant la grossesse du collège américain des gynécologues obstétriciens (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Task Force on Hypertension in Pregnancy) a défini la pré-éclampsie par une hypertension artérielle développée après 20 SA associée à une protéinurie (≥ 300 mg par 24 h sur des urines collectées ou un ratio protéinurie/créatininurie $\geq 0,3$ g/g sur échantillon urinaire ou une protéinurie sur bandelette urinaire à au moins deux croix) ou des signes de dysfonctions d'organes : insuffisance rénale, cytolysé hépatique, symptômes neurologiques ou visuels, œdème pulmonaire ou thrombopénie sans protéinurie (14,17,18). En 2014, la société internationale d'étude de l'hypertension gravidique (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)) a inclus le retard de croissance intra-utérin en association à l'HTA après 20 SA dans les critères diagnostiques (18) (Tableau 1).

La pré-éclampsie précoce se développe avant 34 SA alors que la pré-éclampsie tardive est diagnostiquée après (17,18). La pré-éclampsie tardive représente 80 % à 90 % des pré-éclampsies dans les pays développés (13). La pré-éclampsie précoce est de moins bon pronostic maternel et périnatal (18).

La pré-éclampsie sévère est définie par au moins un des critères suivants : PAS $\geq$ 160 mmHg ou PAD $\geq$ 110 mmHg, une thrombopénie (< 100 G/L), une cytolysé hépatique (enzymes hépatiques $>$ deux fois la normale), une insuffisance rénale (créatininémie $> 1,1$ mg/dL ou une créatininémie doublée en l'absence d'autre néphropathie), un œdème pulmonaire, des céphalées ou des symptômes visuels (17).

L'hypertension artérielle gravidique

L'hypertension artérielle gravidique (HTAG) est définie par la survenue d'HTA après 20 SA sans protéinurie ou autres signes associés à la pré-éclampsie (14) (Tableau 1).

L'HTAG et la pré-éclampsie partagent de nombreux facteurs de risque : le diabète, les pathologies rénales et cardiaques, la pré-éclampsie lors d'une précédente grossesse, l'âge maternel élevé, les grossesses multiples et l'obésité (19). Cependant l'HTAG et la pré-éclampsie ne semblent pas correspondre aux mêmes conditions physiopathologiques avec notamment l'absence de dysfonction hémodynamique veineuse, d'activation endothéliale utilisant la voie du monoxyde d'azote et de réponse inflammatoire systémique dans le cadre de l'HTAG (20) contrairement à la pré-éclampsie. L'HTAG et la pré-éclampsie seront donc traitées séparément dans ce travail même si elles sont parfois associées dans les études. Le terme « pathologies hypertensives gestationnelles » regroupe ces deux entités.

Tableau 1. Définitions des pathologies hypertensives

	Hypertension artérielle chronique	Hypertension artérielle gravidique	Pré-éclampsie
Terme de diagnostic d'HTA	Avant 20 SA	Après 20 SA	Après 20 SA
Protéinurie ou signes de lésions organiques associées ou RCIU	Non	Non	Présent

b) Physiopathologie du défaut de placentation

La compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie a progressée. Au début du XX^e siècle, « la circulation d'une toxique dans le corps » était jugée responsable de la pré-éclampsie (d'où le nom de « toxémie gravidique ») (18). De nos jours, il est admis que la pré-éclampsie résulte en une activation des cellules endothéliales, une inflammation intravasculaire et des lésions du syncytiotrophoblaste (21).

Facteurs de risque

Parité

La pré-éclampsie est plus fréquente chez les primipares et chez les multipares ayant un nouveau conjoint (primiparité) (13,21). De plus, la pré-éclampsie est plus souvent associée aux grossesses résultant d'un don de gamètes (13,21). Le placenta et le fœtus expriment à la fois des antigènes maternels et paternels. La tolérance immunitaire maternelle, face aux marqueurs antigéniques paternels présents au niveau placentaire et fœtal, est ainsi un point clé du bon développement de la grossesse (13,21). Cependant, après un intervalle de plus de dix ans entre deux grossesses, l'incidence de la pré-éclampsie chez les multipares est équivalente à celle des primipares (13).

Diabète

Le diabète gestationnel et le diabète préexistant à la grossesse sont des facteurs de risque de pré-éclampsie (odds ratio jusqu'à 3.5 dans certaines études) (21). Ils sont plus fortement associés à la pré-éclampsie tardive qu'à la pré-éclampsie précoce (21). Une pré-éclampsie complique 15 à 20 % des grossesses des femmes ayant un diabète de type 1 et 10 à 14 % des grossesses des femmes ayant un diabète de type 2 (22). Cependant le mécanisme physiopathologique responsable de cette association n'est pas encore connu (22).

Obésité

L'obésité (indice de masse corporelle (IMC) $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) et à plus forte raison l'obésité sévère (IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) sont fortement associées à la pré-éclampsie (21). Plus l'obésité est sévère plus le risque de pré-éclampsie augmente à la fois chez les nullipares et les multipares (21). De même, le syndrome métabolique (défini par un tour de taille important ($> 94 \text{ cm}$ pour les hommes et 80 cm pour les femmes) et au moins deux autres anomalies parmi: une hyperglycémie, un taux de triglycérides élevé, un faible taux cholestérol HDL, une PAS $> 135 \text{ mmHg}$ et/ou PAD $> 85 \text{ mmHg}$) augmente le risque de pré-éclampsie (21).

Pathologies auto-immunes

Les femmes enceintes ayant une pathologie auto-immune systémique telle que le lupus ou le syndrome des antiphospholipides présentent un risque quasiment multiplié par deux de développer une pré-éclampsie (21).

Grossesses multiples

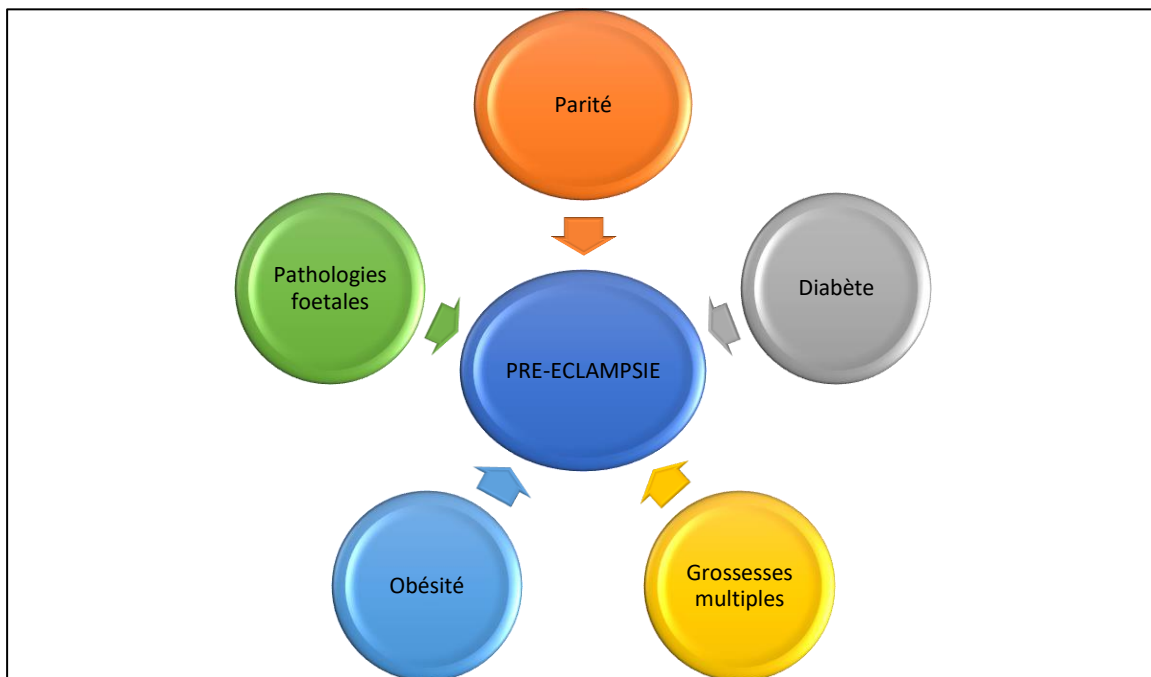
Les grossesses multiples représentent également un risque augmenté de pré-éclampsie. Comparées aux grossesses uniques, le risque relatif de pré-éclampsie est de 3,5 (95%IC : 2,97-4,11) pour les grossesses gémellaires bichoriales et de 2,61 (95%IC : 1,79-3,77) pour les grossesses monochoriales (23).

Pathologies fœtales

Enfin, certaines pathologies fœtales et altérations génétiques et chromosomiques sont associées au développement de la pré-éclampsie telles que le syndrome de Ballantyne ou syndrome

miroir, la trisomie 13, la triploïdie, et certaines complications liées aux grossesses multiples (syndrome transfuseur-transfusé ou retard de croissance intra-utérin sélectif) (21).

Figure 13. Facteurs de risque de pré-éclampsie



Tolérance immunitaire materno-fœtale

Le placenta et le fœtus expriment à la fois des antigènes maternels et fœtaux (21). La grossesse représente donc une semi-allogreffe (13). Ainsi, une tolérance immunitaire face aux antigènes paternels est nécessaire au bon déroulement de la grossesse.

Les cellules Natural Killer (NK) représentent la population de lymphocytes prédominante dans la décidua (les lymphocytes B sont absents et les lymphocytes T y sont rares) (13). Les cellules NK expriment des récepteurs KIR (killer immunoglobulinlike receptors) capables de reconnaître des antigènes leucocytaires humains (HLA) de classe I (13). Les trophoblastes extra villositaires placentaires qui envahissent les artères spiralées utérines expriment seulement des antigènes HLA de classe-C (parmi les antigènes HLA de classe I) (12). Les molécules HLA-C, exprimées par le trophoblaste inhibent les cellules NK en se liant aux récepteurs KIR (24). Les antigènes HLA de classe C sont polymorphes et varient avec le génome paternel (21). Il a été démontré que la composante génétique des KIR impacte le poids de naissance des nouveau-nés et le risque de pré-éclampsie (12).

Les cellules dendritiques (DC) sont des cellules présentatrices d'antigènes (13). Elles présentent les antigènes aux lymphocytes T (LT) (13). En libérant le TGF- β (Transforming Growth Factor) les DC inhibent les cellules cytotoxiques et promeuvent le développement des LT régulateurs (Treg) (24). Le contact avec le liquide séminal induit une augmentation du nombre de DC immatures induisant une tolérance immunitaire au niveau utérin et de DC matures provoquant la production de Treg spécifiques des antigènes paternels (Paternal Antigen-specific lymphocytes T regulator en anglais) (PAS-Treg) (13) (Figure 14). Les Treg jouent un rôle central dans les mécanismes de cette tolérance allogénique en stimulant la tolérance immunitaire face aux antigènes spécifiques paternels (13). Les Treg produisent le

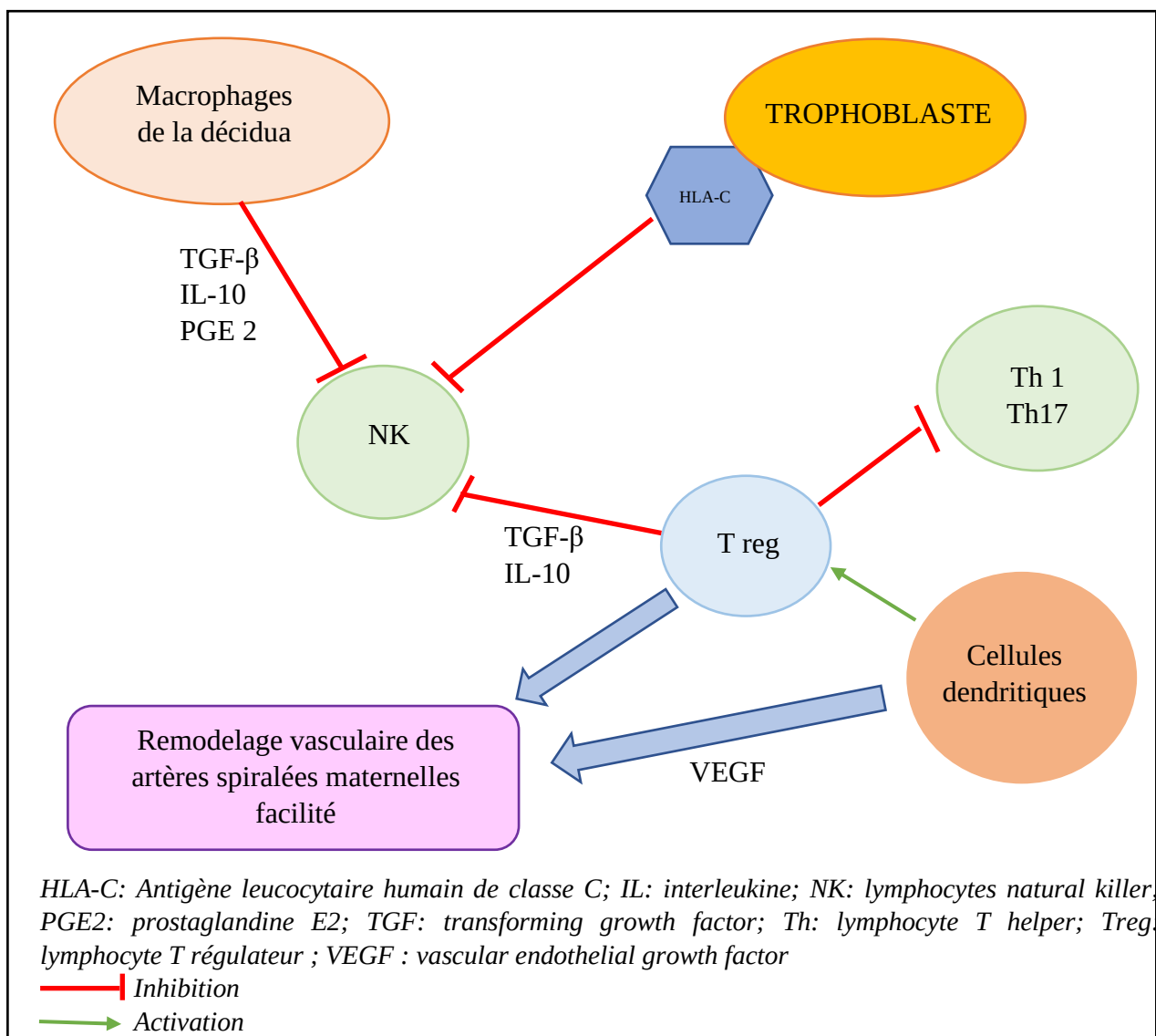
TGF- β et l'interleukine-10 (IL-10) pour supprimer la réaction inflammatoire et moduler les NK, macrophages, et DC (25) (Figure 14).

Les macrophages de la décidua, présents dans un phénotype immunosuppresseur dès l'implantation, peuvent inhiber l'activité lytique des cellules NK par la libération de molécules telles que TGF- β 1, IL-10 et prostaglandine E2 (PGE2) (13) (Figure 14).

Les LT helper (Th) jouent également un rôle clé de modulation de la réponse immunitaire humorale (13). Il existe trois types de Th: les Th1 qui activent les médiateurs cellulaires, les Th2 qui stimulent l'immunité humorale et les Th17 qui stimulent l'inflammation (13). Les Treg inhibent l'activité des Th1 et Th17 (25) (Figure 14).

Les NK sont indispensables au bon déroulement du remodelage vasculaire. En effet, les NK produisent des facteurs angiogéniques comme le VEGF et le PlGF. La dissociation des cellules musculaires lisses des artères spiralées est due à l'action des NK (24). De plus, les cellules dendritiques sécrètent le TGF- β qui induit la production endothéliale de VEGF et l'expression de récepteurs au VEGF (24). Enfin, il a été observé un déficit en cellules Treg dans la pré-éclampsie (24) (Figure 14).

Figure 14. Tolérance immunitaire materno-fœtale



Défaut de remodelage vasculaire des artères spiralées maternelles

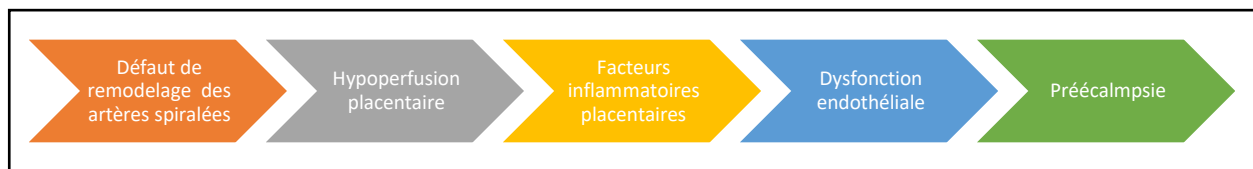
Il est maintenant évident que les cellules NK déciduales et les LT jouent un rôle majeur dans le remodelage des artères spiralées utéroplacentaires (12).

Les Treg déciduaux sont essentiels à la tolérance immunitaire materno-fœtale. Ils contribuent à l'implantation et au développement placentaire en inhibant la réponse destructrice des cellules T contre les antigènes fœtaux, en régulant les autres cellules immunitaires déciduales et ainsi en constituant un environnement non inflammatoire (12). Ils régulent également les modifications vasculaires maternelles via une interaction avec les cellules NK déciduales (12). Un nombre insuffisant ou une dysfonction des Treg sont associés au développement de la pré-éclampsie et à des fausses couches à répétition (12). Des études chez la souris ont mis en évidence une empreinte de la grossesse sur les Treg induisant une mémoire protectrice face aux antigènes fœtaux (12). Cette mémoire des Treg persiste et se réactive rapidement lors de la grossesse suivante (12).

Le défaut de remodelage des artères spiralées, avec les cellules musculaires lisses persistantes dans la paroi vasculaire, conduit à une hypoperfusion placentaire et ainsi à une hypoxie chronique (12). Cette hypoperfusion placentaire est responsable d'une dysfonction placentaire et d'une production de facteurs inflammatoires placentaires (12). Ces facteurs agissent comme une réponse inflammatoire maternelle excessive, induisant une dysfonction endothéliale et une inflammation vasculaire généralisée conduisant aux conséquences cliniques maternelles de la pré-éclampsie (12) (Figure 15).

Histologiquement, le placenta des femmes ayant une pré-éclampsie présente quatre à sept fois plus de lésions de malperfusion maternelle : infarctus placentaires, défaut de remodelage vasculaire des artères spiralées maternelles et athérosclérose (21).

Figure 15. Mécanismes de la pré-éclampsie



Les facteurs inflammatoires impliqués dans la pré-éclampsie incluent des facteurs angiogéniques qui contribuent au déséquilibre anti angiogénique dans la circulation vasculaire maternelle (12).

Les facteurs anti angiogéniques dans la pré-éclampsie

Les nombreux facteurs anti angiogéniques, présents lors de la pré-éclampsie, conduisent au déséquilibre de la balance pro et anti angiogénique responsable d'une microangiopathie d'organes cibles tels que les reins, le foie ou le cerveau (26).

Les femmes ayant une pré-éclampsie ont un taux plus élevé de facteur anti angiogénique circulant : le soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) (17,26). Le sFLT1 agit comme un antagoniste du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et du facteur de croissance placentaire (PlGF) en se liant à ces molécules dans la circulation maternelle (26). En conséquence de l'effet antagoniste du sFLT1, les concentrations de VEGF libre et de PlGF

libre sont réduites chez les femmes ayant une pré-éclampsie que ce soit au moment du diagnostic et même avant l'apparition des symptômes cliniques (26).

c) Complications

Complications fœtales

Les pathologies hypertensives gestationnelles sont responsables de 2.6 millions d'enfants morts nés chaque année dans le monde (9). La pré-éclampsie est responsable du RCIU, raison pour laquelle le RCIU a été ajouté aux critères diagnostiques de la pré-éclampsie en 2014 par la société internationale d'étude de l'hypertension artérielle lors de la grossesse (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)) (18). Un sixième des naissances prématurées sont secondaires à la pré-éclampsie (27).

A long terme, la prématurité induite par la pré-éclampsie peut être responsable d'infirmité motrice cérébrale, retard du neurodéveloppement, pathologies respiratoires, HTA, insuffisance rénale, résistance à l'insuline, obésité, pathologies cardiovasculaires (27).

Complications maternelles

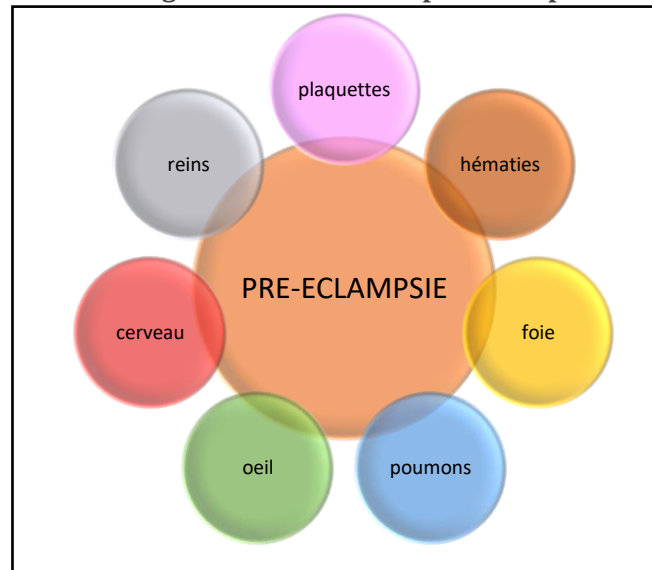
La pré-éclampsie est associée à des complications maternelles aiguës : éclampsie, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), HELLP syndrome (syndrome regroupant une hémolyse, une cytolysé hépatique et une thrombopénie (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets en anglais)), hématome sous capsulaire du foie ou rupture hépatique, œdème pulmonaire, insuffisance rénale aiguë et décès (28) (Figure 16). L'éclampsie est définie par un épisode convulsif tonico-clonique, focal ou multifocal ou une altération inexplicée de l'état mental chez une patiente enceinte ou en postpartum en l'absence d'autre étiologie (29). C'est une complication rare qui touche annuellement 0,3 % de toutes les naissances vivantes mais dont le pronostic est sévère avec des complications telles que des accidents ischémiques et hémorragiques, coma, insuffisance cardiaque, thrombose veineuse, insuffisance rénale, CIVD et mort fœtale (29). Le taux de mortalité maternelle de l'éclampsie varie entre 5,6 et 14 %, et 25 % des patientes en conserveront des séquelles, notamment une insuffisance cardiaque (29). Les décès maternels dans le cadre de la pré-éclampsie sont principalement dus à l'éclampsie, à une HTA incontrôlée ou à une inflammation systémique (28).

Les complications à long terme de la pré-éclampsie sont : l'HTA chronique, l'insuffisance rénale chronique, les coronaropathies et les déficits neurologiques (28). Les patientes ayant développé une pré-éclampsie sévère sont également exposées à un risque d'anxiété et de dépression plus important (16).

Environ 20 % des femmes ayant eu une pré-éclampsie développent une HTA ou une microalbuminurie sept ans après cette grossesse (seulement 2 % parmi les femmes ayant eu une grossesse non compliquée) (28). A la suite d'une pré-éclampsie, les femmes ont également un risque majoré de développer une pathologie vasculaire. Bellamy et al. ont conduit une méta-analyse de cohortes prospectives et rétrospectives incluant au total 3 488 160 femmes, dont 198 252 atteintes de pré-éclampsie. Ils ont observé les complications à long terme de la pré-éclampsie (30). Dans cette méta-analyse, le risque relatif était évalué à 2,70 pour l'HTA (95%IC: 2,70 à 5,05) après 14,1 ans de suivi en moyenne, à 2,16 pour les pathologies ischémiques cardiaques (95%IC: 1,86 à 2,52) après 11,7 ans, à 1,81 pour les accidents

vasculaires cérébraux (95%IC: 1,45 à 2,27) après 10,4 ans, et à 1,79 pour les pathologies thromboemboliques veineuses (95%IC: 1,37 à 2,33) après 4,7 ans (30).

Figure 16. Cibles de la pré-éclampsie



d) Prévention, biomarqueurs précoces et traitement de la pré-éclampsie

Prévention de la pré-éclampsie

Une faible dose d'aspirine (100-150 mg/jour), débutée avant 16 SA, dans une population à haut risque de développer une pré-éclampsie, peut prévenir jusqu'à 62 % des pré-éclampsies précoces (1,6 % vs 4,3 %; OR dans le groupe prenant de l'aspirine: 0,38; 95%IC, 0,20-0,74; $p=0,004$) mais ne prévient pas la survenue d'une pré-éclampsie tardive (13,27). L'aspirine est prise au coucher en raison d'une meilleure régulation de la pression artérielle (27). De plus, elle réduit la durée du séjour en soins intensifs de néonatalogie de 68 % en comparaison à un placebo, sûrement à cause d'une réduction des naissances avant 32 SA (27).

Il a été mis en évidence que les statines corrigent des pathologies ayant des similarités avec la pré-éclampsie (31). Dans les études précliniques et cliniques, la pravastatine semblait inverser le déséquilibre de la balance pro et anti angiogénique observé dans la pré-éclampsie (31). Chez la femme, des études ont démontré l'innocuité de la pravastatine, contrairement aux effets tératogènes supposés des statines (31). Ainsi, les statines sont en cours d'étude pour la prévention de la pré-éclampsie (31).

La pré-éclampsie tardive (et dans une moindre mesure la pré-éclampsie précoce) est largement associée à l'augmentation de l'IMC maternel (13). Ainsi, se rapprocher d'un IMC normal en préconceptionnel représente un axe de prévention de la pré-éclampsie (13). De plus, il a été démontré qu'une augmentation du niveau d'activité physique avant et en début de grossesse était associé à une réduction du risque de pré-éclampsie (32).

Biomarqueurs diagnostiques de la pré-éclampsie

Le traditionnel diagnostic clinique de la pré-éclampsie a une faible valeur prédictive et se révèle difficile pour les patientes ayant une pathologie cardiovasculaire ou rénale préexistante à la grossesse (26). Ainsi, des biomarqueurs pourraient aider le clinicien à diagnostiquer et suivre

les patientes. Le ratio sFlt-1/PlGF comme outil diagnostique de la pré-éclampsie a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 92 % (16). Cependant, les résultats des études sont très hétérogènes avec notamment des valeurs seuil différentes pour établir le risque de pré-éclampsie (16). Une valeur seuil de 38 pour le ratio sFlt-1/PlGF présente une sensibilité de 66,2% et une spécificité de 83,1 % pour estimer le diagnostic de pré-éclampsie dans les quatre semaines suivantes chez des patientes entre 24 et 37 SA (16). Le même seuil a été utilisé pour écarter la maladie dans un délai d'une semaine avec une valeur prédictive négative de 99,9 % (16).

Traitement de la pré-éclampsie

Le déséquilibre de la balance des facteurs pro et anti angiogéniques est une piste pour le développement de traitement de la pré-éclampsie. Ainsi, l'aphérèse pour réduire le taux de sFlt-1, l'administration d'anti-corps anti sFlt-1, du VEGF recombinant ou du PlGF recombinant sont en cours d'évaluation (26).

2. Retard de croissance intra-utérin

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) touche environ 30 millions d'enfants dans le monde non-occidental, 75 % d'entre eux sont originaires d'Asie, 20 % d'Afrique et 5 % d'Amérique latine (33).

a) Définitions

Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG, small for gestational age (SGA) en anglais) est défini par une estimation pondérale in utero < 10^e percentile pour l'âge gestationnel (34). Le PAG sévère correspond à un poids fœtal estimé < 3^e percentile pour l'âge gestationnel (34).

Le retard de croissance intra utérin (RCIU) (fetal growth restriction (FGR) ou intra-uterine growth retardation (IUGR) en anglais) est défini par un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance (au moins deux mesures à trois semaines d'intervalle) (34). C'est à dire une croissance fœtale inférieure à celle attendue pour le potentiel de croissance spécifique de l'enfant (33,35). Comme pour le PAG, un RCIU sévère correspond à une estimation du poids fœtal < 3^e percentile pour l'âge gestationnel (34).

Les fœtus pour lesquels toutes les biométries sont diminuées (symétriques ou harmonieux) définissent les RCIU de type I (36). Ils surviennent généralement tôt dans la grossesse (36). Deux principaux mécanismes sont liés au RCIU de type I :

- Des fœtus physiologiquement petits, aussi appelés « petits constitutionnels » avec une estimation pondérale correspondant à un âge gestationnel plus précoce de deux ou trois semaines (36). En effet le potentiel de croissance de chaque fœtus dépend, en partie, de la taille de ses parents. En général, ce type de RCIU a un meilleur pronostic (36).
- Les fœtus ayant des pathologies congénitales d'origine chromosomique ou génétique. Dans ces cas le RCIU survient précocement et est plus sévère (36).

Les fœtus avec une réduction des biométries touchant principalement le périmètre abdominal (asymétrique ou non harmonieux) constituent les RCIU de type II (36). Le RCIU se développe plus tardivement (36). Le périmètre céphalique, le diamètre bipariétal et les mesures osseuses restent > 10^e percentile alors que le périmètre abdominal est significativement diminué (36). La principale étiologie de ces RCIU est placentaire (36).

Enfin, les RCIU de type III sont une association des deux types précédents (type I et II) (36). Ces RCIU surviennent durant le 2^e trimestre de grossesse et sont souvent la conséquence d'infections fœto-placentaires ou d'exposition à des toxiques (36).

En France, en 2013, le collège national des gynécologues et des obstétriciens français (CNGOF) a recommandé de ne plus utiliser cette classification (37). Elle reste cependant utilisée dans d'autres pays.

b) Etiologies

Facteurs placentaires et maternels

Placenta

Comme nous l'avons précédemment évoqué, le placenta est un organe clé des échanges materno-fœtaux. Les nutriments et les gaz (en particulier l'oxygène) sont transférés de la mère

au fœtus à travers le placenta (36). Il en est de même pour l'élimination des produits du métabolisme fœtal (36). Une réduction de ces échanges materno-fœtaux est responsable de 25 à 30 % des RCIU et est la première cause de RCIU sans pathologie fœtale (36). Le placenta prævia, l'insertion vélamenteuse du cordon et les vaisseaux prævia sont également associés à une augmentation du risque de RCIU (35).

Grossesses multiples

Environ 15 à 20 % des grossesses multiples sont compliquées d'un RCIU, principalement les grossesses monochoriales (36).

Pathologies hypertensives

Les pathologies hypertensives gestationnelles (HTA chronique, HTAG et pré-éclampsie) multiplient par deux à trois l'incidence des RCIU à cause d'une diminution de la perfusion utéro-placentaire (35,36). D'autres pathologies, telles que le diabète insulino-dépendant compliqué de vasculopathie, les pneumopathies restrictives, les néphropathies sévères, les maladies auto-immunes (syndrome des antiphospholipides, lupus), les thrombophilies congénitales ou acquises, l'hyperhomocystéinémie et les anémies sévères sont également associées au RCIU (35,36).

Tabagisme

Le tabagisme maternel est une étiologie évitable de RCIU (35,36). L'exposition au monoxyde de carbone réduit la capacité de l'hémoglobine fœtale à fixer l'oxygène, et la nicotine provoque une décharge de catécholamines maternelles qui réduisent la perfusion placentaire (36). Les femmes qui fument pendant la grossesse ont deux à trois fois plus de risque que leur fœtus ait un RCIU (35,36). De plus, il existe une relation dose dépendante entre le nombre de cigarettes fumées et la sévérité du RCIU (35,36). De même, la consommation d'alcool, de cannabis ou de cocaïne augmente le risque de RCIU (35,36).

Facteurs fœtaux

Anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques représentent 5 à 20 % des RCIU, principalement la trisomie des chromosomes 13, 18 ou 21 (36). Ces RCIU surviennent tôt dans la grossesse (36).

Maladies génétiques

Les maladies génétiques sont la 2^e cause fœtale de RCIU (36).

Infections intra-utérines

Les infections intra-utérines principalement la rubéole, le cytomégalovirus, la varicelle ou la toxoplasmose peuvent être responsables de RCIU. En effet, l'infection du placenta provoque des lésions de l'endothélium vasculaire, une virémie fœtale avec inhibition de la multiplication cellulaire, une angiopathie oblitérante et une cytolysse (36).

c) Pronostic

Les fœtus et enfants ayant un RCIU ont des risques majorés de mortalité périnatale et néonatale ainsi que de complications à long terme.

Complications intra-utérines

Le RCIU est la seconde cause de mortalité périnatale et est retrouvé chez 30 % des enfants mort-nés (36). Les nouveau-nés ayant un RCIU sont plus à risque d'hypoxie périnatale (33).

Cette hypoxie peut résulter d'une hypoxie aiguë surajoutée à une hypoxie fœtale chronique par insuffisance placentaire ou secondaire à un infarctus placentaire ou un accident funiculaire (33).

De plus, ils sont plus exposés au risque de prématurité induite suite à des anomalies de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal ou de la surveillance doppler.

Complications néonatales

Les enfants ayant eu un RCIU sont plus à risque de complications néonatales telles que l'hypothermie, l'hypoglycémie, la polyglobulie, l'ictère, les difficultés d'alimentation et l'entérococolite ulcéronécrosante, l'asphyxie périnatale, l'inhalation méconiale, l'hypertension pulmonaire persistante, la septicémie tardive et l'infirmité motrice cérébrale (33) (Tableau 2).

L'hypothermie est une complication néonatale fréquente des nouveau-nés ayant un RCIU à cause d'une surface corporelle relativement importante par rapport au tissu adipeux corporel et sous-cutané (33).

L'hypoglycémie résulte d'une insuffisance des réserves en glycogène, une glycogénolyse inadéquate, une concentration trop faible d'hormones régulant la glycémie (telles que les catécholamines et le glucagon), et une sensibilité augmentée à l'insuline (33). Des comorbidités telles que la polyglobulie et l'hypothermie majorent ce risque d'hypoglycémie (33).

La polyglobulie des RCIU est la conséquence d'une augmentation de la production d'érythropoïétine secondaire à l'hypoxie chronique (33).

Les difficultés d'alimentation et l'entérococolite ulcéronécrosante sont la conséquence d'une hypoperfusion intestinale intra-utérine secondaire à une redistribution vasculaire vers les organes vitaux (cœur, cerveau, surrénales) causée par l'hypoxie chronique (33).

L'hypertension pulmonaire est due au remodelage des vaisseaux pulmonaires secondaire à l'hypoxie chronique (33).

Parmi les enfants nés entre 32 et 42 SA, l'infirmité motrice cérébrale est quatre à six fois plus fréquente si le poids de naissance était < 10^e percentile, comparativement à ceux dont le poids de naissance était entre le 25^e et le 75^e percentile (35).

Complications à long terme (Tableau 2)

Les enfants ayant eu un RCIU sont plus à risque de défauts de croissance, troubles du neurodéveloppement, pathologies métaboliques et endocrines et de pathologies cardiovasculaires (33).

Les enfants avec un RCIU « harmonieux » ont une croissance postnatale réduite et restent souvent petits toute leur vie (33). Contrairement aux RCIU « disharmonieux » qui présentent une meilleure croissance postnatale avec souvent un « rattrapage » de croissance (33).

Les enfants RCIU présentent plus de troubles du neurodéveloppement notamment de retard moteur et de déficit cognitif (33). Un tiers des adultes nés à terme avec un RCIU ont un plus faible quotient intellectuel (QI) (33). Un environnement intra-utérin non optimal augmente le stress métabolique conduisant à des taux de glucocorticoïdes plus importants qui ont un effet délétère sur le développement cérébral (33). Une altération de la croissance cérébrale, particulièrement du lobe frontal, conduit à des difficultés neuropsychologiques et une réduction du QI (33). Les déficits cognitifs sont associés avec le faible poids de naissance, la faible taille

à la naissance et une réduction du périmètre crânien (33). Ils ont également des performances moins bonnes sur les tests de force musculaire et ont une capacité de travail inférieure (33).

Les enfants ayant eu un RCIU peuvent avoir un appétit vorace secondaire à un manque de satiété due au déséquilibre de la balance en neuropeptides hypothalamiques orexigéniques/anorexigéniques (33). Cet appétit conduit à un rattrapage de croissance, nécessaire au développement du cerveau et des os, mais est délétère pour le cœur et le métabolisme glucidique et lipidique (33). La résistance à l'insuline est augmentée chez ces nourrissons, qui présentent un risque plus élevé de syndrome métabolique (33).

Tableau 2. Complications du retard de croissance intra-utérin

Complications néonatales	Complications à long terme
- Hypothermie - Hypoglycémie - Polyglobulie - Ictère - Difficultés d'alimentation et entérocolite ulcéronécrosante - Asphyxie périnatale - Inhalation méconiale - Hypertension pulmonaire persistante - Septicémie tardive - Infirmité motrice cérébrale	- Défaut de croissance - Retard du neurodéveloppement (retard moteur, déficit cognitif, faible QI, faible capacité de travail) - Syndrome métabolique

D'après Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Apr 1 ;66(2) :403–23 (33)

III. Exposition aux pesticides et aux solvants

Parmi les substances chimiques pouvant potentiellement agir sur la fonction placentaire, nous avons fait le choix de nous intéresser aux pesticides et aux solvants organiques, qui sont des familles chimiques très larges avec des expositions fréquentes en population générale notamment pour les pesticides et en population professionnelle notamment pour les solvants organiques. Ces familles de substances ont la particularité d'être nombreuses à traverser la barrière placentaire et ont été déjà associées à des effets adverses sur la grossesse mais leurs effets sur la fonction placentaire ont été moins étudiés.

L'exposition aux pesticides est ubiquitaire : domestique (par utilisation d'antiparasitaires pour les animaux, de traitement pour les plantes, d'insecticides d'intérieur, du traitement des matériaux de construction, ou par la proximité du logement aux cultures agricoles), alimentaire (présence de résidus de pesticides dans les aliments et l'eau), et professionnelle (pour les agriculteurs par exemple). Certains pesticides peuvent traverser le placenta (38) ce qui les rend susceptibles d'induire des conséquences chez le fœtus. Des recherches ont mis en évidence une association entre l'exposition aux pesticides et un risque augmenté d'hypospade (4,39,40), de fente labiale ou palatine (5), d'holoprosencéphalie (6), de troubles du spectre autistique et de troubles de l'attention/hyperactivité (41).

De même, les solvants représentent une gamme de composés associés à des expositions environnementales fréquentes. Ils sont présents dans de nombreux produits tels que les adhésifs, peintures, teintures, encres, produits de nettoyage et cosmétiques. Nombre d'entre eux peuvent traverser le placenta (42–45). Les expositions professionnelles peuvent représenter une exposition chronique à des solvants. Ainsi, les études se sont principalement focalisées sur l'association entre l'exposition professionnelle aux solvants et les malformations congénitales. Elles concluent à un risque augmenté de fentes orales, malformations du tractus urinaire et de l'appareil génital male (7) et de malformations cardiaques (8).

1. Exposition aux pesticides

Après avoir défini les pesticides, nous exposerons leurs utilisations et la réglementation qui les encadre. Nous décrirons ensuite les différentes expositions non professionnelles aux pesticides et les méthodes de mesure de cette exposition.

a) Définition

Le terme "pesticides" recouvre une grande variété de substances, destinées à la protection des végétaux, à l'élimination des nuisibles (certains produits biocides) ou des parasites (médicaments vétérinaires et humains antiparasitaires) (46). Ainsi, les pesticides incluent différents types de produits avec des usages professionnels ou domestiques (comme les produits de jardinage ou les traitements antipuces pour nos animaux domestiques) (47).

Selon la classification européenne, les pesticides représentent plus de 1 000 substances chimiques, issues de plusieurs dizaines de familles chimiques (Tableau 3). En 2010, l'observatoire français des résidus de pesticides estimait à plus de 450 le nombre de substances actives utilisées en France (48). Elles sont très hétérogènes en termes de structure chimique, de propriétés et de mode d'action sur les organismes cibles (47). Trois classifications de pesticides sont largement utilisées :

- classification en fonction des exigences de l'application (agriculture, médecine, domestique),
- classification en fonction de l'organisme cible ou de l'utilisation ciblée (insecticide, herbicide, fongicide...),
- classification en fonction de la composition chimique du pesticide (organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes ...)(49).

Tableau 3. Exemples de substances actives classées selon leur famille chimique

Familles chimiques	Exemples de substances actives
Amidés	Alachlor, Dimethachlor, Fenhexamid, Methachlor
Anilino-pyrimidines	Cyprodinil, Pyrimethanil
Azolés	Bitertanol, Cyproconazole, Difenoconazole, Epoxiconazole, Fenbuconazole, Flusilazole, Imazalil, Myclobutanil, Penconazole, Prochloraz, Propiconazole, Tebuconazole, Tetraconazole, Thiabendazole, Triadimenol
Benzamides	Propyzamide, Zoxamide
Carbamates	Carbaryl, Carbendazim, Carbofuran, Fenoxycarb, Iprovalicarb, Methomyl, Oxamyl, Promecarb, Propoxur
Carboxamides	Boscalid, Diflufenican
Néonicotinoïdes	Acetamiprid, Clothianidin, Dinotefuran, Imidacloprid, Thiacloprid, Thiamethoxam
Organochlorés	Aldrin, DDT (dichloro-diphenyl-trichloroethan), Dieldrin, Endosulfan, Endrin, Heptachlor, Hexachlorobenzène, Isodrin, Lindane, Métazachlor, Pentachlorophénol, Trans-chlordane
Organophosphorés	Diméthoate, Malathion
Oxadiazines	Indoxacarb, Oxadiazinon
Phenylpyrazoles	Fipronil
Pyréthroïdes	Bifenthrin, Cyflutrin Cypermethrin, Deltamethrin, , Fenvalerate, Lambda-cyhalothrin, Permethrin,
Strobilurines	Azoxystrobin, Pyraclostrobin, Trifloxystrobin
Thiocarbamates	Prosulfocarb
Triazines	Atrazine, Chloridazon, Metamitron, Metribuzin, Promethryn, Propazine, Simazine, Sebutylazine, Therbutylazine, Terbutryn,
Urés	Chloroxuron, Chlortoluron, Diuron, Fenuron, Isoproturon, Linuron, Methabenzthiazuron, Metobromuron, Metoxuron, Monolinuron

D'après Béranger R et al. **Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort.** *Environ Int.* 2018 (50)

b) Utilisation des pesticides et réglementation

Utilisations des pesticides

Dans le monde, on estime qu'environ 1,8 milliard de personnes pratiquent l'agriculture et la plupart d'entre elles utilisent des pesticides (51). Les pesticides sont également utilisés en milieu professionnel pour les programmes de santé publique, comme ingrédients dans les produits commerciaux divers ou à la maison pour l'entretien de la pelouse et du jardin (51).

Avec plus de 64,7 tonnes de pesticides achetées pour l'agriculture en 2020, la France est le 2^e plus gros utilisateur de pesticides en Europe (après l'Espagne, 75,7 tonnes) (52) et est parmi les dix pays qui utilisent le plus de pesticides dans le monde (53). Ainsi, en 2018, 100 % des échantillons de cheveux, prélevés à l'accouchement sur un sous-groupe de femmes issues de la cohorte française mère enfant ELFE, étaient contaminés par des résidus de pesticides (50). En 2020, la majorité des pesticides achetés en France étaient des fongicides et des herbicides (54).

Cette utilisation massive de pesticides conduit à une contamination de notre environnement. Pour évaluer l'exposition à des mélanges de pesticides, des échantillons d'urine de 525 couples parents-enfants vivants dans cinq pays européens (Lettonie, Hongrie, République Tchèque, Espagne et Pays-Bas) ont été analysés (55). Le nombre médian de pesticides détectés dans les échantillons d'urine était de trois (55). De plus, au minimum deux pesticides différents étaient

retrouvés dans 84 % des échantillons (55). Un maximum de 13 pesticides a été retrouvé dans un même échantillon (55). Il faut noter que pour les composés modernes, les échantillons urinaires sont le reflet de l'exposition des jours précédents le prélèvement, du fait de leurs demi-vies courtes.

Règlementation des pesticides

La réglementation des pesticides, au niveau européen, est définie en fonction des types d'utilisation : produits phytopharmaceutiques, biocides et médicaments vétérinaires. Au niveau national, chaque produit approuvé au niveau européen, doit être évalué pour obtenir une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) pour les produits phytopharmaceutiques et les biocides (règlementation européenne CE n° 1107/2009), et par l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV, au sein de l'ANSES) pour les pesticides vétérinaires. Les risques pour la santé humaine et l'environnement sont pris en compte dans ces évaluations (56).

Au niveau national, des mesures ont été prises depuis 2014 (loi Labbé n°2014-110) pour restreindre l'utilisation des produits phytosanitaires pour les usages non-agricoles et privés (56). Ainsi, depuis le 1^{er} Janvier 2017, il est interdit aux services publics d'utiliser ou de faire utiliser des produits phytosanitaires pour l'entretien des espaces verts, des forêts et des promenades accessibles ou ouverts au public (56). De plus, la vente libre-service de ces produits pour les particuliers est interdite (56). Depuis le 1^{er} Janvier 2019, l'achat, l'utilisation et la détention de produits phytopharmaceutiques à des fins non professionnelles sont interdits (56). Le décret du 15 Janvier 2021, appliqué à partir du 1^{er} Juillet 2022 a complété ce dispositif en interdisant l'utilisation des mêmes produits dans les propriétés privées, copropriétés, parcs et jardins privés, résidences hôtelières, campings, jardins familiaux, parcs d'attractions, zones commerciales, espaces verts et aires de repos dans les lieux de travail, les aéroports, les cimetières, les établissements d'enseignement et de santé, les institutions sociales et médico-sociales, les résidences des assistantes de maternité, ainsi que les installations sportives (47).

Concernant les personnes habitant à proximité des cultures, une disposition a été introduite par l'article 83 de la loi « Egalim » du 30 Octobre 2018, applicable depuis le 1^{er} Janvier 2020, réglementant l'utilisation des produits phytopharmaceutiques, en particulier l'interdiction de pulvérisation en cas de vent d'une intensité supérieure à trois sur l'échelle de Beaufort (une vitesse de 19 km/h) (56). La directive n°2019-1500, du 27 Décembre 2019, initie des mesures de protection des personnes lors de l'utilisation de produits phytosanitaires à proximité des zones résidentielles (57). Ainsi, lorsque le produit contient une substance préoccupante, une distance de sécurité de 20 mètres est nécessaire (57). Pour les autres produits, une distance de sécurité de 10 mètres est nécessaire pour l'arboriculture, la viticulture, les arbres et arbustes, la forêt, les petits fruits, les cultures ornementales de plus de 50 centimètres de hauteur, les bananes et le houblon et 5 mètres pour les autres cultures (57).

Concernant les professionnels, un certificat professionnel individuel - Certiphyto ou CIPP (Certificat Individuel pour l'Utilisation des Produits Phyto-sanitaires ou Phytopharmaceutiques) - est obligatoire pour tous les professionnels utilisant, conseillant l'utilisation ou la commercialisation de produits phytosanitaires (Directive n°2016-1125) (58).

Dans l'alimentation, la réglementation française fixe des limites maximales de résidus (LMR), pour chaque pesticide et pour une denrée alimentaire en particulier, qui ne doivent pas être dépassées pour assurer le plus faible niveau possible d'exposition des consommateurs (56). Le gouvernement, et en particulier la direction générale de l'alimentation (DGAL) et la direction générale de la concurrence, des consommateurs et de la répression des fraudes (DGCCRF), contrôlent les résidus de pesticides dans les denrées alimentaires (non-respect des LMR) et vérifient que les produits et leur utilisation soient conformes à la réglementation (respect des bonnes pratiques, absence de substances interdites, etc.) (56).

c) Exposition non professionnelle aux pesticides

Exposition domestique aux pesticides

En 2019, l'étude Pesti'home a décrit les utilisations domestiques de pesticides en France, en questionnant plus de 1 500 foyers (59). Ainsi, 75,1 % des foyers interrogés rapportaient l'utilisation de pesticides dans les 12 mois précédents l'étude (59). Les foyers qui possédaient un animal utilisaient plus souvent des pesticides : 87,5 % des ménages avec au moins un animal domestique, et seulement 67,3% des ménages sans aucun animal sont utilisateurs (59). Les ménages qui avaient des plantes d'intérieur étaient 78,7 % à utiliser des pesticides, comparativement à 69,7 % chez ceux qui n'en avaient pas (59).

Les pesticides le plus souvent utilisés dans la sphère domestique étaient des produits contre les parasites externes des animaux de compagnie (60,6 % des ménages ayant un animal l'ont traité contre ce type de nuisibles dans les 12 derniers mois), ou contre les insectes volants et rampants (39,6 % et 28 % respectivement ont traité ces types d'insectes dans les 12 mois précédents) (59).

La proportion de ménages utilisant des pesticides contre les rongeurs augmente avec la distance entre leur domicile et les zones urbaines (59). Les ménages en centre-ville étaient 6,6 % à traiter contre 18,2 % des ménages ruraux (59). D'autre part, 4,2 % des ménages ont utilisé ces pesticides contre les xylophages (59). Le nombre d'utilisateurs était significativement plus élevé chez les propriétaires (6,4%) que chez les locataires (1,4 %) (59). De plus, 3,5 % des ménages ont utilisé des pesticides contre les acariens (59). Enfin, 7,4 % des ménages ont utilisé des pesticides contre les poux (59).

Pour les ménages ayant accès à un espace extérieur, les pesticides ont été utilisés pour l'entretien des plantes et contre les mousses chez 20 % et 22,1 % des ménages, respectivement (59). Parmi les ménages ayant des plantes d'intérieur, 4,6 % ont utilisé des pesticides pour leur entretien (59).

Exposition alimentaire aux pesticides

L'ingestion alimentaire de pesticides est considérée comme la plus importante des voies d'exposition (60). À l'aide d'un questionnaire sur la fréquence de consommation d'aliments combiné à l'analyse des résidus de pesticides dans des échantillons d'aliments (Études sur l'alimentation totale, EAT), l'exposition alimentaire journalière de pesticides a été estimée pour 14 099 femmes enceintes de la cohorte ELFE (61). Les principaux contributeurs alimentaires étaient les raisins de table (n = 19 substances), les pommes et les poires (n = 19), les fraises et les framboises (n = 13) et d'autres légumes crus (n = 11)(61). L'eau du robinet contribuait également de façon importante à cette exposition (n = 95 substances) (61). Les substances avec

les plus hauts niveaux d'exposition étaient, par ordre décroissant, l'imazalil, le butoxyde de pipéronyle, le chlorprophame, le thiabendazole, l'iprodione et la propargite (61). De plus, certains polluants organiques persistants dont l'utilisation est interdite depuis plusieurs années ont été détectés dans certains aliments (dieldrine, lindane, DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane), hexachlorocyclohexane, heptachlore), principalement dans les aliments d'origine animale, mais parfois dans les légumes (dieldrine dans le concombre ou DDT dans les courgettes)(61).

d) Méthodes utilisées pour estimer l'exposition non professionnelle aux pesticides en épidémiologie

L'exposition domestique aux pesticides peut être évaluée par des méthodes indirectes ou directes.

Mesures indirectes

L'enquête par questionnaire

Le questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments (Food Frequency Questionnaire : FFQ) combiné aux données sur les pesticides dans les aliments sont utiles pour évaluer l'apport alimentaire en résidus de pesticides. Chiu et al. ont utilisé cette méthode pour évaluer l'exposition alimentaire aux pesticides de 90 hommes et comparer ces résultats aux concentrations urinaires de biomarqueurs de pesticides (62). Dans cette étude, le questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments précisait la fréquence et la quantité consommée pour chaque aliment et boisson au cours de la dernière année ainsi que la taille des portions de fruits et légumes à l'aide d'exemples précis (par exemple : une pomme, un avocat, une tasse de brocoli...)(62). Ensuite, ils évaluaient les résidus de pesticides moyen dans chaque aliment à l'aide du programme de collecte de données sur les pesticides du ministère de l'Agriculture des États-Unis (US Department of Agriculture's Pesticide Data Program) (62). Les échantillons urinaires ont été analysés pour sept biomarqueurs de pesticides: trois métabolites organophosphorés (3,5,6-trichloro-2-pyridinol, un métabolite du chlorpyrifos-éthyl et du chlorpyrifos-méthyl; 2-isopropyl-4-méthyl-6-hydroxy-pyrimidine, un métabolite du diazinon; et para-nitrophénol, un métabolite du parathion et méthyl parathion); trois métabolites de pyréthrinoides (acide 4-fluoro-3-phenoxybenzoïque, un métabolite de la cyfluthrin; acide trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique, un métabolite de la perméthrine, cyperméthrine, et cyfluthrine; et acide 3-phenoxybenzoïque, un métabolite non-spécifique de la famille des pyréthrinoides); et un herbicide chlorophenoxy (acide 2,4 dichlorophenoxyacétique) (62). En comparant les résultats des analyses de la FFQ à ceux des analyses d'urine, ils ont mis en évidence une association plus forte lorsque l'analyse était limitée aux échantillons d'urine prélevés dans les six mois suivant l'achèvement de la FFQ et une association positive entre la consommation de fruits et de légumes présentant un risque élevé de contamination par les pesticides et la concentration de biomarqueurs urinaires (62).

Poussières domestiques

Dans la poussière domestique, les pesticides sont préservés de la dégradation en raison d'une exposition limitée à la lumière du soleil, à l'activité microbienne, à l'humidité et à d'autres facteurs liés à la dégradation (63). Ainsi, les concentrations de pesticides dans l'échantillon de poussière de tapis peuvent représenter une exposition accumulée sur des mois ou des années

(63) alors que les pesticides contenus dans les poussières des sols durs représentent l'exposition des semaines précédentes (64).

Deziel et al. ont utilisé la poussière comme mesure de l'exposition domestique aux pesticides (63). Ils ont comparé l'utilisation autodéclarée de pesticides domestiques pour le jardinage aux mesures de pesticides dans la poussière de tapis dans 583 ménages (63). Ils ont souligné l'association entre l'utilisation autodéclarée de pesticides et les concentrations de pesticides dans la poussière (63). Par exemple, les maisons qui ont déclaré avoir traité des pelouses/jardins contre les insectes ont présenté des concentrations de chlorpyrifos, de diazinon et de cyfluthrine respectivement de 1,7 (95 %IC : 1,3-2,2), de 1,5 (95 %IC : 1,1-2,1) et de 2,2 (95 %IC : 1,2-4,4) fois plus élevées que celles sans traitement (63). Dans les maisons traitées contre les fourmis, les concentrations de cyperméthrine et de pipéronyl butoxyde dans la poussière étaient de 2,5 (95%IC: 1,5-4,2) et 1.5 (95%IC: 1,0-2,1) fois supérieures à celles sans traitement (63). De même, les concentrations de perméthrine et de pipéronyl butoxyde dans la poussière étaient respectivement 2,3 (95%IC : 1,4-3,7) et 2,6 (95%IC : 1,5-4,4) fois plus élevées si les ménages utilisaient un traitement contre les puces et les tiques à domicile (63).

En France, dans une étude menée en 2012, Béranger et al. ont également recueilli des échantillons de poussière sur des surfaces dures et sur des pièges à poussière pour évaluer les expositions agricoles récentes dans des ménages situés à moins de 1 000 m de différents types de cultures. Sur les 275 pesticides examinés, ils ont détecté au moins une fois 125 pesticides agricoles, domestiques ou interdits. Ils ont également montré une corrélation entre les utilisations agricoles à proximité des ménages et les utilisations domestiques sur la contamination de la poussière par les pesticides correspondants (64).

Systèmes d'informations géographiques

La population générale n'est pas susceptible de connaître les familles de pesticides utilisés à proximité de leur domicile (65). Ainsi, Ward et al. ont combiné des couches d'occupation du sol (fond de cartes permettant de localiser l'emplacement et le type de cultures agricoles), et des données de probabilités d'utilisation de pesticides en fonction du type de culture, pour identifier la population la plus probablement exposée aux pesticides agricoles (65). Ils ont utilisé des images satellites pour classer les parcelles agricoles selon six typologies de cultures dans la zone d'étude (maïs, sorgho, soja, luzerne, pâturages et sol nu) en fonction de leur signature infra-rouge (65). En effet, les types de couverture terrestre (végétation, sol nu, eau, zones urbaines) diffèrent par leur réflectance et leurs caractéristiques spectrales (signature spectrale) (65). En combinant ces renseignements, ils ont cartographié l'utilisation des pesticides (65). Ils ont ensuite localisé les résidences des participants sur la carte et déterminé la probabilité d'exposition aux pesticides en fonction de la proximité des résidences aux différentes typologies de cultures (65).

Six ans plus tard, Ward et al. ont mené une étude pour vérifier si les systèmes d'informations géographiques permettaient de prédire les niveaux d'herbicides dans les échantillons de poussière de tapis des résidences (66). Ils ont mesuré 14 herbicides (acétochlore, alachlor, atrazine, cyanazine, fenoxypropéthyle, fluazifop-p-butyl, métolachlore, métrbuzine, pendiméthaline, trifluraline, acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D), bromoxynil, bentazone, dicamba) fortement utilisés sur le maïs et le soja en Iowa dans la poussière

domestique (66). L'emplacement des maisons a été déterminé par GPS (66). Dans l'étude, la probabilité de détection d'herbicides agricoles dans les poussières domestiques augmentait avec la superficie des champs de maïs et de soja dans un rayon de 750 m autour des habitations (66).

En 2011, Gunier et al. ont prélevé des échantillons de poussière dans des résidences ayant au moins 25 % de la superficie du terrain à moins de 500 m couverte par des champs agricoles (67). Un aspirateur spécialement conçu pour collecter les particules < 5 µm de diamètre a été utilisé pour prélever des échantillons (67). Sept pesticides ont été sélectionnés pour l'analyse : carbaryl, chlorpyrifos, chlorthal-diméthyl, diazinon, iprodione, phosmet et simazine (67). En parallèle, ils ont estimé l'utilisation de pesticides agricoles dans un rayon de 500 m et de 1250m autour des résidences en croisant les données d'occupation du sol (localisation des cultures) avec les bases de données de Californie sur l'usage de pesticides agricoles (registre indiquant la quantité de pesticides appliqués par maille d'un mile carré – la déclaration est obligatoire pour les agriculteurs) (67). En croisant ces données, ils ont conclu que l'utilisation de pesticides agricoles près des résidences était un déterminant important des concentrations de pesticides dans la poussière de tapis pour cinq des sept pesticides évalués (chlorpyrifos, chlorthal-diméthyl, iprodione, phosmet et simazine) (67). Une utilisation de pesticides agricoles multipliée par 2,7 était associée à des concentrations de 1,2 à 3,4 fois plus élevées de ces pesticides dans la poussière de tapis (67).

Plus récemment, Béranger et al. ont analysé des échantillons de poussière domestique provenant de 36 foyers français urbains et 203 foyers ruraux (proches de cultures céréalières, arboricoles ou viticoles) pour explorer l'influence des pratiques agricoles sur la contamination du domicile par les pesticides (64). L'emplacement des foyers ruraux a été cartographié grâce à leur localisation GPS (64). Des couches d'occupation du sol ont ensuite été réalisées pour déterminer la surface de vignes, arboriculture et grandes cultures dans un rayon de 1 000 m autour des maisons (64). Une liste de pesticides attendus sur chaque type de culture a été établie à l'aide d'experts (64). Le type de cultures à proximité du domicile était corrélé aux pesticides attendus dans les poussières : neuf des onze pesticides attendus étant retrouvés en zone arboricole, six des six pesticides attendus en zone céréalière et neuf des dix pesticides attendus en zone viticole (64).

Mesures directes

La recherche de biomarqueurs

Le biomonitoring humain consiste à doser un biomarqueur dans une matrice humaine : sang, urine, lait maternel, méconium, cheveux. Un biomarqueur peut être la substance chimique elle-même ou son métabolite (68). Le biomonitoring intègre toutes les sources et voies d'exposition possibles et est représentatif de la dose interne résultant de l'exposition (69). Le choix de l'échantillon biologique à étudier dépend des propriétés chimiques de la substance et de sa pharmacocinétique (68). Dans l'ensemble, la mesure quantitative des biomarqueurs de l'exposition aux polluants organiques dans les échantillons humains comprend une étape de prétraitement de l'échantillon, suivie d'un processus d'extraction et de nettoyage, et enfin une méthode de séparation et de détection (68). Il faut noter que les méthodes de prétraitement sont différentes selon le biomarqueur à étudier, et une fois l'échantillon prétraité pour une gamme de biomarqueurs, il ne pourra plus être utilisé pour analyser un autre biomarqueur nécessitant

un autre prétraitement. De nos jours, la plupart des techniques et l'automatisation des analyses permettent de traiter de multiples biomarqueurs en simultané (analyses multi résidus) (68).

L'urine et le sang sont souvent utilisés pour estimer l'exposition aux pesticides. Le sang est une matrice idéale pour la plupart des produits chimiques parce que le plasma sanguin est en contact avec tous les tissus du corps, mais implique la réalisation d'un prélèvement invasif par une personne qualifiée (68). En général, le sang est souvent privilégié pour déterminer l'exposition interne à des pesticides persistants comme les organochlorés qui ont une longue demi-vie biologique (68). En revanche, pour évaluer l'exposition à des pesticides non persistants tels que les pyréthrinoides, les insecticides organophosphorés ou différentes classes d'herbicides (atrazine, etc) qui ont une demi-vie courte dans le corps humain (métabolisme et élimination rapides), l'urine reste la matrice de choix (68). Le recueil d'échantillons d'urine à l'avantage d'être facile et non invasif. Dans les études en population générale, le recueil ponctuel est plus facile que le recueil sur 24 h et est donc plus souvent employé (68). Cependant pour compenser les variations de volume et de concentration de biomarqueurs dans l'échantillon, un ajustement ou une correction statistique sur le taux de créatininurie est généralement réalisé (68).

Le lait maternel est parfois utilisé pour surveiller l'exposition des enfants aux composés organiques persistants, dont font partie les pesticides organochlorés (68). Suite à une exposition environnementale, certains produits chimiques lipophiles vont être stockés dans le corps dans différents tissus à forte teneur en tissu adipeux, et vont ensuite se mêler aux lipides qui vont passer dans le lait maternel (68). Pour comparer les concentrations de pesticides dans le lait maternel, un ajustement sur la concentration lipidique du lait est nécessaire car la teneur lipidique du lait maternel n'est pas constante (68). Les différentes méthodes analytiques nécessitent généralement 1 à 5 mL de lait (68).

De manière plus sporadique encore, le méconium a pu être utilisé pour évaluer l'exposition prénatale aux pesticides (68). Les substances chimiques s'accumulent dans le méconium à partir du 3^e mois de grossesse, jusqu'à la naissance, de sorte que son analyse correspond à une analyse à long terme de l'exposition fœtale (68). Environ 0,5 g de méconium (poids sec) est nécessaire pour effectuer une analyse, mais les substances sont parfois difficiles à extraire (68).

Plus récemment, les cheveux ont démontré leur intérêt pour le biomonitoring des pesticides : le recueil d'échantillons est non invasif, leur conservation ne nécessite pas de réfrigérateur, et il est possible de sélectionner un tronçon de cheveux pour choisir une fenêtre d'exposition particulière (le cheveux poussant d' un cm/mois en moyenne) (69). Afin de différencier les dépôts de pesticides sur la couche externe du cheveux de la concentration interne du cheveux, le lavage des cheveux avec de l'eau et du méthanol est recommandé (68). Après le lavage et le séchage, les cheveux doivent être coupés en petits morceaux avant l'extraction des biomarqueurs (68). Ainsi, Hardy et al. ont confronté les mesures de biomarqueurs de pesticides obtenus sur cheveux et dans les urines chez 93 femmes issues de la cohorte ELFE (69). Les cheveux et les urines ont été analysés avec une méthode permettant la détection de 52 composés, incluant les substances actives et métabolites d'organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoides, carbamates, phenylpyrazoles et autres pesticides (69). La stratégie biologique était conçue pour être aussi similaire que possible entre l'urine et les cheveux pour une comparaison fiable (69). Ils ont observé que 22 biomarqueurs différents d'exposition ont été détectés en moyenne dans chaque échantillon de cheveux, alors que seulement 12 l'ont été dans

l'urine (69). Hardy et al. ont expliqué cette différence de sensibilité par la fenêtre de temps différente couverte par chaque matrice (69). Les produits chimiques sont transférés dans l'urine quelques heures après l'exposition et deviennent rapidement indétectables après l'arrêt de l'exposition (69). Ainsi, la concentration chimique dépend du moment du prélèvement d'urine (69). Contrairement à l'urine, les cheveux contiennent des produits chimiques qui ont été présents dans le corps pendant une période de quelques semaines à plusieurs mois, selon la longueur de la mèche de cheveux, avec peu d'influence de la temporalité de l'échantillonnage (69).

En 2017, Appenzeller et al. ont utilisé un modèle de rat pour comparer le biomonitoring de l'exposition aux pesticides dans le sang, l'urine et les poils (70). Ils ont exposé les rats par gavage à un mélange de pesticides composés de lindane, β -hexachlorocyclohexane, β -endosulfan, p,p -DDT, p,p -DDE, dieldrine, pentachlorophénol, diazinon, chlorpyrifos, cyhalothrine, perméthrine, cyperméthrine, propiconazole, fipronil, oxadiazon, diflufenac, trifluraline, carbofuran et propoxur (70). Pour tous les produits chimiques détectés dans les poils, l'association entre l'exposition et la concentration dans les poils était toujours statistiquement significative (70). Il convient de noter que l'association entre l'intensité de l'exposition et la concentration de produits chimiques dans les poils était plus forte ou comparable à celle observée pour l'urine et le plasma (70).

2. Exposition aux solvants

Dans un premier temps nous définirons les solvants. Nous décrirons ensuite l'exposition professionnelle aux solvants et les différentes méthodes utilisées en épidémiologie pour estimer cette exposition.

a) Définitions

Les solvants sont définis comme des liquides ayant la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans provoquer de modification chimique de ces substances ou d'elles-mêmes (71). Ils sont classés en trois familles : oxygénés, pétroliers et chlorés (Tableau 4) (71).

Tableau 4. Classification des solvants par familles et exemple de substances chimiques

Familles de solvants	Solvants
Oxygénés	Alcools : éthanol, éthylène, isobutanol, isopropanol, méthanol, propylène glycol
	Aldéhydes : acroléine, formaldéhyde, furaldéhyde, glutaraldéhyde, glyoxal
	Esters : acétate d'éthyle, acétate de n-butyl, acétate d'isobutyl, acétate de propyle et d'isopropyle, acétate de méthyle, lactate d'éthyle
	Ethers : 1-4 dioxane, diméthoxyméthane, oxyde de diéthyle, tétrahydrofurane
	Ethers de glycol : diéthylène glycol butylether, diethylene glycol butylether acétate, diéthylène glycol ethylether, dipropylene glycol methylether, dipropylene glycol methylether, acetate, dipropylene glycol n-butylether, ethylene glycol butylether, ...
	Cétones : 4-méthylpentan-2-one, acétone, butanone, cyclohexanone,
Pétroliers	benzène, mésitylène, styrène, toluène, xylène, cyclohexane, essences spéciales, heptane, hexane, kérosène, white spirit
Chlorés	chlorobenzène, chloroforme, chlorure de méthylène, perchloroéthylène, trichloroéthylène

D'après les fiches toxicologiques de l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles)

b) Exposition professionnelle aux solvants en France

En 2017, la 4^e édition de l'étude SUMER (Surveillance Médicale des Expositions des salariés aux Risques professionnels) a inclus 33 600 salariés (72). Cette étude rapportait que 13,2 % des employés étaient exposés à au moins un solvant (72). Ce taux est stable depuis 1994 (12,4 % en 1994, 14,2 % en 2003, 12,6 % en 2010 and 13,2 % en 2017) (72).

Les solvants oxygénés étaient les plus souvent utilisés en 2013 (11,4 % travailleurs exposés) suivis par les solvants pétroliers (5,3 %) et les solvants chlorés (0,2 %) (73). Pour les solvants oxygénés, l'exposition était principalement due à l'utilisation d'alcool (9,9 % des travailleurs exposés en 2013) (73). Pour les solvants pétroliers, l'exposition était plus fréquente pour le carburant et le kérosène (2,7 % des travailleurs exposés en 2013) et le white spirit (2,4 % pour les travailleurs exposés en 2013) (73). Pour les solvants chlorés, l'exposition au trichloroéthylène était la plus fréquente (0,1 % des travailleurs exposés en 2013) (73). Les industries où la proportion d'employés exposés aux solvants oxygénés était la plus élevée en 2013 étaient les services à la personne (61,5 %), la santé et le travail social (38,2 %), le commerce automobile et la réparation (34,6 %), les services domestiques (31,9 %) et l'industrie chimique (3 %) (73). Pour les solvants pétroliers, le commerce automobile et la réparation sont les secteurs les plus exposés en 2013 (40,7 %), devant le transport terrestre (27 %), l'édition,

l'imprimerie et la reproduction (16,7 %), la construction (16,7%) et la fabrication de meubles (15,7 %) (73). Enfin, en ce qui concerne les solvants chlorés, les industries ayant la plus forte proportion de travailleurs exposés en 2013 étaient l'industrie du caoutchouc et des plastiques (4,7 %), les services personnels (2,8%), le commerce automobile et la réparation (2,7%), la recherche et le développement (1,8 %) et l'industrie chimique (1,1 %) (73).

Tableau 5. Cinq secteurs d'activité avec la plus importante proportion de travailleurs exposés pour les 3 familles de solvants en France en 2013

Familles de solvants	Emplois	Proportion de travailleurs exposés selon le secteur d'activité (%)
Oxygénés	Services à la personne	61,5
	Santé et travail social	38,2
	Vente et réparation automobile	34,6
	Services domestiques	31,9
	Industrie chimique	30,0
Pétroliers	Vente et réparation automobile	40,7
	Transport terrestre	27,0
	Edition, imprimerie et reproduction	16,7
	Construction	16,7
	Fabrication de meubles	15,7
Chlorés	Industries du caoutchouc et du plastique	4,7
	Services à la personne	2,8
	Vente et réparation automobile	2,7
	Recherche et développement	1,8
	Industrie chimique	1,1

D'après Pilorget C, Lagarrigue R, Houot M, Matgéné group. Trends of occupational exposure to oxygenated, petroleum and chlorinated solvents in France between 1999 and 2013. Results from the Matgéné programme. 2018 (73)

Les femmes étaient plus exposées aux solvants oxygénés (15,4% des femmes contre 7,7% des hommes), tandis que les hommes étaient plus exposés aux solvants pétroliers (9,1% contre 1,1%) et aux solvants chlorés (0,3% contre 0,1%) (73). Les solvants plus spécifiquement utilisés par les femmes en 1999 (rapport de sexe femme/homme (SR) éther éthylique : 6,7; alcools SR : 3,0; perchloroéthylène SR : 1,9) étaient encore spécifiquement utilisés par les femmes en 2013 (éther SR 5,9; alcools SR : 3,0; perchloroéthylène SR : 1,7) (73).

c) Méthodes utilisées en épidémiologie pour estimer l'exposition professionnelle aux solvants

L'exposition professionnelle aux solvants peut être mesurée par des méthodes indirectes ou directes (mesure directe de la substance ou de son métabolite dans l'atmosphère par exemple (mesure externe) ou dans différentes matrices biologiques (mesure interne)).

Mesures indirectes

Questionnaire

Il existe différentes façons d'administrer le questionnaire. Le questionnaire peut être administré (le sujet est interrogé par un enquêteur spécialement formé) ou auto-administré (le sujet répond lui-même au questionnaire) (74).

Il permet d'évaluer de nombreuses expositions en même temps (74). Les travailleurs évaluent mieux l'exposition aux agents qu'ils peuvent facilement identifier comme par exemple :

substances type solvants qu'ils peuvent sentir, poussières de plus grandes tailles de particules et vibrations qu'ils peuvent sentir (75). De même, il est plus facile de signaler les expositions lorsqu'on les interroge en termes qu'ils reconnaissent, par exemple « huiles et graisses », « dégraisseurs » ou « acier inoxydable », plutôt qu'au sujet de substances chimiques particulières, comme par exemple, « éthanol » ou « formaldéhyde » (75).

Profession/secteur d'activité comme proxy de l'exposition.

L'exposition professionnelle est attribuée en fonction de la profession et du secteur d'activité où le travailleur a été employé (76).

Cette méthode est peu onéreuse (76). L'approche par poste de travail ou secteur d'activité fournit des renseignements utiles lorsque l'exposition particulière d'intérêt se produit chez une grande proportion de travailleurs ayant un titre de poste donné et est concentrée dans un petit nombre de catégories (76). Cependant, elle suppose que tous les travailleurs ont le même niveau d'exposition sans tenir compte de la variabilité entre les travailleurs (tâches spécifiques, utilisation du matériel, environnements de travail, période ou dispositifs de protection utilisés par le travailleur) (76).

Matrices emplois-expositions

La matrice emplois-expositions (MEE) est basée sur la constitution de tableaux de correspondance entre des emplois (profession et secteur d'activité) et des expositions professionnelles (74). Les MEE établies pour une combinaison professions et/ou secteur d'activités sur un axe, une correspondance avec l'exposition à un/des agents sur l'autre. Différents paramètres en fonction des MEE peuvent ainsi être renseignés : probabilité et fréquence d'exposition à un agent spécifique en fonction de l'emploi spécifique (75). Le recoupement des données de carrière individuelle avec les MEE permet d'attribuer « automatiquement » les expositions aux sujets (74).

La même probabilité et les mêmes niveaux d'exposition sont attribués à une combinaison donnée (professions et secteurs industriels) sans tenir compte de la variabilité entre les travailleurs (tâches spécifiques, matériel utilisé, matériel de protection...) (75,77,78). Les MEE ne prennent donc pas en compte la variabilité de l'exposition pour une même classe d'exposition (75). Elles ont cependant plusieurs avantages notamment leur simplicité d'utilisation qui permet de les utiliser facilement dans de larges études et leur faible coût (74) sauf si la MEE est développée dans le cadre de l'étude (76).

Si la présence d'exposition évaluée par les experts a été utilisée comme norme de comparaison, Ge et al. montrent une bonne correspondance entre les experts et les MEE (accord médian κ : 0,4, accord médian κ entre les différents évaluateurs experts : 0,6 et entre les experts et les estimations des auto-évaluations : 0,5) (78).

Évaluation par expertise

L'évaluation de l'exposition professionnelle par des experts comme par exemple des hygiénistes du travail, des médecins du travail ou des toxicologues est considérée comme la méthode indirecte la plus précise pour évaluer les expositions professionnelles (76). Le ou les expert(s) examine(nt) l'histoire professionnelle du travailleur (incluant la profession, le secteur

d'activité, principales tâches effectuées sur la période d'étude...) pour déterminer s'il a été exposé à l'agent chimique d'intérêt (76). L'expert évalue l'exposition en fonction de différents paramètres (probabilité, fréquence, intensité et de mode de contact (76). Néanmoins, cette méthode nécessite du temps et est coûteuse (76). Des procédures de codage standardisées sont nécessaires pour assurer la qualité de cette méthode (76). Cependant, dans certains cas, les experts ne sont pas informés des conditions de travail réelles spécifiques de chaque travailleur (75).

Mesures directes

Mesures externes

Nous allons présenter deux exemples de mesures externes directes d'exposition professionnelle aux solvants : les mesures dans l'air et les prélèvements de surface et cutanés.

Mesures dans l'air

Les techniques de mesure dans l'air utilisent des méthodes d'échantillonnage passif ou actif (79). Les échantillonneurs passifs fonctionnent souvent selon le principe de la diffusion alors que l'échantillonnage actif implique l'utilisation d'une pompe d'échantillonnage d'air afin de tirer activement l'air à travers un dispositif de collecte (79).

Prélèvements de surface et cutanés

L'exposition cutanée est une voie d'exposition professionnelle importante (80). Ainsi, des échantillons de surface et de peau sont utilisés pour évaluer l'exposition des travailleurs (par exemple, pour démontrer le passage de polluants à travers des gants) (80). Deux méthodes principales d'échantillonnage de surface sont disponibles : l'échantillonnage par frottis et l'échantillonnage sur filtres par aspiration (80).

Cependant, les échantillons de surface présentent de nombreux obstacles techniques liés à la très grande diversité des substances qui peuvent être échantillonnées ainsi que des zones concernées et n'ont donc pas été largement utilisés (80).

Mesure interne : mesures de biomarqueurs d'exposition

Le biomonitoring humain mesure la concentration d'un agent chimique ou de l'un de ses métabolites dans le corps en utilisant différentes matrices (sang, urine, cheveux, air expiré, etc.) (74,81).

Il prend en compte les différentes sources et voies d'absorption de l'exposition (81). Le biomonitoring prend en compte également les conditions d'exposition réelles, comme l'utilisation d'équipement de protection (74,81). Des connaissances concernant le métabolisme des substances à étudier sont requises avant d'identifier quel biomarqueur (la substance chimique ou un de ses métabolites) peut être dosé, le temps et le mode d'échantillonnage (81). Des précautions doivent être prises pour minimiser les risques associés à la contamination des échantillons par le préleveur (81). Il est également nécessaire d'assurer la qualité de l'échantillonnage, sa conservation et le transport des échantillons avant leur livraison au laboratoire (81).

Toutefois, il n'existe pas toujours de biomarqueurs analysables pour les substances chimiques (81). En outre, l'absence de biomarqueur dans l'échantillon biologique analysé ne signifie pas nécessairement que le travailleur n'a pas été exposé : la cinétique d'élimination de la substance et la sensibilité de la méthode analytique doivent être prises en compte (81).

IV. Exposition prénatale aux pesticides et aux solvants et dysfonctions placentaires, études épidémiologiques

Différentes études se sont intéressées aux conséquences maternelles et fœtales des expositions aux pesticides et aux solvants. Dans cette partie, nous nous intéresserons d'abord à l'exposition prénatale aux pesticides et aux pathologies hypertensives gestationnelles. Dans une seconde partie nous nous intéresserons aux études ayant analysé la relation entre exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et la croissance fœtale puis la pré-éclampsie.

1. Exposition prénatale aux pesticides et pathologies hypertensives gestationnelles

Dans la littérature, 7 études ont analysé l'association entre l'exposition aux pesticides et les pathologies hypertensives gestationnelles (82–88) (Tableau 6).

Les comparaisons entre les études sont difficiles en raison des différences de méthodologie. Premièrement, nous devons noter que l'issue mesurée n'est pas la même pour toutes les études. Trois études analysaient l'HTAG et la pré-éclampsie séparément (86–88). Cependant, Saldana et al. utilisaient des informations auto-déclarées par les femmes pour différencier l'HTAG et la pré-éclampsie alors que les 2 autres utilisaient les données issues des dossiers médicaux (86–88). Ledda et al. se sont focalisés sur l'HTAG, excluant la pré-éclampsie (85) alors que Shaw et al. se sont centrés sur la pré-éclampsie uniquement (82). Smarr et al. ont considéré l'HTAG sans prendre en compte la présence de protéinurie (84). Enfin, Warembourg et al. considéraient la pression artérielle comme variable continue (83).

Concernant l'évaluation de l'exposition aux pesticides, des biomarqueurs ont été utilisés par la moitié des études (83,84,86,87) avec des moments de recueil différents. Warembourg et al. collectaient deux ou trois échantillons d'urine par jour pendant une semaine au 2^e trimestre de grossesse et une semaine pendant le 3^e trimestre de grossesse, pour finalement mélanger toutes les urines recueillies en une semaine en prenant 0,3 ml de chaque mélange (83). Concernant les études utilisant des prélèvements sanguins, Saunders et al. prélevaient des échantillons à l'accouchement (86), Savitz et al. collectaient des échantillons toutes les 8 semaines, à l'accouchement et à 6 semaines de post partum (87) et Smarr et al. évaluaient l'exposition préconceptionnelle (84). Concernant les mesures indirectes d'exposition, utilisant des systèmes d'information géographique, Shaw et al. estimaient l'exposition résidentielle par la proximité de la résidence aux lieux d'épandage de pesticides agricoles, sans considérer d'autres voies d'expositions (82). Ledda et al. et Saldana et al. ont utilisé des questionnaires administrés par des enquêteurs formés ou des auto-questionnaires pour recueillir l'exposition aux pesticides pendant le 1^e trimestre de la grossesse (femmes ne déclarant aucune exposition; exposition indirecte par plantation, taille, désherbage, cueillette ou récolte; exposition domestique par utilisation de pesticides dans le jardin ou à la maison; exposition professionnelle) (85,88).

En raison des différentes évaluations de l'exposition, les pesticides analysés n'étaient pas les mêmes. Ainsi, à l'aide des SIG, Shaw et al. ont étudié l'exposition à 543 pesticides (82). Utilisant des biomarqueurs, Saunders et al. se sont focalisés sur le chlordécone (86) alors que Smarr et al. ont explorés 9 pesticides organochlorés (84) et Savitz et al. 8 pesticides organochlorés (87). Warembourg et al. ont analysé 6 métabolites non spécifiques de pesticides

organophosphorés dans les échantillons urinaires (83). Des questionnaires ont permis à Ledda et al. d'analyser 4 pesticides (diazinon, malathion, parathion, chlorpyrifos) (85) alors que Saldana et al. ont utilisé une variable d'exposition aux pesticides sans spécifier à quel pesticide (exposé/non exposé) (88).

Enfin, toutes les études ont été menées dans la population générale, sauf l'étude de Saldana qui ne comprenait que les femmes d'agriculteurs (88).

Parmi ces études, deux ont fait état d'un lien entre l'exposition maternelle aux pesticides et les pathologies hypertensives gestationnelles (85,88). En 2009, Saldana et al. ont analysé l'exposition aux pesticides auto-déclarée pendant le 1^e trimestre par 11 274 femmes d'agriculteurs (88). Ils ont mis en évidence un risque augmenté de développer une HTAG et une pré-éclampsie quand les femmes avaient une exposition résidentielle ou agricole aux pesticides (HTAG: exposition résidentielle $OR_{ajusté} = 1.27$; 95%IC : 1.02–1.60 ; exposition agricole $OR_{ajusté} = 1.60$; 95%IC : 1.05–2.45 et pré-éclampsie: exposition résidentielle $OR_{ajusté} = 1.32$; 95%IC : 1.02–1.70; exposition agricole $OR_{ajusté} = 2.07$; 95%IC : 1.34–3.21) (88). Ledda et al. ont inclus 2 203 femmes à environ 22SA (85). Ils ont noté un risque légèrement augmenté d'HTAG suite à l'exposition au diazinon ($OR_{ajusté} = 1.09$; 95%IC : 1.03–1.16) et au malathion ($OR_{ajusté} = 1.14$; 95%IC : 1.08–1.19) (85).

Cependant, 3 études rapportaient un effet protecteur (82,86,87). En 2014, Saunders et al. et Savitz et al. ont utilisé des biomarqueurs dans le plasma maternel pour étudier l'association entre l'exposition maternelle aux pesticides et l'HTAG et la pré-éclampsie (86,87). Ainsi, Saunders et al. rapportaient un effet protecteur entre l'exposition au chlordécone et l'HTAG ($OR_{ajusté} = 0.4$; 95%IC: 0.2–0.6) et Savitz et al. une association inverse entre l'exposition au β -hexachlorocyclohexane et la pré-éclampsie ($OR_{ajusté} = 0.4$; 95%IC: 0.2–0.9) (86,87). De même, Shaw et al. retrouvaient une association négative entre l'exposition aux pesticides organophosphorés et la pré-éclampsie surajoutée ($OR_{ajusté} = 0.55$; 95%IC : 0.31-0.98) et entre l'exposition aux pyréthrinoides et la pré-éclampsie surajoutée ($OR_{ajusté} = 0.49$; 95%IC : 0.24-0.99) et la pré-éclampsie modérée ($OR_{ajusté} = 0.79$; 95%IC : 0.66-0.94) (82).

Tableau 6. Bibliographie : Exposition prénatale aux pesticides et pathologies hypertensives gestationnelles

1 ^e auteur Date Pays	Titre	Population	Pesticides étudiés	Mesure de l'exposition	Issue mesurée	Méthode statistique	Covariables utilisées pour l'ajustement	Conclusion
Pesticides persistants								
Smarr 2016	Persistent organic pollutants and pregnancy complications	258 femmes incluses dans la Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study en préconceptionnel	9 organochlorés (hexachlorobenzène (HCB); β -hexachlorocyclohexane (β -HCH); γ -hexachlorocyclohexane (γ -HCH); oxychlordane; trans-nonachlor; 1,1,1-trichloro-2,2-di(4-chlorophenyl)ethane (p,p' DDT); 1,1,1-Trichloro-2,2-(o-chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl)ethane (o,p' DDT); 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)éthylène (p,p' DDE,) et mirex)	Sérum Exposition préconceptionnelle	HTAG (HTA après 24SA, pas d'information sur la protéinurie)	Régression logistique	Lipides sériques, âge maternel, IMC maternel, origine ethnique, tabagisme en préconceptionnel	Pas d'association
Saunders 2014 France (Guadeloupe)	Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordécone	Cohorte Timoun (n=779 femmes enceintes)	Chlordécone	Échantillons de sang maternel prélevés pendant le travail	HTAG et PE (définies par le dossier médical)	Régression logistique	Lieu de naissance de la mère (Guadeloupe/Martinique, autres îles des Caraïbes, Europe), lieu d'inscription (hôpital universitaire, hôpital local, unité locale de	Aucune association significative entre l'exposition au chlordécone et PE (aOR=0.9 ; 95%IC :0.4-1.7), association négative entre l'exposition au chlordécone et l'HTAG

							soins prénataux), âge de la mère, IMC avant la grossesse, gain de poids hebdomadaire moyen pendant la grossesse, concentration en lipides dans le plasma maternel	(aOR=0.4 ; 95%IC :0.2-0.6)
Savitz 2014 USA	Persistent organochlorines and hypertensive disorders of pregnancy	1933 femmes	β-hexachlorocyclohexane (HCH), p,p'-dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE), p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), dieldrin, heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, trans-nonachlor, oxychlordane	Sérum (toutes les 8 semaines pour le reste de la grossesse, à l'accouchement et 6 semaines après l'accouchement)	HTAG et PE	Régression logistique	IMC maternel avant la grossesse, indice socioéconomique, origine ethnique, âge maternel, parité, statut tabagique, triglycérides sériques et cholestérol	Association inverse entre : Exposition au DDT et HTAG (aOR=0.4 ; 95%IC :0.2-0.7) Exposition au HCH et PE (aOR=0.4 ; 95%IC :0.2-0.9) Risque augmenté d'HTAG avec dieldrin (aOR=1.7 ; 95%IC :1.0-3.0)
Pesticides non persistants								
Shaw 2018 USA	Residential agricultural pesticide exposures and risks of preeclampsia	1 045 PE surajoutées + 3 471 PE sévères + 2780 PE modérées Recrutement sur certificat de	543 pesticides et adjuvants	Exposition par proximité aux cultures Recouvrement entre l'adresse résidentielle et les	PE Dossier médical	Sélection des pesticides : Elastic net Régression logistique	Âge maternel, origine ethnique, éducation, parité, soins prénataux initiés au cinquième	Association inverse entre l'exposition aux organophosphorés et la PE surajoutée (aOR = 0.55;

		naissance électronique (1998-2011) Groupe contrôle : 197 461 femmes sans HTAG ni PE et travaillant au moins jusqu'à 37SA		données sur les applications de pesticides près du domicile =>Exposition en variable binaire			mois, source de paiement des soins, IMC maternel avant la grossesse	95% CI: 0.31-0.98) pyréthriinoïdes et PE surajoutée (aOR = 0.49; 95% CI: 0.24-0.99) et la PE modérée (aOR = 0.79; 95% CI: 0.66-0.94)
Warembourg 2018 France, Espagne, Norvège	Exposure to phthalate metabolites, phenols and organophosphate pesticide metabolites and blood pressure during pregnancy	152 femmes issues de la cohorte HELIX	phthalates, phénols, 6 métabolites non spécifiques de pesticides organophosphorés (dimethyl phosphate [DMP], diethyl phosphate [DEP], dimethyl thiophosphate [DMTP], diethyl thiophosphate [DETP], dimethyl dithiophosphate [DMDTP] et diethyl dithiophosphate [DEDTP])	2 à 3 échantillons d'urine par jour pendant 1 semaine au cours du 2 ^e trimestre et 1 semaine au 3 ^e trimestre (premières urines du matin), midi (si possible) et au coucher, puis toutes les urines recueillies en une semaine ont été regroupées en prenant 0,3 ml de chaque mélange) + questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments	Pression artérielle en variable continue mesurée chaque semaine	Equation d'estimation généralisée (mesures répétées) Régression linéaire	Centre d'études (Barcelone ; Grenoble ; Oslo), origine ethnique, âge gestationnel, âge maternel, IMC à l'examen, tabagisme à l'examen, activité physique, fruits et légumes, consommation d'aliments ultra-transformés	Pas d'association
Ledda 2015 Italie	Gestational hypertension and organophosphorus pesticide exposure: A Cross-Sectional Study	2203 femmes > 22SA Exclusion : pré-éclampsie, hypertension avant la grossesse, anémie, maladie rénale ou cardiaque,	Diazinon, malathion, parathion, chlorpyrifos	Questionnaire structuré sur les risques environnementaux et professionnels, pendant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse, administré par des	HTAG Pression artérielle mesurée par le médecin	Régression logistique	Âge maternel, tabagisme, consommation d'alcool, IMC maternel avant la grossesse	Association entre l'HTAG et l'exposition au diazinon (OR_a = 1.09; 95% CI: 1.03–1.16) et malathion (OR_a = 1.14;

		diabète, infection des voies urinaires, troubles métaboliques, syndrome des anticorps antiphospholipides, grossesses multiples, IMC < 19 ou > 35 kg/m ² , complications pendant les grossesses antérieures et/ou les accouchements antérieurs		intervieweurs formés 4 catégories : aucune exposition (femmes ne déclarant aucune exposition); exposition indirecte (par plantation, taille, désherbage, cueillette ou récolte); exposition domestique (par l'utilisation de pesticides dans le jardin ou à la maison); exposition professionnelle (par le travail avec des pesticides)				95% CI: 1.08–1.19)
Saldana 2009 USA	Pesticide Exposure and Hypertensive Disorders During Pregnancy	11 274 femmes d'agriculteurs	Non spécifié	Renseignements auto-déclarés sur l'exposition aux pesticides pendant le premier trimestre de la grossesse 4 catégories : a) aucune exposition, b) exposition indirecte (plantation, taille, désherbage, cueillette ou récolte), c) exposition résidentielle (application de	HTAG et PE Renseignements auto-déclarés sur la dernière grossesse	Régression logistique polytomique	Origine ethnique, âge maternel, parité, IMC maternel	L'exposition aux pesticides augmente le risque d'HTAG et de PE *HTAG : Exposition résidentielle (aOR = 1.27; 95%CI: 1.02–1.60); Exposition agricole (aOR = 1.60; 95% CI: 1.05–2.45)

				pesticides au jardin ou à l'intérieur de la maison) et d) exposition agricole (mélange, application de pesticides aux cultures ou réparation de l'équipement d'application de pesticides)				*PE Exposition résidentielle (aOR = 1.32; 95% CI: 1.02–1.70); Exposition agricole (aOR = 2.07; 95% CI: 1.34–3.21).
--	--	--	--	---	--	--	--	---

HTAG= HTA gravidique, HCH= Hexachlorocyclohexane, IMC= index de masse corporelle, PE= pré-éclampsie, aOR= Odd Ratio ajusté, 95% CI = intervalle de confiance à 95%, SA= semaines d'aménorrhée

2. Exposition prénatale aux solvants et croissance fœtale

Les effets de l'exposition prénatale professionnelle aux solvants sur la croissance fœtale ont été analysés dans 14 études. Parmi elles, six s'intéressaient au PAG (défini par un poids de naissance <10^e percentile pour l'âge gestationnel) (89–94) et neuf s'intéressaient au poids de naissance (95,91,96,89,97–101).

a) Association entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants et le risque de PAG

Les six études d'intérêt sont présentées dans le tableau 8. Parmi elles, quatre ont été menées en population générale (89,91–93) et deux étudiaient spécifiquement un secteur d'activité (femmes travaillant comme techniciennes de laboratoire (94) et femmes travaillant dans l'industrie électronique (90)). Concernant l'estimation de l'exposition professionnelle, quatre études ont utilisé des MEE (93,94,92,91) alors que Lipscomb et al. ont sollicité des experts (90) et Ahmed et Jaakkola ont utilisé des questionnaires énumérant des exemples de sources de solvants, y compris les peintures, laques, colles, polisseurs de métaux, plastiques, produits chimiques d'impression et produits chimiques de laboratoire (89). Ainsi, ces études ont évalué l'exposition professionnelle à tout solvant, sauf Desrosiers et al. qui ont analysé l'exposition aux familles de solvants : six solvants chlorés (tétrachlorure de carbone, chloroforme, chlorure de méthylène, perchloroéthylène, trichloroéthylène, 1,1,1-trichloroéthane), trois solvants aromatiques (benzène, xylène, toluène) et le mélange à base de pétrole Stoddard solvant (également connu sous le nom de white spirit) (91) mais ne considéraient pas les solvants oxygénés qui représentent pourtant l'exposition aux solvants la plus fréquente (102).

En fonction des études le pourcentage des femmes exposées variait : 4.44% de femmes exposées aux solvants dans la cohorte de Shirangi et al. (93), 5.1% dans la cohorte de Seidler et al. (92), 8.45% dans l'étude de Desrosiers et al. (7.2% exposées aux solvants chlorés, 2.8% exposés au white spirit et 2.1% exposés aux solvants aromatiques) (91), et 14% dans la cohorte de Ahmed et al. (89).

Parmi ces six études, deux ont retrouvé une augmentation statistiquement significative du risque de PAG lorsque les femmes étaient professionnellement exposées aux solvants (89,90). Ahmed and Jaakkola ont inclus 1 670 femmes qui ont mené des grossesses uniques (89). Pour évaluer l'exposition professionnelle aux solvants, elles ont rempli un auto-questionnaire, après l'accouchement, sur l'exposition aux solvants au travail pendant les 3 mois avant la grossesse, au 1^{er} trimestre, au 2^e trimestre et au 3^e trimestre (89). Au total, 8,8% (N = 147) des femmes ont déclaré une exposition professionnelle aux solvants trois mois avant et pendant la grossesse et 7,5% (N = 125) pendant n'importe lequel des trimestres (89). Ils ont mis en évidence 18,2% de PAG dans la population exposée et 11,5% chez les femmes non exposées et un risque accru de PAG lorsque les femmes étaient exposées professionnellement aux solvants (OR_{ajusté}=1.71; 95%IC:1.08-2.69) (89). Dans leur étude, Lipscomb et al. ont utilisé des données auto-déclarées et une expertise pour évaluer l'exposition aux solvants de femmes travaillant dans l'industrie électronique (90). Ils ont observé une augmentation du risque de PAG lorsque les femmes étaient professionnellement exposées aux solvants (OR_{ajusté}=5.38; 95%IC:1.42-20.46) (90). Deux autres études ont observé une augmentation non significative du risque de PAG lorsque les femmes étaient professionnellement exposées aux solvants (91,92).

D'autre part, en analysant l'exposition maternelle aux familles de solvants, Desrosiers et al. ont mis en évidence une augmentation, statistiquement non significative, du risque de PAG (91). Desrosiers et al. ont inclus 2 861 couples mères-enfants (91). L'exposition professionnelle aux solvants a été évaluée par famille de solvants à l'aide de MEE. Ils ont rapporté un risque plus élevé mais non statistiquement significatif de PAG lorsque les mères étaient exposées professionnellement à des solvants (OR=1.71; 95%IC: 0.86-3.40), aux solvants chlorés (OR=1.70; 95%IC: 0.69-4.01), et aux solvants aromatiques (OR=1.87; 95%IC: 0.78-4.50) mais pas pour le white spirit (OR=0.98; 95%IC: 0.44-2.18) (91). Cependant, parmi les femmes ayant un nouveau-né PAG, peu d'entre elles ont été exposées à des solvants : seulement 23 femmes (10,1 %) ayant un nouveau-né PAG ont été exposées à des solvants, 18 (7,9 %) à des solvants chlorés et 7 (3,1 %) à des solvants aromatiques (91).

De même, Seidler et al. ont étudié l'exposition aux solvants organiques chez 3 216 femmes enceintes (92). Ils ont utilisé la matrice emplois-expositions de Pannett, de 1985, et une pondération par le nombre d'heures de travail hebdomadaire pour évaluer l'exposition aux solvants organiques (92). Les classes de solvants n'étaient pas précisées (92). Dans cette population, 5.1% des femmes étaient exposées aux solvants organiques (92). Ils ont observé une augmentation non significative du risque de nouveau-nés PAG lorsque les mères étaient professionnellement exposées, à un niveau modéré, aux solvants organiques (OR=2.2 ; 95%IC : 0.8-6.1) (92). L'exposition aux solvants organiques à un niveau élevé n'a pas pu être étudiée en raison d'un effectif insuffisant (92).

Tableau 7. Bibliographie : Exposition prénatale aux solvants et risque de PAG

1 ^{er} auteur Année Pays	Titre	Type d'étude	Mesure de l'exposition	Population	Issue mesurée	Facteurs d'ajustement	Résultats
Shirangi 2020 UK	Occupational chemical exposures in pregnancy and fetal growth: evidence from the Born in Bradford Study	Cohorte nationale prospective	MEE de Brouwers et al., 2009 Exposition aux solvants(type de solvant non spécifié) 4.44% sujets exposés aux solvants	2007 – 2011 4 142 femmes Cohorte nationale	PAG : <10 ^e percentile sur des courbes customisées	Heures de travail/semaine (< ou > 35h), consommation d'alcool, statut marital, parité, diabète gestationnel, PE, antécédent d'HTA, tabac, drogues	PAG : ORa =1.08 ; 95%IC :0.36–3.29
Desrosiers 2015 USA 8 états américains	Assessed occupational exposure to chlorinated, aromatic and stoddard solvents during pregnancy and risk of fetal growth restriction	Cohorte rétrospective Population générale	MEE Tous solvants et par <u>famille de solvants (chlorés, stoddard solvant (=pétrolier) et solvants aromatiques)</u> 8.45% des sujets exposés aux solvants : 7.2% aux chlorés, 2.8% aux stoddard solvants, 2.1% aux solvants aromatiques	1997-2002 2 861 femmes recrutées dans les archives des hôpitaux, tirage au sort par hôpital. Groupe contrôle d'une étude cas-témoin portant sur les malformations congénitales. Population générale Naissances uniques, sans diabète	Questionnaire PAG : <10 ^e percentile sur des courbes customisées Table nationale de référence Régression logistique	Age maternel, éducation	8% PAG, *Tous solvants (probabilité d'exposition>50%) : ORa=1,71 ; 95%IC : 0,86-3,40 *Chlorés (probabilité d'exposition>50%): ORa=1,70 ; 95%IC : 0,69-4,01 *Aromatiques (probabilité d'exposition>50%): ORa=1,87; 95%IC: 0,78-4,50, *Stoddard (toute probabilité d'exposition): ORa=0.98; 95%IC: 0.44-2.18

Ahmed 2007 Finlande	Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome	Cohorte Population générale	Questionnaire avec liste de produits contenant des solvants (exposition 3 mois avant grossesse, exposition au 1 ^e , 2 ^e et 3 ^e trimestre de grossesse Tous solvants 14% des sujets exposés aux solvants	1996-1997 1 670 naissances uniques, mères travaillant pendant la grossesse Recrutement à la naissance Population générale	Questionnaire et dossier médical PAG (<10 ^e percentile)	Sexe de l'enfant, âge maternel, parité, BMI maternel avant grossesse, statut marital, âge gestationnel, tabac, alcool, niveau d'éducation combiné des parents de l'enfant	14% des nouveau-nés ont un poids de naissance < 3000g, 12,7% de PAG PAG : ORa= 1,67 ; 95%IC :1,02-2,73
Zhu 2006 Danemark	Laboratory work and pregnancy outcomes	Cohorte prospective Travailleuses en laboratoire (= population exposée) versus enseignantes (= population non exposée)	Travail laboratoire Questionnaire d'exposition (3 mois avant grossesse et pendant la grossesse) MEE Danoise de 1980 Solvants organiques	1997-2003 1 025 travailleuses en laboratoire versus 8 037 enseignantes Cohorte nationale danoise Recrutement durant la grossesse par le médecin généraliste	Régression logistique PAG (<10 ^e percentile)	Age maternel, gestité, Antécédent de fausse couche, IMC maternel, tabac, alcool, travail en laboratoire du père	PAG si EI<5: ORa=0.9 ; 95%IC : 0.4 – 2.1 PAG si EI≥6: ORa=1.0 ; 95%IC : 0.5 – 2.0
Seidler 1999 Allemagne	Maternal occupational exposure to chemical substances and the risk of infants small for gestational age	Cohorte prospective 5.1% des sujets exposés aux solvants	Matrice emplois-expositions de Pannett de 1985 Solvants organiques	1987-1988 3216 femmes enceintes recrutées entre 15 et 28 SA par obstétriciens Exclus : mort-nés, naissances	Questionnaire PAG : <10 ^e percentile Régression logistique	Age, tabac, alcool, IMC maternel, parité +/- revenus ajustés sur le nombre de membres dans la famille	PAG : - Faible exposition : ORa=1,3 ; 95%IC :0,6-2,5 - Exposition modérée : ORa=2,2 ; 95%IC 0,8-6,1 - Exposition élevée : effectif insuffisant

				multiples. Femmes ne travaillant pas au moment de l'interview			
Lipscomb 1991 USA	Pregnancy outcomes in women potentially exposed to occupational solvents and <u>women working in the electronics industry.</u>	Etude transversale	Expert et exposition auto-déclarée	1980-1995	PAG Régression logistique		PAG : ORa=5,38 ; 95%IC : 1,42-20,46 Association significative entre PAG et le travail dans l'industrie électronique

HTA= hypertension artérielle ; IMC= indice de masse corporelle ; MEE=matrice emplois-exposition ; ORa= Odds Ratio ajusté ; PAG = petit poids pour l'âge gestationnel ; PE=pré-éclampsie ; PN= poids de naissance ; 95%IC= intervalle de confiance à 95%

b) Association entre l'exposition prénatale aux solvants et le poids de naissance

Concernant le poids de naissance, parmi les neuf études, trois ont observé un poids à la naissance significativement plus faible lorsque les femmes étaient professionnellement exposées à des solvants (101,99,100) (Tableau 8). Et deux études rapportaient une diminution non significative (89,96).

La majorité des études incluait des femmes de la population générale, mais trois considéraient des femmes ayant un emploi fréquemment exposé aux solvants organiques comme population exposée. Ainsi, Ronda et al. se sont concentrés sur les coiffeuses (assistantes de magasin et employées de bureau comme population de référence non exposée)(97), Axelsson et al. se sont concentrés sur les employées de laboratoires (98) et Ha et al. se sont intéressés aux femmes employées dans une grande société pétrochimique à Beijing, en Chine (100).

Concernant l'exposition professionnelle en population générale, deux études ont utilisé des MEE (91,96), deux ont utilisé des informations auto-déclarées sur l'exposition professionnelle aux solvants (89,99) et Vaktskjold et al. ont utilisé la fonction professionnelle enregistrée pour classer l'exposition (101).

Comme pour les PAG, Desrosiers et al. sont les seuls à avoir analysé l'exposition aux solvants par famille de solvants (91).

A propos des issues de grossesse, cinq études utilisaient le poids comme variable continue (91,98–101) alors que les autres utilisaient une variable binaire avec des seuils différents <3000g versus ≥3000g (89,96) ou ≤2500g versus >2500g (97).

En 1999, Khattak et al. ont apparié 125 femmes enceintes exposées professionnellement à des solvants à des femmes enceintes exposées à des agents non embryotoxiques (99). Ils ont mis en évidence une réduction du poids de naissance dans le groupe exposé (3368g±795g versus 3536g±542g, $p=0.01$) (99). En 2002, Ha et al. ont comparé le poids de naissance des nouveau-nés de femmes professionnellement exposées à des solvants ou non exposées, travaillant dans une société pétrochimique (100). Ils ont conclu que l'exposition professionnelle maternelle aux solvants était associée à une diminution du poids de naissance ($\beta_{\text{ajusté}}=-81.7\text{g}$, 95%IC: -106.3 à -3.1) (100). Plus récemment, avec une population d'étude de 21 691 nouveau-nés (706 ont été exposés à des solvants avant la naissance et 20 985 non exposés) Vaktskjold et al. ont observé plus de nouveau-nés de moins de 2 500g dans le groupe exposé ($OR_{\text{ajusté}}=1.68$; 95%IC:1.18 à 2.41) (101).

c) Association entre l'exposition prénatale aux solvants et la croissance intra-utérine

En 2022, Ish et al. ont utilisé la croissance fœtale mesurée par échographie pour étudier les conséquences de l'exposition professionnelle aux solvants (95). Cette approche intéressante a consisté en un examen échographique à 12, 20 et 34SA avec des mesures du diamètre bipariétal, de la circonférence abdominale, de la longueur fémorale et du poids fœtal estimé calculé à partir des trois mesures précédentes (95). Ils ont utilisé des modèles linéaires à effets mixtes pour obtenir des courbes de croissance longitudinales pour chaque paramètre et des modèles ajustés pour les facteurs constitutionnels liés à la croissance fœtale (95). À partir de

ces modèles, des Z-scores à 12, 20 et 34SA ont été calculés, ce qui représente l'écart de taille d'un fœtus donné, par rapport à son potentiel de croissance, aux points temporels indiqués (95). Ils ont utilisé des MEE pour évaluer l'exposition aux solvants et appliqué des modèles à effets mixtes pour évaluer l'association entre les expositions professionnelles et les Z-scores représentant la croissance fœtale (95). Ils n'ont pas noté d'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants et la croissance fœtale (95).

Tableau 8. Bibliographie : Exposition prénatale aux solvants et poids de naissance

1 ^{er} auteur Date Lieu	Titre	Type d'étude	Mesure exposition	Population	Issue mesurée Méthode statistique	Facteurs d'ajustement	Résultats
Ish 2022 Espagne	Maternal occupational exposures and fetal growth in a Spanish birth cohort	Cohorte prospective	MEE créée par Van Tongeren et al. (2002) et améliorée par Brouwers et al. (2009) 19.2% sujets exposés aux solvants (N=291)	Cohorte de naissance prospective 2003-2008 1519 femmes	Croissance fœtale en échographie (Z-score)		Pas d'association observée
Desrosiers 2015 USA 8 états américains	Assessed occupational exposure to chlorinated, aromatic and stoddard solvents during pregnancy and risk of fetal growth restriction	Cohorte rétrospective Population générale	MEE spécifique des solvants Tous solvants et par <u>famille de solvants (chlorés, stoddard solvant (=pétrolier) et solvants aromatiques)</u> Questionnaire téléphonique 8.45% des sujets exposés aux solvants : 7.2% aux chlorés, 2.8% aux stoddard solvants, 2.1% aux solvants aromatiques	1997-2002 2 861 femmes recrutées dans les archives des hôpitaux, tirage au sort par hôpital. Groupe contrôle d'une étude cas-témoin portant sur les malformations congénitales. Population générale Naissances uniques, sans diabète	Questionnaire Poids de naissance Table nationale de référence Régressions linéaires	Age maternelle Education	Tous solvants : βa=16.1; 95%IC: -46.2 à 78.4 Chlorés : βa=19.9; 95%IC:-46.9 à 86.6; Stoddard : βa=56.2; 95%IC:-46.7 à 159.0 Aromatique : βa=87.9 ; 95%IC :-33.5 à 209.3
Vaktskjold 2014 Russie	Low birth weight in newborns to women employed in jobs with frequent	Cohorte rétrospective Population générale	A partir du métier, classification en exposée/non exposée Binaire Solvants organiques	1973-2005 21 691 naissances uniques Registre des naissances de la ville	Petit poids $\leq$ 2500g et poids de naissance en continue, Régression linéaire et régression logistique.	Sexe, nulliparité, taille de la mère, alcool, tabac, HTAG, œdème, protéinurie, maladies infectieuses, médication, désordre nutritionnel, métabolique, anémie,	706 exposés <u>Petit poids :</u> ORa=1,68 ; 95%IC : -1,18 à 2,41

	exposure to organic solvents		3.3% des sujets exposés aux solvants	avec informations sur grossesse et naissance Population générale Nouveau-nés>28SA		diabète, glucosurie, Modèle 1 : + âge gestationnel, âge maternel, anémie, pathologie endocrine Modèle 2: + Naissance <37SA	<u>PN en continu :</u> βa -52.7g 95%IC : -85.1 à -20.5)
Burdorf 2011 Hollande	The effects of work-related maternal risk factors on time to pregnancy, preterm birth and birth weight: the Generation R Study	Cohorte prospective Population générale	MEE de 1980 : exposition à des groupes de substances dont les solvants (type de solvants non précisé) et exposition auto-rapportée Tous solvants 1.1% des sujets exposés aux solvants	2002-2006 6 302 femmes recrutées durant la grossesse en cabinet d'obstétriciens ou de sages-femmes Population générale	Questionnaire PN<3000g Régression logistique Les femmes n'ayant pas travaillé pendant leurs grossesses étaient considérées comme non-exposées	Age et éducation forcées Origine géographique Parité Tabac Alcool	Moyenne poids de naissance : 3440g, 15% < 3000g ORa=1.21 ; 95%IC : 0.88 à 1.66
Ahmed 2007 Finlande	Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome	Cohorte Population générale	Questionnaire avec liste de produits contenant des solvants (exposition 3 mois avant grossesse, au 1 ^e , 2 ^e et 3 ^e trimestre de grossesse) Tous solvants 14% des sujets exposés aux solvants	1996-1997 1670 naissances uniques, mères travaillant pendant la grossesse Recrutement à la naissance	Questionnaires+ dossier médical PN< 3000g	Sexe de l'enfant, âge maternel, parité, IMC maternel avant grossesse, statut marital, âge gestationnel, tabac, alcool, niveau d'éducation combiné des parents de l'enfant	14% < 3000 g 7,5% femmes exposées PN< 3000g : ORa= 1,12 ; 95%IC :0,66 à 2,92
Khattak 1999 Canada	Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Organic Solvents: A Prospective	Cohorte Appariement (125 exposés appariés à 125 non exposés)	Entretiens Solvants organiques	1987-1996 125 exposées versus 125 non-exposées Recrutement durant la grossesse à l'hôpital	X ²	Année de naissance de l'enfant, âge maternel, sexe, parité, poids, taille, tabac,	PN moyen= 3368g ± 795g si mères exposées versus 3536g ± 542g si mères non exposées, p=0,01 (X²)

	Controlled Study						
Ronda 2010 Espagne	Pregnancy outcomes in female hairdressers	Cas – contrôles	Questionnaire par activités (coupe, shampooing...) et pas selon l'exposition aux solvants	Janvier -> Juin 2006 211 salons de coiffure 94 coiffeuses Groupe contrôle: 138 assistantes commerciales et travailleuses de bureau	Questionnaire par activités (coupe, shampooing...) et pas selon exposition aux solvants	PN≤2500g	Résultats non significatifs exposition professionnelle aux solvants et PN<2500g
Ha 2002 Chine	Parental exposure to organic solvents and reduced birth weight.	Cohorte Parents travaillant dans une industrie pétrochimique spécifique	Exposition père et mère Interview Solvants organiques : benzène, toluène, xylène, styrène	1994-1998 1 222 couples Solvants aromatiques Naissance unique, sans malformation majeure et non-fumeuse	Modèles additifs généralisés	Age gestationnel, sexe, IMC, âge maternel, taille père, éducation père,	PN : $\beta_a = -81,7g$; 95%IC : -106,3 à -3,1
Axelsson 1984 Suède	Exposure to Solvents and Outcome of Pregnancy in University Laboratory Employees.	Cohorte	Questionnaire sur utilisation des solvants Femmes classées comme n'ayant pas travaillé avec des solvants, travaillant dans la même pièce avec des solvants et travaillant avec des solvants	1968-1979 745 travailleuses en laboratoire ont répondu au questionnaire Recrutement à partir des fiches de paye d'une université puis envoi de questionnaire sur grossesses précédentes ou en cours.	Questionnaire Régression linéaire sur le PN	Travail en laboratoire, tabac, âge gestationnel, parité, sexe enfant	PN : 3509±555g chez les non-exposées, 3473±509g chez les exposées

HTA= hypertension artérielle ; IMC= indice de masse corporelle ; MEE=matrice emplois-expositions ; ORa= Odds Ratio ajusté ; PAG = petit poids pour l'âge gestationnel ; PE=pré-éclampsie ; PN= poids de naissance ; 95%IC= intervalle de confiance à 95%

d) Association entre l'exposition prénatale aux solvants et le périmètre crânien à la naissance

La mesure du périmètre crânien (PC) à la naissance est un autre paramètre de croissance fœtale particulièrement intéressant. En effet, il est régulièrement utilisé comme un proxy du volume cérébral et du développement cérébral intra-utérin (103). De plus, plusieurs publications ont montré des associations positives entre le PC à la naissance et la fonction cognitive, la mémoire à long terme, et la capacité visuospatiale (104,105). A notre connaissance, une seule étude avait étudié la relation entre le PC et l'exposition professionnelle maternelle aux solvants (106) (Tableau 9). Ils n'ont pas distingué les familles de solvants et n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition aux solvants et le PC (106).

Tableau 9. Bibliographie : Exposition prénatale aux solvants et périmètre crânien

1 ^{er} auteur Date ,Lieu	Titre	Type d'étude	Mesure d'exposition	Population	Méthode	Facteurs d'ajustement	Résultats
Snijder, 2012 Pays-Bas	Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R study	Cohorte prospective En population générale	MEE de Brouwers et al., 2009 *Tous produits chimiques *Métaux *Solvants organiques (4.7% exposés aux solvants organiques) *Polycyclic Aromatique Hydrocarbons *Phtalates *Alkylphenolic composés *Pesticides	2002-2006 4 680 femmes employées au cours de la grossesse et ayant donné naissance à un singleton vivant	*Périmètre crânien et taille	Age maternel, éducation, ethnie, sexe du nouveau-né, poids maternel avant grossesse, taille maternelle, tabac, alcool, acide folique, parité, travail debout, port de charges>5kg, port de charges>25kg, travail de nuit, pré-éclampsie, HTAG, diabète gestationnel	Pas d'association entre l'exposition aux solvants organiques et périmètre crânien $\beta_a = -0.00902$ (SD= 0.00560)

HTAG= hypertension artérielle gravidique

3. Exposition prénatale aux solvants et pathologies hypertensives gestationnelles

La relation entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants et les pathologies hypertensives gestationnelles a été analysée dans peu d'études épidémiologiques (107,108) (Tableau 10).

Concernant les mesures d'exposition, Eskenazi et al. ont eu recours à deux hygiénistes industriels expérimentés qui connaissaient bien les industries du Connecticut pour examiner de façon indépendante les descriptions de l'emploi des travailleuses issues du questionnaire, en aveugle des autres réponses et de l'issue de la grossesse, et estimer l'exposition professionnelle aux solvants de ces femmes (107). Hewitt et al. ont quant à eux utilisé les dossiers médicaux pour obtenir la profession et l'employeur des sujets (108). En aveugle des issues de grossesse, les chercheurs ont ensuite estimé l'exposition professionnelle aux solvants (108). Ces deux études ne précisaient pas à quel type de solvants ni à quelle intensité les femmes étaient exposées aux solvants (107,108).

Pour les complications de grossesse, Hewitt et al. ont été limités par les données issues du dossier de naissance ne faisant pas de distinction entre l'HTAG et la pré-éclampsie (108). Ils ont donc étudié l'« HTA induite par la grossesse », incluant la pré-éclampsie (108).

En 1988, Eskenazi et al. ont utilisé des données sur les travailleuses incluses dans une étude de cohorte prospective de femmes enceintes menée par le Perinatal Epidemiology Unit of Yale University School of Medicine (107). Ils ont comparé les complications gravidiques de 90 travailleuses exposées aux solvants à 180 travailleuses non exposées (107). Les femmes étaient appariées sur l'origine ethnique, la gestité, le statut matrimonial et sur l'âge (différence d'âge < 2 ans) (107). Les caractéristiques démographiques, les habitudes, les antécédents médicaux et les renseignements sur la profession et le secteur d'activité ont été obtenus par des enquêteurs formés (107). Les données sur les complications de la grossesse ont été extraites des dossiers médicaux et des entrevues avec les mères (107). Deux hygiénistes industriels expérimentés ont estimé l'exposition des femmes aux solvants (107). Ils ont mis en évidence un risque de pré-éclampsie multiplié par quatre chez les femmes exposées aux solvants ($OR_{ajusté}: 3.9; 95\%IC:2.4 \text{ à } 5.4$) (107). De plus, les travailleuses exposées présentaient un risque augmenté de développer une HTAG ($OR_{ajusté}: 3.0; 95\%IC:0.9 \text{ à } 9.9$) (107).

Dix ans plus tard, Hewitt and Tellier ont étudié le risque de complications gestationnelles chez les femmes professionnellement exposées aux solvants. Ils ont comparé les issues de grossesse des femmes ayant consulté l'infirmière-conseil en santé au travail du Wisconsin (N = 118 femmes, dont 76 % ont été exposées à des solvants) à un échantillon de femmes, sélectionnées au hasard, dans les dossiers de certificats de naissance tirés des mêmes années (108). Les dossiers médicaux ont été utilisés pour obtenir la date de naissance maternelle, la profession et l'employeur de la femme, les expositions professionnelles particulières, les tâches et les pratiques au travail, le terme de naissance et la date de naissance du nouveau-né (108). En aveugle des issues de grossesse, les chercheurs ont estimé l'exposition professionnelle. Finalement, 112 consultantes (dont 51 ont été exposées à des solvants) et 193 femmes de l'échantillon aléatoire ont été incluses pour l'analyse statistique (108). En comparant les femmes professionnellement exposées à des solvants (N=51) à des femmes non exposées de l'échantillon aléatoire (N=193), ils ont mis en évidence un risque multiplié par trois de développer une « HTA induite par la grossesse » chez les femmes exposées ($OR_{ajusté}: 3.5; 95\%IC:1.0 \text{ à } 12.2$) (108).

Tableau 10. Bibliographie : Exposition prénatale aux solvants et pathologies hypertensives gestationnelles

1 ^e auteur Date Country	Titre	Population	Méthode de mesure de l'exposition	Issue mesurée	Méthode statistique	Covariables utilisées pour l'ajustement	Conclusion
Eskenazi 1988 USA	Exposure to Organic Solvents and Hypertensive Disorders of Pregnancy	Étude de cohorte prospective des femmes enceintes menée par le Perinatal Epidemiology Unit of Yale University School of Medicine. 90 femmes professionnellement exposées à des solvants organiques pendant la grossesse (pas de précision sur les solvants) et 180 sujets appariés non exposés (2:1).	Examen des descriptions de travail par deux hygiénistes industriels.	HTAG and PE	Régression logistique	Avortement induit, consommation d'alcool, terme à l'entrevue, travaille ou non lors de l'entrevue, consommation de médicaments l'année précédente, statut tabagique, parité	PE : (aOR : 3.9; 95%IC :2.4 to 5.4 HTAG : aOR : 3.0; 95%IC :0.9 to 9.9
Hewitt 1998 USA	Risk of Adverse Outcomes in Pregnant Women Exposed to Solvents	Femmes qui ont consulté l'infirmière-conseil en santé au travail du Wisconsin (N = 118 femmes, dont 51 ont été exposées à des solvants) et un échantillon de femmes et de leurs enfants sélectionnés au hasard à partir des certificats de naissance tirés des mêmes années (N=193) Exclusion : diabète gestationnel	Les données sur l'emploi ont été obtenues par les registres de naissance. L'équipe de recherche a estimé que l'exposition aux solvants était «probable » ou «possible ».	« Hypertension induite par la grossesse » Le registre de naissances ne faisait pas de distinction entre l'HTAG et la pré- éclampsie	Régression logistique	Age maternel	Les femmes exposées présentaient un risque accru d'« hypertension induite par la grossesse » (aOR: 3,5 ; 95%IC :1,0 à 12,2)

aOR= Odd Ratio ajusté, 95% CI = intervalle de confiance à 95%, HTAG =HTA gravidique, PE=pré-éclampsie

V. Synthèse

Comme nous l'avons vu précédemment, le placenta est une structure complexe, indispensable au bon déroulement de la grossesse, dont la mise en place nécessite différents mécanismes, finement régulés, sur le versant fœtal mais également maternel. Un défaut de placentation peut avoir un retentissement maternel (développement de pré-éclampsie) mais également fœtal (le retard de croissance intra-utérin) avec des complications potentiellement très sévères.

Les pesticides et les solvants englobent de nombreuses substances. Les sources d'exposition domestique aux pesticides sont nombreuses : utilisation domestique de pesticides au domicile ou dans le jardin, par proximité du domicile aux cultures agricoles et enfin alimentaire.

L'exposition professionnelle aux solvants représente quant à elle une exposition chronique probablement à des niveaux plus élevés que les expositions domestiques aux solvants.

Si ces expositions sont fréquentes en revanche leurs effets sur la pré-éclampsie et sur la croissance fœtale pour les solvants sont toujours discutés.

VI. Objectifs de la thèse

Les objectifs de cette thèse sont :

- 1/ étudier l'association entre l'exposition domestique prénatale aux pesticides et la pré-éclampsie,
- 2/ étudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants et la croissance fœtale,
- 3/ évaluer l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux solvants et la pré-éclampsie.

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Ce travail a utilisé les données issues de la cohorte nationale ELFE ainsi que des méthodes indirectes de mesure d'exposition. Après avoir décrit la cohorte ELFE, nous présenterons les méthodes de mesures indirectes utilisées pour estimer l'exposition domestique aux pesticides et l'exposition professionnelle aux solvants. Enfin les issues de grossesse étudiées seront définies.

I. La cohorte ELFE

ELFE (“Etude Longitudinale Française depuis l’Enfance”) est une cohorte de naissances nationale française destinée à explorer l’influence des contextes environnementaux et socioéconomiques sur la santé et le développement des enfants de la naissance à l’âge de 20 ans. La cohorte ELFE est décrite en détail par Charles et al. (109).

1. Stratégie d’inclusion et population de la cohorte ELFE

Parmi les 544 maternités de France métropolitaine comptant plus d’un accouchement par jour, 349 ont été sélectionnées par tirage au sort pour participer à la cohorte ELFE. 320 ont accepté de participer. Les femmes enceintes ont été incluses en salle de naissance pendant quatre périodes d’inclusion afin de tenir compte de la variabilité saisonnière : entre le 1^{er} et le 4 Avril 2011 ; entre le 27 Juin et le 4 Juillet 2011 ; entre le 27 Septembre et le 4 Octobre 2011 ; et entre le 28 Novembre et le 5 Décembre 2011. Ont été incluses les femmes majeures ayant accouché d’un enfant vivant, issu d’une grossesse unique ou gémellaire, après 33 SA, et n’ayant aucun projet de départ de la France métropolitaine dans les trois ans suivants la naissance. Une lettre de consentement éclairé était signée par les parents ou la mère seule, le père étant informé de son droit de refuser la participation à l’étude. Au total, 51 % des femmes contactées ont accepté de participer à la cohorte (N=18 040 femmes, correspondant à 18 329 bébés, dont 289 paires de jumeaux).

2. Recueil de données

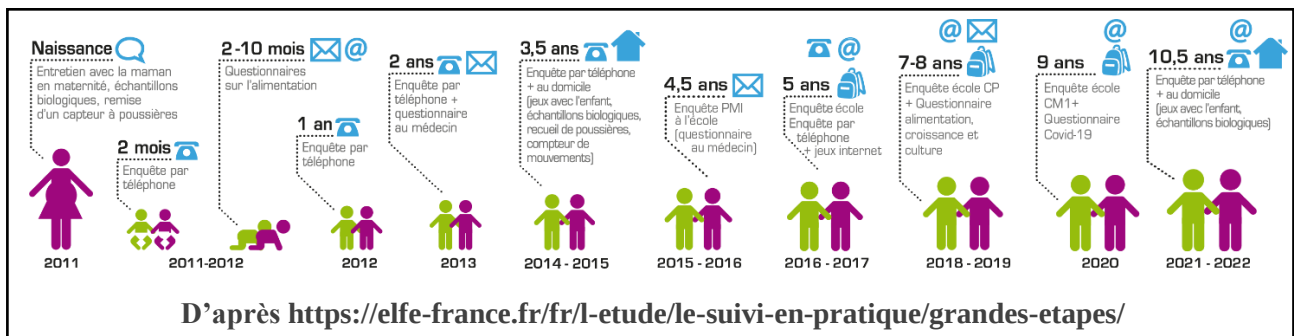
Des sages-femmes formées ont conduit un premier entretien juste après la naissance, avant que la patiente ne quitte la maternité, pour toutes les participantes à la cohorte ELFE. Les caractéristiques sociodémographiques, socioéconomiques et médicales de la mère ont été recueillies. Des renseignements sur la grossesse, l’accouchement et les antécédents médicaux ont également été recueillis dans les dossiers médicaux. Les femmes ont également rempli un questionnaire sur leurs habitudes alimentaires au cours des trois derniers mois.

Le suivi de la cohorte ELFE comprenait (Figure 17) :

- Deux mois après l’accouchement, un questionnaire auto-administré sur les données sociales et médicales, dont les utilisations de pesticides domestiques au cours des 12 derniers mois,
- Entretiens téléphoniques des deux parents lorsque les enfants ont eu 2 mois, 1 an, 2 ans, et entretien téléphonique d’un seul parent à 3,5 ans,
- Questionnaires internet ou papier sur la nutrition des enfants de 2 à 10 mois,
- À l’âge de 2 ans, un questionnaire de santé a été remis aux parents à remplir par le médecin de l’enfant,

- Les résultats de l'examen médical effectué à l'école maternelle à l'âge de 3-4 ans ont été recueillis auprès de 30 services de protection maternelle et infantile (3 124 enfants ELFE et 6 815 enfants témoins nés le même jour),
- Visites à domicile à 3,5 ans pour évaluer les fonctions cognitives de l'enfant,
- Enquête sur les premiers apprentissages lorsque les enfants étaient âgés de 4 à 5 ans (5 178 enfants ELFE et 10 877 enfants témoins dont les anniversaires sont les plus proches dans le temps de ceux des enfants ELFE),
- En 2014-2015, échantillonnages biologiques non invasifs des enfants (urines, cheveux et selles) dans les familles auprès desquelles des échantillons biologiques de la mère ou de l'enfant avaient été prélevés au moment de l'inclusion pour explorer l'exposition aux contaminants environnementaux,
- En Avril et Juin 2016, un questionnaire a été envoyé aux parents, à remplir par les enseignants des enfants. En parallèle, la compréhension des nombres et des quantités, la reconnaissance des lettres et la compréhension du vocabulaire ont été évalués à l'école.

Figure 17. Calendrier de suivi de la cohorte Elfe



3. Echantillons biologiques

Une collecte d'échantillons biologiques a également été organisée dans 154 maternités participantes situées à moins de 150 km des biobanques. Les échantillons biologiques comprenaient le sang et l'urine maternels à l'arrivée à la maternité pour l'accouchement, le sang de cordon et les tissus ombilicaux à l'accouchement, le méconium et les selles du nourrisson, et le colostrum des mères allaitantes pendant le séjour initial à la maternité.

II. Mesures d'exposition

1. Exposition domestique aux pesticides

a) Utilisation domestique des pesticides

Deux mois après l'accouchement, un entretien téléphonique a permis de recueillir des renseignements auto-déclarés sur 13 types d'utilisation de pesticides domestiques au cours des 12 mois précédents (n=13 578 familles) : insecticides contre les insectes rampants, insecticides contre les insectes volants, herbicides, insecticides contre les puces et les tiques (colliers; pesticides autres que les colliers), insecticides pour les plantes d'extérieur, fongicides pour les plantes d'extérieur, fongicides et insecticides pour les plantes d'intérieur, granules contre les limaces, agents de préservation du bois et pesticides contre la mousse et le lichen. Ensuite, les listes de substances actives de pesticides susceptibles d'être associées à chaque type d'utilisation ont été extraites d'un rapport complet de l'Observatoire des Résidus de Pesticides sur les sources d'exposition aux pesticides dans la population générale française (ANSES 2010).

b) Proximité résidentielle des applications de pesticides agricoles

Pour les femmes ayant des adresses postales disponibles (n=16 000), le lieu de résidence a été géocodé par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) sur la base de données nationales (Direction des impôts, Poste, communes). À l'aide de systèmes d'informations géographiques (SIG), nous avons estimé la superficie totale de 28 types de cultures sur une distance de 1 000 mètres autour de chaque maison. L'information sur l'occupation des sols a été obtenue via le Registre Parcellaire Graphique pour 2011 (RPG ; 1 : 5 000). Pour les vignes et les vergers, l'information sur l'occupation des sols a été complétée à l'aide de la couche « végétation » de BD Topo® (Institut national de l'information géographique et forestière : IGN; 1 : 5 000) et la base de données CORINE Land Cover de 2006 (CLC ; Service de l'observation et des statistiques : SoeS, 2006 ; 1 : 100 000). Les cultures identifiées comme des vignobles ou des vergers à la fois dans la couche BD Topo® et CLC ont été ajoutées à la couche RPG. Les données géographiques ont été traitées avec le logiciel ArcGIS 10.3 (ESRI, Redlands, CA).

Depuis 2014, la Banque Nationale des Ventes de produits phytopharmaceutiques par les distributeurs agréés (BNV-d) collecte les quantités annuelles de pesticides achetés en métropole en fonction du code postal (110). La base de données a permis d'identifier les données relatives aux ventes destinées spécifiquement aux agriculteurs. Les pratiques agricoles pour 2014 (correspondance possible entre les pesticides et les différents types de cultures disponibles dans le RPG) ont été définies par une évaluation d'experts de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA devenue l'INRAE : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement depuis 2020), en tenant compte à la fois des pratiques agronomiques locales et des données réglementaires. En combinant les données de vente de pesticides au code postal avec une méthode de désagrégation spatiale basée sur les pratiques agricoles (Institut national de l'environnement industriel et des risques ; INERIS) et l'information sur l'occupation des sols sur chaque code postal, nous avons estimé la densité moyenne (kg/hectare [ha]) des substances actives appliquées à chacun des 24 types de cultures en 2014. Étant donné que la quantité de pesticides achetés a été attribuée au code postal de la résidence de l'agriculteur (ou du siège social de son entreprise), qui peut différer de l'emplacement des cultures, nous avons fait la moyenne des densités de substances actives au niveau du département pour limiter le risque de surestimer l'exposition. Les doses

recommandées pour les applications agricoles de pesticides en 2011 ont été utilisées pour assurer la plausibilité des densités estimées (111). Nous avons considéré qu'une densité moyenne trop faible pour un type de pesticide était le signe d'une probabilité d'exposition trop faible sur le département. Les densités estimées inférieures à 10 % des doses minimales recommandées ont donc été converties à zéro. De même, pour corriger les possibles valeurs aberrantes, les densités supérieures à dix fois la dose maximale recommandée ont été réduites à ce seuil.

Aucun changement majeur n'est intervenu entre 2011 et 2014 en France dans les pratiques agricoles et l'utilisation des pesticides agricoles. Nous avons donc utilisé les densités d'utilisation de 2014 pour estimer l'exposition en 2011. La quantité de pesticides agricoles épandus à moins de 1 000 mètres d'un emplacement résidentiel a été estimée en multipliant la superficie de chaque type de culture dans un rayon de 1000 m par les densités correspondantes de substances actives appliquées dans le département correspondant. Cette approche a permis d'estimer un niveau d'exposition pour 89 pesticides agricoles.

c) Exposition alimentaire aux résidus de pesticides

De Gavelle et al. (2016) ont évalué l'exposition alimentaire quotidienne des mères à 317 pesticides et métabolites de pesticides chez 14 099 femmes (78 % de la population) de la cohorte ELFE, en combinant les quantités consommées de chaque type d'aliment avec les concentrations moyennes de résidus de pesticides retrouvés dans ce même aliment. Succinctement, la fréquence de consommation d'aliments et la taille des portions ont été recueillies à la naissance au moyen d'un auto-questionnaire validé sur la fréquence de consommation des aliments, ciblé sur les trois derniers mois de la grossesse (112). Les concentrations de résidus par aliment étaient issues du 2^e rapport de l'étude de l'alimentation totale (EAT2), complétée par les résultats de la surveillance nationale des résidus de pesticides dans l'alimentation et l'eau potable de 2011 et l'étude de l'alimentation totale infantile (EATi) de 2011 (Cette dernière étude incluait 90 aliments habituels des adultes) (113–115).

2. Exposition professionnelle aux solvants

Les informations sur les professions maternelles et les activités des entreprises correspondantes ont été initialement recueillies à la maternité et complétées avec le questionnaire de deux mois si nécessaire. Un seul expert était chargé du codage des professions pour toutes les femmes, selon le titre du poste et l'industrie déclarés, mais aussi en utilisant les descriptions de tâches et le type de contrat (travail indépendant, employés...). Le codage, réalisé en aveugle de l'état de santé de la mère et de l'enfant, a été fait en utilisant des procédures normalisées (hiérarchisation de l'information utilisée pour le codage et validation de l'homogénéité du codage avec la profession et l'activité industrielle) pour limiter le biais de classification. Les professions maternelles ont été codées selon the International Standard Classification of Occupations from 1968 (ISCO 1968) et la classification française des catégories professionnelles et socio-professionnelles de 1994 (French PCS 1994) (116). Les activités industrielles ont été codées avec l'International Standard Industrial Classification of All Economic Activities de 1975 (ISIC 1975 classification) (117) et la classification française des activités économiques de 2003 (French NAF 2003) (118).

Santé publique France dans le cadre du projet Matgéné a développé trois MEE sur les solvants organiques : chacune spécifique d'une famille de solvants oxygénés, pétroliers ou chlorés (119). Ces MEE ont été construites pour trois dates : 1999, 2007 et 2013 (119). Nous avons utilisé celles de 2013 qui correspondent le plus aux expositions de la cohorte ELFE de 2011. Ces MEE ont également évalué les expositions à des sous-groupes de solvants dans chaque famille : alcools, cétones et esters, éthylène glycol, éther diéthylique et tétrahydrofurane pour les solvants oxygénés ; benzène, mazout, essence industrielle, kérosène (huile d'éclairage), diesel et mazout, white spirit pour solvants pétroliers ; chloroforme, chlorure de méthylène, perchloroéthylène, trichloroéthylène et 1,1,1-trichloroéthane pour les solvants chlorés. Les expositions à chaque famille ou sous-groupe de solvants ont été définies par une probabilité (par classe de 10 % pour les solvants oxygénés et chlorés ; 0 %, 10 %, 50 %, 90 % et 100 % pour les solvants pétroliers) et le niveau d'exposition (très faible, faible, modéré et élevé pour les solvants oxygénés et chlorés ; faible, modéré et élevé pour les solvants pétroliers).

Tableau 11. Notation des probabilités et niveaux d'exposition pour chaque groupe de solvants dans les MEE

	Solvants oxygénés	Solvants pétroliers	Solvants chlorés
Probabilité d'exposition	0 : non exposé 10 : [1%–10%] 20 :]10%–20%] 30 :]20%–30%] 40 :]30%–40%] 50 :]40%–50%] 60 :]50%–60%] 70 :]60%–70%] 80 :]70%–80%] 90 :]80%–90%] 100 : > 90%	0 : < 1 % 1 : [1%–10%] 2 :]10%–50%] 3 :]50%–90%] 4 : > 90 %	0 : non exposé 10 : [1%–10%] 20 :]10%–20%] 30 :]20%–30%] 40 :]30%–40%] 50 :]40%–50%] 60 :]50%–60%] 70 :]60%–70%] 80 :]70%–80%] 90 :]80%–90%] 100 : > 90%
Niveau d'exposition	1 : très faible 2 : faible 3 : modéré 4 : élevé	1 : faible 2 : modéré 3 : élevé	1 : très faible 2 : faible 3 : modéré 4 : élevé

III. Effets de santé

1. Pathologies hypertensives gestationnelles

La pré-éclampsie est définie par une HTA développée après 20SA associée à une protéinurie ou des signes de dysfonctions d'organes : insuffisance rénale, cytolysé hépatique, symptômes neurologiques ou visuels, œdème pulmonaire ou thrombopénie sans protéinurie ou un RCIU. En raison d'un manque d'information sur le suivi biologique pendant la grossesse ou les symptômes liés à la pré-éclampsie, nous avons utilisé la définition restreinte de la pré-éclampsie comme l'apparition d'HTA après 20 SA associée à une protéinurie. Cette définition est conforme à la définition du collège national de gynécologues et obstétriciens français et de la société française d'anesthésie réanimation de 2020 (« hypertension artérielle gravidique systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg, et une protéinurie $\geq 0,3\text{g}/24\text{h}$ ») (120).

L'hypertension artérielle gravidique était définie par une hypertension artérielle isolée, sans protéinurie, développée après 20SA.

2. Biométries du nouveau-né

Le poids du nouveau-né était mesuré en grammes, et la taille en cm. Ces deux mesures ont été effectuées à la naissance. Le périmètre crânien était mesuré en cm, au cours du séjour en maternité, de manière à limiter l'impact de la déformation du pôle céphalique lors du passage par la filière génitale de la mère.

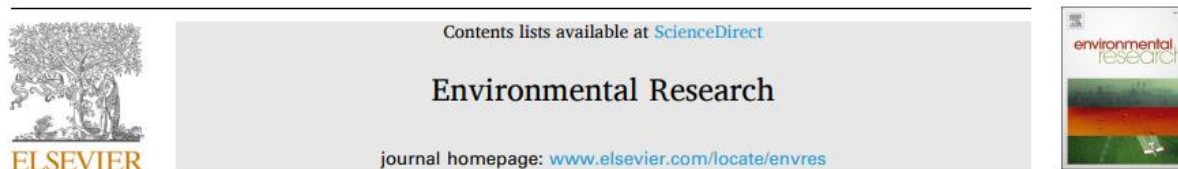
3. Petit poids pour l'âge gestationnel

Le petit poids pour l'âge gestationnel a été défini en utilisant les courbes françaises EPOPé (121). Les courbes françaises EPOPé ont été développées, en réponse aux recommandations émises par le CNGOF en 2013 (121). Il s'agit d'un modèle de croissance in utero, adapté à la population française (121). Trois courbes ont été construites : non ajustée, ajustée sur le sexe du nouveau-né, ajustée sur le sexe du nouveau-né, taille et poids maternels et parité (121). Nous avons défini le petit poids pour l'âge gestationnel par un poids de naissance $<10^{\text{e}}$ percentile pour l'âge gestationnel et le sexe.

CHAPITRE III : RESULTATS

I. Exposition prénatale aux pesticides et pré-éclampsie

Cette partie de la thèse a été publiée dans la revue Environmental Research en 2021.



Prenatal exposure to pesticides and risk of preeclampsia among pregnant women: Results from the ELFE cohort

Isabelle Enderle^{a,b,*}, Nathalie Costet^c, Noriane Cognez^c, Cécile Zaros^d, Julien Caudeville^e, Ronan Garlantezec^a, Cécile Chevrier^c, Alexandre Nougadere^f, Blandine De Lauzon-Guillain^g, Maela Le Lous^b, Rémi Beranger^{a,b}

^a CHU Rennes, Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, F-35000, Rennes, France

^b Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Medicine, Anne de Bretagne University Hospital, Rennes, France

^c Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset - UMR_S 1085, F-35000, Rennes, France

^d French Institute for Demographic Studies (Ined), French Institute for Medical Research and Health (Inserm), French Blood Agency, ELFE Joint Unit, F-75020, Paris, France

^e INERIS (French National Institute for Industrial Environment and Risks), 60550, Verneuil-en-Halatte, France

^f ANSES, Risk Assessment Department, 14 Rue Pierre et Marie Curie, F-94701, Maisons-Alfort, France

^g Université de Paris, CRESS, INSERM, INRAE, F-75004, Paris, France

Résumé de l'article en français

Introduction :

Certaines études ont mis en évidence une association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le développement de la pré-éclampsie. Peu d'études se sont intéressées à l'impact de l'exposition aux pesticides pour cette pathologie. Deux études ont mis en évidence un risque de pré-éclampsie plus élevé lorsque les femmes étaient exposées professionnellement ou à domicile aux pesticides (85,88). A l'inverse, deux autres études ne retrouvaient pas d'association entre cette exposition et le risque de pré-éclampsie (82,87). Ainsi, les données concernant les conséquences de l'exposition aux pesticides sur le risque de pré-éclampsie sont peu nombreuses et discordantes.

Objectif :

L'objectif de ce travail était d'étudier l'association entre l'exposition domestique aux pesticides et le risque de développer une pré-éclampsie en utilisant les données de la cohorte ELFE.

Matériel et méthodes :

Cette étude a inclus 195 femmes ayant eu une pré-éclampsie et 17 181 sans pré-éclampsie, issues de la cohorte de naissance prospective nationale ELFE.

Après une étude de la littérature, une approche toxicogénomique utilisant les données de la Comparative Toxicogenomics Database (CTD) a été utilisée pour finalement identifier 41 substances d'intérêt à étudier.

Les méthodes utilisées pour estimer l'exposition domestique aux pesticides (utilisation domestique des pesticides, proximité résidentielle des applications agricoles, expositions alimentaires) ont été décrites précédemment dans le chapitre matériel et méthodes.

Les pesticides appliqués sur les cultures agricoles étant corrélés entre eux, nous avons utilisé une régression pénalisée de type ridge pour effectuer une présélection des pesticides à étudier (pesticides associés avec une p-value <0.2). Concernant l'exposition alimentaire, une variable correspondant au régime alimentaire a été créée par analyse des correspondances multiples puis par classification hiérarchique ascendante pour permettre un ajustement sur ce régime alimentaire (cinq profils de régimes identifiés). En raison de colinéarité entre les pesticides alimentaires, nous les avons regroupés en sept groupes de pesticides corrélés, en utilisant là aussi une analyse de correspondances multiples puis une classification ascendante hiérarchique.

Pour chaque source d'exposition, des régressions logistiques ont été utilisées pour estimer les associations entre les expositions et le risque de pré-éclampsie.

Résultats :

Les femmes vivant à proximité de cultures utilisant le prochloraz étaient plus à risque de développer une pré-éclampsie ($OR_{ajusté}=1,54$; $95\%IC=1,02$ à $2,35$), surtout lorsque la pré-éclampsie était diagnostiquée avant 34 SA ($OR_{ajusté}=2,25$; $95\%IC=1,01$ à $5,06$). De plus, les femmes utilisant des herbicides à domicile avaient un risque plus élevé de pré-éclampsie sévère (nécessitant un traitement antihypertenseur) ($OR_{ajusté}=2,20$; $95\%IC=1,23$ à $3,93$). Enfin, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'exposition alimentaire aux pesticides et le risque de développer une pré-éclampsie. Au contraire, nous avons observé un effet protecteur de l'exposition à la cyperméthrine pour la pré-éclampsie, par proximité du domicile aux cultures agricoles ($OR_{ajusté}=0,60$; $95\%IC=0,37$ à $0,98$).

Discussion :

L'association entre l'exposition au prochloraz et la pré-éclampsie est supportée par des données expérimentales. En effet, le prochloraz augmente l'expression de PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-type 1), aussi appelé endothelial plasminogen activator inhibitor ou SERPINE 1. PAI-1 inhibe l'activité fibrinolytique endogène et ainsi entrave la mise en place du placenta et son invasion, contribuant au développement de la pré-éclampsie. De plus, dans d'autres travaux, des concentrations plus élevées de PAI-1 ont été observées chez des femmes ayant une pré-éclampsie comparativement à des femmes n'ayant pas eu de pré-éclampsie.

Enfin, l'effet protecteur de la cyperméthrine avait également été retrouvé par Shaw et al. qui faisaient l'hypothèse d'un biais de sélection due à de nombreuses fausses couches précoces suite à l'exposition aux pyréthrinoïdes.

1. Introduction

Preeclampsia is defined by the onset of arterial hypertension (systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg) after 20 weeks of gestation in association with one of the following symptoms: proteinuria (>300 mg/day), acute kidney injury, liver dysfunction, neurological features, hemolysis, thrombocytopenia, or fetal growth restriction (Brown et al. 2018; Mol et al. 2016; Ramos et al. 2017). Early preeclampsia occurs before the end of the 34th week of gestation, in contrast to late preeclampsia, which occurs later on (125).

Preeclampsia affects 3-5% of pregnancies (123,124,126), causing more than 500,000 fetal and neonatal deaths and more than 70,000 maternal deaths per year in the world (122). In 2016 in France, it complicated 2% of pregnancies (127). It is the second leading cause of maternal morbidity and mortality worldwide (125). Women with severe preeclampsia can present several complications, including neurologic injuries, HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), disseminated intravascular coagulation, hepatic hematoma or rupture, acute kidney failure, pulmonary edema, and placental abruption (122–124). Fetal complications include growth restriction, stillbirth, neonatal death, and prematurity-associated complications from early delivery (123).

The literature has identified several personal risk factors for preeclampsia: individual or familial history of preeclampsia, chronic or gestational hypertension, chronic kidney disease, autoimmune diseases (e.g., systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibody syndrome), diabetes type 1 or 2, nulliparity, age ≥ 40 years, body mass index greater than 35 kg/m^2 , and multiple pregnancy (123–125). Although its pathophysiology has not yet been fully elucidated, other studies had demonstrated that preeclampsia results from abnormal placentation, maternal inflammatory response and disruption of circulating angiogenic balance (124,125,128). The most important angiogenic factors involved in preeclampsia are soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and placental growth factor (PlGF) (128). Prospective longitudinal studies have demonstrated that women who develop preeclampsia have higher circulating levels of sFlt-1 and lower circulating levels of PlGF than women who do not (128).

Epidemiologic studies have also proposed and explored the role of environmental exposures in the onset of preeclampsia (129). Several studies of ambient air pollution have suggested higher risks of hypertensive disorders in pregnancy (130–132) and thus a potential environmental origin for some forms of preeclampsia. Only a few researchers, however, have focused on the possible role of pesticide exposure, and their findings remained limited and discordant. Two large studies reported a higher risk of preeclampsia among women occupationally or domestically (pesticide use in the garden or house) exposed to pesticides (88,133). Both, however, used self-reported exposure information. Inversely, two studies using serum or urinary biomarkers to assess organochlorine or organophosphate pesticide exposure found no associations with the risk of preeclampsia (83,84), but both had small sample sizes, and Smarr et al. used only preconceptional biological samples. Although these potential associations between preeclampsia and pesticides have not been fully explained, several mechanisms have been suggested for organophosphorus or triazole pesticides, including induction of apoptosis and impairment of the expression of key regulatory genes involved in the invasion and migration of trophoblast cells (134,135).

In animal studies, Levario-Carrillo et al. observed signs of degeneration, vascular congestion, areas of fibrosis, and hemorrhages on the placentas of pregnant rats orally exposed to methyl

parathion (136). Using *in vitro* and *ex vivo* exposure models to evaluate the effects on the human placenta of chlorpyrifos, one of the most widely used organophosphate insecticides, Ridano et al. found that this exposure increased stroma cell apoptosis, impaired intravillous matrix composition, basement membrane thickness, and trophoblastic layer integrity (137). Because the changes observed resembled those described in conditions associated with increased placental oxidative stress, such as preeclampsia and intrauterine growth restriction, they hypothesized that reactive oxygen species induced by chlorpyrifos trigger tissue damage.

Pesticides are widely used in agriculture (138), but also in household settings, in human and veterinary medicine, for vector control, and to treat construction materials (48,139,140). This massive usage contaminates the environment, exposing the general population, including pregnant women, to pesticides (141–144). With about 80,000 tons of pesticides sold for agricultural use in 2018, France is one of the three largest users in Europe (145). Exposure of pregnant women comes from different sources, including occupational or domestic usage, diet, pesticide drift from treated areas, and ambient air or water pollution (48). Diet is frequently assumed to be the main source of their pesticide exposure (146), although this may vary between pesticide active substances, the studied populations and geographic areas. Analysis of 140 pesticides and their metabolites in hair strands of 311 pregnant women from the French ELFE birth cohort detected a median of 43 chemicals per woman (50).

Using data from a large sample of women from the ELFE cohort, with complementary information on their environmental pesticide exposure (domestic pesticide use, residential proximity to agricultural pesticide application, and dietary exposure to pesticides), we aimed to assess the influence of exposure to several pesticides of interest on the risk of preeclampsia in pregnant women.

2. Materials and methods

a) Study design

ELFE (“Etude Longitudinale Française depuis l’Enfance”) is a French nationwide birth cohort intended to explore the influence of the environmental and socioeconomic context on children's health and development from birth to the age of 20 years. The ELFE cohort has previously been described in detail (147).

Overall, 349 maternity departments were randomly selected among the 544 in mainland France with more than one delivery per day. Women aged 18 years or older who gave birth in those departments to liveborn singletons or twins after 33 weeks of gestation were included in the study if they were able to and did consent to participate and did not plan to leave mainland France in the 3 years following the birth. More than 96% of the mothers who met the first two inclusion criteria (n=37,494) were contacted by research assistants during their stay in the maternity unit, and 51% agreed to participate in the cohort. Women were enrolled during four inclusion periods in 2011, to enable seasonal variability to be considered: from April 1 to 4, June 27 to July 4, September 27 to October 4, and November 28 to December 5.

Because insulin resistance is hypothesized to contribute to the pathophysiology of preeclampsia, (22), women with diabetes were excluded from the study (type 1 or 2; n=164). We excluded among the 18,040 participating mothers those with chronic hypertension (n=177), as well as those with gestational hypertension (n=351), which involves pathophysiological mechanisms different from those for isolated preeclampsia (Figure 1). Since occupational pesticide exposure was not enough common to be studied, we also excluded farmers (n=57) to minimize the number of occupationally exposed women in our population. In accordance with the definition of the French society of arterial hypertension and the French college of gynecologists and obstetricians (148), we defined preeclampsia as the onset of arterial hypertension (systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg) after 20 weeks of gestation along with proteinuria (>300 mg/day). Our study population finally included 195 women with preeclampsia and 17,181 women with no hypertensive disease.

b) Data collection

Trained midwives enrolled women at birth, before their discharge from the maternity ward, and collected their sociodemographic, socioeconomic and medical characteristics in face-to-face interviews. Data about the pregnancy, delivery, and medical history were also collected from medical records, and women completed a self-administered food-frequency questionnaire about their habitual food intake in the 3 months before giving birth. Two months after childbirth, parents were asked in telephone interviews to respond to questionnaires about social and medical data and household pesticide use over the previous 12 months. In all, 78% of the families answered the questions about pesticides (Figure 1). More details are available on two websites: <https://www.elfe-france.fr/en> and <https://pandora.vjf.inserm.fr/public/index.php>.

c) Selection of pesticides of interest

A toxicogenomic approach using the Comparative Toxicogenomics Database (CTD), (<http://ctdbase.org/>) was used to select pesticides of interest. This database presents scientifically reviewed and curated information on chemicals, relevant genes and proteins, and

their interactions in vertebrates and invertebrates. It integrates information about sequences, reference articles, species, microarrays, and general toxicology to provide a unique centralized resource for toxicogenomic research (149,150). We first searched for genes up- or down-regulated in preeclampsia and then for all pesticides interacting with these genes (data updated in July 2020) (see further details in Table S1). We also selected pesticides previously associated with preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy in the literature (see Table S2). Combining these two approaches, we selected 41 active substances of interest.

d) Exposure assessment

Household pesticide use

Two months after childbirth, a telephone interview collected self-reported information about 13 types of domestic pesticide uses in the previous 12 months (n=13,578 families): insecticides against crawling insects, insecticides against flying insects, herbicide use on weeds, insecticides against fleas and ticks (flea collars; pesticides other than flea collars), insecticides for outdoor plants, fungicides for outdoor plants, fungicides and insecticides for inside plants, slug pellets, wood preservative, and pesticides against moss and lichen. Then, the lists of pesticide active substances per type of uses were extracted from a complete report on the sources of exposure to pesticides in the French general population (ANSES 2010). According to this report, five of these types of household use may involve pesticides of interest: those used against crawling insects, herbicides, flea collars, pesticides against fleas and ticks other than flea collars, and fungicides used on outdoor plants. These types of pesticide use were employed as a proxy for exposure to 14 active substances of interest (Table 1). These data were used as binary variables (used/not used).

Residential proximity to agricultural pesticide applications

For women with available addresses (n=16,000), residential location at delivery was geocoded by the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE) based on national databases (Directorate of Taxes, French Post Office, municipalities). Using a geographic information systems (GIS), we estimated the total acreage of 28 types of crops within a 1,000-meter distance around each home. Land use information was obtained from the graphic parcel registry for 2011 (GPR; 1:5,000). For vineyards and orchards, land use information was complemented with the vegetation layer of the BD Topo ® (French National Institute of Geographic and Forest, IGN; 1:5,000) and the Corine Land Cover database for 2006 (CLC; SoeS, 2006; 1:100,000). Crops identified as vineyards or orchards in both the BD Topo ® and CLC were added to the GPR layer. Geographical data were processed with ArcGIS 10.3 (ESRI, Redlands, CA).

Since 2014, the BNV-D (French national databank of phytopharmaceutical sales by distributors) has been collecting the annual quantities of pesticides purchased in mainland France at the postal code level (110). The database enabled the identification of data for sales specifically to farmers. Agricultural practices for 2014 (i.e., possible correspondence between pesticides and the different crop types available in the GPR) were defined by expert assessment, taking into account both local agronomic practices and regulatory data (French National Institute of Agronomic Research). Combining sales data with a spatial disaggregation method based on agricultural practices (French national institute for industrial environment and risks, INRAE; French national institute for industrial environment and risks, INERIS) and land

use information, we estimated the average density (kg/hectare [ha]) of active substances applied to each of the 24 crop types in 2014. Since the quantity of pesticides purchased was attributed to the postal code of the farmer's residence (or the head office of his/her company), which could differ from the location of the crops, we averaged densities of active substances at the district level to limit the risk of overestimating exposure. The recommended doses for agricultural applications of pesticides in 2011 were used to ensure the plausibility of the estimated densities (111). Because too low an average density for any type of pesticide would indicate minimal frequency of its usage in the district, estimated densities less than 10% of the minimum recommended doses were converted to zero. Similarly, to correct likely outliers, densities more than 10 times the maximum recommended dose were shrunk to this threshold.

No major changes occurred between 2011 and 2014 in France in agricultural practice and agricultural pesticide usage. The quantity of agricultural pesticides applied within 1,000 meters of a residential location was estimated by multiplying each crop acreage in 2011 by the corresponding density of the active substance applied in the corresponding district in 2014. Data were available for 87 active substances (referred to as “pesticides” for the rest of the document), including 16 of the 41 pesticides of interest.

The choice of the buffer size (1,000 meters) was made a priori, based on filed experimentation conducted in France in 2012 (Béranger 2014a; see Chapter 3).

Dietary exposure to pesticides residues

De Gavelle et al. (2016) assessed the maternal daily dietary exposure to 317 pesticides and metabolites for 14,099 women (78% of the population) from the ELFE cohort, by combining individual food consumption levels with mean pesticide concentrations in food. Briefly, food consumption frequencies and portion sizes had been collected at birth with a validated self-administered food-frequency questionnaire focusing on the last 3 months of pregnancy (112). The concentration levels came from the second French Total Diet Study (TDS2), complemented by the 2011 national monitoring results of pesticide residues in food and drinking water and the 2011 infant Total Diet Study (iTDS) including 90 common foods for adults (113–115).

We used these individual dietary exposures from the lower-bound scenario (LB) to calculate the median and the 75th percentile (P75) of exposure in our studied population and for 29 pesticides with non-null exposure (Table S4) out of the 41 pesticides of interest. Under this LB scenario, considered more realistic for agricultural pesticides, analytical results below the limit of detection (LOD) were converted to zero, and unquantifiable (but detected) results (between the LOD and the limit of quantification (LOQ)) were set to the LOD (146).

e) Categorizing the exposure

The quantity of agricultural pesticides applied near households (within a 1,000-m perimeter) and estimated dietary exposure to pesticides were both asymmetrically distributed. Exposure variables were categorized as follows: the first three quartiles versus the fourth. The threshold value for categorization (P75 of exposure) is reported in the Table S3-S4. For a given pesticide, the women with an estimated exposure lower than the P75 were considered non-exposed, and the ones with an estimated exposure equal to P75 or higher were considered exposed. When the

proportion of exposed women was less than 25%, we categorized the exposure variables as exposed or unexposed (agricultural pesticide applications; Table S3).

f) Statistical analysis

Covariate selection

Covariate selection was based on directed acyclic graph (DAG) approach (152). An a priori model of the postulated relations between the pesticide exposures, preeclampsia, and the covariates was constructed (152), enabling theoretically and expert-based adjustment sets of covariates. We chose the most parsimonious model to limit overadjustment and maximize statistical power (see Figure S1).

All models were adjusted for maternal age (continuous), body mass index (BMI; BMI <18.5 kg/m², 18.5 kg/m² ≤ BMI <30 kg/m², BMI ≥30 kg/m²), smoking status (no smoking, smoking during pregnancy, smoking before but not during pregnancy), and educational level (primary, high school, university, out-of-school).

Statistical methods

For the analyses of residential proximity to agricultural pesticide applications, we excluded women living in "strictly urban" areas, that is, with an urban surface > 99% around the home, because we believe that they represent a specific population in terms of lifestyle, environmental exposures, and socioeconomic profiles (n=5,761). Quantities applied of the different agricultural pesticides were correlated, which can cause problems in the estimation of regression coefficients (153). When predictors are not orthogonal in standard regression models, the coefficients tend to become too large in absolute value; large variance can even cause them to have the wrong sign. The ridge regression model (153,154) allows highly correlated exposure variables to be modeled without encountering collinearity issues by penalizing the size of the regression coefficients (155). The optimal λ parameter (degree of penalization) was defined by using 10-fold cross-validation to obtain the minimum mean square error of the model (155) with the glmnet package for R (156). We forced the model to include some selected potential confounders previously identified. Cross-validation was repeated 100 times, and optimal λ values were averaged to overcome stability problems. We used the ridge R package (157) to perform the ridge regression with the optimal λ previously determined and selected confounders (157). The *p*-values were computed by applying the significance test of Cule et al. (2011). We selected pesticides associated with the outcome at a *p-value* <0.2 in the ridge regression to analyze them together in a standard multivariable logistic regression to obtain unpenalized regression coefficients for these compounds of interest (155).

For the analyses on dietary intake of pesticides, we could not use the same approach because of variance inflation factors (VIF, Table S5) above 5, indicating multicollinearity problems in the standard logistic regression model. We thus grouped dietary intakes into clusters of correlated variables, as in Traoré et al. 2018, using a multiple correspondence analysis and hierarchical ascending classification (160). The FactoMineR package (161) was used to determine each cluster of dietary intake of pesticides.

As a high consumption of fruits and vegetables has been associated with a decreased risk of preeclampsia (162–164), but also with higher exposure to several pesticides (165), we created a

variable to characterize dietary patterns to serve as an additional adjustment variable in the models focused on dietary exposure. Dietary patterns were defined by Principal Component Analysis and clustering to identify clusters of women with similar food patterns, as in previous studies (162,164,166). We computed a hierarchical clustering of principal components with a k-means consolidation (FactoMineR R package (161)) (167). We identified five food profiles: 1) “breakfast”: higher consumption of cocoa, milk, and breakfast cereals; 2) “mixed”: higher consumption of tea, honey, wholegrain bread, butter, yogurt, vegetables, fruits, coffee, cheese, bread, chocolate, cream, eggs, fish, and soy; 3) “healthy”: higher consumption of fresh fruit, dried fruit, soy, and vegetables; 4) “fat”: higher consumption of sweet snacks, cakes, spreads, sodas, potato chips, and French fries; 5) “big eaters”: women included in this profile ate all food items in greater quantities than the others.

Associations between domestic pesticide uses and preeclampsia were analyzed with standard logistic regression that included simultaneously the five selected household pesticide uses.

For adjustment covariables, missing values were replaced by the mode or median value: prepregnancy maternal BMI ($18.5 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$, $n=414$; 2.4%); maternal educational level (university, $n=190$; 1.1%); maternal smoking status (non-smoker; $n=407$; 2.3%); and maternal age (30.5 years, $n=195$; 1.1%). Exposure and outcome variables were not imputed. Risks were not estimated for exposure variables that had fewer than 5 exposed participants. The three sources of pesticide exposure (household uses, food intake, and agricultural uses near the home) were analyzed separately.

The assumption of linearity of the relation between preeclampsia and maternal age was assessed with the log-likelihood ratio test, by comparing models including maternal age as a categorical variable (four classes: [18-25[, [25-30[, [30-35[, [35-50[) to models with age as a continuous variable. Observing no departure from linearity, we kept maternal age as a continuous variable. Other variables were categorical.

Sensitivity analyses

We performed five sensitivity analyses to test the robustness of our results: 1) stratifying models by weeks of gestation at the preeclampsia diagnosis (before or after 34 gestational weeks); 2) restricting the analyses to women whose first trimester of pregnancy coincided or overlapped with the spring or summer; 3) stratifying models by a proxy for preeclampsia severity (medication to treat hypertension or not); 4) excluding influential outliers (Cook’s distance >0.5); and 5) excluding women with missing data for covariates.

We also grouped agricultural pesticides into clusters of correlated variables by using a multiple correspondence analysis and hierarchical ascending classification to explore the influence of pesticide exposure profiles, as we did with dietary pesticide intakes.

As we cannot rule out the possibility that preeclampsia in some women was misclassified as gestational hypertension, we included women with gestational hypertension in a second sample and replicated the analysis to assess the association between prenatal pesticide exposures and the risk of gestational hypertension.

All statistics were analyzed with R version 3.5.3. The level of statistical significance was set at $p<0.05$.

3. Results

a) Population characteristics

Table 2 describes the study population. The participating women were aged 30.6 ± 5.0 years on average, and many (59.6%) had a university degree. Of the 17,376 participating women, 195 (1.1%) developed preeclampsia, including 39 (20.0%) who were diagnosed before 34 weeks of gestation and 147 (75.4%) after that point (9 missing values). Compared with others, women with preeclampsia were more likely to be nulliparous (43.0% vs. 33.1%), to have history of gestational hypertension (9.7% vs. 0.9%) or of gestational diabetes (5.1% vs. 2.5%), to have gestational diabetes during the current pregnancy (15.9% vs. 6.4%), to smoke during the pregnancy (27.2% vs. 22.2%), and to have a BMI ≥ 30 kg/m² (28.7% vs. 8.9%). On average, the newborns of mothers with preeclampsia were born earlier (38 weeks of gestation ± 2 days vs. 39 weeks ± 1 day) and had a lower birth weight (2,893 g ± 681 vs. 3,329 g ± 481) than the infants of the other mothers. These characteristics are consistent with the literature for risk factors and consequences of preeclampsia (123,125).

Of the agricultural pesticides used near the residence, the most prevalent were tebuconazole, pyraclostrobin, and cyproconazole (83.6 %, 82.0%, and 81.2% respectively) (Table S3). Less than 50% of the population was exposed to fenvalerate, diquat, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4 D), dimethoate, maneb, fenoxycarb or bifenthrin (respectively, 44.3%, 44.0%, 43.0%, 31.3%, 23.2%, 15.3%, and 1.8% exposed).

For exposure via maternal diet, more than 95% of the study population had a dietary intake of tebuconazole, chlorpyrifos, procymidone, and bifenthrin (99.9%, 99.2%, 99.2%, and 95.8% respectively). Less than 25% of the total population was exposed to 12 of the pesticides of interest (Table S4).

Women with missing data about household pesticide use or dietary pesticide intake were similar to the others (Table S6), except that their educational level was lower.

b) Associations between pesticide exposures and preeclampsia

Overall, we did not observe a significant association between preeclampsia and the different reported household pesticide uses during pregnancy (pesticides against crawling insects, use of herbicides, flea collar, other pesticides against fleas and ticks, and fungicides on outdoor plants) in either the crude or adjusted analyses (Table 3).

Looking at the quantities of agricultural pesticide applied near mothers' homes, 2 of the 15 pesticides included in the ridge regression model were selected, with a *p-value* <0.20: cypermethrin and prochloraz (Table S7). In crude logistic regression models, women exposed to higher quantities of prochloraz had higher odds ratios (OR) for preeclampsia (31.4% vs. 24.9% in the fourth quartile: OR = 1.63; 95% CI: 1.07, 2.47). At the same time, women exposed to higher quantities of cypermethrin were at lower risk of preeclampsia (19.5% vs. 25.1% in the fourth quartile of exposure: OR = 0.60; 95%CI: 0.37, 0.98) (Table 4). After adjusting for covariates, results remained similar: adjusted OR [aOR] = 1.54; 95%CI:1.02, 2.35), and aOR=0.59; 95%CI: 0.36, 0.96), respectively (Table 4).

Multiple correspondence analysis and hierarchical ascending classifications categorized estimated dietary exposures to pesticides into seven clusters (Figure 2). No statistically

significant association was found between exposure to pesticide residues in food and preeclampsia (Table 5).

Sensitivity analyses

When stratifying for gestational age at diagnosis (before or after 34 weeks of gestation), we observed similar results for household pesticide use (Table 6). The analysis of dietary exposure to pesticides (Table 6) showed that women diagnosed before 34 weeks had a significantly higher probability of being exposed to pesticide cluster 5 (carbofuran, atrazine, cypermethrin, and chlordecone) (Figure 2) than the other women (aOR = 2.23; 95%CI: 1.04, 4.81). The study of residential proximity to application of agricultural pesticides found that women with preeclampsia diagnosed before 34 weeks of gestation had a significantly higher probability of being in the highest quartile of prochloraz application on crops within 1,000 meters of their homes (50.0% vs. 24.9%, aOR = 2.25; 95%CI: 1.01, 5.06) (Table 6).

Restricting the analyses to women for whom the first trimester of pregnancy overlapped with spring or summer (Table S8-S9) produced similar results. When we excluded women with missing data for covariates, the associations expressed as ORs remained similar for domestic pesticide exposure and dietary exposure (Table S10-S11), whereas associations observed between preeclampsia and exposure to prochloraz and cypermethrin were not significant (Table S12).

Multiple correspondence analysis and hierarchical ascending classifications categorized agricultural pesticides into three clusters: the first included azole fungicides (including prochloraz), the second two herbicides, and the third mainly insecticides (including cypermethrin) (Figure S3). Women in the highest group of exposure for pesticides from the first cluster (prochloraz is part of cluster 1: epoxiconazole, propiconazole, prochloraz, cyproconazole, tebuconazole, pyraclostrobin) had higher odds ratios (OR) for preeclampsia (adjusted OR [aOR] = 1.55; 95% CI: 1.03, 2.34) (Table S13). Conversely, women in the highest group of exposure for pesticides from the third cluster (cypermethrin is part of cluster 3: cypermethrin, fenvalerate, chlorpyrifos, maneb, dimethoate, bifenthrin, fenoxycarb) were at lower risk of preeclampsia (aOR=0.60; 95% CI: 0.40, 0.90) (Table S13). Associations observed for clusters 1 and 3 with preeclampsia were similar to those observed, respectively, for prochloraz and cypermethrin alone in the main analysis.

When we stratified our study population by hypertensive treatment administration, we observed that the women with treated hypertension were significantly more likely to have used herbicides at home during pregnancy than the women without this disease (OR = 2.20; 95% CI: 1.23, 3.93) (Table S14). The probability of being in the fourth quartile of exposure for the quantity of prochloraz applied in the vicinity remained higher for the women with, versus without, preeclampsia in both subgroups, but the association remained statistically significant only in the group without treatment (untreated women: aOR = 1.87; 95% CI: 1.08, 3.24; treated women: aOR = 1.28; 95% CI: 0.70, 2.37) (Table S15). Looking at dietary exposure, we observed significant protective associations between preeclampsia and the first and seventh clusters of dietary pesticide intake, but only in the subgroup of treated women (for the first cluster: untreated aOR = 1.43; 95% CI: 0.91, 2.26; treated aOR = 0.49; 95% CI: 0.27, 0.90; for the seventh cluster: untreated aOR = 1.00; 95% CI: 0.62, 1.59; treated aOR = 0.60; 95% CI: 0.37, 0.98) (Table S16).

Lastly, when we examined gestational hypertension rather than preeclampsia as a sensitivity analysis, we observed that women with versus without this milder hypertensive disease of pregnancy had a significantly higher probability of having used pesticides against fleas and ticks at home (flea-collar use vs. not: aOR = 2.48; 95% CI: 1.32, 4.66; use vs. nonuse of other forms of pesticides against fleas and ticks: aOR = 1.50; 95% CI: 1.11, 2.04) (Table S17). Similarly, we did not observe any significant association between the dietary pesticide exposure clusters and gestational hypertension (Table S18). For exposure due to residential proximity to agricultural applications, the ridge regression strategy did not select any of the 15 pesticides at a *p-value* <0.20 (Table S19).

4. Discussion

Our analyses comparing pesticide exposures from diet, domestic use, and drift from agricultural crops among women with and without preeclampsia yielded associations that were mainly not statistically significant. Nevertheless, they indicated that the application of prochloraz to crops within a kilometer of the home during pregnancy may be associated with a higher risk of preeclampsia, especially before 34 weeks of gestation. When we applied a clustering method to agricultural pesticide exposure, these associations remained similar in the cluster including prochloraz. In addition, we observed that the women with treated gestational hypertension were more likely to have reported domestic use of herbicides during pregnancy, compared to women without gestational hypertension.

Varshavsky et al. (2019) reviewed the literature on the influence of chemical exposures on maternal health and identified only 10 studies of pesticides and either preeclampsia or gestational hypertension. The results, which focused mainly on organochlorine and organophosphorus pesticides, were inconsistent. The results of organochlorine pesticide biomarker studies were mixed, with two of five suggesting an association with increased risk and the others reporting null or inverse associations. To our knowledge, the impact of prochloraz on preeclampsia has never been specifically studied.

Prochloraz is an imidazole fungicide used in agriculture, in particular for cereals (such as wheat, barley, oat, and rye) and cultivated mushrooms (168). This active substance is approved in the European Union under Regulation (EC) No 1107/2009 for use in plant protection products and is authorized in France on cereals and fungi (169,170). It has also been detected in several tropical fruits and vegetables in the national monitoring programs (168). The substance was assessed under the regulatory EU pesticide risk assessment process, and its toxicology studied extensively (171). Animal experiments observed developmental toxicity in the form of reduced mean litter size, increased total litter loss, reduced live birth index, impaired growth, and adverse effects on organ weights (171). The results of some interesting studies may explain how prochloraz could contribute to the induction of preeclampsia, by two separate pathways. First, prochloraz increases the expression of PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-type 1), also known as endothelial plasminogen activator inhibitor or SERPINE 1 (172). PAI-1 down-regulates endogenous fibrinolytic activity and thus impairs placental formation and invasion (173). By this fibrinolytic pathway, the PAI-1 gene may contribute to the pathogenesis of preeclampsia (174). Ye et al. observed a higher plasma level of PAI-1 among women with (versus without) preeclampsia during the second trimester of pregnancy. Interestingly, PAI-1 levels increased in women with early-onset preeclampsia (24–32 gestational weeks) compared with the control group, but not in late-onset preeclampsia (35–42 gestational weeks) (175), a finding consistent with the association between prochloraz exposure and early preeclampsia. Second, prochloraz inhibits aromatase activity in placental cells (176–178), and both the expression and function of placental aromatase are known to be diminished in pregnancies complicated by preeclampsia (179,180).

Our results on residential proximity to agricultural applications are similar to those of Shaw et al. (2018), who observed a statistically significant inverse association between pyrethroids (chemical family including cypermethrin) and preeclampsia (OR = 0.79; 95% CI: 0.66, 0.94). They hypothesized that the unexpected direction of this risk might be explained by a selection bias due to early fetal loss associated with pyrethroid exposures (181). The review by Varshavsky et al. (2019) agreed that a live-birth bias might account for this surprising finding.

Another study has reported an association between first-trimester domestic pesticide use and preeclampsia among farmers' wives (OR = 1.32; 95% CI: 1.02, 1.70) (88). It should be noted that they might have indirect pesticide exposure related to their husband's job, that is, para-occupational exposure (182). Our results showed more frequent household use of herbicides in women with versus without preeclampsia. None of these associations, however, were statistically significant, except in the sensitivity analyses for herbicide use, stratified by hypertensive treatment (yes/no) for women with preeclampsia. In view of the relatively small number of women with preeclampsia exposed to domestic pesticide, we probably lack the power to show a statistically significant association between preeclampsia and domestic usage of pesticides. These results should be interpreted with caution. Moreover, the same type of domestic pesticide use may nonetheless involve different compounds from woman to woman, which could dilute the association.

Our results about dietary exposure to pesticides suggested it might potentially be protective against preeclampsia, but these findings were not statistically significant. Fruit and vegetable intake is associated with reduced risk of preeclampsia (162–164,166,183), at the same time that foods of plant origin are the greatest contributors to pesticide exposure (114,165). Despite our effort to control for women's food patterns, some residual confounding might persist, since we were not able to control for fruit and vegetable consumption without neutralizing the exposure (overadjustment). Overall, these protective effects might indicate a risk-benefit balance favoring higher intake of vegetables and fruits to reduce the risk of preeclampsia.

Our study defined preeclampsia as gestational hypertension associated with proteinuria, which is the definition commonly used in French hospitals (148). In the international literature, on the other hand, it is also defined by the association of gestational hypertension with other symptoms, including acute kidney injury, liver dysfunction, neurological features, hemolysis, thrombocytopenia, and fetal growth restriction (Brown et al. 2018; Mol et al. 2016; Ramos et al. 2017). In consequence, some women with preeclampsia according to the international definition might have been considered to have simple gestational hypertension in our study. However, our sensitivity analysis replacing preeclampsia by gestational hypertension did not observe any association between the latter and pesticide exposure, except for household use of insecticides against flea and ticks (both flea collars and other formulations). This latter association is new, to our knowledge. Warembourg et al. (2019) assessed the association between urinary levels of organophosphate pesticide metabolites and blood pressure in pregnant women, by repeated measurements throughout pregnancy and did not observe any association. Likewise, Smarr et al. found no association between preconceptional serum levels of nine organochlorine pesticides and gestational hypertensive disorders (84). In France, fipronil (a phenylpyrazole insecticide) has been one of the main pesticides used against fleas and ticks (ANSES 2010), but to our knowledge, its influence on gestational hypertension has not been explored in the literature.

This study has some limitations. First, the ELFE population was restricted to women who gave birth after 33 weeks of gestation. The effect of this exclusion of a perhaps substantial fraction of the women with early preeclampsia on these measures of association is unknown. In addition, women participating in birth cohorts tend to be healthier than the general population (184). As only 51% of women contacted by ELFE agreed to participate in the cohort, women with preeclampsia might be overrepresented in the 49% who refused to participate. Overall, these may constitute selection biases that would explain the 1.2% prevalence of preeclampsia in

our study, although in the literature it complicates 3-5% of pregnancies and 2% of pregnancies in France (123,124,126,127).

Second, we must note some uncertainties in the exposure assessment strategy. We were unable to identify which specific active substances were used in households or to verify that the pesticides of interest are really used in the corresponding categories, and we cannot attribute a level of exposure to women. Residential proximity to agricultural application was evaluated with averaged quantities of pesticide usage at the district level to attenuate the impact of misclassification in the desegregation techniques, and we used pesticide sales data from 2014 to estimate the density of pesticides applied to crops in 2011. We also expect the geocoding is less precise for more rural addresses, although these addresses are likely to be more exposed to agricultural pesticides (Béranger et al. 2014b). Dietary exposure to pesticides was estimated with averaged levels of pesticide contamination in food, combined with self-reported food-frequency questionnaires. These questionnaires focused on the last 3 months of pregnancy, whereas preeclampsia most probably results from abnormal placentation during the first trimester of pregnancy. A study comparing dietary profiles before and after pregnancy and including data from the ELFE study concluded that women increase their consumption of fish, butter, milk, cheese and cereal products during pregnancy (159). Nonetheless, these misclassifications were probably nondifferential; in these situations, associations usually tend toward the null (186). In addition, previous studies have reported associations between self-reported usage of household pesticides and their contamination of indoor dust. Béranger et al. 2019 reported associations between self-reported usage of pesticides against fleas and ticks and higher fipronil levels in house dust in southeastern France. Gardens were also associated with higher levels of propiconazole and tebuconazole in house dust (64). In the USA, increased levels of 2,4D and chlorpyrifos were observed in house dust when inhabitants self-reported the use, respectively, of herbicides on the lawn and insecticides against crawling insects (63,187). Within the ELFE cohort, Béranger et al. 2018 also observed higher levels of cypermethrin and fipronil in the hair of women who self-reported using pesticides, respectively, for crawling insects and against fleas and ticks. Moreover, positive and statistically significant correlations have been reported between the quantities of active pesticide ingredients applied within a distance of 500 or 1250 meters from households and the contamination of indoor dust collected in these households (Gunier et al. 2011). These results have been confirmed by studies in France, where, based on the ELFE and the PELAGIE French birth cohorts, respectively, Dereumeaux et al. and Glorennec et al. reported increased concentrations of pyrethroid pesticide metabolites in urine of inhabitants living close to orchards and vineyards (188), grains, vegetables, and flower crops (189), or reporting using pesticides in and around the home. Finally, Chui et al. (2018) estimated dietary pesticide residue intake in one study of 90 men from the EARTH cohort, using a method similar to that of de Gavelle et al. (2016), based on a food frequency questionnaire and data monitoring pesticide residues in food. They successfully correlated their estimated exposure with urinary concentrations of several pesticide biomarkers. All these results tend to support the reliability of the exposure assessment strategies used on our study.

The third limitation is that because we performed multiple statistical tests in our analyses, we cannot rule out the presence of false positives.

Our study also has multiple strengths, including the large sample size for a birth cohort (n=17,376), which enabled us to focus on preeclampsia, which is a fairly rare disease, in a cohort

design. In addition, the ELFE cohort was designed to be representative of the French general population of pregnant women; our data included detailed information on a wide range of personal and medical characteristics and thus allowed us to take various potential confounders into account. We were able to focus our analyses on multiple sources of pesticide exposure and on specific pesticides or subgroups of pesticides; such analyses are useful for prevention strategies by public agencies. The use of toxicogenomic data to select the pesticides of interest was original and made it possible to reduce the number of statistical tests with *a priori* hypotheses and thus compensated for a common limitation in fully exploratory approaches.

5. Conclusion

This study investigated the association between pesticide exposure through different non-occupational sources (e.g., household uses, dietary exposure, residential proximity to agricultural pesticide application) and the risk of preeclampsia during pregnancy. Pesticides and the corresponding exposure sources were selected *a priori* based on toxicogenomic approaches. No significant statistical association was found between dietary exposure to pesticide residues in food and preeclampsia. Our findings did suggest, however, that higher quantities of prochloraz were applied for agricultural use near the households of women with preeclampsia. We also observed that some domestic exposures (use of herbicides and insecticides against fleas and ticks) might be associated with preeclampsia and gestational hypertension, respectively, in some subgroups. These results were supported by toxicological mechanistic data, but chance findings cannot be excluded, considering the number of statistical tests performed. These findings should be replicated.

6. Tables

Table 1. Pesticides possibly associated with domestic pesticide use in France and potentially associated to preeclampsia

Domestic pesticide uses	Corresponding active substances and adjuvants
Pesticides used against crawling insects	Chlorpyrifos, cypermethrin, piperonyl butoxide, bifenthrin, decamethrin, indoxacarb, tetramethrin
Herbicides	Paraquat, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid
Flea collar use	Diazinon
Pesticides against fleas and ticks, other than flea collars	Fipronil, bioallethrin, piperonyl butoxide, tetramethrin
Fungicides used on outdoor plants	Tebuconazole, propiconazole

Table 2. Characteristics of the study population

	Missing data	Study participants (n= 17,376)	Participants without preeclampsia (n= 17,181)	Participants with preeclampsia (n=195)
	%	n (%) or mean $\pm$ SE	n (%) or mean $\pm$ SE	n (%) or mean $\pm$ SE
Maternal characteristics				
Age at delivery (years)	1.1	30.6 $\pm$ 5.0	30.6 $\pm$ 5.0	30.4 $\pm$ 5.4
Education (highest level)	1.1			
- Primary		100 (0.6)	100 (0.6)	0
- High school		6,687 (38.5)	6,606 (38.4)	81 (41.5)
- University		10,357 (59.6)	10,245 (59.6)	112 (57.4)
- Out of school		45 (0.3)	44 (0.25)	1 (0.5)
Nulliparous	1.1	5,775 (33.2)	5,691 (33.1)	84 (43.0)
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	2.4			
- <18.5		1,363 (7.8)	1,357 (7.9)	6 (3.1)
- 18.5 $\leq$ BMI <30		14,020 (80.7)	13,890 (80.8)	130 (66.7)
- $\geq$ 30		1,584 (9.1)	1,528 (8.9)	56 (28.7)
Tobacco smoking	2.3			
- Never		9,726 (56.0)	9,608 (55.9)	118 (60.5)
- During pregnancy		3,871 (22.3)	3,818 (22.2)	53 (27.2)
- Before pregnancy but no during pregnancy		3,378 (19.4)	3,356 (19.5)	22 (11.3)
History of gestational hypertension (previous pregnancies)	2.7	184 (1.1)	165 (0.9)	19 (9.7)
History of gestational diabetes (previous pregnancies)	3.5	445 (2.6)	435 (2.5)	10 (5.1)
Child's characteristics				
Birth weight (g)	2.8	3,324 $\pm$ 486	3,329 $\pm$ 481	2,893 $\pm$ 681
Gestational age at birth (weeks)	2.2	39 $\pm$ 2	39 $\pm$ 1	38 $\pm$ 2
Pregnancy characteristics				
Treated hypertension during pregnancy	2.5	96 (0.6)	0	96 (49.2)
Gestational diabetes	5.6	1,135 (6.5)	1,104 (6.4)	31 (15.9)
- Treated with insulin		253 (1.5)	242 (1.4)	11 (5.6)
- Treated with diet		820 (4.7)	801 (4.7)	19 (9.7)

Abbreviations: BMI, body mass index; SE, standard error.

Table 3. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use (N=13,573)

Domestic pesticide use	Missing data n (%)	Women without preeclampsia (n=13,423) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with preeclampsia (n=150) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted ^b OR (95% CI)
Use of pesticides against crawling insects	3,803 (21.8)	2,082 (15.5)/11,341 (84.5)	29 (19.3)/121 (80.7)	1.29 (0.85, 1.97)	1.27 (0.83, 1.94)
Herbicide use	4,118 (23.7)	1,373 (10.5)/11,740 (89.5)	19 (13.1)/126 (86.9)	1.29 (0.79, 2.10)	1.25 (0.76, 2.05)
Flea-collar use	4,317 (24.8)	328 (2.5)/12,584 (97.5)	2 (1.4)/145 (98.6)		
Pesticides against fleas and ticks (other than a flea-collar)	4,317 (24.8)	3,137 (24.3)/9,775 (75.7)	35 (23.8)/112 (76.2)	0.97 (0.66, 1.44)	0.94 (0.63, 1.39)
Use of fungicides against outdoor plants	3,833 (22.1)	150 (1.1)/13,243 (98.9)	3 (2.0)/147 (98.0)		

Missing data about covariables were imputed as the mode or the median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other domestic pesticide uses shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level, and for the other domestic pesticide uses shown in the table.

Table 4. Risk of preeclampsia associated with residential proximity to applications of agricultural pesticides (defined by a 1000-m radius around households (kg/ha)) (N=10,770)

Residential proximity to application of agricultural pesticide	Women without preeclampsia (n= 10,652) (fourth quartile/first 3 quartiles) n (%)	Women with preeclampsia (n=118) (fourth quartile/first 3 quartiles) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Cypermethrin	2,670 (25.1)/7,982 (74.9)	23 (19.5)/95 (80.5)	0.60 (0.37, 0.98)	0.59 (0.36, 0.96)
Prochloraz	2,656 (24.9)/7,996 (75.1)	37 (31.4)/81 (68.6)	1.63 (1.07, 2.47)	1.54 (1.02, 2.35)

Missing data about covariables were imputed as the mode or median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other pesticides shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level, and for the other domestic pesticide uses shown in the table.

Table 5. Risk of preeclampsia associated with dietary exposure to pesticides (N=13,570)

Clusters of dietary pesticide intake	Women without preeclampsia (n=13,410) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with preeclampsia (n=160) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
1	4,022 (30.0)/9,388 (70.0)	40 (25.0)/120 (75.0)	0.87 (0.60, 1.25)	0.88 (0.61, 1.26)
2	4,951 (36.9)/8,459 (63.1)	43 (26.8)/117 (73.1)	0.77 (0.54, 1.12)	0.85 (0.58, 1.24)
3	3,398 (25.3)/10,012(74.7)	26 (16.3)/134 (83.7)	0.72 (0.47, 1.12)	0.80 (0.51, 1.25)
4	3,377 (25.2)/10,033 (74.8)	34 (21.3)/126 (78.7)	0.88 (0.60, 1.30)	0.88 (0.60, 1.30)
5	8,657 (64.6)/4,753 (35.4)	92 (57.5)/68 (42.5)	1.11 (0.79, 1.56)	1.10 (0.78, 1.53)
6	4,555 (34.0)/8,855 (66.0)	46 (28.8)/114 (71.2)	0.98 (0.68, 1.40)	0.93 (0.65, 1.33)
7	9,200 (68.6)/4,210 (31.4)	85 (53.1)/75 (46.9)	0.71 (0.50, 1.00)	0.76 (0.54, 1.07)

Missing data about covariables were imputed as the mode or median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other clusters of pesticides shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for food profiles, maternal age, BMI, smoking status, and educational level, and for the other pesticide clusters shown in the table.

Cluster 1: cyproconazole, fenoxycarb, dimetomorph, propiconazole, bioallethrin, fipronil, flusilazole, pentachlorophenol, paraquat, diuron, alachlor

Cluster 2: endosulfan, fenvalerate, bifenthrin

Cluster 3: dieldrin, DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane)

Cluster 4: vinclozolin

Cluster 5: carbofuran, atrazine, cypermethrin, chlordane

Cluster 6: hexachlorophenol, diazinon

Cluster 7: epiconazole, malathion, chlorpyrifos, dimethoate, procymidone, tebuconazole

Table 6. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use, with residential proximity to agricultural pesticide application and with dietary exposure to pesticides by gestational age at preeclampsia diagnosis (before/after 34 gestation weeks) (N=13,533)

			Diagnostic before 34 gestation weeks (N=39 women)			Diagnostic after 34 gestation weeks (N=147 women)		
		Women without preeclampsia n (%)	Women with preeclampsia n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)	Women with preeclampsia n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Domestic pesticide use ¹	Use of pesticides against crawling insects	2,082 (15.5)/11,341 (84.5)	8 (26.7)/22 (73.3)	1.64 (0.74, 3.60)	1.54 (0.69, 3.40)	20 (17.7)/93 (82.3)	1.16 (0.71, 1.88)	1.15 (0.71, 1.87)
	Herbicide use	1,373 (10.5)/11,740 (89.5)	4 (13.8)/25 (86.2)	-	-	15 (13.8)/94 (86.2)	1.25 (0.72, 2.17)	1.19 (0.69, 2.08)
	Flea-collar use	328 (2.5)/12,584 (97.5)	1 (3.6)/27 (96.4)	-	-	1 (0.9)/111 (99.1)	-	-
	Use of pesticides other than flea collars against fleas and ticks	3,137 (24.3)/9,775 (75.7)	6 (21.4)/22 (78.6)	0.64 (0.27, 1.55)	0.64 (0.27, 1.56)	29 (25.9)/83 (74.1)	1.00 (0.65, 1.53)	0.96 (0.62, 1.49)
	Fungicide use for outdoor plants	150 (1.1)/13,243 (98.9)	0 (0)/30 (100)	-	-	3 (2.6)/113 (97.4)	-	-
Residential proximity to agricultural pesticide applications ²	Cypermethrin	2670 (25.1)/7,982 (74.9)	4 (22.2)/14 (77.7)	0.58 (0.22 - 1.53)	0.57 (0.22, 1.51)	17 (18.9)/73 (81.1)	0.62 (0.36 - 1.06)	0.61 (0.36, 1.04)
	Prochloraz	2,656 (24.9)/7,996 (75.1)	9 (50.0)/9 (50.0)	2.33 (1.04, 5.25)	2.25 (1.01, 5.06)	26 (28.9)/64 (71.1)	1.37 (0.86, 2.19)	1.29(0.81, 2.07)
Dietary exposure to pesticides ³	Cluster 1	4,022 (30.0)/9,388 (70.0)	5 (17.2)/25 (82.8)	0.56 (0.24, 1.28)	0.59 (0.26, 1.37)	33 (26.6)/90 (73.4)	0.98 (0.66, 1.45)	0.98 (0.66, 1.46)
	Cluster 2	4,951 (36.9)/8,459 (63.1)	11 (36.7)/19 (63.3)	0.76 (0.36, 1.58)	0.95 (0.44, 2.04)	43 (34.9)/80 (65.1)	0.74 (0.49, 1.12)	0.78 (0.51, 1.20)
	Cluster 3	3,398 (25.3)/10,012 (74.7)	9 (30.0)/21 (70.0)	0.75 (0.32, 1.76)	0.94 (0.39, 2.25)	28 (22.8)/95 (77.2)	0.75 (0.46, 1.22)	0.79 (0.48, 1.31)
	Cluster 4	3,377 (25.2)/10,033 (74.8)	5 (16.7)/25 (83.3)	0.82 (0.37, 1.82)	0.85 (0.38, 1.88)	29 (23.6)/94 (76.4)	0.96 (0.63, 1.46)	0.95 (0.62, 1.45)
	Cluster 5	8,657 (64.6)/4,753 (35.4)	21 (70.0)/9 (30.0)	2.28 (1.05, 4.91)	2.23 (1.04, 4.81)	68 (55.3)/55 (44.7)	0.90 (0.62, 1.30)	0.89 (0.62, 1.29)
	Cluster 6	4,555 (34.0)/8,855 (66.0)	6 (20.0)/24 (80.0)	0.99 (0.48, 2.06)	0.96 (0.46, 2.00)	44 (35.8)/79 (64.2)	0.95 (0.64, 1.42)	0.90 (0.61, 1.35)
	Cluster 7	9,200 (68.6)/4,210 (31.4)	21 (70.0)/9 (30.0)	0.76 (0.37, 1.56)	0.86 (0.42, 1.78)	83 (67.5)/10 (32.5)	0.69 (0.48, 1.01)	0.73 (0.50, 1.07)

Missing values about covariables were imputed as the mode or median value.

- 1 Women's domestic exposure to pesticide was categorized as exposed and unexposed.
- 2 Residential proximity to agricultural pesticide applications was categorized as fourth quartile and first 3 quartiles.
- 3 Women's dietary exposure to pesticides was categorized as exposed and unexposed.

^a The logistic regression was adjusted for the other domestic pesticide uses shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other domestic pesticide uses shown in the table.

Cluster 1: cyproconazole, fenoxycarb, dimetomorph, propiconazole, bioallethrin, fipronil, flusilazole, pentachlorophenol, paraquat, diuron, alachlor

Cluster 2: endosulfan, fenvalerate, bifenthrin

Cluster 3: dieldrin, DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane)

Cluster 4: vinclozolin

Cluster 5: carbofuran, atrazine, cypermethrin, chlordecone

Cluster 6: hexachlorophenol, diazinon

Cluster 7: epiconazole, malathion, chlorpyrifos, dimethoate, procymidone, tebuconazole

7. Figures

Figure 1. Flow chart for the population study

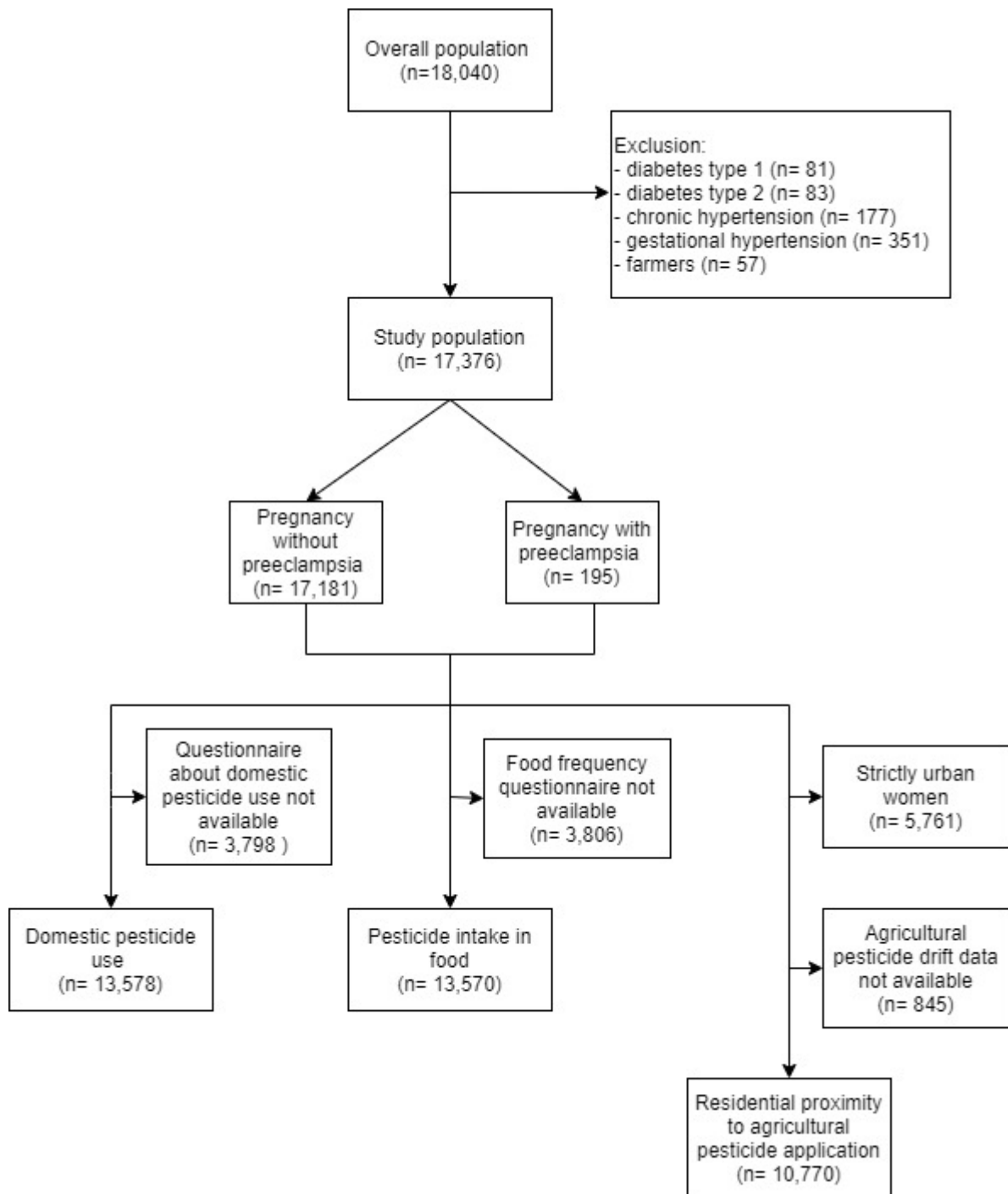
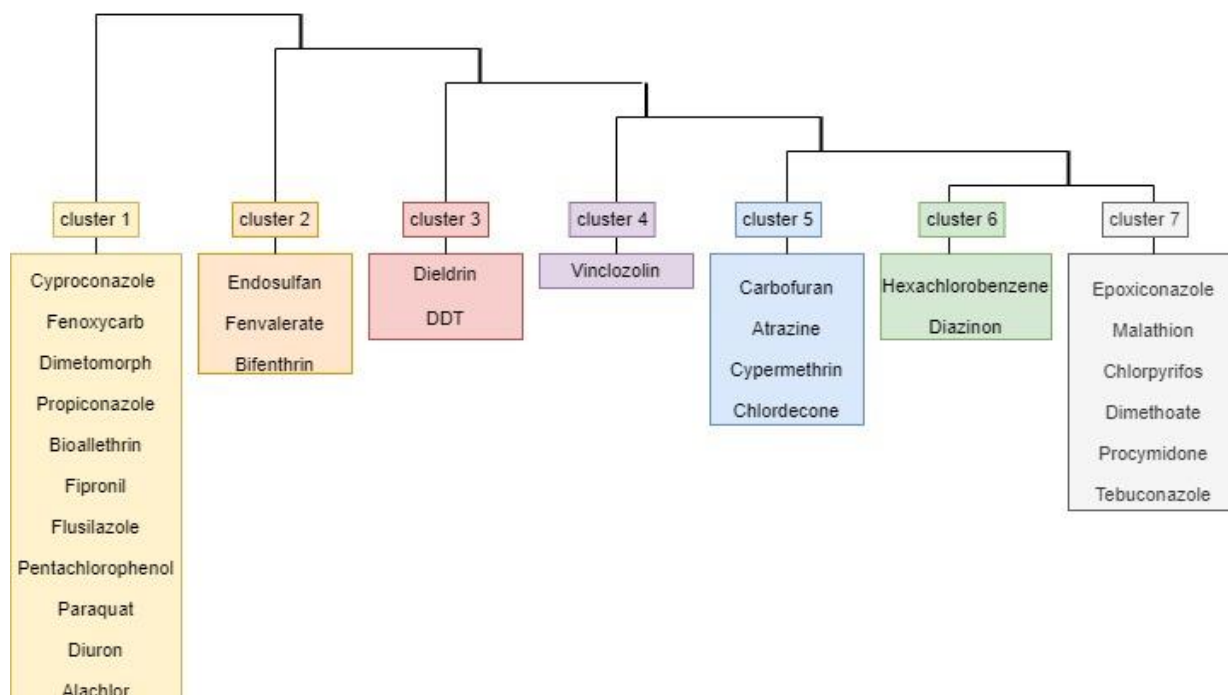


Figure 2. Dietary pesticides allocated into clusters by multiple correspondence analysis and hierarchical ascending classification



DDT: Dichlorodiphenyltrichloroethane

8. Supplemental material

Table S1. Interactions between pesticides and genes associated with preeclampsia

Pesticides Interacting with Genes	Genes Associated with Preeclampsia
2,4,5-Trichlorophenoxyacetic Acid (2,4,5,T)	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4 D)	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Alachlor	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Atrazine	ANXA5 (annexin A5) CORIN (corin, serine peptidase) CP (ceruloplasmin) EDN1 (endothelin 1) EPHX1 (epoxide hydrolase 1) ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) NOS 3 (nitric oxide synthase 3) ROCK2 (Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2) SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Azametiphos	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Bifenthrin	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Bioallethrin	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Carbofuran	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Chlordecone	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Chlorpyrifos	AGT (angiotensinogen) ANXA5 (annexin A5)
Cyazofamif	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Cypermethrin	AGT (angiotensinogen) EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Cyproconazole	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
DDT	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Diazinon	ARHGAP45 (Rho GTPase activating protein 45) CP (ceruloplasmin) EPHX1 (epoxide hydrolase 1) PIGF (placenta growth factor)
Dieldrin	AGT (angiotensinogen) EPHX1 (epoxide hydrolase 1) PIGF (placental growth factor)
Dimethoate	ANXA5 (annexin A5)
Dimethomorph	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Diniconazole	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Diquat	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Diuron	AGT (angiotensinogen) CP (ceruloplasmin) DDAH2 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2) EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Endosulfan	AGT (angiotensinogen) ARHGAP45 (Rho GTPase activating protein 45) CORIN (corin, serine peptidase) CP (ceruloplasmin) DDAH2 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2) EDN1 (endothelin 1) EPHX1 (epoxide hydrolase 1)

	HMOX1 (heme oxygenase 1) NOS 3 (nitric oxide synthase 3) PLEKHG1 (pleckstrin homology and RhoGEF domain containing G1) PlGF (placental growth factor) ROCK2 (Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2) SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Epoxiconazole	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Fenoxycarb	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Fenvalerate	ACE (angiotensin I converting enzyme) EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Fipronil	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Flusilazole	AGT (angiotensinogen) EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Hexachlorobenzene	EPHX1 (epoxide hydrolase 1) NOS 3 (nitric oxide synthase 3) SCNN1A (sodium channel epithelial 1 subunit alpha)
Indoxacarb	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Malathion	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Maneb	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Methoxychlor	ACE (angiotensin I converting enzyme) CP (ceruloplasmin) EDN1 (endothelin 1) SERPINE 1 (serpin family E member 1) SCNN1A (sodium channel epithelial 1 subunit alpha)
Paraquat	ACE (angiotensin I converting enzyme) ACVR2A (activin A receptor type 2A) AGT (angiotensinogen) ANXA5 (annexin A5) DDAH2 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2) EDN1 (endothelin 1) HMOX1 (heme oxygenase 1) NOS 3 (nitric oxide synthase 3) PlGF (placental growth factor) SCNN1A (sodium channel epithelial 1 subunit alpha)
Pentachlorophenol	EDN1 (endothelin 1) EPHX1 (epoxide hydrolase 1) ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) ROCK2 (Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2) STOX1 (storkhead box 1)
Prochloraz	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Procymidone	NOS 3 (nitric oxide synthase 3)
Propiconazole	EPHX1 (epoxide hydrolase 1)
Pyraclostrobin	ANXA5 (annexin A5) EPHX1 (epoxide hydrolase 1) SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Rotenone	AGT (angiotensinogen) ANXA5 (annexin A5) ARHGAP45 (Rho GTPase activating protein 45) CP (ceruloplasmin) EDN1 (endothelin 1) EPHX1 (epoxide hydrolase 1) FLT1 (fms related tyrosine kinase 1) NOS 3 (nitric oxide synthase 3)

	SERPINE 1 (serpin family E member 1)
Tebuconazole	PlGF (placental growth factor)
Vinclozolin	ACE (angiotensin I converting enzyme) ANXA5 (annexin A5) CP (ceruloplasmin) EDN1 (endothelin 1) EPHX1 (epoxide hydrolase 1) FLT1 (fms related tyrosine kinase 1) ROCK2 (Rho associated coiled-coil containing protein kinase 2) SERPINE 1 (serpin family E member 1) SCNN1A (sodium channel epithelial 1 subunit alpha)

According to the Comparative Toxicogenomics Database (CTD, <http://ctdbase.org/>). Last search was conducted in April 2020.

Table S2. Active substances previously analyzed for association with preeclampsia

References	Pesticides analysed
Savitz DA, Klebanoff MA, Wellenius GA, Jensen ET, Longnecker MP. 2014. Persistent organochlorines and hypertensive disorders of pregnancy. <i>Environ Res</i> 132:1–5; doi:10.1016/j.envres.2014.03.020.	Hexachlorocyclohexane, DDE, DDT, dieldrin, heptachlor epoxide
Warembourg C, Basagaña X, Seminati C, de Bont J, Granum B, Lyon-Caen S, et al. 2019. Exposure to phthalate metabolites, phenols and organophosphate pesticide metabolites and blood pressure during pregnancy. <i>Int J Hyg Environ Health</i> 222:446–454; doi:10.1016/j.ijheh.2018.12.011.	Phthalates, phenols, organophosphates
Smarr MM, Grantz KL, Zhang C, Sundaram R, Maisog JM, Barr DB, et al. 2016. Persistent organic pollutants and pregnancy complications. <i>Sci Total Environ</i> 551–552:285–291; doi:10.1016/j.scitotenv.2016.02.030.	Hexachlorobenzene, hexachlorocyclohexane, DDT
Ledda C, Fiore M, Santarelli L, Bracci M, Mascali G, D’Agati MG, et al. 2015. Gestational Hypertension and Organophosphorus Pesticide Exposure: A Cross-Sectional Study. <i>BioMed Res Int</i> 2015:280891; doi:10.1155/2015/280891.	Chlorpyrifos, diazinon, malathion, parathion

Table S3. Threshold used to categorize the exposure (residential proximity to agricultural pesticide application) (N=10,770 women)

Active substances (residential proximity to agricultural pesticide application)	Women with an exposure different from 0 n (%)	Categorization	Threshold (in kg/ha)
tebuconazole	9,002 (83.6)	First 3 quartiles/fourth quartile	2.66
pyraclostrobin	8,837 (82.0)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.69
cyproconazole	8,747 (81.2)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.69
cypermethrin	8,532 (79.2)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.47
epoxiconazole	8,179 (75.9)	First 3 quartiles/fourth quartile	1.36
chlorpyrifos	7,858 (73.0)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.38
prochloraz	7,729 (71.8)	First 3 quartiles/fourth quartile	2.61
propiconazole	7,335 (68.1)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.86
fenvalerate	4,766 (44.3)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.01
diquat	4,741 (44.0)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.27
2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4 D)	4,628 (43.0)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.40
dimethoate	3,369 (31.3)	First 3 quartiles/fourth quartile	0.02
maneb	2,504 (23.2)	Not exposed/exposed	2.38×10^{-6}
fenoxycarb	1,648 (15.3)	Not exposed/exposed	1.46×10^{-6}
bifenthrin	193 (1.8)	Not exposed/exposed	5.51×10^{-7}

Table S4. Threshold values (P75) used to categorize dietary exposure to pesticides (N=13,570 women)

Active substances (dietary exposure to pesticides)	Women with an exposure different from 0 n (%)	P75 exposure (in µg/kg of body weight/day).
tebuconazole	13,565 (99.9)	3.2×10^{-3}
chlorpyrifos	13,466 (99.2)	1.3×10^{-2}
procymidone	13,466 (99.2)	1.9×10^{-2}
bifenthrin	13,004 (95.8)	1.8×10^{-2}
endosulfan	12,676 (93.4)	1.4×10^{-3}
DDT	12,497 (92.1)	8.9×10^{-5}
dieldrin	12,485 (92.0)	5.5×10^{-4}
epoxiconazole	11,259 (83.0)	5.6×10^{-5}
cypermethrin	11,062 (81.5)	2.2×10^{-3}
dimethoate	10,257 (75.6)	1.1×10^{-2}
hexachlorobenzene	8,674 (63.9)	4.6×10^{-5}
fenvalerate	7,539 (55.6)	9.2×10^{-4}
malathion	5,695 (42.0)	5.7×10^{-5}
atrazine	5,308 (39.1)	4.3×10^{-5}
diazinon	5,107 (37.6)	1.1×10^{-5}
vinclozolin	4,036 (29.7)	0.5×10^{-3}
chlordecone	3,955(29.1)	1.76×10^{-6}
carbofuran	2,613 (19.3)	4.9×10^{-6}
flusilazole	1,838 (13.5)	1.8×10^{-9}
propiconazole	1,535 (11.3)	7.77×10^{-12}
cyproconazole	1,264 (9.3)	1.2×10^{-10}
dimethomorph	1,116 (8.2)	5.3×10^{-11}
fenoxycarb	1,084 (8.0)	6.7×10^{-12}
bioallethrin	722 (5.3)	1.2×10^{-10}
fipronil	719 (5.3)	1.9×10^{-10}
pentachlorophenol	300 (2.2)	3.0×10^{-12}
paraquat	271 (1.9)	8.3×10^{-10}
diuron	257 (1.9)	1.8×10^{-9}
alachlor	48 (0.3)	3.5×10^{-9}

Table S5. Variance inflation factors of logistic regression parameters (risk of preeclampsia explained by dietary exposure to pesticides)

Dietary exposure to pesticides	VIF
dieldrin	1.18 x10 ⁸
endosulfan	1.06
tebuconazole	1.21
atrazine	1.02
chlorpyrifos	1.36
dimethoate	1.45
epoxyconazole	1.05
propiconazole	1.32
DDT	1.18 x10 ⁸
fipronil	3.70 x10 ⁶
hexachlorobenzene	1.05
bioallethrin	3.70 x10 ⁶

Pesticides were selected with a ridge regression. Ridge regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level. The penalized parameter λ was determined by using 10-fold cross-validation ($\lambda=0.02019284$)

VIF > 5 suggests collinearity issues

Table S6. Influence of missing values on population selection

Parameters n (%) or mean $\pm$ standard error	Data about domestic pesticide use available (n=12,750)	Missing data about domestic pesticide use (n=4,626)	Data about dietary exposure to pesticides available (n=14,093)	Missing data about dietary exposure to pesticides (n=3,949)
Maternal characteristics	n (%) or mean $\pm$ SE	n (%) or mean $\pm$ SE	n (%) or mean $\pm$ SE	n (%) or mean $\pm$ SE
Maternal age at birth (years)	30.8 $\pm$ 4.9	30.0 $\pm$ 5.5	30.8 $\pm$ 4.9	30.2 $\pm$ 5.5
Education				
- Primary	39 (0.3)	61 (1.3)	30 (0.2)	74 (1.9)
- High school	4,309 (33.8)	2,378 (51.4)	5,042 (35.8)	1,922 (48.7)
- University	8,326 (65.3)	2,031 (43.9)	9,003 (63.9)	1,736 (44.0)
- Out of school	21 (0.2)	24 (0.5)	18 (0.1)	29 (0.7)
Nulliparous	4,417 (34.6)	1,358 (29.3)	4,715 (33.4)	1,291 (32.7)
Prepregnancy BMI (kg/m ²)				
- <18.5	951 (7.5)	412 (8.9)	1,044 (7.4)	341 (8.6)
- 18.5 $\leq$ BMI < 30	10,526 (82.6)	3,494 (75.5)	11,629 (82.5)	2,841 (71.9)
- $\geq$ 30	1,084 (8.5)	500 (10.8)	1,384 (9.8)	381 (9.6)
Tobacco smoking				
- Never	7,088 (55.6)	2,638 (57.0)	7,878 (55.9)	2,226 (56.4)
- During pregnancy	3,067 (24.1)	804 (17.4)	3,377 (24.0)	642 (16.3)
- Before pregnancy but not during pregnancy	2,394 (18.8)	984 (21.3)	2,717 (19.3)	788 (20.0)
History of gestational hypertension (previous pregnancies)	142 (1.1)	42 (0.9)	186 (1.3)	43 (1.1)
History of gestational diabetes (previous pregnancies)	306 (2.4)	139 (3.0)	360 (2.6)	109 (2.8)
Child's characteristics	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
Birth weight (g)	3,334 $\pm$ 476	3,298 $\pm$ 512	3,328 $\pm$ 486	3,298 $\pm$ 502
Term at birth (weeks of gestation)	39 $\pm$ 1.4	39 $\pm$ 1.5	39 $\pm$ 1.4	39 $\pm$ 1.5
Pregnancy characteristics	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Treated hypertension during pregnancy	66 (0.5)	30 (0.6)	194 (1.36)	64 (1.62)
Gestational diabetes during pregnancy	786 (6.2)	349 (7.5)	968 (6.9)	313 (7.9)

Abbreviations: BMI, body mass index; SE, standard error.

Table S7. Ridge regression results for association between preeclampsia and residential proximity to agricultural application of pesticides (n=10,770)

Estimated amount of agricultural pesticide applied within 1000m, 4 th quartile vs. others	β	<i>p</i> -value
Tebuconazole	1.05×10^{-3}	0.33
Fenvalerate	1.05×10^{-3}	0.34
Cypermethrin	-1.54×10^{-3}	0.16
Chlorpyrifos	-3.59×10^{-4}	0.74
Dimethoate	-1.20×10^{-4}	0.91
Pyraclostrobin	1.06×10^{-4}	0.92
Cyproconazole	5.76×10^{-4}	0.60
Epoxyconazole	5.77×10^{-4}	0.60
Propiconazole	1.03×10^{-4}	0.93
2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4 D)	-8.28×10^{-4}	0.45
Bifenthrin	2.23×10^{-3}	0.54
Diquat	-8.28×10^{-4}	0.45
Fenoxycarb	3.26×10^{-4}	0.81
Maneb	-1.15×10^{-4}	0.92
Prochloraz	1.76×10^{-3}	0.11

Abbreviations: WG, weeks of gestation

The ridge regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level. The penalized parameter λ was determined by using 10-fold cross-validation ($\lambda = 1.043434$). The quantities of agricultural pesticide applications were expressed as a binary variable (the fourth quartile vs. the first three).

Table S8. Number of women included by season of first trimester of pregnancy

Inclusion period	Season of first trimester of pregnancy	N (%)
April 1–4, 2011	spring or summer	2,638 (15.2)
June 27–July 4, 2011	autumn or winter	4,380 (25.3)
September 27–October 4, 2011	autumn or winter	4,927 (28.5)
November 28–December 5, 2011	spring or summer	5,374 (31.0)

Table S9. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use (N=8,012) and with residential proximity to agricultural pesticide applications (N=5,020), analysis restricted to women whose first trimester of pregnancy was in spring or summer

		Women without preeclampsia n (%)	Women with preeclampsia n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Domestic pesticide use ¹	Use of pesticides against crawling insects	953 (15.1)/5,345 (84.9)	13 (17.3)/62 (82.7)	1.26 (0.70, 2.34)	1.26 (0.68, 2.31)
	Herbicide use	586 (9.5)/5,575 (90.5)	8 (11.1)/64 (88.9)	1.13 (0.54, 2.39)	1.11 (0.52, 2.34)
	Flea collar use	158 (2.6)/5,850 (97.7)	2 (2.7)/72 (97.3)	-	-
	Use of pesticides other than flea collars against fleas and ticks	1,391 (23.2)/4,617 (76.8)	20 (27.0)/54 (73.0)	1.22 (0.72, 2.08)	1.21 (0.70, 2.06)
	Use of fungicides for outdoor plants	61 (1.0)/6,228 (99.0)	1 (1.3)/74 (98.7)	-	-
Residential proximity to agricultural pesticide applications ²	Cypermethrin	1,224 (24.6)/3,734 (75.4)	13 (21.0)/49 (79.0)	0.71 (0.37, 1.37)	0.71 (0.37, 1.37)
	Prochloraz	1,220 (24.6)/3,738 (75.4)	18 (29.0)/44 (71.0)	1.41 (0.78, 2.54)	1.35 (0.71, 2.43)

Missing data about covariables were imputed as the mode or median value.

¹ Women's domestic exposure to pesticide was categorized as exposed and unexposed.

² Residential proximity to agricultural pesticide applications was categorized as fourth quartile and first 3 quartiles.

^a The logistic regression was adjusted for the other domestic pesticide uses shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for other domestic pesticide uses shown in the table.

Table S10. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use (N=13,227)

Domestic pesticide use n (%)	Missing data n (%)	Women without preeclampsia (n=13,081) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with preeclampsia (n=146) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Use of pesticides against crawling insects	3,545 (21.1)	2,027 (15.5)/11,054 (84.5)	27 (18.5)/119 (81.5)	1.22 (0.79, 1.88)	1.20 (0.77, 1.86)
Herbicide use	3,856 (23.0)	1,353 (10.6)/11,422 (89.4)	19 (13.5)/122 (86.5)	1.32 (0.81, 2.16)	1.28 (0.78, 2.11)
Flea collar use	4,039 (24.1)	321 (2.5)/12,269 (97.5)	2 (1.4)/141 (98.6)		
Use of pesticides (other than flea collars) against fleas and ticks	4,039 (24.1)	3,070 (24.4)/9,520 (75.6)	34 (23.8)/109 (76.2)	0.96 (0.65, 1.43)	0.93 (0.62, 1.38)
Fungicide use for outdoor plants	3,576 (21.3)	146 (1.1)/12,904 (98.9)	3 (2.1)/143 (97.9)		

Women with missing values about covariables were excluded.

^a The logistic regression was adjusted for the other domestic pesticide uses shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other domestic pesticide uses shown in the table.

Table S11. Risk of preeclampsia associated with dietary pesticide exposure (N=13,256)

Dietary pesticide clusters n (%)	Women without preeclampsia (n=13,100) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with preeclampsia (n=156) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
1	3,988 (30.4)/9,112 (69.6)	39 (25.0)/117 (75.0)	0.84 (0.58, 1.22)	0.85 (0.59, 1.24)
2	4,903 (37.4)/8,197 (62.6)	42 (27.0)/114 (73.0)	0.76 (0.53, 1.10)	0.83 (0.57, 1.22)
3	3,363 (25.7)/9,737 (74.3)	25 (16.0)/131 (84.0)	0.70 (0.45, 1.09)	0.77 (0.49, 1.22)
4	3,345 (25.5)/9,755 (74.5)	33 (21.1)/123 (78.8)	0.86 (0.58, 1.27)	0.86 (0.58, 1.27)
5	8,560 (65.3)/4,540 (34.7)	91 (58.3)/65 (41.7)	1.12 (0.80, 1.58)	1.12 (0.79, 1.55)
6	4,503 (34.4)/8,597 (65.6)	46 (29.5)/110 (70.5)	0.99 (0.69, 1.43)	0.95 (0.66, 1.36)
7	9,100 (69.5)/4,000 (30.5)	84 (53.8)/72 (46.2)	0.71 (0.50, 1.00)	0.76 (0.53, 1.07)

Women with missing values for covariables were excluded.

^a The logistic regression was adjusted for the other pesticide clusters shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for the food profiles, maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other pesticide clusters shown in the table.

Cluster 1: cyproconazole, fenoxycarb, dimetomorph, propiconazole, bioallethrin, fipronil, flusilazole, pentachlorophenol, paraquat, diuron, alachlor

Cluster 2: endosulfan, fenvalerate, bifenthrin

Cluster 3: dieldrin, DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane)

Cluster 4: vinclozolin

Cluster 5: carbofuran, atrazine, cypermethrin, chlordecone

Cluster 6: hexachlorophenol, diazinon

Cluster 7: epiconazole, malathion, chlorpyrifos, dimethoate, procymidone, tebuconazole

Table S12. Risk of preeclampsia associated with residential proximity to agricultural pesticide application (within a 1000-m radius around the home, in kg/ha) (N= 10,514)

Residential proximity to agricultural pesticide application	Women without preeclampsia (n=10,398) (fourth quartile/first 3 quartiles) n (%)	Women with preeclampsia (n=116) (fourth quartile/first 3 quartiles) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Cypermethrin	3,654 (35.1)/6,744 (64.9)	44 (37.9)/72 (62.1)	0.87 (0.57, 1.33)	0.81 (0.53, 1.25)
Prochloraz	3,676 (35.4)/6,722 (64.6)	39 (33.6)/77 (66.4)	1.13 (0.75, 1.72)	1.12 (0.74, 1.71)

Women with missing values for covariables were excluded.

^a The logistic regression was adjusted for the other pesticides shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other pesticides shown in the table.

Table S13. Risk of preeclampsia associated with residential proximity to applications of agricultural pesticides (defined by a 1000-m radius around households (kg/ha)) (N=10,770)

Clusters of agricultural pesticides	Women without preeclampsia (n=10,652) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with preeclampsia (n=118) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
1	4,231 (39.7)/6,421 (60.3)	54 (45.8)/64 (54.2)	1.64 (1.09, 2.48)	1.55 (1.03, 2.34)
2	2,667 (25.0)/7,985 (75.0)	26 (22.0)/92 (78.0)	0.80 (0.51, 1.27)	0.84 (0.53, 1.33)
3	5,815 (54.6)/4,837 (45.4)	55 (46.6)/63 (53.4)	0.62 (0.41, 0.92)	0.60 (0.40, 0.90)

Missing data about covariables were imputed as the mode or median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other clusters of pesticides shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for food profiles, maternal age, BMI, smoking status, and educational level, and for the other pesticide clusters shown in the table.

Cluster 1: epoxiconazole, propiconazole, prochloraz, cyproconazole, tebuconazole, pyraclostrobin

Cluster 2: diquat, 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid

Cluster 3: cypermethrin, fenvalerate, chlorpyrifos, maneb, dimethoate, bifenthrin, fenoxycarb

Table S14. Risk of preeclampsia associated with domestic pesticide use by hypertension treatment (N=13,533)

Domestic exposure n (%)	Women without preeclampsia (n=13,383) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with preeclampsia (n=150) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Use of pesticides against crawling insects	2,082 (15.5)/11,341 (84.5)			
- Hypertension not treated		11 (14.5)/65 (85.5)	0.80 (0.41, 1.55)	0.80 (0.41, 1.55)
- Treated hypertension		18 (26.1)/51 (73.9)	1.69 (0.98, 2.93)	1.65 (0.95, 2.87)
Herbicide use	1,373 (10.5)/11,740 (89.5)			
- Hypertension not treated		4 (5.5) / 69 (94.5)	-	-
- Treated hypertension		14 (20.9) / 53 (79.1)	2.23 (1.25, 3.97)	2.20 (1.23, 3.93)
Flea collar use	328 (2.5)/12,584 (97.5)			
- Hypertension not treated		1 (1.4) / 73 (98.6)		
- Treated hypertension		1 (1.5) / 67 (98.5)		
Use of pesticides other than flea collar against fleas and ticks	3,137 (24.3)/9,775 (75.7)			
- Hypertension not treated		18 (24.3) / 56 (75.7)	0.99 (0.59, 1.66)	0.92 (0.55, 1.55)
- Treated hypertension		16 (23.5) / 52 (76.5)	0.91 (0.53, 1.59)	0.92 (0.53, 1.61)
Fungicide use of outdoor plants	150 (1.1)/13,243 (98.9)			
- Hypertension not treated		2 (2.6) / 74 (97.4)		
- Treated hypertension		1 (1.4) / 68 (98.6)		

Missing values about covariables were imputed as the mode or median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other domestic pesticide uses shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other domestic pesticide uses shown in the table.

Table S15. Risk of preeclampsia associated with residential proximity to agricultural pesticide application by hypertension treatment (N=10,765)

Agricultural exposure n (%)	Women without preeclampsia (n= 10,652) (fourth quartile/first 3 quartiles) n (%)	Women with preeclampsia (n=113) (fourth quartile/first 3 quartiles) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Cypermethrin	2,670 (25.1) / 7,982 (74.9)	13 (22.0) / 46 (78.0)	0.64 (0.34, 1.21)	0.63 (0.33, 1.20)
- Hypertension not treated		9 (16.7) / 45 (83.3)	0.54 (0.26, 1.12)	0.53 (0.26, 1.10)
Prochloraz	2,656 (24.9) / 7,996 (75.1)	21 (35.6) / 38 (64.4)	1.96 (1.13, 3.39)	1.87 (1.08, 3.24)
- Hypertension not treated		14 (25.9) / 40 (74.1)	1.37 (0.14, 2.52)	1.28 (0.70, 2.37)
- Treated hypertension				

Missing values about covariables were imputed as the mode or median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other pesticides shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other pesticides shown in the table.

Table S16. Risk of preeclampsia associated with dietary exposure to pesticides by hypertension treatment (N=13,555)

Dietary pesticide clusters n (%)	Women without preeclampsia (n=13,410) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with preeclampsia (n=155) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Cluster 1 - Hypertension not treated - Treated hypertension	4,022 (30.0)/9,388 (70.0)	27 (33.3)/54 (66.7) 11 (14.9)/63 (85.1)	1.42 (0.90, 2.23) 0.48 (0.26, 0.87)	1.43 (0.91, 2.26) 0.49 (0.27, 0.90)
Cluster 2 - Hypertension not treated - Treated hypertension	4,951 (36.9)/8,459 (63.1)	18 (22.2)/63 (77.8) 23 (31.1)/51 (68.9)	0.64 (0.38, 1.08) 0.95 (0.58, 1.57)	0.71 (0.42, 1.21) 1.04 (0.62, 1.75)
Cluster 3 - Hypertension not treated - Treated hypertension	3,398 (25.3)/10,012(74.7)	12 (14.8)/69 (85.2) 12 (16.2)/62 (83.8)	0.73 (0.40, 1.32) 0.78 (0.43, 1.43)	0.81 (0.44, 1.49) 0.85 (0.46, 1.58)
Cluster 4 - Hypertension not treated - Treated hypertension	3,377 (25.2)/10,033 (74.8)	19 (23.5)/62 76.5) 13 (17.6)/61 (82.4)	1.15 (0.69, 1.89) 0.72 (0.41, 1.27)	1.16 (0.70, 1.91) 0.72 (0.40, 1.27)
Cluster 5 - Hypertension not treated - Treated hypertension	8,657 (64.6)/4,753 (35.4)	41 (50.6)/40 (49.4) 25 (33.7)/49 (66.3)	0.74 (0.47, 1.15) 1.62 (0.99, 2.66)	0.74 (0.48, 1.16) 1.57 (0.95, 2.57)
Cluster 6 - Hypertension not treated - Treated hypertension	4,555 (34.0)/8,855 (66.0)	23 (28.4)/58 (71.6) 22 (29.7)/52 (70.3)	0.83 (0.51, 1.37) 1.08 (0.65, 1.79)	0.80 (0.49, 1.31) 1.04 (0.63, 1.72)
Cluster 7 - Hypertension not treated - Treated hypertension	9,200 (68.6)/4,210 (31.4)	44 (54.3)/37 (45.7) 37 (50)/37 (50)	0.93 (0.58, 1.48) 0.56 (0.34, 0.91)	1.0 (0.62, 1.59) 0.60 (0.37, 0.98)

Missing values about covariables were imputed as the mode or median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other diet pesticides clusters shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other diet pesticides clusters shown in the table.

Table S17. Risk of gestational hypertension associated with domestic pesticide use (N=17,461)

Domestic pesticide use n (%)	Missing data n (%)	Women without gestational hypertension (n= 17,181) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with gestational hypertension (n= 280) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Use of pesticides against crawling insects		2,082 (15.5)/11,341 (84.5)	39/188	1.27 (0.89, 1.80)	1.24 (0.87, 1.76)
Herbicide use		1,373 (10.5)/11,740 (89.5)	29/189	1.21 (0.81, 1.81)	1.18 (0.78, 1.77)
Flea-collar use		328 (2.5)/12,584 (97.5)	11/206	2.44 (1.31, 4.57)	2.48 (1.32, 4.66)
Use of pesticides other than flea collars against fleas and ticks		3,137 (24.3)/9,775 (75.7)	68/149	1.48 (1.09, 2.00)	1.50 (1.11, 2.04)
Fungicide use for outdoor plants		150 (1.1)/13,243 (98.9)	3/224		

Missing data about covariables were imputed as the mode or median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other domestic pesticide uses shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other domestic pesticide uses shown in the table.

Table S18. Risk of gestational hypertension associated with dietary pesticide exposure (N=10,317)

Dietary pesticide clusters n (%)	Women without gestational hypertension (n=10,130) (exposed/unexposed women) n (%)	Women with gestational hypertension (n=187) (exposed/unexposed women) n (%)	Crude OR ^a (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
1	3,194 (31.5)/6,936 (68.5)	64 (34.2)/123 (65.8)	1.19 (0.87, 1.62)	1.19 (0.87, 1.62)
2	3,274 (32.3)/6,856 (67.7)	60 (32.1)/127 (67.9)	1.09 (0.79, 1.51)	1.11 (0.80, 1.55)
3	2,291 (22.6)/7,839 (77.4)	29 (15.5)/158 (84.5)	0.67 (0.44, 1.01)	0.69 (0.45, 1.05)
4	2,298 (22.7)/7,832 (77.3)	41 (21.9)/146 (78.1)	0.99 (0.70, 1.42)	0.69 (0.45, 1.05)
5	5,900 (58.2)/4,230 (41.8)	96 (51.3)/91 (48.7)	0.78 (0.58, 1.06)	0.78 (0.57, 1.06)
6	3,174 (31.3)/6,956 (68.7)	53 (28.3)/134 (71.7)	0.90 (0.65, 1.26)	0.85 (0.61, 1.19)
7	6,244 (61.6)/3,886 (38.4)	105 (56.1)/82 (43.9)	0.89 (0.65, 1.23)	0.92 (0.67, 1.27)

Missing data about covariables were imputed as the mode or median value.

^a The logistic regression was adjusted for the other clusters of pesticide shown in the table.

^b The logistic regression was adjusted for food profiles, maternal age, BMI, smoking status, and educational level and for the other pesticide clusters shown in the table.

Cluster 1: cyproconazole, fenoxycarb, dimetomorph, propiconazole, bioallethrin, fipronil, flusilazole, pentachlorophenol, paraquat, diuron, alachlor

Cluster 2: endosulfan, fenvalerate, bifenthrin

Cluster 3: dieldrin, DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane)

Cluster 4: vinclozolin

Cluster 5: carbofuran, atrazine, cypermethrin, chlordecone

Cluster 6: hexachlorophenol, diazinon

Cluster 7: epiconazole, malathion, chlorpyrifos, dimethoate, procymidone, tebuconazole

Table S19. Ridge regression^a result for association between gestational hypertension and residential proximity to agricultural pesticide application^b

Residential proximity to agricultural application	β	<i>p</i> -value
Tebuconazole	-1.04 $\times 10^{-3}$	0.51
Fenvalerate	-1.94 $\times 10^{-3}$	0.23
Cypermethrin	3.05 $\times 10^{-4}$	0.85
Chlorpyrifos	-8.40 $\times 10^{-4}$	0.60
Dimethoate	-1.18 $\times 10^{-3}$	0.48
Pyraclostrobin	-3.08 $\times 10^{-4}$	0.85
Cyproconazole	-5.28 $\times 10^{-4}$	0.74
Epoxyconazole	-5.84 $\times 10^{-4}$	0.71
Propiconazole	-1.32 $\times 10^{-5}$	0.99
2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4 D)	-1.94 $\times 10^{-3}$	0.23
Bifenthrin	1.58 $\times 10^{-3}$	0.79
Diquat	-1.84 $\times 10^{-3}$	0.26
Fenoxycarb	8.22 $\times 10^{-4}$	0.70
Maneb	1.02 $\times 10^{-4}$	0.96
Prochloraz	-5.09 $\times 10^{-4}$	0.75

Missing data about covariables were imputed as the mode or the median value.

^a Ridge regression was adjusted for maternal age, BMI, maternal status and educational level. The penalized parameter λ was determined by 10-fold cross-validation ($\lambda = 0.8093881$)

^b Agricultural pesticide drift was estimated by using a 1000-m radius around women's homes (kg/ha). Exposure was a binary variable (the three first quartiles versus the fourth).

Figure S1. Directed acyclic graph representing the causal assumptions used for covariate selection

The DAG was created with DAGitty version 2.3 (<http://dagitty.net/>).

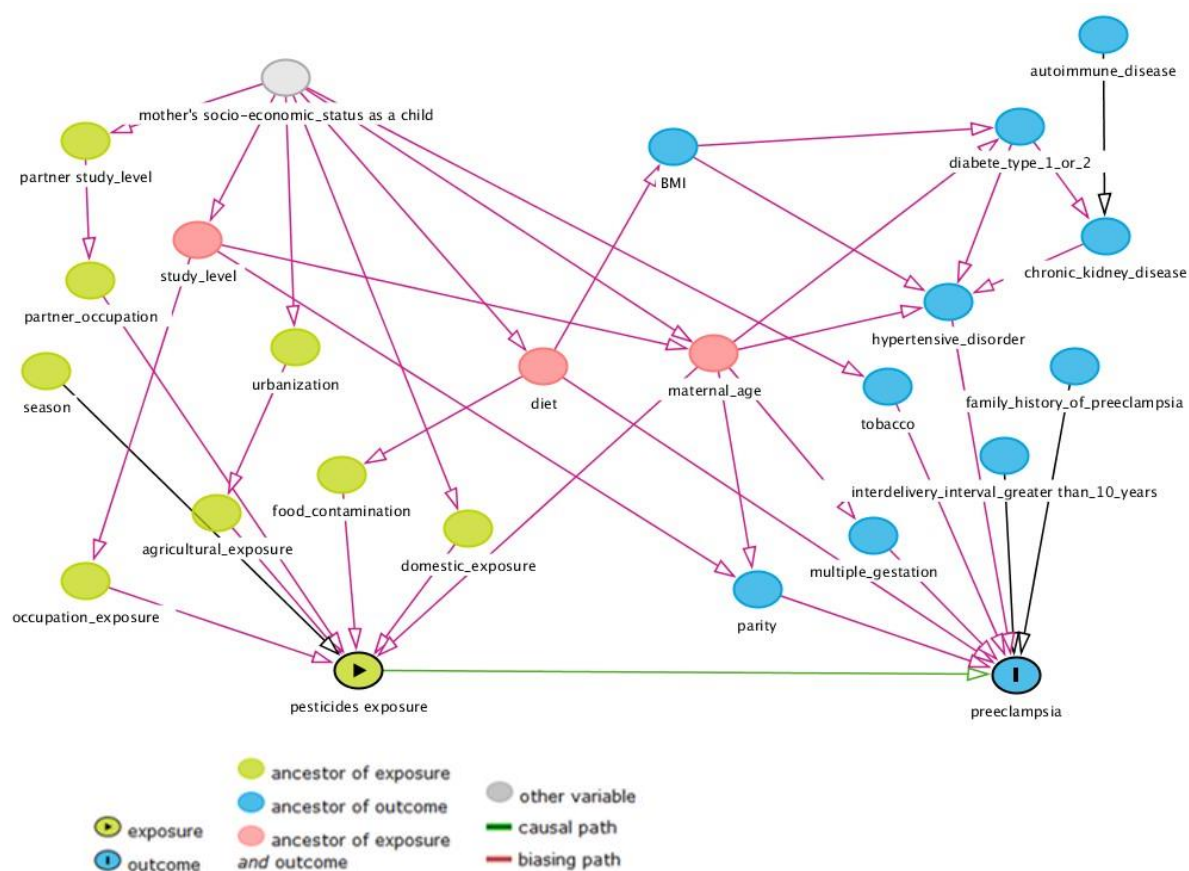


Figure S2. Flow chart for the gestational hypertension population study

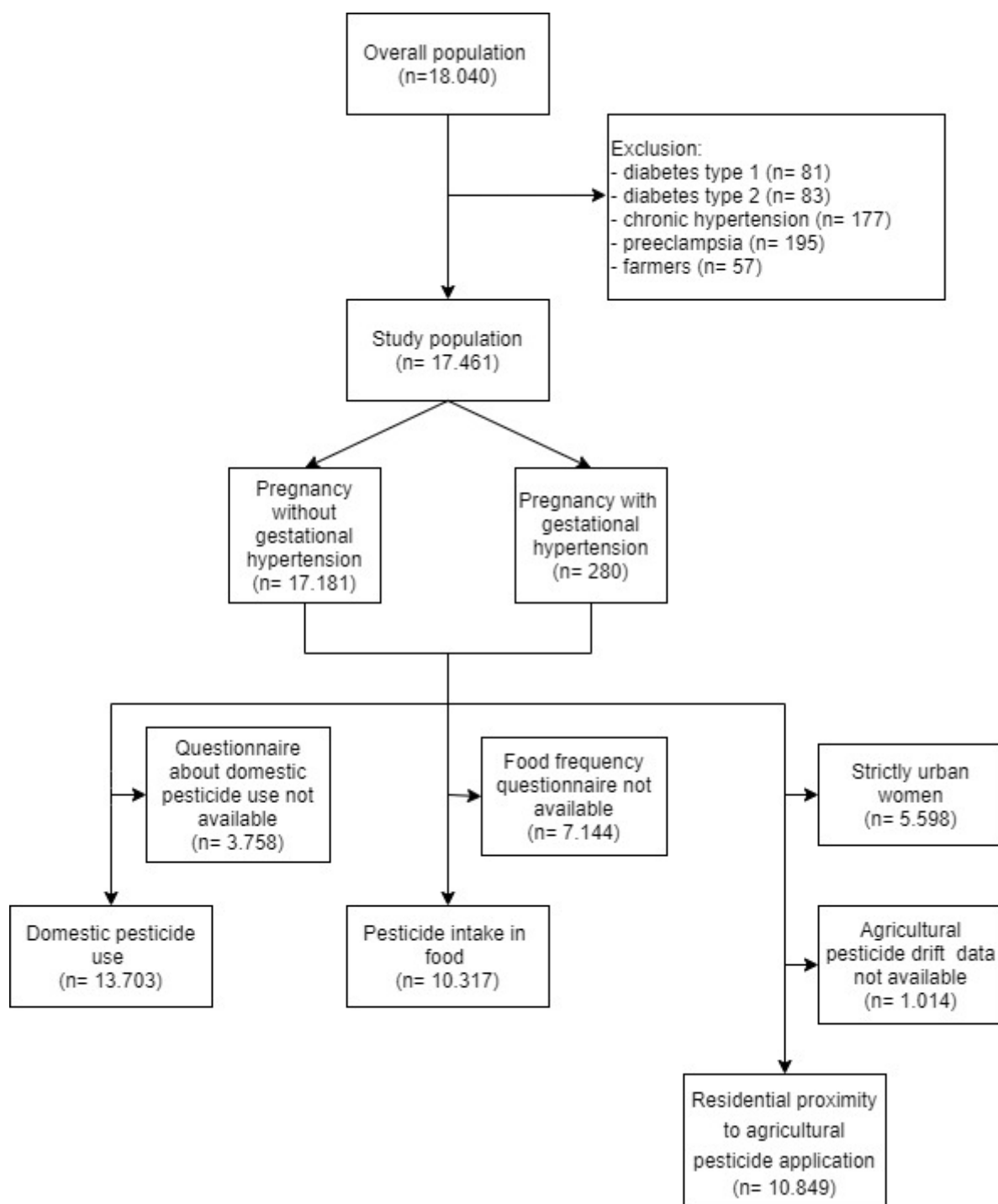
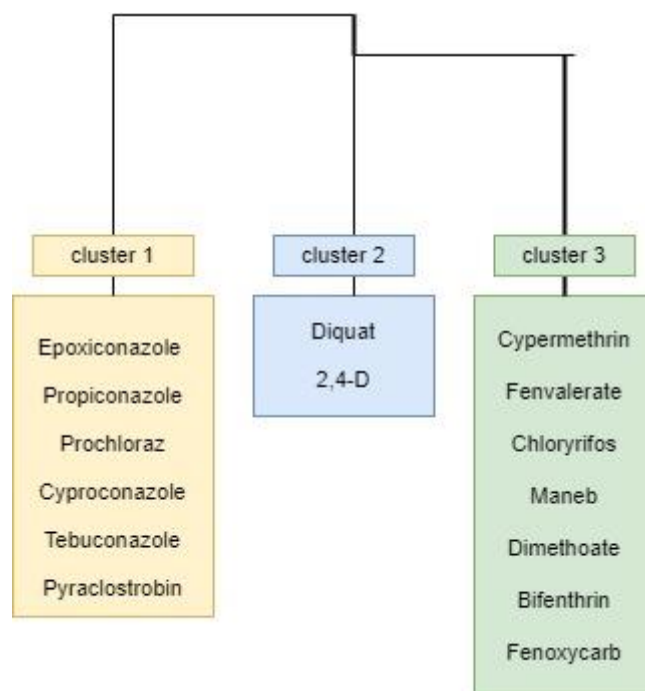


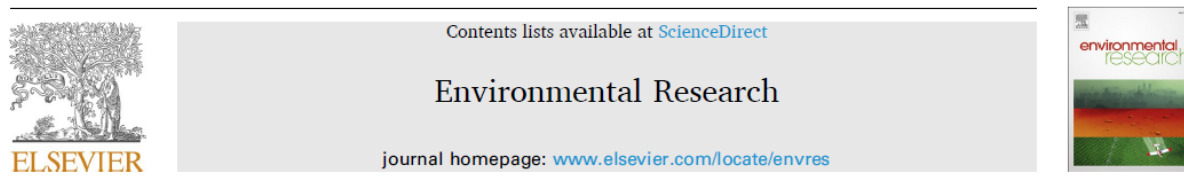
Figure S3. Agricultural pesticides allocated into clusters by multiple correspondence analysis and hierarchical ascending classification



2,4-D: 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid

II. Exposition professionnelle prénatale aux solvants et croissance fœtale

Cette partie de la thèse a été publiée dans la revue Environmental Research en 2023.



Maternal occupational exposure to organic solvents and intrauterine growth in the ELFE cohort

Isabelle Enderle^{a,b,*}, Virginie De Lauzun^a, Marie Astrid Metten^a, Marion Monperrus^b, Fleur Delva^d, Pauline Blanc-Petitjean^a, Brigitte Dananche^a, Christophe Paris^a, Cécile Zaros^c, Maela Le Lous^b, Rémi Béranger^{a,b}, Ronan Garlantézec^a

^a CHU Rennes, Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, F-35000, Rennes, France

^b Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Medicine, Anne de Bretagne University Hospital, Rennes, France

^c French Institute for Demographic Studies (Ined), French Institute for Medical Research and Health (Inserm), French Blood Agency, ELFE Joint Unit, F-75020, Paris, France

^d University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team EPICENE, UMR 1219, Bordeaux, F-33000, France

Résumé de l'article en français

Introduction :

Dans les pays développés, la majorité des femmes travaillent pendant leur grossesse. On estime que 14,7% des femmes qui travaillent sont exposées aux solvants (classés en trois familles : oxygénés, pétroliers et chlorés). Or, nous savons que de nombreux solvants peuvent traverser le placenta.

Ainsi des études se sont intéressées à l'association entre l'exposition prénatale professionnelle aux solvants et la croissance fœtale. Parmi elles, trois retrouvaient un risque plus élevé de PAG (89,91,92) et trois autres observaient un poids de naissance réduit (99–101) chez les femmes professionnellement exposées aux solvants. Mais seule l'étude de Desrosiers et al. a détaillé l'exposition jusqu'au niveau de la famille de solvants (solvants chlorés, aromatiques et white spirit) (91). Concernant le périmètre crânien, une seule étude a analysé l'impact de l'exposition professionnelle aux solvants sur cette mesure et ne retrouvait pas d'association (106).

Objectif :

Dans ce travail nous avons souhaité étudier l'impact de l'exposition professionnelle aux solvants (oxygénés, pétroliers et chlorés) sur la croissance fœtale (PAG, poids de naissance et périmètre crânien).

Matériel et méthodes :

Nous avons inclus 13 026 femmes de la cohorte nationale ELFE, travaillant pendant la grossesse et dont l'exposition professionnelle aux solvants pouvait être estimée.

Les informations concernant l'emploi et le secteur d'activité avaient été recueillies par questionnaire. A l'aide des trois matrices emplois-expositions Matgéné (Santé Publique France), chacune spécifique des solvants oxygénés, pétroliers ou chlorés, nous avons pu estimer l'exposition professionnelle des femmes aux solvants par famille. Le nouveau-né était pesé à la naissance et le périmètre crânien était mesuré lors du séjour en maternité.

Des régressions logistiques ont été utilisées pour l'étude du statut PAG et des régressions linéaires pour le poids de naissance et le périmètre crânien. Nous avons également stratifié ces analyses selon le terme d'arrêt de travail (1^e ou 2^e trimestre versus 3^e trimestre de grossesse).

Résultats :

Les femmes professionnellement exposées aux solvants pétroliers étaient plus à risque d'avoir un nouveau-né PAG ($OR_{ajusté}=1,26$; 95%IC=1,01 à 1,57). Parmi les femmes ayant travaillé jusqu'au 3^e trimestre de grossesse, nous avons observé un risque plus élevé d'avoir un nouveau-né PAG chez celles qui étaient exposées aux solvants oxygénés ($OR_{ajusté}=1,75$; 95%IC=1,11 à 2,75). Concernant le poids de naissance, il était plus faible lorsque la mère était exposée aux solvants pétroliers et avait travaillé jusqu'au 3^e trimestre de grossesse ($\beta_{ajusté}=-47,37g$; 95%IC=-89,33 à -5,42). De plus, parmi ces femmes travaillant jusqu'au 3^e trimestre de grossesse, nous avons observé une réduction du périmètre crânien en cas d'exposition aux solvants oxygénés ($\beta_{ajusté}=-0,28cm$; 95%IC=-0,49 à -0,07) ou chlorés ($\beta_{ajusté}=-0,29cm$; 95%IC=-0,53 à -0,05).

Discussion :

Seuls Desrosiers et al. ont analysé l'association entre l'exposition professionnelle aux solvants par famille et le PAG. Ils observaient un risque plus élevé (mais non statistiquement significatif) de PAG si les femmes étaient exposées aux solvants

(notamment aux solvants chlorés et aromatiques). Pour le poids de naissance, nos résultats sont en accord avec ceux de Ha et al., Khattak et al. et Vaktskjold et al. qui retrouvaient également une association avec l'exposition aux solvants organiques. Enfin, nos résultats concernant la croissance fœtale et l'exposition aux solvants oxygénés ou pétroliers sont appuyés par des études animales retrouvant des lésions de stress oxydatif sur les placentas exposés à l'éthanol (solvant oxygéné) et au trichloréthylène (solvant chloré).

1. Introduction

In developed countries, most women work during pregnancy (127,190,191). For example in France, 70.8% of women included in the 2016 French perinatal survey did (127), as well as 65.6% of those included in the 2008 Panel of the U.S. Census Bureau's Survey of Income and Program Participation ("Maternity Leave and Employment Patterns of First-Time Mothers: 1961-2008"). During the first decade of this century, 14.7% of women workers were occupationally exposed to solvents (102), defined as liquids with the property of dissolving, diluting, or extracting other substances without causing chemical modification of either those substances or themselves. These chemicals are present in a wide range of products, such as adhesives, paints, dyes, inks, cleaning products, and cosmetics. Solvents are classified into 3 major chemical families: oxygenated solvents (e.g., alcohols, esters, and ketones), petroleum solvents (e.g., benzene, aliphatic solvents, and aromatic solvents), and chlorinated solvents (e.g., perchloroethylene and trichloroethylene). Many of these can cross the placental barrier (42–45).

Small for gestational age (SGA) newborns are an important public health concern, because they are at higher risk of various immediate-, mid-, and long-term postnatal complications, including metabolic, immune, neurologic, respiratory, and endocrine adverse outcomes (33,35). The relation of maternal occupational solvent exposure to SGA status has thus far been explored in 6 studies (89–94) and that to birthweight in 10 studies (95,91,96,106,89,97–101). Two of these studies reported a significantly higher risk of SGA status (89,90), and three observed a significantly lower birth weight (99,101,100), but the others did not report significant associations. Among the reasons that may explain these inconsistent results, we note the lack of power in some studies, their different assessment methods (job-exposure matrices, expertise, or self-report), and the heterogeneous definitions of solvents in most studies, without any investigation of these potential associations by solvent family, although these families may have different effects on fetal growth. Accordingly, among the 10 studies that investigated the impact of maternal occupational exposure to solvents in the general population (89,96,95,99,92,93,106,101,94,91), nine explored the relation with solvents as a single group. Only the study by Desrosiers et al. investigated these relations separately for petroleum and chlorinated solvents (91). It found a higher — but not statistically significant — risk of SGA status. Unfortunately, this study did not consider oxygenated solvents, although it is the most frequent family (102).

In addition to SGA status and birthweight, measurement of head circumference (HC) at birth is another fetal growth parameter of particular interest as it is regularly used as a proxy for brain volume and intrauterine brain development (103). In addition, several publications have shown positive associations between HC and cognitive function, long-term memory storage and retrieval, and visuospatial ability (104,105). To the best of our knowledge, only one study (106) has investigated the relation between HC and maternal occupational exposure to solvents; it did not distinguish solvent families and did not report any associations.

While pregnant women remain frequently exposed to organic solvents at work, the question concerning their impact on fetal growth is still debated, especially in view of the lack of data by solvent family, as these different families may have different effects. Using data from a large sample of newborns from the French ELFE cohort, we aimed to assess the influence of occupational exposure to oxygenated, petroleum, and chlorinated solvents on SGA status, birthweight, and HC.

2. Materials and methods

a) Study design

ELFE (*“Etude Longitudinale Française depuis l’Enfance”*) is a French nationwide birth cohort intended to explore the influence of environmental and socioeconomic contexts on children's health and development from birth to the age of 20 years. The ELFE cohort has previously been described in detail (147).

Overall, 349 maternity departments were randomly selected among the 544 with more than one delivery per day in mainland France, and 320 of these agreed to participate in recruiting the ELFE cohort. Women aged 18 years or older who gave birth to liveborn singletons or twins after 33 weeks of gestation were included in the study. Four inclusion periods occurred in 2011: April 1–4, June 27–July 4, September 27–October 4, and November 28–December 5. Written informed consent was required to participate, and women had to state that they did not plan to leave mainland France for the next three years. Overall, 51% (18,040 women with 18,329 newborns) agreed to participate in the cohort during their stay in the maternity ward. Because 55 families subsequently requested the destruction of their data, 18,274 children were finally included in the ELFE cohort follow-up.

The population of this study excludes multiple pregnancies (n=287 twin pregnancies/574 children), major malformations as defined by the European surveillance of congenital anomalies (192) (n=303 children), and mothers who did not work during their pregnancies (n=4159 women). The study thus finally includes 13,238 mother-child pairs (Figure 1).

b) Data collection

During the maternity unit stay, trained midwives collected participants' sociodemographic, socioeconomic, and medical characteristics in face-to-face interviews and data about their pregnancies, deliveries, and medical histories from their medical records. Two months after childbirth, parents were asked to complete an email questionnaire about social and medical data. More details are available at: <https://www.elfe-france.fr/en> and <https://pandora.vjf.inserm.fr/public/index.php>.

Each data collection received the necessary approvals from the French Consultative Committee for the Treatment of Information in Medical Research (n°10.623), the French National Commission for the Confidentiality of Computerized Data (n°910504), and the Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research (n°CPP-IDF IX-11-024).

c) Maternal occupational exposure to solvents

Information about maternal occupations and industrial activities was initially collected at the maternity ward and completed with the 2-month questionnaire when necessary. One single expert was in charge of occupational coding for all women, according to the job title and the industry but also using tasks descriptions and type of contract (self-employment, employees...). The coding was made blind to the maternal and child health status, using standardized procedures (hierarchization of information used for coding and validation of homogeneity of coding with occupation and industrial activity) to limit classification bias. Maternal occupations were coded according to the International Standard Classification of Occupations from 1968 (ISCO 1968) (ISCO-International Standard Classification of Occupations, 1968) and the French classification of professions and socioprofessional categories from 1994 (French PCS 1994) (116). Industry activities were coded with the

International Standard Industrial Classification of All Economic Activities from 1975 (ISIC 1975 classification) (117) and the French classification of economic activities from 2003 (French NAF 2003) (118). French National Public Health Agency (*Santé Publique France*) conducted the Matgéné project, resulting in developing three job-exposure matrices (JEMs), focusing respectively on oxygenated, petroleum, and chlorinated solvents (119). These JEMs also assessed exposures to subgroups of solvents within each family: alcohols, ketones and esters, ethylene glycol, diethyl ether and tetrahydrofuran for oxygenated solvents; benzene, fuel oil, industrial spirit, kerosene (lighting oil), diesel and fuel oils, white spirit and other light aromatic cuts for petroleum solvents; chloroform, methylene chloride, perchloroethylene, trichloroethylene; and 1,1,1-trichloroethane for chlorinated solvents. Exposures to each family or subgroup of were defined by a probability (per class of 10% for oxygenated and chlorinated solvents; 0%, 10%, 50%, 90%, and 100% for petroleum solvents) and level of exposure (very low, low, moderate, and high for oxygenated and chlorinated solvents; low, moderate, and high for petroleum solvents). These parameters are presented in the supplemental materials (Table S1).

Due to missing or imprecise data about maternal occupation or industrial activities, exposure assessment could not be performed for 212 women; 13,026 mothers had complete assessments. When mothers reported multiple jobs during pregnancy (n=15), we consider only the job with the highest level of exposure.

Before starting the main analysis, we recoded maternal occupational exposure to solvents according to the distribution of the exposure probability of each solvent family in our study population. Maternal occupational exposure to oxygenated solvents was classified according to probability of exposure: not exposed, likely exposed (probability below 90%) and certainly exposed (probability >90%). For women certainly exposed, we differentiated those exposed at a very low level from those exposed at least at a low level of intensity. The small numbers of combinations for maternal occupational exposures to petroleum and chlorinated solvents led us to group the JEM exposure assessments in two categories: not exposed and possibly exposed (any probability, any level) (Tables S2-S4).

d) Anthropometric parameters and small-for-gestational-age assessment

Birthweight and head circumference at birth were recorded in the medical files. SGA was defined as a birthweight under the 10th percentile for gestational age and sex in France, by using the EPOPé charts (194). Among the 13,026 children for whom occupational exposure was assessed, SGA status was assessed for 12,676 (97.3%), while 12,756 newborns had information available for birthweight (97.9%) and 11,676 for head circumference (89.6%) (Figure 1).

e) Statistical analysis

We reviewed the relevant literature to develop a directed acyclic graph (DAG) (152), which was used to determine the minimally sufficient adjustment sets of variables for regression models to prevent for confounding and estimate the total effects of the studied exposure on the outcome (Figure S1). Based on this DAG, our models were systematically adjusted for maternal education level (primary and secondary education, passing baccalaureate, university level), smoking status (nonsmoker, stopped smoking during pregnancy, smoker), alcohol consumption during pregnancy (no, yes), and maternal body mass index ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$, $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 25 \text{ kg/m}^2$, $25 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$, $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Statistical models

for birthweight and head circumference were additionally adjusted for gestational age (in weeks of gestation; linear and quadratic form) and the newborn's sex.

Due to the small numbers of missing values for covariables, we imputed missing values by the mode: maternal education level (baccalaureate; n=43, 0.3%), smoking status (nonsmoker; n=141, 1.1%), alcohol consumption during pregnancy (none; n=60, 0.5%), and maternal body mass index ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$; n=179, 1.4%).

We first studied the relation between each outcome and each maternal occupational exposure to each solvent family (oxygenated, petroleum, and chlorinated solvents) individually. In addition, if several exposures were significantly associated with the same outcome, mutual adjustments were performed in a subsequent analysis. We also performed analyses stratified by when mothers stopped working: in the first, second, or third trimester of pregnancy.

We used logistic regression to study associations with SGA status and multiple linear regression to study association with birthweight and HC. Results are presented as odds ratios (ORs) and beta coefficients with their 95% confidence intervals (95%CI).

Three sensitivity analyses were performed to test the robustness of our results: 1) we changed the threshold for considering women to be certainly exposed to oxygenated solvents (probability of exposure above 50% rather than the 90% applied in the main analyses); 2) we aggregated women certainly exposed to oxygenated solvents at very low level and at a low level; and 3) we further adjusted the models studying HC for mode of delivery.

A *p*-value <0.05 was defined as statistically significant. SAS 9.4 and R version 3.6.2 were used for statistical analyses.

3. Results

a) Population characteristics

Table 1 describes the study population. The participants' mean age was 31 ± 5.0 years. Almost two-thirds of them had attended at least some university (65.6%), 16.9% were overweight, and 8.2% obese; 16.9% smoked, and 19.6% had drunk alcohol during their pregnancy. Boys accounted for 51% of the newborns. On average, children were born at 39 weeks of gestation, weighed $3340 \text{ g} \pm 469 \text{ g}$ and had a HC of $34.4 \text{ cm} \pm 1.4 \text{ cm}$ at birth. Overall, 9.7% of newborns were SGA and 4% preterm. Half the women stopped working during their third trimester of pregnancy ($n=6968$, 52.6%), 28.9% ($n=3825$) during the second trimester, and 8.1% ($n=1071$) during the first. This information was unavailable for 10.4% of our population ($n=1374$).

b) Maternal occupational exposure to solvents

The mothers of children included in this analysis were employed mainly as clerical ($n=3141$; 24.1%), service ($n=2203$; 16.9%), and sales ($n=1439$; 11.0%) workers, as well as teachers ($n=1426$; 10.9%) (Table 2).

In all, 885 (6.9%) of the women included in this analysis were likely and 2037 (15.8%) certainly occupationally exposed during pregnancy to oxygenated solvents (Table 2). Among the certainly exposed women, 1785 (13.8% of those included in this analysis) were exposed at a very low level and 252 (2.0%) at least at a low level (Table S2). Mothers occupationally likely exposed to oxygenated solvents were mainly cleaners and helpers (70.0%) (Table 2). Those certainly exposed at a very low level were primarily health-related professionals (91.3%) and hairdressers (8.6%), and those certainly exposed to at least a low level were chemists (49.6%) and hairdressers (32.9%) (Table 2). Alcohols were the most frequent subclass of oxygenated solvents in our study (6.3% of women were classified as likely exposed and 14.9% as certainly exposed), ahead of diethyl ether (13.4% as likely exposed, and none as certainly exposed), and ketones and esters (1.5% likely exposed and 1.3% certainly exposed) (Table S5).

For petroleum solvents, 861 women were classified as possibly occupationally exposed (6.7%), mainly at a low or very low level ($n=858$, 6.6%) (Table S4). Jobs mainly classified as possibly exposed to petroleum solvents were cleaners (60.2%) and chemists (17.7%). White spirit was the most frequent petroleum solvent exposure in our study (5.9% of the women were classified as possibly exposed) followed by special essence (1.6%) (Table S5).

Regarding chlorinated solvents, 190 women (1.5%) were classified as possibly occupationally exposed, at a low or very low level (Table S4). Mothers possibly occupationally exposed to chlorinated solvents were mostly chemists (83.2%) (Table 2). The most frequent chlorinated solvent exposures involved dichloromethane and trichloromethane (1.3% of women for both chemicals) (Table S5).

c) Maternal occupational solvent exposure and intrauterine fetal growth

We observed a nonsignificantly higher risk of SGA status among children of mothers likely exposed to oxygenated solvents ($OR_{\text{adjusted}} = 1.24$; 0.99 to 1.55) but not for children of mothers who were certainly exposed (certainly exposed at a very low level: $OR_{\text{adjusted}} = 1.01$; 0.85 to 1.20; certainly exposed at least at a low level: $OR_{\text{adjusted}} = 1.28$; 0.86 to 1.90) (Table 3). The risk of an SGA newborn was statistically significantly higher among mothers who were occupationally exposed to petroleum solvents ($OR_{\text{adjusted}} = 1.26$; 1.01 to 1.57), but the

association was not statistically significant for maternal exposure to chlorinated solvents ($OR_{adjusted} = 1.31$; 0.83 to 2.06) (Table 3). A significant excess risk for a SAG newborn appeared for women certainly exposed at least at a low level to oxygenated solvents who worked into the third trimester ($OR_{adjusted} = 1.75$; 1.11 to 2.75) (Table 4). The estimates for exposure to petroleum solvents, although not significant, were in the same range as for the main analyses when stratifying for trimester of starting maternity leave (during the first or second trimester: $OR_{adjusted} = 1.34$; 0.96 to 1.89; third trimester: $OR_{adjusted} = 1.20$; 0.85 to 1.72) (Table 4).

No statistically significant associations were observed between maternal occupational exposure to oxygenated, petroleum, or chlorinated solvents and birthweight as a continuous variable (Table 3). When trimester of maternal leave during pregnancy was considered, birthweight was significantly lower in the children of mother exposed to petroleum solvents who worked into the third trimester ($\beta_{adjusted} = -47.37g$; -89.33 to -5.42) (Table 4).

HC was lower among children of mothers certainly exposed to at least a low level of oxygenated solvents ($\beta_{adjusted} = -0.27$; -0.44 to -0.10) (Table 3) or exposed to chlorinated solvents ($\beta_{adjusted} = -0.25$; -0.44 to -0.06) (Table 3). The association between petroleum solvents and HC was not statistically significant ($\beta_{adjusted} = -0.05$; -0.15 to 0.04) (Table 3). After mutual adjustment for exposure to oxygenated and chlorinated solvents, oxygenated solvent exposure to at least a low level remained statistically significant ($\beta_{adjusted} = -0.25$; -0.47 to -0.03), but chlorinated solvent exposure was not ($\beta_{adjusted} = -0.07$; -0.32 to 0.18) (Table 5). HC was lower among the children of mothers certainly exposed to at least a low level of oxygenated solvents ($\beta_{adjusted} = -0.28$; -0.49 to -0.07) or exposed to chlorinated solvents ($\beta_{adjusted} = -0.29$; -0.53 to -0.05) for those mothers who worked into the third trimester (Table 4). These associations were not observed, however, when women stopped working during the first or second trimester of pregnancy (certainly exposed to oxygenated solvents at least at a low level: $\beta_{adjusted} = -0.16$; -0.50 to 0.18; exposure to chlorinated solvents: $\beta_{adjusted} = -0.19$; -0.55 to 0.17) (Table 4).

Sensitivity analyses

Results about SGA status and HC remained similar when we used a probability of exposure of 50% as the threshold for defining mothers certainly exposed to oxygenated solvents (Table S6).

We observed no statistically significant associations when children of mothers certainly exposed to oxygenated solvents were aggregated in the same group, regardless of the intensity of exposure (Table S7).

Additional adjustment for the mode of delivery did not change the associations between occupational exposure to oxygenated and chlorinated solvents, and HC at birth (Table S8).

4. Discussion

We report an increased risk of SGA newborn among mothers occupationally exposed during pregnancy to petroleum solvents, as well as among women who were occupationally exposed to oxygenated solvents at least at a low level and who worked into their third trimester of pregnancy. For birthweight as a continuous variable, a significantly lower birthweight was observed only for infants of mothers still working during the third trimester and exposed to petroleum solvents; no risk was observed for other solvents or other time periods. Finally, HC was lower among the children of mothers occupationally exposed to oxygenated or chlorinated solvents, especially those working into their third trimester. Our results remained stable in sensitivity analyses.

Our search found only one study that previously investigated the relation between maternal occupational exposure by solvent families and the risk of SGA status. Desrosiers et al. analyzed data from 2886 mothers and their infants born between 1997 and 2002 in the USA. In this study, industrial hygienists assessed the probabilities of exposure to ten organic solvents: six chlorinated, three aromatic and the petroleum-based mixture Stoddard solvents (also known as mineral spirits or white spirits), and SGA was defined as in our study as birthweight below the 10th centile for a given gestational age at delivery. They found a higher but not statistically significant risk of an SGA neonate when mothers were occupationally exposed to any solvents (OR=1.71; 95%CI: 0.86-3.40), chlorinated solvents (OR=1.70; 95%CI: 0.69-4.01), and aromatic solvents (OR=1.87; 95%CI: 0.78-4.50) but not with Stoddard solvent (OR=0.98; 95%CI: 0.44-2.18) (91). This absence of statistical significance might be due to a lack of power (only 23 women (10.1%) with an SGA newborn were exposed to any solvent, 18 (7.9%) to chlorinated solvents, and 7 (3.1%) to aromatic solvents). These studies are partially consistent with our results for aromatic solvents but not for Stoddard solvents, which were the most frequent subclass of petroleum solvent in our study. In addition, Desrosiers et al. did not examine either occupational exposure to oxygenated solvents or the influence of the trimester when pregnancy leave began.

We also highlighted lower birthweight in the newborns of women exposed to petroleum solvents into the third trimester, in line with the study by Ha et al. (100). They investigated the association between birthweight and maternal and paternal exposure to organic solvents in 1222 couples employed in a large petrochemical corporation in Beijing, China (100). In this study, a trained interviewer assessed parental exposures to organic solvents considering only four petroleum solvents in their definition of organic solvents (benzene, toluene, xylene, and styrene). The authors concluded that maternal exposure to organic solvents is significantly associated with a lower birthweight (-81.7g, 95%CI: -106.3 to -3.1) (100).

Only one previous epidemiological study investigated the relation between maternal occupational exposure to solvents and newborn HC (106), analysing data from 4680 pregnant women participating in the Generation R cohort study from early pregnancy onwards in the Netherlands (2002–2006) (106). Using the JEM developed by Brouwers et al. (195), Snijder et al. estimated maternal occupational exposure to potential endocrine-disrupting chemicals that included an organic solvent category based on exposure to 6 organic solvents (ethylene glycol ethers, styrene, toluene, xylene, trichloroethylene, and perchloroethylene) but not on most oxygenated and chlorinated solvents. They observed no significant reduction in HC when mothers were exposed to organic solvents (221 pregnant women (4.7%) exposed, β_{adjusted} : -0.00902, standard error: 0.00560, with the *p*-value and 95%CI not provided). No

study has focused on a broader definition of organic solvents including oxygenated solvents, although it is the most frequent solvent family involved in occupational exposure (196).

Our results about the impact of oxygenated and petroleum solvents on fetal growth are also consistent with animal studies that have reported associations with several alcohols (ethanol, methanol, propanol, glycol, etc.) (197) and with white spirit (198), which respectively accounted for the vast majority of oxygenated and petroleum solvent exposures in our study. We think that these solvents might be deleterious at three different levels — at the maternal, placental, or directly at the fetal level, since many solvents can cross the placental barrier (42–45). We have found no evidence that the different solvent families use common mechanisms; we have thus considered these exposures separately. The underlying mechanisms have rarely been investigated except for that of ethanol, which accounts for half of the oxygenated solvents used in France (199). Nelson summarized 13 alcohols administered by inhalation to rats (197), whereas other studies about fetal consequences of alcohol used ingestion models that correspond to the most common nonoccupational maternal exposure during pregnancy. Thus, ethanol ingestion has been reported to affect maternal levels of iron and zinc, creating maternal deficiencies (200) that can result in fetal growth restriction by reducing levels of insulin-like growth factor-1 and its receptor activity (200). It also affects placental stress response (201) and disrupts trophoblast angiogenic factors (202). Trichloroethylene ingestion (chlorinated solvent), on the other hand, increases placental oxidative stress markers in a rat model of fetal growth restriction (44).

The effects observed with reduced HC are also in accordance with what is known of the neurotoxicity of several alcohols (197) and trichloromethane (203). The effects observed in our study were broader for exposures lasting into the third trimester. In humans, intrauterine fetal growth is quite slow until the 23rd week of gestation, and then accelerates before peaking around the 34th week (204). We can thus hypothesize that impairments during the period of fetal growth might have a greater impact on anthropometric parameters at birth. Solvent exposure in late gestation has been shown to cause greater effects in animal studies (42).

We used data from a large birth cohort (n= 13,026 women) with detailed information about a wide range of personal and medical characteristics that allowed us to control for various potential confounders (147). Including only women who worked during their pregnancy enabled us to avoid bias from the “healthy worker effect,” since women who were not working might have a higher rate of adverse pregnancy outcomes (190). However, we have no data on possible sick leave during pregnancy (we only have the beginning of the maternity leave). Nonetheless, the population selection strategies might have led to some limitations. In particular, the ELFE cohort only included women who gave birth after 33 weeks of gestation, which might have resulted in excluding some premature newborns with severe SGA.

The JEMs we used to assess solvent exposure were developed for the general population in France by the French Institute for Public Health Surveillance during the same period as the ELFE pregnancies (119). Exposure misclassification is likely when using JEMs (101). Most authors investigating the properties of generic JEMs have emphasized that they could plausibly underestimate variability in exposures, since the same probability and levels of exposure are allocated for a given combination (occupation and industrial sector) without considering between-worker variability (for specific tasks, material use, work environments, period or use

of different protection devices) (75,77,78). By assigning the mean exposure level to the whole group, JEMs induce Berkson-type misclassification error, which tends to reduce study power, but leads to little or no bias in the estimators of logistic or linear regression coefficients (205).

Another limitation is that the low number of women classified as exposed to petroleum and chlorinated solvents in our study were not sufficient to benefit from the fine level of exposure probability and intensity available in the JEMs. Grouping together various types, probabilities, and intensities of exposure might have diluted possible associations (75). Finally, we could not rule out the possibility that associations observed in our study might be markers of association with other co-exposures that we did not evaluate study rather than the direct effect of solvents.

Among our neonatal outcomes, we defined SGA with the French EPOPé unadjusted intrauterine fetal growth charts, developed from the 2010 French Perinatal Survey (FPS). An alternative would have been to use customized charts that include in addition maternal characteristics (height, weight, parity) associated with fetal weight that better consider each infant's intrinsic growth potential (206). However, these main variables were included in our adjustment strategy. Another key point in studying fetal growth is to date the pregnancy accurately. The American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Institute of Ultrasound in Medicine, the Society for Maternal–Fetal Medicine and the French College of Fetal Echography recommend the use of the craniocaudal length measurement performed during the usual first trimester screening ultrasound (207,208), as performed in ELFE cohort. But the inaccuracy of this method is ± 5 -7 days (209). Estimates based on menstrual dates are two to three days higher, on average, than those based on early ultrasound, a difference usually attributed to late ovulation (210). Nevertheless, the difference between the date of the last menstrual period and the ultrasound dating has been reported to be a marker of the risk of early growth restriction (210,211). Thus, we cannot exclude the possibility that occupational exposure to solvents is responsible for early SGA status and that sonographic correction could have underestimated this effect. Other studies have used fetal growth trajectories based on ultrasound-estimated fetal growth to study SGA status (106). Their method let them differentiate intrauterine growth retardation that occurred in the second or in the third trimester of pregnancy. But it also resulted in selective participation, with mothers with lower socioeconomic status less well represented and required suitable reference charts for fetal growth (106).

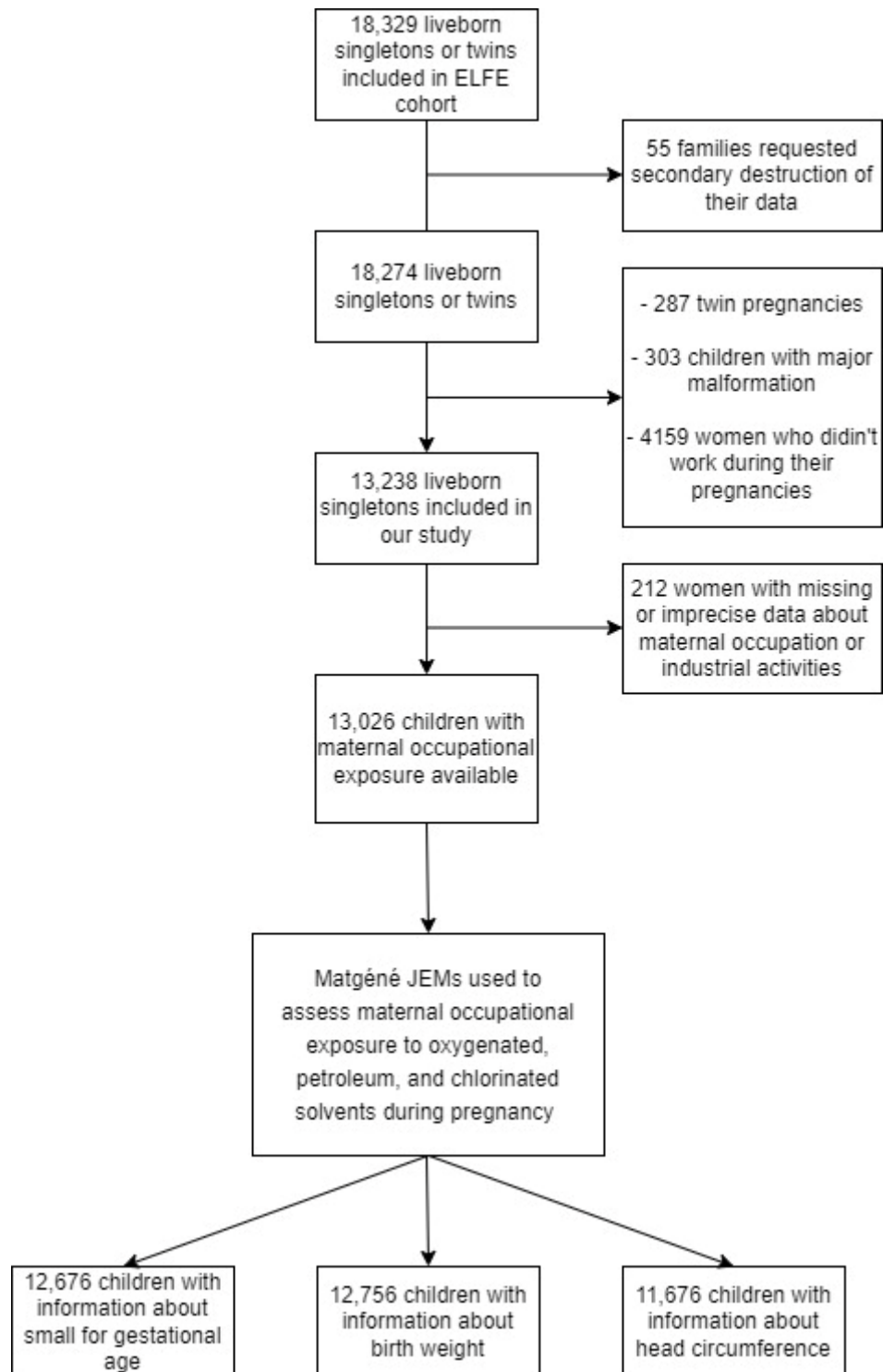
We planned in advance to adjust for potential confounders based on a directed acyclic graph, constructing an a priori model of the postulated relations between the maternal occupational solvent exposures, intrauterine growth, and the covariates (152) to enable theoretically and expert-based adjustment of sets of covariates. Moreover, in sensitivity analyses, we additionally chose to adjust the models studying HC for the mode of delivery to consider plastic deformation of the fetal head; after vaginal delivery, newborn heads can have a “sugar loaf” appearance because of its increased length and the reduction in its 2 largest dimensions (biparietal and suboccipito-bregmatic) (212). Babies born by cesarean section will have a rather round head. We also performed two other sensitivity analyses: changing the threshold to consider women as certainly exposed to oxygenated solvent at a probability of exposure above 50% rather than the 90% in the main analyses, and aggregating women certainly exposed to oxygenated solvent at very low and low levels. These results were consistent with the main analyses.

5. Conclusion

Our study based on job-exposure matrices highlighted an increased risk of SGA newborns when mothers were occupationally exposed to petroleum and oxygenated solvents. We also observed lower HC when mothers were occupationally exposed to oxygenated or chlorinated solvents. These results were strongest among women who worked into the third trimester of pregnancy. Other studies need to be conducted on this topic to confirm these results and investigate potential co-exposures in the workplace. If these results are confirmed, preventive measures should be reinforced for pregnant women occupationally exposed to solvents especially if they work into their third trimester of pregnancy.

6. Figure

Figure 1. Flow chart of the study population



7. Tables

Table 1. Description of the 12,676 women of the ELFE cohort who worked during pregnancy and for whom exposure was known for at least one organic solvent and their risk factors for a small-for-gestational-age (SGA) neonate.

		Total		Non-SGA		SGA	
		N	%	N	%	N	%
		12,676	100	11,444	90.3	1232	9.7
Maternal age (years)	< 25	1237	9.8	1092	9.6	145	11.8
	25–29	4159	32.9	3744	32.8	415	33.8
	30–34	4682	37.0	4269	37.4	413	33.7
	≥ 35	2566	20.3	2312	20.2	254	20.7
Maternal education level	Post-secondary education	8282	65.6	7527	66.0	755	61.3
	Baccalaureate	2289	18.1	2047	17.9	242	19.7
	Primary and secondary education	2065	16.3	1831	16.1	234	19.0
Body mass index (kg/m²)	< 18.5	921	7.3	775	6.8	146	12.0
	18.5–25	8475	67.6	7648	67.5	827	68.1
	25–30	2113	16.9	1948	17.2	165	13.6
	> 30	1034	8.2	957	8.5	77	6.3
Parity	0 children	5918	46.7	5172	45.2	746	60.7
	1 or more children	6749	53.3	6265	54.8	484	39.3
Smoking during pregnancy	Nonsmoker	10,307	82.0	9436	83.2	871	71.3
	Stopped smoking during pregnancy	134	1.1	114	1.0	20	1.6
	Smoker	2129	16.9	1797	15.8	332	27.1
Alcohol consumption during pregnancy	No	10,160	80.4	9161	80.3	999	81.5
	Yes	2476	19.6	2249	19.7	227	18.5
High blood pressure during pregnancy	No	12,110	98.0	10,964	98.3	1146	95.9
	Yes	244	2.0	195	1.7	49	4.1
Diabetes mellitus or gestational diabetes	No	11,142	92.7	10,054	92.6	1088	93.6
	Yes	874	7.3	799	7.4	75	6.4
Prematurity	No	12,151	95.9	11,003	96.1	1148	93.2
	Yes	525	4.1	441	3.9	84	6.8
Mode of delivery	Vaginal delivery	8639	69.2	7828	69.5	811	66.5
	Instrumental delivery	721	13.8	1564	13.9	157	12.9
	Cesarean section	2119	17.0	1867	16.6	252	20.6
Infant's sex	Male	6466	51.0	5863	51.2	603	48.9
	Female	6210	49.0	5581	48.8	629	51.1

Table 2. Description of occupational activities and solvent exposure among women of the ELFE cohort who worked during pregnancy and for whom organic solvent exposure is known for at least one solvent family (n = 13,026 women).

		Oxygenated (NA=116)								Petroleum (NA=129)				Chlorinated (NA=50)			
		Not exposed				Certainly exposed at a very low level				Not exposed		Possibly exposed		Not exposed		Possibly exposed	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	13,026	9988	77.4	885	6.9	1785	13.8	252	2.0	12,036	93.3	861	6.7	12,786	98.5	190	1.5
Professional, technical, and related workers	5355	3729	70.3	283	5.3	1125	21.2	165	3.1	5025	95.2	253	4.8	5163	96.8	172	3.2
Medical, dental, veterinarians, pharmacists	700	201	28.7	235	33.6	238	34.0	26	3.7	700	100.0	0	0.0	700	100.0	0	0.0
Nurses, midwives, medical x ray technicians	912	25	2.7	0	0.0	887	97.3	0	0.0	912	100.0	0	0.0	912	100.0	0	0.0
Architects, engineers, and related technicians	382	346	90.8	25	6.6	0	0.0	10	2.6	314	82.2	68	17.8	367	97.3	10	2.7
Statisticians, mathematicians, systems analysts	35	35	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	35	100.0	0	0.0	35	100.0	0	0.0
Teachers	1426	1426	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1426	100.0	0	0.0	1426	100.0	0	0.0
Social workers	511	511	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	511	100.0	0	0.0	511	100.0	0	0.0
Chemists, biologists, and related workers	180	41	23.6	8	4.6	0	0.0	125	71.8	27	15.1	152	84.9	19	10.7	158	89.3
Jurists, journalists, and related workers	663	663	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	663	100.0	0	0.0	663	100.0	0	0.0
Other professional and technical workers	546	481	96.2	15	3.0	0	0.0	4	0.8	437	93.0	33	7.0	530	99.3	4	0.7
Managerial workers	465	453	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	453	100.0	0	0.0	465	100.0	0	0.0
Clerical and related workers	3141	3141	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3141	100.0	0	0.0	3132	100.0	0	0.0
Stenographers, typists	526	526	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	526	100.0	0	0.0	526	100.0	0	0.0
Bookkeepers, cashiers	896	896	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	896	100.0	0	0.0	896	100.0	0	0.0
Other clerical and related workers	1719	1,719	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1719	100.0	0	0.0	1,710	100.0	0	0.0
Sales workers	1439	1416	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1439	100.0	0	0.0	1436	100.0	0	0.0
Technical saleswomen, commercial travelers	206	206	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	206	100.0	0	0.0	206	100.0	0	0.0
Saleswomen, shop assistants	727	721	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	727	100.0	0	0.0	724	100.0	0	0.0
Other sales workers	506	489	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	506	100.0	0	0.0	506	100.0	0	0.0
Service workers	2203	917	41.7	540	24.6	659	30.0	83	3.8	1672	75.9	530	24.1	2191	99.5	11	0.5
Cleaners and helpers	750	224	30.0	522	70.0	0	0.0	0	0.0	232	30.9	518	69.1	750	100.0	0	0.0
Nurses' aides	504	0	0.0	0	0.0	504	100.0	0	0.0	504	100.0	0	0.0	504	100.0	0	0.0
Hairdressers, beauticians	237	0	0.0	0	0.0	154	65.0	83	35.0	237	100.0	0	0.0	237	100.0	0	0.0
Other service workers	712	693	97.3	18	2.5	1	0.1	0	0.0	699	98.3	12	1.7	700	98.5	11	1.5
Agricultural workers	101	85	85.9	14	14.1	0	0.0	0	0.0	96	96.0	4	4.0	101	100.0	0	0.0
Production workers	321	246	82.3	48	16.1	1	0.3	4	1.3	209	73.9	74	26.1	297	97.7	7	2.3
Textile workers	34	27	87.1	4	12.9	0	0.0	0	0.0	24	85.7	4	14.3	34	100.0	0	0.0
Food and beverage processors	117	97	94.2	2	1.9	0	0.0	4	3.9	98	97.0	3	3.0	116	100.0	0	0.0
Electronic or metal processors	17	6	35.3	10	58.8	1	5.9	0	0.0	0	0.0	15	100.0	11	68.8	5	31.3
Material handlers and related equipment operators	55	45	88.2	6	11.8	0	0.0	0	0.0	43	95.6	2	4.4	46	100.0	0	0.0
Other production workers	98	71	73.2	26	26.8	0	0.0	0	0.0	44	46.8	50	53.2	90	97.8	2	2.2
Other or unknown occupations	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0

NA: not available

Table 3. Relation between exposure to solvents by solvent family and the risk of SGA status, birthweight, and head circumference (N=13,026 children).

				SGA (OR (95% CI))		Birthweight (β (95% CI))		Head circumference (β (95% CI))	
Solvent	Exposure	Not SGA: N (%)	SGA: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Crude β (95% CI)	Adjusted β ** (95% CI)	Crude β (95% CI)	Adjusted β ** (95% CI)
Oxygenated	Not exposed	8783 (76.7)	924 (75.0)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	Likely exposed	762 (6.7)	104 (8.4)	1.30 (1.05;1.61)	1.24 (0.99;1.55)	-39.42 (-71.96; -6.88)	-16.45 (-44.49; 11.59)	-0.09 (-0.19; 0.02)	-0.03 (-0.13; 0.06)
	Certainly exposed at a very low level	1579 (13.8)	168 (13.6)	1.01 (0.85;1.20)	1.01 (0.85;1.20)	-13.62 (-37.48; 10.23)	-4.32 (-24.35; 15.71)	-0.06 (-0.13; 0.02)	-0.03 (-0.10; 0.03)
	Certainly exposed at least at a low level	212 (1.9)	29 (2.4)	1.30 (0.88;1.93)	1.28 (0.86;1.90)	-37.05 (-96.43; 22.32)	-37.99 (-88.16; 12.17)	-0.26 (-0.44; -0.08)	-0.27 (-0.44; -0.10)
Petroleum	Not exposed	10,590 (92.5)	1118 (90.7)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	Possibly exposed	737 (6.4)	103 (8.4)	1.32 (1.07;1.64)	1.26 (1.01;1.57)	-36.76 (-69.52; -4.00)	-21.19 (-49.41; 7.02)	-0.10 (-0.20; 0.01)	-0.05 (-0.15; 0.04)
Chlorinated	Not exposed	11,236 (98.2)	1205 (97.8)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	Possibly exposed	163 (1.4)	22 (1.8)	1.26 (0.80;1.97)	1.31 (0.83;2.06)	-54.92 (-122.69; 12.86)	-55.75 (-113.43; 0.65)	-0.26 (-0.47; -0.05)	-0.25 (-0.44; -0.06)

*Adjusted for maternal education level, smoking status, alcohol consumption, and maternal body mass index

** Adjusted for gestational age (linear and quadratic form), newborn sex, maternal education level, smoking status, alcohol consumption, and maternal body mass index

Table 4. Relation between exposure to solvents by solvent family and the risk of SGA, birthweight, and head circumference for women who stopped working during the first, second (N= 4896 children), or third trimester of pregnancy (N= 6968 children).

				SGA		Birthweight		Head circumference	
	Solvent	Exposure-0.	SGA: N	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Crude β (95% CI)	Adjusted β ** (95% CI)	Crude β (95% CI)	Adjusted β ** (95% CI)
Women who stopped working during their first or second trimester of pregnancy	Oxygenated	Not exposed	319	ref	ref	ref	ref	ref	ref
		Likely exposed	20	1.26 (0.92; 1.74)	1.23 (0.89; 1.72)	-38.28 (-88.83; 12.27)	-18.57 (-61.29; 24.16)	-0.02 (-0.17; 0.14)	0.01 (-0.14; 0.15)
		Certainly exposed at a very low level	90	0.95 (0.74; 1.21)	0.96 (0.75; 1.23)	-16.83 (-52.23; 18.57)	-15.96 (-45.18; 13.26)	-0.04 (-0.15; 0.06)	-0.04 (-0.13; 0.06)
		Certainly exposed at least at a low level	5	-	-	8.71 (-113.02; 131.02)	13.73 (-88.42; 115.88)	-0.12 (-0.49; 0.24)	-0.16 (-0.50; 0.18)
	Petroleum	Not exposed	414	ref	ref	ref	ref	ref	ref
		Possibly exposed	48	1.40 (1.01; 1.92)	1.34 (0.96; 1.89)	-26.26 (-78.50; 25.98)	-21.91 (-66.54; 22.71)	-0.02 (-0.18; 0.14)	-0.01 (-0.16; 0.14)
	Chlorinated	Not exposed	457	ref	ref	ref	ref	ref	ref
		Possibly exposed	7	-	-	-30.26 (-162.87; 102.34)	-49.09 (-159.17; 60.99)	-0.20 (-0.60; 0.19)	-0.19 (-0.55; 0.17)
Women who stopped working during their third trimester of pregnancy	Oxygenated	Not exposed	501	ref	ref	ref	ref	ref	ref
		Likely exposed	38	1.31 (0.92; 1.85)	1.28 (0.90; 1.84)	-50.34 (-99.68; -1.00)	-32.91 (-75.90; 10.07)	-0.16 (-0.33; -0.01)	-0.11 (-0.26; 0.04)
		Certainly exposed a at very low level	59	1.02 (0.77; 1.36)	1.01 (0.76; 1.35)	4.86 (-31.62; 41.33)	2.83 (-28.38; 34.04)	-0.04 (-0.16; 0.08)	-0.03 (-0.14; 0.08)
		Certainly exposed at least at low level	23	1.77 (1.13; 2.79)	1.75 (1.11; 2.75)	-64.03 (-134.82; 6.75)	-58.23 (-119.29; 2.84)	-0.30 (-0.53; -0.08)	-0.28 (-0.49; -0.07)
	Petroleum	Not exposed	583	ref	ref	ref	ref	ref	ref
		Possibly exposed	38	1.22 (0.87; 1.74)	1.20 (0.85; 1.72)	-65.08 (-113.39; -16.76)	-47.37 (-89.33; -5.42)	-0.20 (-0.36; -0.05)	-0.14 (-0.29; 0.01)
	Chlorinated	Not exposed	610	ref	ref	ref	ref	ref	ref
		Possibly exposed	14	1.37 (0.78; 2.40)	1.39 (0.79; 2.46)	-75.90 (-157.84; 6.04)	-64.72 (-135.11; 5.68)	-0.32 (-0.58; -0.05)	-0.29 (-0.53; -0.05)

*Adjusted for maternal education level, smoking status, alcohol consumption, and maternal body mass index

** Adjusted for gestational age (linear and quadratic form), newborn sex, maternal education level, smoking status, alcohol consumption and maternal body mass index

Table 5. Relation between exposure to solvents and head circumference (solvents statistically associated with reduced head circumference, mutually adjusted) (N=13,026 children).

Solvent	Exposure	Head circumference (β (95% CI)) **
Oxygenated	Not exposed	ref
	Likely exposed	-0.04 (-0.13; 0.06)
	Certainly exposed at a very low level	-0.04 (-0.10; 0.03)
	Certainly exposed at least at a low level	-0.25 (-0.47; -0.03)
Chlorinated	Not exposed	ref
	Possibly exposed	-0.07 (-0.32; 0.18)

**Adjusted for gestational age (linear and quadratic form), newborn sex, maternal education level, smoking status, alcohol consumption, maternal body mass index, oxygenated solvent exposure, and chlorinated solvent exposure.

8. Supplemental material

Figure S1. Directed acyclic graph representing the causal assumptions used for covariate selection

The DAG was created with DAGitty version 2.3 (<http://dagitty.net/>).

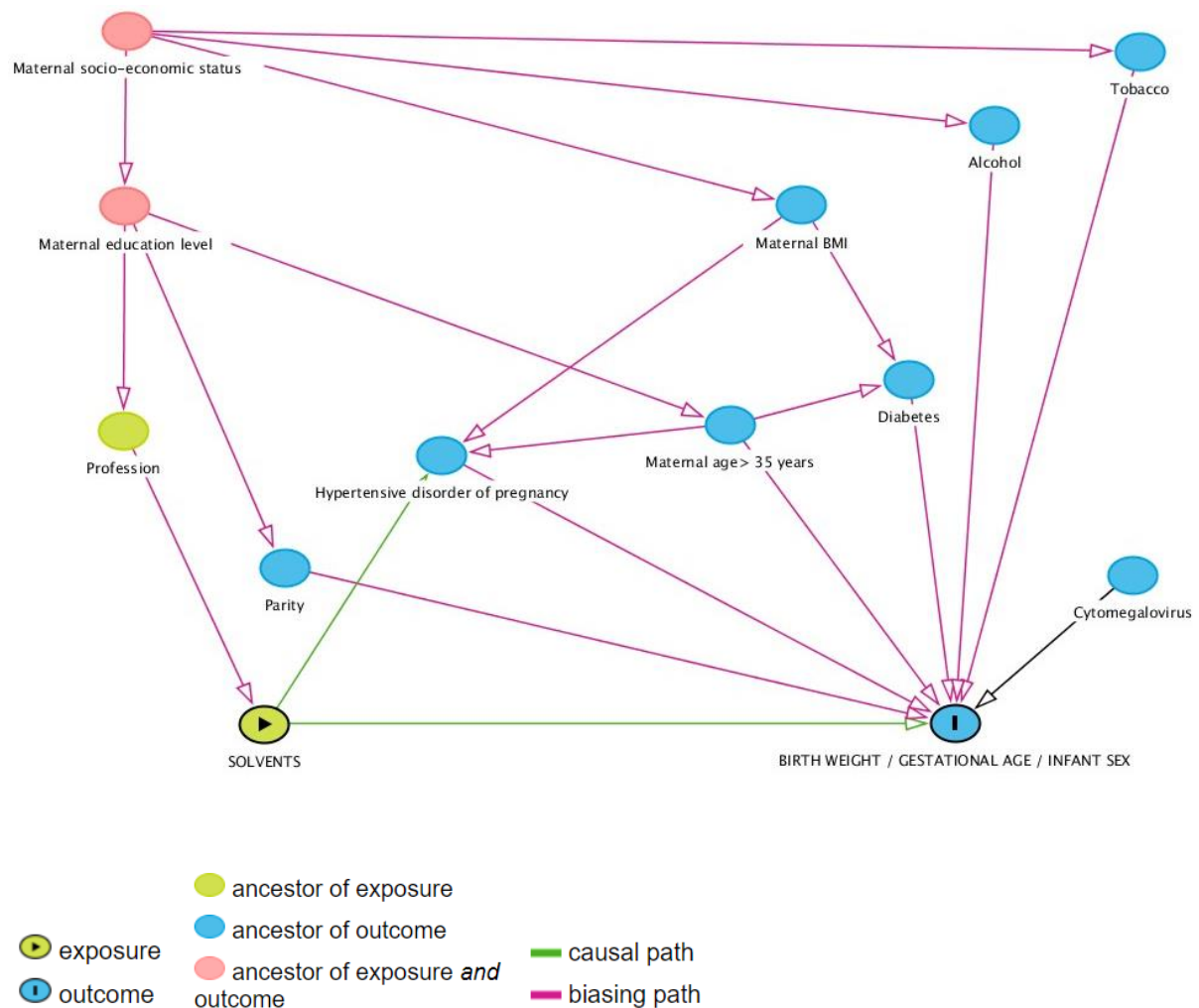


Table S1. Notation of probability and level of exposure for each group of solvents in the JEM.

	Oxygenated solvents	Petroleum solvents	Chlorinated solvents
Probability of exposure	0: not exposed 10:]1%–10%] 20:]10%–20%] 30:]20%–30%] 40:]30%–40%] 50:]40%–50%] 60:]50%–60%] 70:]60%–70%] 80:]70%–80%] 90:]80%–90%] 100: > 90%	0: < 1 % 1:]1%–10%] 2:]10%–50%] 3:]50%–90%] 4: > 90 %	0: not exposed 10:]1%–10%] 20:]10%–20%] 30:]20%–30%] 40:]30%–40%] 50:]40%–50%] 60:]50%–60%] 70:]60%–70%] 80:]70%–80%] 90:]80%–90%] 100: > 90%
Level of exposure	1: very low 2: low 3: moderate 4: high	1: low 2: moderate 3: high	1: very low 2: low 3: moderate 4: high

Table S2. Probability and level of occupational exposure to oxygenated solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=12,910 women).

Oxygenated solvents		Level of exposure				
Probability of exposure		Not exposed (N)	Very low (N)	Low (N)	Moderate (N)	Total (N)
Not exposed	<i>Not exposed</i>	9988				9988
]1%–10%]	<i>Likely exposed</i>		15			15
]10%– 20%]			23			23
]20%–30%]			18			18
]30%–40%]			220	8		228
]40%–50%]			13		1	14
]50%–60%]			516			516
]60%–0%]			2	1		3
]70%–80%]			51	9	2	62
]80%–90%]			1	5		6
> 90%	<i>Certainly exposed</i>		1785	249	3	2037
Total		9988	2644	272	6	12,910

Table S3. Probability and level of occupational exposure to petroleum solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=12,897 women).

Petroleum solvents		Level of exposure			Total (N)
Probability of exposure		Not exposed (N)	Low (N)	Moderate (N)	
Not exposed	<i>Not exposed</i>	12,036			12,036
]1%–10%]	<i>Possibly exposed</i>		743		743
]10%–50%]			79	1	80
]50%–90%]			24		24
> 90 %			12	2	14
Total		12,036	858	3	12,897

Table S4. Probability and level of occupational exposure to chlorinated solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=12,976 women).

Chlorinated solvents		Level of exposure		Total (N)
Probability of exposure		Not exposed (N)	Very low (N)	
Not exposed	<i>Not exposed</i>	12,786		12,786
]1%–5%]	<i>Possibly exposed</i>		164	164
]5%–10%]			14	14
]10%–50%]			1	1
]50%–55%]			11	11
Total		12,786	190	12,976

Table S5. Probability of occupational exposure to subgroups of solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=13,026 women).

			Likely exposed	Certainly exposed at a very low level	Certainly exposed at least at a low level
Solvents	Subgroups	N exposed (%)	N exposed (%)	N exposed (%)	N exposed (%)
Oxygenated	Alcohols	2758 (21.2)	815 (6.3)	93 (0.7)	1850 (14.2)
	Diethyl ether	1742 (13.4)	1742 (13.4)	0	0
	Ethylene glycol	1 (0.008)	1 (0.008)	0	0
	Ketones and esters	367 (2.8)	189 (1.5)	93 (0.7)	85 (0.6)
	Tetrahydrofurane	30 (0.2)	30 (0.2)	0	0
Petroleum	Benzene	8 (0.06)	7 (0.05)	0	1 (0.001)
	Fuel	19 (0.1)	18 (0.1)	0	1 (0.001)
	Kerosene	16 (0.1)	16 (0.1)	0	0
	Special essence	206 (1.6)	205 (1.6)	0	1 (0.001)
	White spirit	748 (5.8)	737 (5.7)	0	11 (0.1)
Chlorinated	Dichloromethane	166 (1.3)	166 (1.3)	0	0
	Tetrachloroethylene	13 (0.1)	13 (0.1)	0	0
	Trichloroethylene	9 (0.07)	9 (0.07)	0	0
	Trichloromethane	163 (1.3)	163 (1.3)	0	0

Table S6. Relation between exposure to oxygenated solvents and the risk of SGA status, birthweight, and head circumference (threshold with a probability of exposure > 50 %) (N=13,026 children).

Solvent	Exposure			SGA		Birth weight		Head circumference	
		Not SGA: N (%)	SGA: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Crude β (95% CI)	Adjusted β ** (95% CI)	Crude β (95% CI)	Adjusted β ** (95% CI)
Oxygenated	Not exposed	8783 (90.5)	924 (9.5)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	Likely exposed	256 (87.7)	36 (12.3)	1.34 (0.94;1.91)	1.33 (0.93;1.91)	-42.38 (-97.01; 12.25)	-24.75 (-70.45; 20.95)	-0.07 (-0.22; 0.12)	-0.03 (-0.19; 0.12)
	Certainly exposed at a very low level	2068 (89.8)	236 (10.2)	1.08 (0.93;1.26)	1.06 (0.91;1.24)	-20.53 (-41.79; 0.73)	-1.87 (-20.24; 16.50)	-0.07 (-0.13; - 0.003)	-0.03 (-0.09; 0.03)
	Certainly exposed at least at a low level	229 (88.8)	29 (11.2)	1.20 (0.81; 1.78)	1.19 (0.80;1.77)	-28.19 (-85.66; 29.29)	-34.21 (-83.49; 15.07)	-0.24 (-0.42; - 0.06)	-0.25 (-0.42; - 0.09)

*Adjusted for maternal education level, smoking status, alcohol consumption, and body mass index

** Adjusted for gestational age (linear and quadratic form), newborn sex, maternal education level, smoking status, alcohol consumption, and body mass index

Table S7. Relation between exposure to oxygenated solvents and the risk of SGA status, birthweight, and head circumference (certainly exposure to oxygenated solvent, aggregated) (N=13,026 children).

				SGA		Birthweight		Head circumference	
Solvent	Exposure	Not SGA: N (%)	SGA: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Crude β (95% CI)	Adjusted β ** (95% CI)	Crude β (95% CI)	Adjusted β ** (95% CI)
Oxygenated	Not exposed	8783 (90.5)	924 (9.5)	ref	ref	ref	ref	ref	ref
	Likely exposed	762 (6.7)	104 (8.4)	1.30 (1.05-1.61)	1.24 (0.99-1.55)	-39.42 (-71.96; - 6.88)	-16.45 (-44.49; 11.59)	-0.09 (-0.19; 0.02)	-0.03 (-0.13; 0.06)
	Certainly exposed	1791 (90.1)	197 (9.9)	1.05 (0.89-1.23)	1.04 (0.89-1.23)	-16.51 (-39.08; 6.07)	-8.42 (-27.38; 10.55)	-0.08 (-0.15; -0.01)	-0.06 (-0.13; 0.01)

*Adjusted for maternal education level, smoking status, alcohol consumption, and body mass index

** Adjusted for gestational age (linear and quadratic form), newborn sex, maternal education level, smoking status, alcohol consumption, and body mass index

Table S8. Relation between exposure to solvents by family and head circumference (additionally adjusted for the mode of delivery) (N=13,026 children).

Solvent	Exposure	Head circumference (β (95% CI)) ***
Oxygenated	Not exposed	ref
	Likely exposed	-0.04 (-0.13; 0.06)
	Certainly exposed at a very low level	-0.03 (-0.09; 0.04)
	Certainly exposed at least at a low level	-0.27 (-0.44; -0.10)
Petroleum	Not exposed	ref
	Possibly exposed	-0.06 (-0.16; 0.03)
Chlorinated	Not exposed	ref
	Possibly exposed	-0.25 (-0.43; -0.06)

***Adjusted for gestational age (linear and quadratic form), newborn sex, maternal education level, smoking status, alcohol consumption, body mass index, and mode of delivery

III. Exposition professionnelle prénatale aux solvants et pré-éclampsie

Résumé de l'étude en français

Introduction :

Seules deux études se sont intéressées à l'association entre l'exposition prénatale aux solvants et le risque de développer une pré-éclampsie (107,108). En 1988, Eskenazi et al. retrouvaient un risque de pré-éclampsie multiplié par quatre lorsque les femmes enceintes étaient exposées professionnellement aux solvants. Dix ans plus tard, Hewitt et Tellier, ont rapporté un risque trois fois plus élevé d'«hypertension induite par la grossesse » (incluant la pré-éclampsie et l'hypertension artérielle gravidique) lorsque les femmes étaient exposées aux solvants. Cependant, ces deux études ne précisaient pas à quelle famille de solvants ni à quelle intensité ces femmes étaient exposées.

Objectif :

Pour cette étude, nous nous sommes intéressés à l'effet de l'exposition professionnelle aux solvants sur le risque de développer une pré-éclampsie ou une hypertension artérielle gravidique.

Matériel et méthodes :

Parmi les femmes de la cohorte ELFE incluses dans notre étude, 137 femmes avaient eu une pré-éclampsie, 178 femmes avaient eu une hypertension artérielle gravidique et 11 585 n'avaient pas eu de pathologie hypertensive pendant leur grossesse. Les données concernant la grossesse étaient recueillies dans le dossier médical. Les informations concernant le poste de travail et le secteur d'activité où la femme travaillait ont été obtenues par entretien lors du séjour à la maternité. Ces informations ont été codées selon les nomenclatures nationales par un expert. A partir de ces codages et en utilisant des matrices emplois-expositions (MEE) du programme Matgéné spécifiques des solvants oxygénés, pétroliers et chlorés, nous avons estimé l'exposition professionnelle aux solvants des femmes de la cohorte ELFE.

Nous avons réalisé les analyses, tout d'abord en considérant l'exposition à au moins un solvant toutes familles confondues, puis à chacune des trois familles de solvants. Nous avons étudié la pré-éclampsie, puis la pré-éclampsie précoce (diagnostiquée avant 34 SA) et tardive (diagnostiquée après 34 SA) et ensuite la pré-éclampsie sévère (nécessitant un traitement anti hypertenseur). Enfin, nous avons reproduit ces analyses en s'intéressant à l'hypertension artérielle gravidique. Les variables d'ajustement ont été sélectionnées à l'aide d'un DAG. Les associations ont été estimées à l'aide de modèles de régressions logistiques multivariées. Les résultats sont présentés sous forme d'Odds Ratios (OR) et de leur intervalle de confiance à 95%.

Résultats :

Plusieurs augmentations non significatives du risque de pré-éclampsie ont été observées en lien avec l'exposition professionnelle maternelle aux solvants. Le risque de pré-éclampsie était augmenté chez les femmes exposées professionnellement à au moins un solvant pendant la grossesse (probablement exposées : $OR_{ajusté} = 1,42$; 95%IC : 0,82 à 2,43 ; certainement exposées : $OR_{ajusté} = 1,29$; 95%IC : 0,83 à 2,00). Les odds ratio étaient plus élevés pour les femmes certainement exposées qui ont développé une pré-éclampsie précoce ($OR_{ajusté} = 1,73$; 0,78 à 3,81) et les femmes probablement exposées ayant développé une pré-éclampsie sévère ($OR_{ajusté} = 1,73$; 1,01 à 2,97).

Cette observation est surtout portée par l'exposition aux solvants oxygénés (probablement exposées : $OR_{ajusté} = 1,65$; 95%IC : 0,93 à 2,96), principalement pour la pré-éclampsie précoce ($OR_{ajusté} = 1,84$; 95%IC : 0,83 à 4,06) et la pré-éclampsie sévère ($OR_{ajusté} = 1,75$; 95%IC : 1,02 à 3,04).

De même, l'exposition aux solvants pétroliers augmente le risque de développer une pré-éclampsie sévère ($OR_{ajusté} = 2,17$; 95%IC : 1,01 à 4,70).

Concernant les solvants chlorés, cette association n'a pas pu être explorée en raison d'un trop faible effectif de sujets exposés dans le groupe des femmes ayant présenté une pré-éclampsie.

Enfin, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'exposition professionnelle prénatale aux solvants et le développement d'hypertension artérielle gravidique au cours des différentes analyses.

Discussion :

Notre étude suggère une augmentation du risque de pré-éclampsie (surtout précoce et/ou sévère) chez les femmes professionnellement exposées aux solvants, principalement pour les solvants oxygénés ou pétroliers. Ces résultats seront à confirmer par des études de plus forte puissance.

Ces résultats sont supportés par des études animales ciblant les effets de l'exposition à certains solvants oxygénés (éthanol par voie ingérée) , suggérant un défaut de remodelage vasculaire lorsque les rats sont exposés (213) et des lésions ischémiques placentaires chez les macaques rhésus exposés (214).

1. Introduction

Placental dysfunction is responsible for gestational hypertension diseases. Gestational hypertension is defined as isolated arterial hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg) after 20 weeks of gestation (GW). Preeclampsia is defined by arterial hypertension after 20GW with symptoms of organs dysfunctions: proteinuria (> 300 mg/day), acute kidney injury, liver dysfunction, neurological features, hemolysis, thrombocytopenia, or fetal growth restriction (122,123,144). Preeclampsia affects 1-2% of pregnancies and 8% of first-time pregnancies each year affecting 8 million mother-infant pairs and accounting for at least 76,000 maternal and 500,000 infant deaths worldwide (16). Preeclampsia has been studied for long time and several personal risk factors have been identified: primipaternity, gestational diabetes mellitus and pre-existing diabetes mellitus, obesity, autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome (21). Nowadays, it is known that pathway of preeclampsia consists of endothelial cell activation, intravascular inflammation and syncytiotrophoblast stress (21).

Solvents are defined as liquids with the property of dissolving, diluting, or extracting other substances without causing chemical modification of either those substances or themselves. According to their chemical structure, solvents are divided into 3 major families: oxygenated, petroleum and chlorinated solvents. Due to their properties, solvents are widely used in industrial products such as adhesives, paints, dyes, inks, cosmetics and cleaning products. In 2017, the 4th edition of SUMER study included 33,600 workers and highlighted that 13.2% of French employees are exposed to at least one solvent (72). This rate was stable since 1994 (12.4% in 1994, 14.2% in 2003, 12.6% in 2010 and 13.2% in 2017) (72). In developed country more than half of women work during pregnancy: 70.8% of women in the 2016 French perinatal survey did (127), as well as 65.6% of those included in the 2008 Panel of the U.S. Census Bureau's Survey of Income and Program Participation (191). Thus, a large part of pregnant women is occupationally exposed to solvents. In addition, many solvents can cross the placental barrier (42–45).

Solvents are widely used by workers and the majority of pregnant women works during pregnancy. Thus, consequences of occupational solvents exposure on pregnancy and newborns had to be explored. The relation between maternal occupational solvent exposure and gestational hypertensive disorders has been analyzed in only 2 studies (107,108). In 1988, Eskenazi et al. compared pregnancy complications in 90 workers exposed to solvents and 180 unexposed matched subjects (107). They detected a fourfold increased risk of preeclampsia in solvent exposed women ($RR_{adjusted}$: 3.9; 2.4 to 5.4) (107). Ten years later, Hewitt and Tellier compared maternal and live birth outcomes of women who received consultation services from the Wisconsin occupational reproductive health nurse consultant (N= 118 women, 76% of whom were solvent-exposed) and a sample of women and their offspring selected randomly from birth certificate records drawn from the same years (108). Because the revised birth record did not distinguish between gestational hypertension and preeclampsia they studied pregnancy induced hypertension that includes preeclampsia (108). Comparing solvent exposed women to non-exposed they concluded that exposed women experienced a threefold increased risk of pregnancy induced hypertension ($RR_{adjusted}$: 3.5; 1.0 to 12.2) (108). Moreover, fetal growth restriction is one of the consequences of preeclampsia resulting from reduced maternal fetal exchanges. Thus, 13 studies investigated the association between maternal occupational exposure to solvents and fetal growth

(89,96,95,99,92,93,106,101,94,91,100,90,98). Among them two studies highlighted an association between maternal occupational exposure to solvents and newborns small for gestational age (birthweight <10th percentile for gestational age) (89,90) and three others a reduced birthweight when workers were prenatally exposed to solvent (99–101).

Using data from a large sample of newborns from the French ELFE cohort, we aimed to assess the influence of occupational exposure to solvents on the risk of preeclampsia in pregnant women.

2. Materials and methods

a) Study design

ELFE (*“Etude Longitudinale Française depuis l’Enfance”*) is a French nationwide birth cohort intended to explore the influence of environmental and socioeconomic contexts on children's health and development from birth to the age of 20 years. The ELFE cohort has previously been described in detail (147). Overall, 349 maternity departments with more than one delivery per day in mainland France were randomly selected (among 544 maternity departments) and 320 of these agreed to participate in recruiting the ELFE cohort. Women aged 18 years or older who gave birth to liveborn singletons or twins after 33 GW were included in the study during four inclusion periods in 2011: April 1–4, June 27–July 4, September 27–October 4, and November 28–December 5. Written informed consent was required to participate. Moreover, women had to state that they did not plan to leave mainland France for the next three years. Overall, 51% (18,040 women with 18,329 newborns) agreed to participate in the cohort during their stay in the maternity ward. Because 55 families subsequently requested the destruction of their data, 18,274 children were finally included in the ELFE cohort follow-up.

Because insulin resistance is hypothesized to contribute to the pathophysiology of preeclampsia, (22), women with diabetes were excluded from the study (type 1 or 2; n=166). We excluded women with chronic hypertension (n= 181), as well as those with gestational hypertension (n=359), which involves pathophysiological mechanisms different from those for preeclampsia. The population of this study excludes multiple pregnancies (n=287 twin pregnancies/574 children), major malformations as defined by the European surveillance of congenital anomalies (192) (n=303 children), and mothers who did not work during their pregnancies (n=4159 women) (Figure 1).

In accordance with the definition of the French college of gynecologists and obstetricians and the French society of anesthesia, we defined preeclampsia as the onset of arterial hypertension (systolic blood pressure > 140mmHg and/or diastolic blood pressure > 90mmHg) after 20 GW along with proteinuria (> 0.3 g/24h) (120) (Figure 1).

b) Data collection

During the maternity unit stay, trained midwives collected participants' sociodemographic, socioeconomic, and medical histories in face-to-face interviews and data about their pregnancies, deliveries from their medical records. Medical records were also used to complete medical histories. Two months after childbirth, parents were asked to complete an email questionnaire about social and medical data. More details are available at: <https://www.elfe-france.fr/en> and <https://pandora.vjf.inserm.fr/public/index.php>.

Each data collection received the necessary approvals from the French Consultative Committee for the Treatment of Information in Medical Research (n°10.623), the French National Commission for the Confidentiality of Computerized Data (n°910504), and the Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research (n°CPP-IDF IX-11-024).

c) Maternal occupational exposure to solvents

Information about maternal occupations and industrial activities was initially collected at the maternity ward and completed with the 2-month questionnaire when necessary. One single expert was in charge of occupational coding for all women, according to the job title and the industry but also using tasks descriptions and type of contract (self-employment, employees...). The coding was made blind to the maternal and child health status, using standardized procedures (hierarchization of information used for coding and validation of homogeneity of coding with occupation and industrial activity) to limit classification bias. Maternal occupations were coded according to the International Standard Classification of Occupations from 1968 (ISCO 1968) (ISCO-International Standard Classification of Occupations, 1968) and the French classification of professions and socioprofessional categories from 1994 (French PCS 1994) (116). Industry activities were coded with the International Standard Industrial Classification of All Economic Activities from 1975 (ISIC 1975 classification) (117) and the French classification of economic activities from 2003 (French NAF 2003) (118). French National Public Health Agency (*Santé Publique France*) conducted the Matgéné project, resulting in developing three job-exposure matrices (JEMs), focusing respectively on oxygenated, petroleum, and chlorinated solvents (119). These JEMs also assessed exposures to subgroups of solvents within each family: alcohols, ketones and esters, ethylene glycol, diethyl ether and tetrahydrofuran for oxygenated solvents; benzene, fuel oil, industrial spirit, kerosene (lighting oil), diesel and fuel oils, white spirit and other light aromatic cuts for petroleum solvents; chloroform, methylene chloride, perchloroethylene, trichloroethylene; and 1,1,1-trichloroethane for chlorinated solvents. Exposures to each family or subgroup of were defined by a probability (per class of 10% for oxygenated and chlorinated solvents; 0%, 10%, 50%, 90%, and 100% for petroleum solvents) and level of exposure (very low, low, moderate, and high for oxygenated and chlorinated solvents; low, moderate, and high for petroleum solvents). These parameters are presented in the supplemental materials (Table S1).

Fifty women reported multiple jobs during pregnancy. In this case, we consider only the job with the highest level of exposure.

We modified maternal occupational exposure to solvents into 3 categories according to the probability of exposure of each solvent family: not exposed, likely exposed (probability below 90%) and certainly exposed (probability > 90%). The small numbers of combinations for maternal occupational exposures to petroleum and chlorinated solvents led us to group the JEM exposure assessments in two categories: not exposed and possibly exposed (any probability, any level) (Tables S2-S4).

d) Statistical analysis

We reviewed the relevant literature to develop a directed acyclic graph (DAG) (152), which was used to determine the minimally sufficient adjustment sets of variables for regression models to prevent for confounding and estimate the total effects of the studied exposure on the outcome (Figure S1). Based on this DAG, our models were systematically adjusted for maternal age (< 25 years, 25-29 years, 30-34 years and > 35 years), maternal education highest level (out of school, primary, secondary, university), smoking status (nonsmoker, stopped smoking during pregnancy, smoker) and parity (nulliparous or not).

Due to the small numbers of missing values for covariables, we imputed missing values by the mode: maternal age (30-34 years; n=31, 0.3%), maternal education highest level (university; n=22, 0.2%), smoking status (nonsmoker; n=542, 4.7%) and parity (parous, n=21, 0.2%).

We first studied the relation between maternal occupational exposure to solvents (exposure to at least one solvent and then to each solvent family (oxygenated, petroleum, and chlorinated solvents) individually) and preeclampsia. Two complementary analyses were performed, using polytomous logistic regression: 1) according to gestation weeks at the preeclampsia diagnosis (before or after 34GW); 2) according to a proxy for preeclampsia severity (medication to treat hypertension or not). In these complementary analyses, the small number of women occupationally exposures to oxygenated solvents in these samples of population led us to group the JEM exposure assessments in two categories: not exposed and possibly exposed (any probability, any level) (as it was done for petroleum and chlorinated solvent exposure).

One sensitivity analysis was performed to test the robustness of our results: we changed the threshold for considering women to be certainly exposed to oxygenated solvents (probability of exposure above 50% rather than the 90% applied in the main analyses).

Risks were not estimated for exposure variables that had 5 or fewer exposed participants.

We used logistic regression to study associations between preeclampsia and occupational solvent exposures. Results are presented as odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (95%CI).

As we cannot rule out the possibility that preeclampsia in some women was misclassified as gestational hypertension, we included women with gestational hypertension in a second sample (women with preeclampsia were excluded of this sample) and replicated the same analysis to assess the association between occupational solvent exposures and the risk of gestational hypertension.

A p -value < 0.05 was defined as statistically significant. SAS 9.4 and R version 3.6.2 were used for statistical analyses.

3. Results

a) Population characteristics

Table 1 describes the study population. The participants' mean age was 31 ± 5.0 years. Majority of them (about 70%) had a university degree. About prepregnancy body mass index, 7.5% of women were obese with a higher proportion in the preeclampsia group (21.5% women with preeclampsia versus 7.4% women without preeclampsia). Half the women were non-smoker (55.5%). Almost a third of women were nulliparous (36.4%). Overall, only 1% women had history of gestational hypertension during previous pregnancy but this proportion rises to 6.1% among participants with preeclampsia. Just over 2% women had history of gestational diabetes in previous pregnancy. More than half the women stopped working during their third trimester of pregnancy ($n=7083$, 60.4%) and 33.6% ($n=3588$) during the first or second trimester.

Boys accounted for 51% of the newborns. On average, children were born at 39GW and weighed $3342\text{g} \pm 467\text{g}$. However, 26.7% newborns were born before 37GW in the preeclampsia group versus only 3.8% in the group without preeclampsia. Moreover, newborns in preeclampsia group had lower birth weight ($2839\text{g} \pm 660\text{g}$ versus $3348\text{g} \pm 460\text{g}$) (Table 1).

b) Maternal occupational exposure to solvents

Our study population included 11,900 women with occupational exposure available for at least one solvent and preeclampsia status known: 137 women with preeclampsia, 178 women with gestational hypertension and 11,585 women with no hypertensive disease (Figure 1).

Women included in the study were employed mainly as clerical and related workers ($n=2769$; 23.6%), sales workers ($n=1303$; 11.1%) and teachers ($n=1299$; 11.1%) (Table 2).

Concerning occupational oxygenated solvent exposure, 6.6% women ($n=766$) were likely exposed (Table 2). Among 1838 women certainly exposed to oxygenated solvent (15.8% of the study population), 1608 (13.8% of the study population) were exposed at a very low level and 230 (2.0% of the study population) were at least at low level (Table 2). Mothers occupationally likely exposed to oxygenated solvents were mainly production workers in electronic or metal processor (71.4%) and cleaners and helpers (68.7%) (Table 2). Those certainly exposed at a very low level were primarily nurses'aides (100%) and nurses, midwives, medical X-ray technicians (97.1%), and those certainly exposed to at least a low level were chemists and biologists (71.7%) and hairdressers and beauticians (34.6%) (Table 2).

For petroleum solvents, 6.4% ($n=746$) women were possibly exposed (Table 2). Jobs mainly classified as possibly exposed to petroleum solvents were production workers in electronic or metal processor (100%), chemists or biologists (86.3%) and cleaners and helpers (67.8%) (Table 2).

Only 1.5% women included in the study were possibly occupationally exposed to chlorinated solvent ($n=171$) (Table 2). Mothers possibly occupationally exposed to chlorinated solvents were mostly chemists or biologists (89.3%) (Table 2).

c) Association between occupational maternal exposure to solvents and preeclampsia

Analyses considering occupational exposure at least to one solvent showed a non-significant increased risk of preeclampsia (likely exposed: $OR_{\text{adjusted}} = 1.42$; 0.82 to 2.43; certainly

exposed: $OR_{adjusted}= 1.29$; 0.83 to 2.00) (Table 3). Results were similar when preeclampsia was diagnosed after 34 GW ($OR_{adjusted}= 1.23$; 0.72 to 1.92) (Table 4). Odds ratio were higher for women certainly exposed with early preeclampsia ($OR_{adjusted}= 1.70$; 0.78 to 3.81). We highlighted a significant increased risk of treated preeclampsia when women were exposed to at least one solvent ($OR_{adjusted}= 1.73$; 1.01 to 2.97) (Table 5).

Women occupationally exposed to oxygenated solvent were at higher risk developing preeclampsia, but not statistically significant (likely exposed: $OR_{adjusted}= 1.65$; 0.93 to 2.96; certainly exposed: $OR_{adjusted}= 1.30$; 0.84 to 2.03) (Table 3). When we examined preeclampsia diagnosis, odds ratio was higher when preeclampsia was diagnosed before 34 GW ($OR_{adjusted}= 1.84$; 0.83 to 4.06) than when diagnosed after ($OR_{adjusted}= 1.29$; 0.83 to 2.00) (Table 4). Finally, we observed an association between occupational exposure to oxygenated solvents and treated preeclampsia ($OR_{adjusted}= 1.75$; 1.02 to 3.04) vs for preeclampsia not treated ($OR_{adjusted}= 1.17$; 0.69 to 1.99) (Table 5).

Overall, we observed a small increased risk to develop preeclampsia when women were occupationally exposed to petroleum solvent ($OR_{adjusted}= 1.25$; 0.66 to 2.35) (Table 3). Results were similar when preeclampsia was diagnosed after 34GW ($OR_{adjusted}= 1.11$; 0.51 to 2.43) (Table 4). However, we observed a significant elevated risk developing treated preeclampsia when women where occupationally exposed to petroleum solvents ($OR_{adjusted}= 2.17$; 1.01 to 4.70) (Table 5).

Looking at chlorinated solvents, we had not enough exposed women to explore the association (Table 3).

Lastly, when we examined gestational hypertension our study population included 11,763 women with occupational exposure available for at least one solvent and maternal gestational hypertension status known (Figure S2).

We did not observe any significant association between occupational solvent exposure and gestational hypertension (Table S5). Results were similar when focusing on gestational age at gestational hypertension diagnosis (Table S6) and treated hypertension (Table S7).

Sensitivity analyses

When modifying the threshold for considering women to be certainly exposed to oxygenated solvents (probability of exposure above 50% rather than the 90% applied in the main analyses) we highlighted a significant increased risk developing preeclampsia when women were likely exposed to oxygenated solvents ($OR_{adjusted}= 2.49$; 1.14 to 5.43) (Table S8). Concerning women certainly exposed to oxygenated solvents results remained similar ($OR_{adjusted}= 1.28$; 0.86 to 1.92) (Table S8).

4. Discussion

We report an increased risk developing preeclampsia among women occupationally exposed to solvent especially oxygenated and petroleum solvents and especially for early preeclampsia and severe preeclampsia that needed hypertension treatment. Finally, we did not highlight increased risk of gestational hypertension when women were occupationally exposed to solvents.

To our knowledge, only two studies had previously investigated the relation between maternal occupational exposure to solvents and the risk of gestational hypertension diseases (107,108) but only one distinguished between preeclampsia and gestational hypertension (107). Eskenazi et al. included women from prospective cohort study of pregnant women that was conducted by the Perinatal Epidemiology Unit of Yale University School of Medicine. Women were interviewed about job, industry and products they produce. Then, solvent exposure was evaluated successively by 2 industrial hygienists. Industrial hygienists had to agree in order for a woman to be considered exposed. Overall, 90 women who worked with various organic solvents during pregnancy and 180 unexposed matched (2:1) subjects were included. The risk for preeclampsia in women occupationally exposed to solvents ranged between 4.5 and 9.5 of that for unexposed women, depending on the covariate entered into the conditional model (107). The unconditional logistic model controlling for all the covariates yielded a more conservative point estimate of 3.9 (95%CI: 2.4 to 5.4.) (107). Concerning gestational hypertension, exposed women presented at least twice the risk to be hypertensive regardless of which covariate was entered into the model, although the association between hypertension and solvent exposure consistently failed to reach statistical significance. The unconditional logistic analysis resulted in a slightly higher but nonsignificant relative risk (RR = 3.0; 95%CI: 0.9 to 9.9) (107).

Ten years later, Hewitt et al. compared maternal outcomes of women who received consultation services from the Wisconsin occupational reproductive health nurse consultant (118 women included whose 53 considered exposed to solvents) and a sample of women selected randomly drawn proportionally from Wisconsin birth certificate records, without regard to employment status or other factors (193 women included in analysis) (108). The method of Lipscomb et al. (1991) was used to classify solvent exposure as “probable” or “possible”. This method combined two different methods: Bureau of Census codes judged by experts to probably include solvent exposure and self-reported exposure. Maternal outcomes were obtained from birth records. Thus, preeclampsia and gestational hypertension couldn’t be analysed separately because only “pregnant induced hypertension” (PIH) was specified on birth records (Hewitt and Tellier, 1998). Women occupationally exposed to solvents experienced a threefold increased risk of PIH (RR_{adjusted}= 3.5; 1.0 to 12.2) (108).

However, we had to note that these studies highlighted higher increased risk developing preeclampsia than our study (OR_{adjusted}= 1.42; 95%CI: 0.82 to 2.43 for women likely exposed to solvents and OR_{adjusted}= 1.29; 95%CI: 0.83 to 2.00 for women certainly exposed) and contrary to Eskenazi et al. we did not find an increased risk developing gestational hypertension (OR_{adjusted}= 1.11; 95%CI: 0.61 to 2.01 for women likely exposed to solvents and OR_{adjusted}= 1.08; 0.68 to 1.73 for women certainly exposed). This difference might be due to a lower proportion of preeclampsia in our study population compared to Eskenazi et al. study (preeclampsia: 1.2% in our study versus 3.3% in Eskenazi et al. study) or Hewitt et al. study (PIH represented 4.6% of the study population) (Eskenazi et al., 1988; Hewitt and Tellier,

1998). Contrary to our work, these studies neither investigated these relations separately for solvents families nor stratified level of exposure. Moreover, they didn't study preeclampsia according to gestational weeks at diagnosis nor preeclampsia severity. Finally, Eskenazi et al. and Hewitt et al. reported lower sample size as our study (90 exposed women matched with 180 non exposed and 51 solvents exposed women compared with 193 random women respectively) however their results were statistically significant (107,108).

Our results are consistent with experimental studies. Elkin et al. evaluated the effects of DCVC exposure (S-(1, 2-dichlorovinyl)-L-cysteine), a trichloroethylene metabolite, on apoptosis and lipid peroxidation in a human extravillous trophoblast cell line (215). They exposed the cells *in vitro* to 10-100 μ M DCVC for various time points up to 24h. They concluded DCVC significantly increased apoptosis in time- and concentration-dependent manners (215). DCVC treatment also increased lipid peroxidation in a concentration-dependent manner (215). Moreover, aberrant placental apoptosis is linked to insufficient extravillous trophoblast invasion into the maternal decidua and inadequate remodeling of the spiral arteries (215) that is the described pathophysiology of preeclampsia (12). These results were confirmed by Su et al. who exposed unsyncytialized BeWo cells (cell line used as an *in vitro* model for differentiation process of placental villous cytotrophoblasts, also known as syncytialization) on DCVC concentrations spanning from 1 μ M to 100 μ M (216). They also highlighted increased apoptosis and decreased differentiation process after DCVC exposure (216).

Concerning ethanol, which is the most frequent oxygenated solvent exposure, animal studies used ingestion models that correspond to the most common nonoccupational maternal exposure during pregnancy. Thus, Gundogan et al. exposed rats to isocaloric liquid diets containing 0% or 37% ethanol (213) and analysed placental consequences compared to unexposed ones (213). The vascular muscular wall thickness of spiral arteries varied from 12 μ M to 14 μ M in ethanol-exposed dams, whereas the vascular muscular layer was completely disrupted in the control dams (213). Likewise, remaining muscular layer in spiral arteries represents the histological mechanism of preeclampsia (12). Regarding animals' studies, recently, Lo et al. used rhesus macaque model to explore effects of early daily ethanol exposure on placental function (214). Rhesus macaques self-administered 1.5g/kg/day ethanol or isocaloric maltose-dextrin daily, preconception through the first 60 days of gestation (214). Similarly, evidence of placental ischemic injury was notable by histologic analysis with placental infarctions only in ethanol-exposed placentas (214).

We used data from a large French birth cohort (n=11,722 women) with detailed information about a wide range of personal and medical characteristics that allowed us to control for various potential confounders. Moreover, detailed information allowed us to analyse early versus late preeclampsia and treated versus not treated preeclampsia that represented severity criteria (120). We excluded women who didn't work during pregnancy. Thus, we avoided bias from the "healthy worker effect" since women who were not working might have a higher rate of adverse pregnancy outcomes (190). However, the ELFE cohort only included women who gave birth after 33GW. Thus, women who develop early and severe preeclampsia resulting in premature medical induced birth before 33GW and stillbirth were not represented in our study. Another limitation is preeclampsia definition: onset of arterial hypertension after 20GW associated to proteinuria. This is a restrictive definition compared to the international definition that include other symptoms to arterial hypertension instead of

proteinuria: acute kidney injury, liver dysfunction, neurological features, hemolysis, thrombocytopenia, or fetal growth restriction (122,123,217). In consequence, some women with preeclampsia according to the international definition might have been considered to have simple gestational hypertension in our study. Finally, women in birth cohorts tend to be healthier than the general population. Only 51% of women contacted by ELFE agreed to participate in the cohort. Thus, women with preeclampsia might be overrepresented in the 49% who refused to participate. This selection biases and the restriction to newborn born after 33GW would explain the 1.2% prevalence of preeclampsia in contrast to 3.3% of pregnancies in Eskenazi et al. study (107) and 2% of pregnancies in France (127).

The JEMs we used to assess solvent exposure were developed for the general population in France by the French Institute for Public Health Surveillance during the same period as the ELFE pregnancies (119). Each Matgéné JEM is specific of one solvent family (oxygenated, petroleum or chlorinated solvents). JEMs are constructed to allocate the same probability and level of exposure for a given combination (occupation and industrial sector) without considering between-worker variability (for specific tasks, material use, work environments, use of different protection devices). Thus, JEMs could plausibly underestimate variability in exposures (75,77,78). By assigning the mean exposure level to the whole group, JEMs induce Berkson-type misclassification error, which tends to reduce study power, but leads to little or no bias in the estimators of logistic regression coefficients (205).

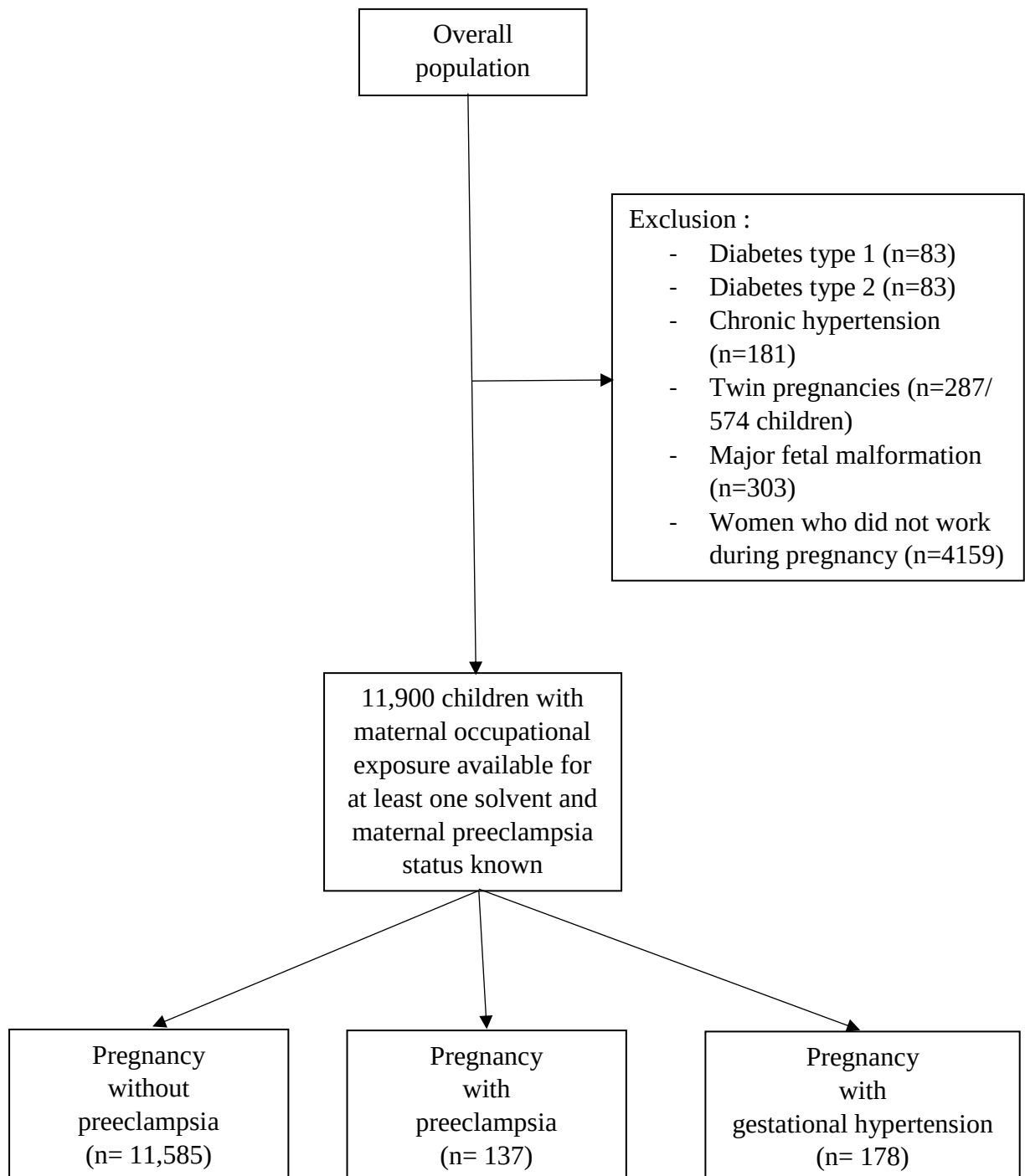
Another limitation is that the low number of women classified as exposed to petroleum and chlorinated solvents in our study were not sufficient to benefit from the fine level of exposure probability and intensity available in the JEMs. Grouping together various types, probabilities, and intensities of exposure might have diluted possible associations (75). Finally, we could not rule out the possibility that associations observed in our study might be markers of association with other co-exposures that we did not evaluate rather than the direct effect of solvents.

5. Conclusion

This study investigated the association between prenatal maternal occupational solvent exposure and the risk of preeclampsia during pregnancy. We observed that exposed women presented an elevated risk developing preeclampsia. The association was stronger when focusing on oxygenated occupational exposure and early (diagnosed before 34GW) or severe preeclampsia (that is with necessity of hypertension treatment). These results were supported by experimental studies that highlighted histological placental injuries secondary to solvent exposure similar to that implicated in preeclampsia physiopathology. If these results are confirmed, preventive measures should be reinforced for pregnant women occupationally exposed to solvents.

6. Figure

Figure 1. Flow chart for the population study



7. Tables

Table 1. Description of the 11,722 women of the ELFE cohort who worked during pregnancy and for whom exposure was known for at least one organic solvent and their risk developing preeclampsia

	Missing data	Study participants (n=11,722)	Participants without preeclampsia (n=11,585)	Participants with preeclampsia (n=137)
	%	n (%) or mean $\pm$ SE	n (%) or mean $\pm$ SE	n (%) or mean $\pm$ SE
Maternal characteristics				
Maternal age (years)	0.3	30.94 $\pm$ 4.69	30.95 $\pm$ 4.69	30.63 $\pm$ 4.97
- <25		1139 (9.7)	1122 (9.7)	17 (12.5)
- 25-29		3859 (33.0)	3806 (32.9)	53 (39.0)
- 30-34		4365 (37.3)	4324 (37.4)	41 (30.1)
- ≥ 35		2328 (19.9)	2303 (19.9)	25 (18.4)
Education (highest level)	0.2			
- Primary		22 (0.2)	22 (0.2)	0
- Secondary		3490 (29.8)	3442 (29.8)	48 (35.3)
- University		8171 (69.9)	8083 (69.9)	88 (64.7)
- Out of school		13 (0.1)	13 (0.1)	0
Nulliparous	0.2	4272 (36.4)	4227 (36.6)	45 (32.8)
Prepregnancy BMI (kg/m ²)		23.04 $\pm$ 4.30		
- <18.5		873 (7.5)	868 (7.6)	5 (3.7)
- 18.5 $\leq$ BMI <30		9857 (85.0)	9756 (85.1)	101 (74.8)
- ≥ 30		872 (7.5)	843 (7.4)	29 (21.5)
Tobacco smoking	4.7			
- never		6198 (55.5)	6125 (55.5)	73 (55.7)
- During pregnancy		2069 (18.5)	2050 (18.6)	19 (14.5)
- Before pregnancy but no during pregnancy		2892 (25.9)	2853 (25.9)	39 (29.8)
History of gestational hypertension (previous pregnancies)	0.8	114 (1.0)	106 (0.9)	8 (6.1)
History of gestational diabetes (previous pregnancies)	1.6	281 (2.4)	276 (2.4)	5 (3.7)
Pregnancy characteristics				
Treated hypertension during pregnancy	0.02	60 (43.8)	0	60 (43.8)
Gestational diabetes	3.1	715 (6.3)		
- Treated with insulin		138 (19.3)	131 (18.8)	7 (38.9)
- Treated with diet		550 (76.8)	539 (77.2)	11 (61.1)
Stopped working during	9.1			
- 1 st or 2 nd trimester		3588 (33.6)	3536 (33.5)	52 (41.6)
- 3 rd trimester		7083 (60.4)	7010 (66.5)	73 (58.4)
Child's characteristics				
Birth weight (g)	1.2	3341.8 $\pm$ 466.2	3347.8 $\pm$ 460.2	2838.8 $\pm$ 659.4
Gestational age at birth (weeks)	0.6	39.3 $\pm$ 1.4	39.33 $\pm$ 1.37	37.82 $\pm$ 2.06
Prematurity	0.6	444 (4.0)	413 (3.8)	31 (26.7)
Infant's sex	0.1			
- Boys		5912 (50.4)	5856 (50.5)	56 (40.9)
- Girls		5797 (49.5)	5716 (49.3)	81 (59.1)

Table 2. Description of occupational activities and solvent exposure among women of the ELFE cohort who worked during pregnancy and for whom organic solvent exposure is known for at least one solvent family (n = 11,722 women).

		Oxygenated solvents (NA=101)								Petroleum solvents (NA=115)				Chlorinated solvents (NA= 36)			
		Not exposed		Likely exposed		Certainly exposed at a very low level		Certainly exposed at least a low level		Not exposed		Possibly exposed		Not exposed		Possibly exposed	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	11,722	9017	77.6	766	6.6	1608	13.8	230	2.0	10,861	93.6	746	6.4	11,515	98.5	171	1.5
Professional, technical, and related workers	5303	3812	71.9	255	4.9	1029	19.4	152	2.9	4990	94.1	233	4.4	5130	96.7	146	2.8
Medical, dental, veterinarians, pharmacists	643	181	28.1	209	32.5	228	35.5	25	3.9	643	100	0	0	643	100	0	0
Nurses, midwives, medical x ray technicians	825	24	2.9	0	0	801	97.1	0	0	825	100	0	0	825	100	0	0
Architects, engineers, and related technicians	351	318	90.9	23	6.6	0	0	9	2.5	288	82.1	63	17.9	338	97.4	9	2.6
Statisticians, mathematicians, systems analysts	34	34	100	0	0	0	0	0	0	34	100	0	0	34	100	0	0
Teachers	1299	1299	100	0	0	0	0	0	0	1299	100	0	0	1299	100	0	0
Social workers	467	467	100	0	0	0	0	0	0	467	100	0	0	467	100	0	0
Chemists, biologists, and related workers	162	37	23.3	8	5.0	0	0	114	71.7	22	13.7	139	86.3	17	10.7	142	89.3
Jurists, journalists, and related workers	603	603	100	0	0	0	0	0	0	603	100	0	0	603	100	0	0
Other professional and technical workers	497	438	95.8	15	3.3	0	0	4	0.9	398	92.8	31	7.2	482	99.2	4	0.8
Managerial workers	422	411	100	0	0	0	0	0	0	411	100	0	0	422	100	0	0
Clerical and related workers	2769	2769	100	0	0	0	0	0	0	2769	100	0	0	2767	100	0	0
Stenographers, typists	478	478	100	0	0	0	0	0	0	478	100	0	0	478	100	0	0
Bookkeepers, cashiers	806	806	100	0	0	0	0	0	0	806	100	0	0	806	100	0	0
Other clerical and related workers	1485	1485	100	0	0	0	0	0	0	1485	100	0	0	1483	100	0	0
Sales workers	1303	1282	100	0	0	0	0	0	0	1303	100	0	0	1301	100	0	0
Technical saleswomen, commercial travelers	192	192	100	0	0	0	0	0	0	192	100	0	0	192	100	0	0
Saleswomen, shop assistants	646	641	100	0	0	0	0	0	0	646	100	0	0	644	100	0	0
Other sales workers	465	449	100	0	0	0	0	0	0	465	100	0	0	465	100	0	0
Service workers	1929	813	42.2	459	23.8	579	30.1	75	3.9	1479	77.7	449	23.3	1917	99.4	11	0.6
Cleaners and helpers	645	201	31.3	441	68.7	0	0	0	0	208	32.2	437	67.8	645	100	0	0
Nurses' aides	437	0	0	0	0	437	100	0	0	437	100	0	0	437	100	0	0
Hairdressers, beauticians	217	0	0	0	0	142	65.4	75	34.6	217	100	0	0	217	100	0	0
Other service workers	630	612	97.1	18	2.9	0	0	0	0	617	98.1	12	1.9	618	98.3	11	1.7
Agricultural workers	95	82	87.2	12	12.8	0	0	0	0	90	95.7	4	4.3	95	100	0	0
Production workers	268	217	77.2	40	14.2	0	0	3	1.1	188	70.1	60	22.4	263	98.1	5	1.9
Textile workers	31	24	85.7	4	14.3	0	0	0	0	22	84.6	4	15.4	31	100	0	0
Food and beverage processors	111	92	94.8	2	2.1	0	0	3	3.1	92	96.8	3	3.2	110	100	0	0
Electronic or metal processors	14	4	28.6	10	71.4	0	0	0	0	0	0	12	100	9	69.2	4	30.8
Material handlers and related equipment operators	49	40	86.9	6	13.0	0	0	0	0	41	97.6	1	2.4	43	100	0	0
Other production workers	76	57	76	18	24	0	0	0	0	33	45.2	40	54.8	70	98.6	1	1.4
Other or unknown occupations	42	42	100	0	0	0	0	0	0	42	100	0	0	42	100	0	0

Table 3. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of preeclampsia (N=11,722 women)

Solvent	Exposure	No preeclampsia: N (%)	Preeclampsia: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
At least one solvent	Not exposed	8757 (75.6)	94 (68.6)	ref	ref
	Likely exposed	1009 (8.7)	16 (11.7)	1.48 (0.87; 2.52)	1.42 (0.82; 2.43)
	Certainly exposed	1819 (15.7)	27 (19.7)	1.38 (0.90; 2.13)	1.29 (0.83; 2.00)
Oxygenated	Not exposed	8922 (77.0)	95 (69.3)	ref	ref
	Likely exposed	746 (6.4)	14 (10.2)	1.76 (1.00; 3.10)	1.65 (0.93; 2.96)
	Certainly exposed	1817 (15.7)	27 (19.7)	1.40 (0.91; 2.14)	1.30 (0.84; 2.02)
Petroleum	Not exposed	10,736 (92.7)	125 (91.2)	ref	ref
	Possibly exposed	735 (6.3)	11 (8.0)	1.29 (0.69; 2.39)	1.25 (0.66; 2.35)
Chlorinated	Not exposed	11,382 (98.2)	133 (97.0)	ref	ref
	Possibly exposed	168 (1.5)	3 (2.2)	-	-

*Adjusted for maternal age, maternal education, tobacco consumption and parity

Table 4. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of preeclampsia by gestational age at preeclampsia diagnosis (before/after 34 gestation weeks) (N=11,722 women)

			Diagnostic before 34 gestation weeks (N=27)			Diagnostic after 34 gestation weeks (N=102)		
Solvent	Exposure	No preeclampsia: N (%)	Preeclampsia: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Preeclampsia: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
At least one solvent	Not exposed	8757 (75.6)	17 (63.0)	ref	ref	72 (70.6)	ref	ref
	Possibly exposed	2828 (24.4)	10 (37.0)	1.92 (0.88; 4.20)	1.73 (0.78; 3.81)	30 (29.4)	1.32 (0.85; 2.03)	1.23 (0.79; 1.92)
Oxygenated	Not exposed	8922 (77.0)	17 (63.0)	ref	ref	73 (71.6)	ref	ref
	Possibly exposed	746 (6.4)	10 (37.0)	2.05 (0.94; 4.48)	1.84 (0.83; 4.06)	29 (28.4)	1.38 (0.90; 2.13)	1.29 (0.83; 2.00)
Petroleum	Not exposed	10,736 (92.7)	24 (88.9)	ref	ref	94 (92.2)	ref	ref
	Possibly exposed	735 (6.3)	3 (11.1)	-	-	7 (6.9)	1.09 (0.50; 2.35)	1.11 (0.51; 2.43)
Chlorinated	Not exposed	11,382 (98.2)	26 (96.3)	ref	ref	100 (98.0)	ref	ref
	Possibly exposed	168 (1.5)	1 (3.7)	-	-	1 (0.7)	-	-

*Adjusted for maternal age, maternal education, tobacco consumption and parity

Table 5. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of preeclampsia by hypertension treatment (N=11,722 women)

			Hypertension not treated (N=73)			Treated hypertension (N=60)		
Solvent	Exposure	No preeclampsia: N (%)	Preeclampsia: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Preeclampsia: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
At least one solvent	Not exposed	8757 (75.6)	53 (72.6)	ref	ref	38 (63.3)	ref	ref
	Possibly exposed	2828 (24.4)	20 (27.4)	1.17 (0.69; 1.98)	1.13 (0.66; 1.92)	22 (36.7)	1.89 (1.11; 3.21)	1.73 (1.01; 2.97)
Oxygenated	Not exposed	8922 (77.0)	54 (74.0)	ref	ref	38 (63.3)	ref	ref
	Possibly exposed	746 (6.4)	19 (26.0)	1.22 (0.72; 2.07)	1.17 (0.69; 1.99)	21 (35)	1.92 (1.13; 3.29)	1.75 (1.01; 3.04)
Petroleum	Not exposed	10,736 (92.7)	69 (82.2)	ref	ref	52 (86.7)	ref	ref
	Possibly exposed	735 (6.3)	3 (4.1)	-	-	8 (13.3)	2.25 (1.06; 4.75)	2.17 (1.01; 4.70)
Chlorinated	Not exposed	11,382 (98.2)	72 (98.6)	ref	ref	57 (95)	ref	ref
	Possibly exposed	168 (1.5)	0	-	-	3 (5)	-	-

*Adjusted for maternal age, maternal education, tobacco consumption and parity

8. Supplemental material

Figure S1. Directed acyclic graph representing the causal assumptions between occupational solvent exposure and preeclampsia used for covariate selection

The DAG was created with DAGitty version 2.3 (<http://dagitty.net/>).

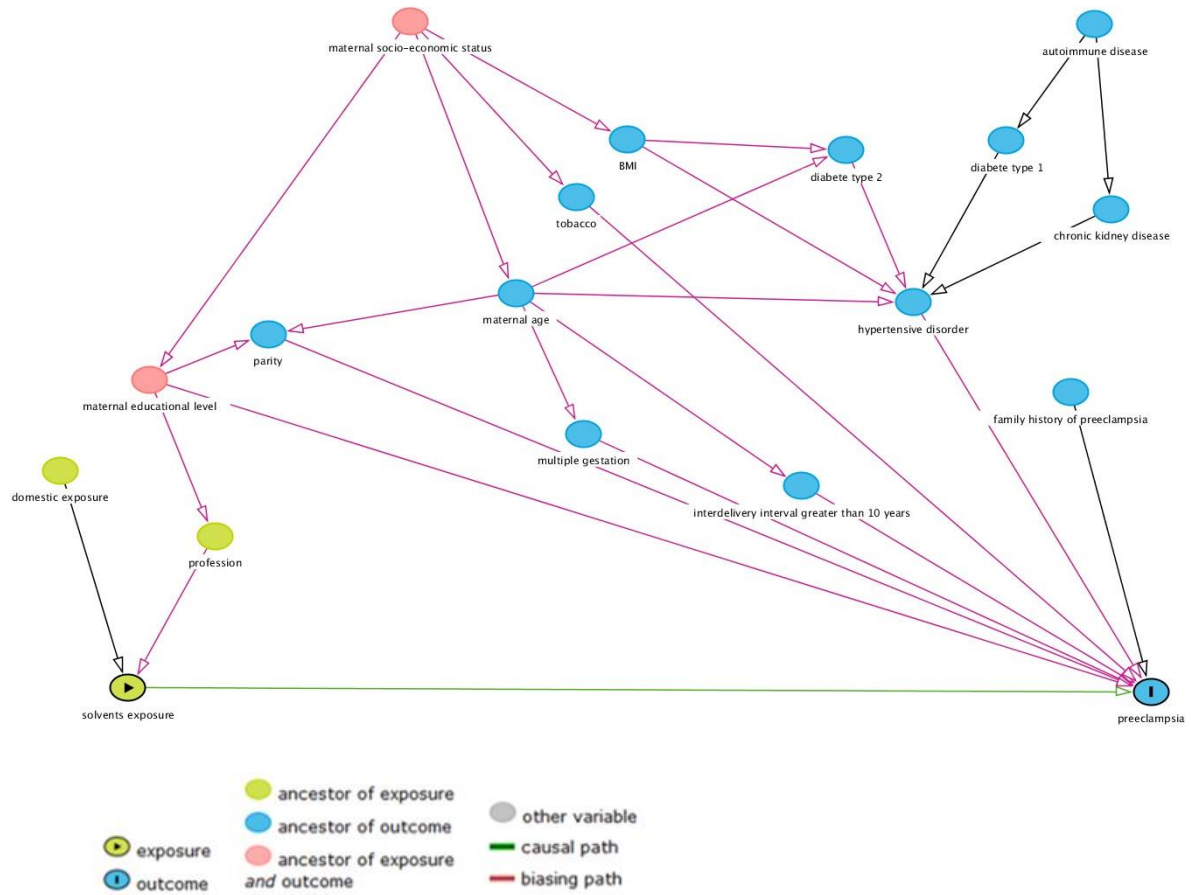


Figure S2. Directed acyclic graph representing the causal assumptions between occupational solvent exposure and gestational hypertension used for covariate selection
The DAG was created with DAGitty version 2.3 (<http://dagitty.net/>).

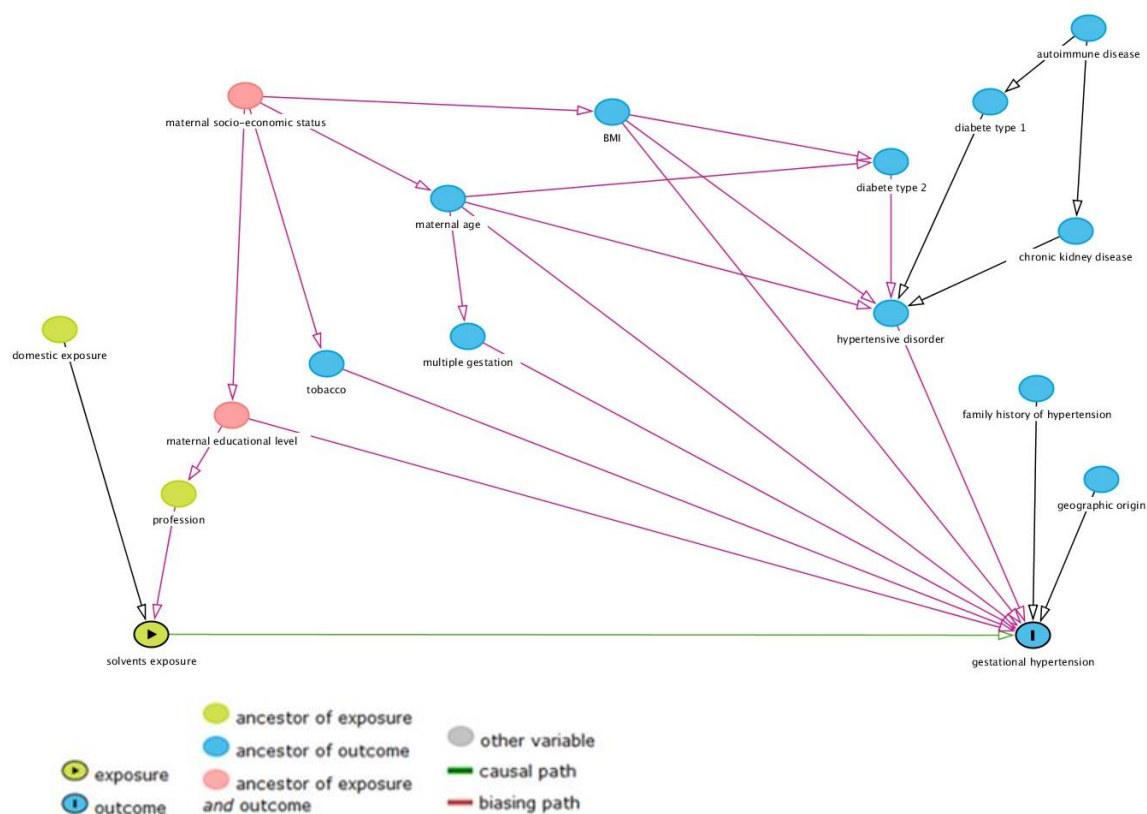


Table S1. Notation of probability and level of exposure for each group of solvents in the JEM.

	Oxygenated solvents	Petroleum solvents	Chlorinated solvents
Probability of exposure	0: not exposed 10:]1%–10%] 20:]10%–20%] 30:]20%–30%] 40:]30%–40%] 50:]40%–50%] 60:]50%–60%] 70:]60%–70%] 80:]70%–80%] 90:]80%–90%] 100: > 90%	0: < 1 % 1:]1%–10%] 2:]10%–50%] 3:]50%–90%] 4: > 90 %	0: not exposed 10:]1%–10%] 20:]10%–20%] 30:]20%–30%] 40:]30%–40%] 50:]40%–50%] 60:]50%–60%] 70:]60%–70%] 80:]70%–80%] 90:]80%–90%] 100: > 90%
Level of exposure	1: very low 2: low 3: moderate 4: high	1: low 2: moderate 3: high	1: very low 2: low 3: moderate 4: high

Table S2. Probability and level of occupational exposure to oxygenated solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=11,621 women).

Oxygenated solvents		Level of exposure				
Probability of exposure		Not exposed (N)	Very low (N)	Low (N)	Moderate (N)	Total (N)
Not exposed	<i>Not exposed</i>	9017 (100)				9017
]1%–10%]	<i>Likely exposed</i>		15 (0.6)			15
]10%–20%]			19 (0.8)			19
]20%–30%]			16 (0.7)			16
]30%–40%]			194 (8.3)	6 (2.4)		200
]40%–50%]			13 (0.6)			13
]50%–60%]			435 (18.5)			435
]60%–70%]			2 (0.1)	1 (0.4)		3
]70%–80%]	<i>Certainly exposed</i>		48 (2.0)	9 (3.6)	2 (40.0)	9
]80%–90%]			1 (0.01)	5 (2.0)		6
> 90%			1608 (68.4)	227 (91.5)	3 (60.0)	1838
Total		9017	2351	248	5	11,621

Table S3. Probability and level of occupational exposure to petroleum solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=11,607 women).

Petroleum solvents		Level of exposure			
Probability of exposure		Not exposed (N)	Low (N)	Moderate (N)	Total (N)
Not exposed	<i>Not exposed</i>	10,861 (100)			10,861
]1%–10%]	<i>Possibly exposed</i>		640 (85.8)		640
]10%–50%]			77 (10.3)		77
]50%–90%]			21 (2.8)		21
> 90 %			8 (1.1)		8
Total		10,861	746	0	11,607

Table S4. Probability and level of occupational exposure to chlorinated solvents for women of the ELFE cohort who worked during pregnancy (N=11,686 women).

Chlorinated solvents		Level of exposure		
Probability of exposure		Not exposed (N)	Very low (N)	Total (N)
Not exposed	<i>Not exposed</i>	11,515 (100)		11,515
]1%–5%]	<i>Possibly exposed</i>		148 (86.5)	148
]5%–10%]			11 (6.4)	11
]10%–50%]			1 (0.6)	1
]50%–55%]			11 (6.4)	11
Total		11,515	171	11,686

Table S5. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of gestational hypertension (N=11,763 women)

Solvent	Exposure	No gestational hypertension: N (%)	Gestational hypertension: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
At least one solvent	Not exposed	8757 (75.6)	131 (73.6)	ref	ref
	Likely exposed	1009 (8.7)	19 (10.7)	1.25 (0.77; 2.05)	1.20 (0.73; 1.97)
	Certainly exposed	1819 (15.7)	28 (15.7)	1.03 (0.68; 1.55)	1.03 (0.68; 1.55)
Oxygenated	Not exposed	8922 (77.0)	134 (75.3)	ref	ref
	Likely exposed	746 (6.4)	14 (7.9)	1.25 (0.72; 2.18)	1.20 (0.67; 2.12)
	Certainly exposed	1817 (15.7)	28 (15.7)	1.03 (0.68; 1.55)	1.03 (0.68; 1.55)
Petroleum	Not exposed	10,736 (92.7)	164 (92.1)	ref	ref
	Possibly exposed	735 (6.3)	11 (6.2)	0.98 (0.53; 1.81)	0.91 (0.49; 1.71)
Chlorinated	Not exposed	11,382 (98.2)	176 (94.4)	ref	ref
	Possibly exposed	168 (1.5)	2 (1.12)	-	-

*Adjusted for maternal age, maternal education, tobacco consumption and parity

Table S6. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of gestational hypertension by gestational age at preeclampsia diagnosis (before/after 34 gestation weeks) (N=11,763 women)

			Diagnostic before 34 gestation weeks (N=46)			Diagnostic after 34 gestation weeks (N=116)		
Solvent	Exposure	No gestational hypertension: N (%)	Gestational hypertension: n: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Gestational hypertension: n: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
At least one solvent	Not exposed	8757 (75.6)	34 (73.9)	ref	ref	84 (72.4)	ref	ref
	Likely exposed	1009 (8.7)	6 (13.0)	1.29 (0.58; 2.87)	1.22 (0.54; 2.78)	12 (10.3)	1.16 (0.65; 2.08)	1.11 (0.61; 2.01)
	Certainly exposed	1819 (15.7)	6 (13.0)	0.82 (0.39; 1.74)	0.86 (0.40; 1.84)	20 (17.2)	1.09 (0.69; 1.74)	1.08 (0.68; 1.73)
Oxygenated	Not exposed	8922 (77.0)	35 (76.1)	ref	ref	86 (74.1)	ref	ref
	Possibly exposed	746 (6.4)	10 (21.7)	0.94 (0.51; 1.74)	0.97 (0.52; 1.81)	29 (25.0)	1.13 (0.75; 1.68)	1.10 (0.73; 1.66)
Petroleum	Not exposed	10,736 (92.7)	42 (91.3)	ref	ref	107 (92.2)	ref	ref
	Possibly exposed	735 (6.3)	2 (4.3)	-	-	8 (6.9)	1.08 (0.55; 2.13)	1.01 (0.50; 2.03)
Chlorinated	Not exposed	11,382 (98.2)	46 (100)	ref	ref	114 (98.3)	ref	ref
	Possibly exposed	168 (1.5)	0	-	-	2 (1.7)	-	-

*Adjusted for maternal age, maternal education, tobacco consumption and parity

Table S7. Relation between occupational exposure to solvents and the risk of gestational hypertension by hypertension treatment (N=11,763 women)

			Hypertension not treated (N=118)			Treated hypertension (N=56)		
Solvent	Exposure	No gestational hypertension: N (%)	Gestational hypertension: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Gestational hypertension: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
At least one solvent	Not exposed	8757 (75.6)	86 (72.9)	ref	ref	41 (73.2)	ref	ref
	Likely exposed	1009 (8.7)	14 (11.9)	1.35 (0.77; 2.38)	1.25 (0.70; 2.23)	5 (8.9)	-	-
	Certainly exposed	1819 (15.7)	18 (15.2)	0.96 (0.58; 1.60)	0.95 (0.57; 1.58)	10 (17.9)	1.07 (0.54; 2.13)	0.94 (0.37; 2.42)
Oxygenated	Not exposed	8922 (77.0)	89 (75.4)	ref	ref	41 (73.2)	ref	ref
	Possibly exposed	746 (6.4)	27 (22.9)	1.01 (0.99; 1.03)	0.98 (0.63; 1.51)	15 (26.8)	1.16 (0.65; 2.08)	1.18 (0.65; 2.14)
Petroleum	Not exposed	10,736 (92.7)	108 (91.5)	ref	ref	52 (92.9)	ref	ref
	Possibly exposed	735 (6.3)	7 (5.9)	0.91 (0.42; 1.97)	0.81 (0.37; 1.78)	4 (7.1)	-	-
Chlorinated	Not exposed	11,382 (98.2)	116 (98.3)	ref	ref	56 (100)	ref	ref
	Possibly exposed	168 (1.5)	2 (1.7)	-	-	0	-	-

*Adjusted for maternal age, maternal education, tobacco consumption and parity

Table S8. Relation between occupational exposure to oxygenated solvents and the risk of preeclampsia (threshold for certainly exposed with a probability of exposure > 50 %) (N=11,722 women)

Solvent	Exposure	No preeclampsia: N (%)	Preeclampsia: N (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Oxygenated	Not exposed	8922 (77.0)	95 (69.3)	ref	ref
	Likely exposed	256 (2.2)	7 (5.1)	2.57 (1.18; 5.59)	2.49 (1.14; 5.43)
	Certainly exposed	2307 (19.9)	34 (24.8)	1.38 (0.93; 2.05)	1.28 (0.86; 1.92)

*Adjusted for maternal age, maternal education, tobacco consumption and parity

CHAPITRE IV : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

I. Principaux résultats

Ces recherches, menées sur la cohorte prospective ELFE, se sont intéressées à deux types d'expositions : l'exposition domestique aux pesticides et l'exposition professionnelle aux solvants et à deux complications de la grossesse : la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin. L'association entre l'exposition aux pesticides et le poids de naissance et le périmètre crânien avait déjà été étudiée dans la cohorte ELFE par Béranger et al. (218).

Dans une première partie, nous avons observé une augmentation du risque de développer une pré-éclampsie lorsque les femmes sont exposées au prochloraz (fongicide de la famille des imidazolés), par proximité du domicile aux cultures agricoles consommatrices, surtout lorsque cette pré-éclampsie était précoce. Nous avons également rapporté un risque plus élevé de pré-éclampsie nécessitant un traitement anti hypertenseur chez les femmes utilisant des herbicides à domicile. Enfin, nous ne retrouvons pas d'association entre l'exposition alimentaire estimée aux résidus de pesticides et le risque de développer une pré-éclampsie.

Dans une deuxième partie, nous avons mis en évidence un risque plus élevé de nouveau-nés PAG chez les femmes ayant une exposition professionnelle aux solvants pétroliers et oxygénés, surtout lorsqu'elles travaillaient jusqu'au 3^e trimestre de grossesse. Nous n'avons pas observé plus de nouveau-nés PAG chez les femmes exposées professionnellement aux solvants chlorés. Concernant le poids de naissance, il était significativement plus faible chez les nouveau-nés dont la mère était exposée aux solvants pétroliers jusqu'au 3^e trimestre de grossesse. Enfin, le périmètre crânien des nouveau-nés était plus petit lorsque la mère était professionnellement exposée aux solvants oxygénés ou chlorés jusqu'au 3^e trimestre de grossesse.

Dans une troisième partie, nous nous sommes intéressés à l'exposition professionnelle aux solvants et au risque de développer une pré-éclampsie. Nous avons observé une augmentation non significative du risque de développer une pré-éclampsie chez les femmes professionnellement exposées à au moins un solvant. Les associations étaient renforcées lorsque la pré-éclampsie était sévère (nécessitant un traitement anti hypertenseur). Nous avons ensuite étudié ces expositions selon les familles de solvants. Concernant les solvants oxygénés, les femmes ayant eu une pré-éclampsie y étaient plus souvent exposées. Cette association était renforcée en cas de pré-éclampsie précoce (diagnostiquée avant 34SA) ou sévère. Enfin, les femmes exposées professionnellement aux solvants pétroliers présentaient un risque plus important de développer une pré-éclampsie sévère.

II. Avantages et limites de l'étude

L'important effectif de la cohorte ELFE (environ 18 000 femmes) nous a permis d'étudier la pré-éclampsie qui est une pathologie peu fréquente. Il faut souligner la richesse des données disponibles dans cette cohorte : démographiques, socio professionnelles, antécédents médicaux, suivi de grossesse, expositions aux pesticides (par des questionnaires d'usages domestiques de pesticides), possibilité de géolocalisation des domiciles, évaluation précise des habitudes alimentaires, et estimation indirecte des expositions professionnelles aux solvants.

Lors de ces recherches, nous avons porté une attention particulière à la définition des expositions. Concernant l'exposition domestique aux pesticides, nous avons étudié trois types d'exposition différentes : l'usage domestique de pesticides, l'exposition par proximité du domicile aux cultures agricoles et l'exposition alimentaire, rendant cette étude d'exposition domestique très complète. Pour les pesticides, les données de la cohorte ELFE nous permettaient d'étudier de nombreuses substances. Nous avons utilisé une approche originale, l'approche toxicogénomique en utilisant les données de la Comparative Toxicogenomics database, pour sélectionner nos 41 pesticides d'intérêt. Cette méthode nous a permis de discuter les liens potentiels entre les expositions aux pesticides et la pré-éclampsie en se basant sur des hypothèses mécanistiques déjà explorées, nous évitant ainsi d'utiliser des méthodes exploratoires. Cependant, beaucoup d'études utilisées pour construire la Comparative Toxicogenomics database sont des études *in vitro* ou sur modèle animal. Ces études présentent des expositions à des doses différentes de celles retrouvées lors des expositions environnementales humaines. Enfin, cette méthode nous a restreint aux hypothèses déjà évaluées et aux associations suspectées. Concernant les biais de mesure d'exposition, les questionnaires utilisés pour déterminer les usages domestiques de pesticides ne nous permettaient pas d'identifier précisément quelle substance active était utilisée ni d'être certains que la substance active d'intérêt était bien présente dans le produit utilisé. De plus, les questionnaires ayant été complétés en maternité, les résultats sont soumis au biais de mémorisation (particulièrement lorsque l'accouchement a été compliqué ou si le nouveau-né présentait une pathologie). Une étude utilisant des biomarqueurs aurait permis d'identifier précisément les substances auxquelles les femmes sont exposées. Cependant, cette méthode, très onéreuse, est difficilement applicable sur de grandes cohortes. De plus, seule une partie des femmes incluses dans la cohorte ELFE ont accepté de participer au volet biomarqueurs ce qui constituerait un biais de sélection supplémentaire.

Concernant l'exposition professionnelle aux solvants, nous avons défini cette exposition pour les trois familles de solvants : oxygénés, pétroliers et chlorés. Ceci n'avait été fait jusque-là que par Desrosiers et al. qui avaient étudié les solvants chlorés, aromatiques et white spirit mais pas les solvants oxygénés (91). Pour cela nous avons utilisé les matrices emplois-expositions Matgéné de 2013 (et non celles réalisées sur des périodes antérieures) qui sont les plus adaptées pour estimer les expositions de la cohorte ELFE de 2011. Cette méthode de mesure indirecte des expositions professionnelles est adaptée aux grandes cohortes car elle permet une évaluation simple et peu coûteuse des expositions chez de nombreux sujets. De plus, les matrices emplois-expositions Matgéné nous ont permis d'étudier l'exposition selon la probabilité d'exposition lorsque l'effectif de la population exposée était suffisant. Cependant, ces matrices attribuent une exposition moyenne à un emploi sans prendre en compte les variabilités individuelles (notamment l'utilisation de matériel individuel de

protection ou la variabilité des tâches effectuées au sein d'un même emploi). De plus, elles ne permettent pas de préciser la voie d'exposition aux substances étudiées.

Notre travail présente aussi de potentiels biais de sélection, la cohorte ELFE n'incluait que les naissances au-delà de 33 SA. Ainsi, les femmes dont la grossesse a été compliquée d'une pré-éclampsie précoce et sévère ou d'un RCIU sévère ayant conduit à une prématurité avant 33 SA ou à une mort fœtale in utero n'ont pas participé à cette étude. En conséquence, les formes les plus sévères de ces pathologies n'ont pas pu être étudiées. D'autre part, les personnes qui participent aux études épidémiologiques ont tendance à être en meilleure santé que la population générale. Il faut également souligner le haut niveau d'étude des femmes incluses dans la cohorte ELFE : 65% sont allées à l'université. Ainsi les professions les plus représentées correspondent aux activités tertiaires (25% d'activités administratives, 17% de services à la personne, 11% dans le domaine de la vente et 11% d'enseignantes). Dans notre population d'étude, seulement 2.3% des femmes occupaient des postes d'ouvriers de production (268/11 722) alors que dans l'enquête périnatale de 2010, 24.4% des femmes occupaient des postes d'ouvriers qualifiés et 8.6% des postes d'ouvriers non qualifiés (219). La faible représentation des secteurs primaires et secondaires explique peut-être le faible effectif de femmes professionnellement exposées aux solvants pétroliers et chlorés. Ce faible effectif ne nous a pas permis d'étudier ces expositions selon leur probabilité, leur intensité ni d'étudier l'exposition aux solvants chlorés dans la troisième partie de ce travail. Comme seulement 51% des femmes contactées pour participer à la cohorte ELFE ont accepté de participer, nous ne pouvons exclure que les femmes les plus exposées seraient plus représentées dans les 49% qui ont refusé de participer.

Par ailleurs, n'ayant pas de données disponibles sur les signes de dysfonctions d'organes participant au diagnostic de la pré-éclampsie nous en avons utilisé une définition restreinte, utilisée par le collège national de gynécologues et obstétriciens français et de la société française d'anesthésie réanimation de 2020 : HTA après 20 SA associée à une protéinurie (120). Ainsi certaines femmes ayant développé une pré-éclampsie selon la définition internationale présentée en introduction ont pu être classées dans le groupe HTAG. Pour cette raison, l'HTAG a également été étudiée dans les 1^e et 3^e parties de ce travail (même si nous considérons que ces deux pathologies ont des mécanismes physiopathologiques différents).

Concernant les biais de confusion, nous avons utilisé les données de la littérature et un DAG pour sélectionner nos variables d'ajustement. Ainsi nous ne pouvons exclure qu'un facteur de confusion non connu ou non mesuré ou une co-exposition n'aient pu être pris en compte. De plus, il faut souligner les difficultés d'ajustement sur le niveau socio-économique. Nous avons choisi d'ajuster sur le niveau d'études. Cependant, le niveau socio-économique est une notion plus large qui inclut également le revenu et le métier.

Enfin, nos résultats doivent être confirmés par d'autres études. En effet, ayant réalisé de nombreuses analyses statistiques nous ne pouvons exclure que certains résultats soient des faux positifs. Cependant, l'objectif de ce travail était de fournir des hypothèses à explorer dans d'autres études plutôt que de donner des conclusions définitives. Tous les tests statistiques ont été planifiés a priori et tous les résultats ont été rapportés comme recommandé (220). Nos analyses de sensibilité permettent de consolider nos résultats. De plus, concernant l'étude sur les pesticides, les données de la Comparative Toxicogenomics database permettent d'appuyer nos résultats sur des données mécanistiques connues. De même, certaines analyses

ne retrouvant pas d'association entre l'exposition et la pré-éclampsie ou le RCIU peuvent être de faux négatifs par manque de puissance. Il faut aussi souligner que certaines expositions peuvent être des marqueurs d'expositions à d'autres substances ou conditions socio-économiques et être ainsi les médiateurs de l'association entre l'exposition aux pesticides ou aux solvants et l'issue de grossesse. Ainsi, nous avons observé des effets protecteurs de l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides. Or ce résultat est en fait la conséquence de l'effet bénéfique de la consommation de fruits et légumes pour réduire le risque de développer une pré-éclampsie (221). L'exposition alimentaire aux résidus de pesticides ne diminue pas le risque de pré-éclampsie mais c'est la consommation importante de fruits et légumes qui diminue ce risque.

III. Discussion générale des résultats

Nos travaux ont mis en évidence un risque plus élevé de développer une pré-éclampsie (surtout une forme sévère nécessitant un traitement anti hypertenseur) et d'avoir un nouveau-né PAG lorsque les femmes étaient professionnellement exposées aux solvants oxygénés et pétroliers. Le risque de nouveau-né PAG était plus élevé si la femme avait arrêté de travailler au 3^e trimestre et avait donc eu une exposition longue aux solvants pendant sa grossesse. Cette observation nous renvoie au lien étroit qui existe entre la pré-éclampsie et le RCIU vasculaire (ayant amené la société internationale d'étude de l'hypertension gravidique à inclure le RCIU dans la définition de la pré-éclampsie). Cependant, nous avons également mis en évidence un risque de pré-éclampsie précoce lorsque les femmes étaient exposées au prochloraz (par proximité du domicile aux cultures utilisant ce pesticide) alors que Béranger et al. n'observent pas de différence de poids de naissance lorsque le prochloraz est retrouvé dans les cheveux des femmes de la cohorte ELFE (218).

Le but de notre travail était d'étudier les conséquences des expositions domestiques aux pesticides et professionnelles aux solvants sur la placentation. Pour cela nous avons utilisé la pré-éclampsie et le RCIU comme manifestations cliniques d'un défaut de placentation. En effet de nombreux arguments confortent l'hypothèse d'un défaut de placentation comme étiologie commune à ces complications de la grossesse. Tout d'abord, ils partagent certains facteurs de risque : les grossesses multiples, les anomalies chromosomiques. Dans le cas des anomalies chromosomiques, dont la trisomie 21 est la plus fréquente, il a été observé une couche cytotrophoblastique plus importante que le syncytiotrophoblaste et des villosités choriales immatures (9). Ce défaut de placentation conduit à une augmentation du risque de pré-éclampsie et de RCIU. D'autre part, le défaut de remodelage des artères utérines (et donc la persistance de la composante musculaire artérielle) peut être mis en évidence par l'étude doppler, sous la forme d'augmentation des résistances vasculaires ou d'une incisure protodiastolique persistante (notch) (222). Ces anomalies doppler, témoins d'un défaut de placentation, sont retrouvées en cas de pré-éclampsie ou de RCIU au cours de la grossesse (222), témoignant de leur étiologie commune.

Au 1^e trimestre de la grossesse, un dépistage de la trisomie 21 est proposé aux femmes enceintes. Ce dépistage inclut le dosage de deux marqueurs sériques : la PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) et l'unité β de l'hCG (223). Il a été démontré qu'un taux augmenté de l'unité β de l'hCG est un marqueur de risque de pré-éclampsie et de RCIU (224–226). En 2022, Kiyokoba et al. se sont intéressés au mécanisme expliquant cette augmentation de l'unité β de l'hCG (227). Pour cela, ils ont étudié des placentas issus de grossesses compliquées par une pré-éclampsie ou un RCIU. Ils ont démontré qu'une dysfonction mitochondriale était à l'origine de cette augmentation de l'unité β de l'hCG (227). Ainsi, la forte expression de l'unité β de l'hCG due à un dysfonctionnement mitochondrial jouerait un rôle important dans la physiopathologie de la pré-éclampsie et du RCIU (227). De plus, Joya et al. ont étudié l'expression placentaire d'hCG en cas d'exposition prénatale à l'éthanol dans le cadre du syndrome d'alcoolisation fœtale (228). Ils ont exposé des cellules trophoblastiques humaines (JEG3 et BeWo) à différentes concentrations d'éthanol (5-90 mg/dL correspondant à une consommation modérée et à 386 mg/dL correspondant à une consommation importante) (228). Ils ont observé une augmentation d'hCG dans les cultures cellulaires exposées à l'éthanol (de façon dose dépendante) (228). Ils ont complété leur travail par des analyses de placentas humains frais (228). Cette augmentation d'hCG a également été observée dans un

ensemble de tissus placentaires humains provenant de fœtus exposés à l'éthanol avant la naissance (228). Ainsi l'exposition à l'éthanol (solvant oxygéné le plus utilisé) conduirait à une dysfonction mitochondriale placentaire, mise en évidence par une augmentation d'hCG, à l'origine de pré-éclampsie et de RCIU. Cette hypothèse mériterait d'être confirmée par d'autres études. En effet, Joya et al. ont utilisé des doses d'éthanol correspondant à une exposition par ingestion et non par inhalation (dans le cas d'exposition professionnelle).

Concernant la méthodologie de nos études. Nous avons choisi nos variables d'ajustement en utilisant un DAG. Plusieurs autres possibilités permettent de sélectionner des variables de confusion : les procédures de sélection automatique (sélection descendante, ascendante, mixte), sélection *a priori* basée sur les connaissances de la littérature seulement, sélection manuelle (associant la sélection *a priori* à des critères statistiques). Le DAG s'appuie sur des considérations biologiques et physiopathologiques. Il permet également d'identifier des facteurs intermédiaires intervenant dans la chaîne causale. Il représente un modèle visuel explicite et flexible. Le DAG permet de choisir le modèle le plus parcimonieux pour limiter l'ajustement excessif et maximiser la puissance statistique.

Concernant l'étude de l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides, nous avons choisi d'ajuster également sur le régime alimentaire. En effet une consommation élevée de fruits et légumes a été associée à une diminution du risque de pré-éclampsie (162–164), mais aussi à une exposition plus élevée à plusieurs pesticides. Cette méthode avait été utilisée dans de précédentes études sur l'association entre l'alimentation et les pathologies hypertensives gestationnelles (162,164,166). De plus, le régime alimentaire est associé au niveau socioéconomique que nous avons identifié comme facteur d'ajustement nécessaire à nos modèles statistiques.

Concernant la mesure de l'exposition, nous avons utilisé des méthodes de mesures indirectes (questionnaires, systèmes d'informations géographiques, matrices emplois-expositions) dont les limites ont été exposées précédemment. Aussi, nos études pourraient être reproduites en utilisant des biomarqueurs d'exposition. Pour estimer l'usage des pesticides à domicile nous avons utilisé des données issues de questionnaires. Les sujets déclarant avoir utilisé des colliers antipuces étaient supposés avoir été exposés au diazinon. Cependant, nous ne pouvons avoir de certitude quant à l'exposition à cette molécule. La recherche de biomarqueurs permettrait de confirmer cette exposition. Ainsi, Smarr et al. et Savitz et al. (84,87) avaient utilisé des biomarqueurs sanguins, Warembourg et al. avaient utilisé des biomarqueurs urinaires (83) et Béranger et al. avaient utilisé les cheveux (218) pour estimer l'exposition aux pesticides. Cependant leurs populations d'étude étaient moins importantes que la nôtre (respectivement 258, 1 933, 152 et 311 femmes) (83,84,87,218). Il faut également noter que les biomarqueurs présentent également des inconvénients (coût, stockage en zone réfrigérée...) et des limites (importance du moment de prélèvement selon la matrice biologique utilisée, analyses biochimiques disponibles pour les substances d'intérêt...). D'autre part, nous ne pouvons exclure que les associations observées soient en fait des associations avec des co-expositions. Dans notre étude, les métiers les plus exposés aux solvants pétroliers étaient les ouvriers de l'industrie métallurgique et électronique. Or ces industries sont également source d'exposition au cadmium (229). De même, l'industrie du caoutchouc et du plastique représente une forte exposition aux solvants chlorés (73) mais aussi aux phtalates (230). De plus, certaines industries exposent également aux particules fines. D'autre part, certains métiers peuvent aussi être associés à des conditions socio-

économiques défavorables qui sont, nous l'avons vu des facteurs de confusion dans nos analyses.

D'autre part, notre étude sur l'impact de l'exposition professionnelle aux solvants sur la croissance fœtale a utilisé le poids de naissance comme critère d'issue de grossesse. A notre connaissance seuls Ish et al. (95) ont utilisé la croissance intra-utérine, évaluée par échographie, plutôt que le poids de naissance. Cette méthode permet de dater le moment de la cassure de croissance. Les RCIU précoces ayant un moins bon pronostic, cette information semble importante pour cibler les substances responsables de RCIU précoces qui seraient à étudier en priorité afin d'adapter les mesures de prévention. Cependant cette méthode nécessite d'avoir des données échographiques disponibles.

Enfin, notre travail s'appuie sur l'hypothèse d'une origine environnementale des dysfonctions placentaires. Depuis plusieurs années l'hypothèse d'une origine environnementale de la santé s'est imposée et les conséquences des expositions environnementales sur le placenta et les pathologies gravidiques associées sont mieux connues. Nous avons choisi de nous intéresser aux solvants et aux pesticides mais d'autres expositions environnementales peuvent avoir des conséquences placentaires. Ainsi, à propos de la pollution atmosphérique, différentes études ont mis en évidence une augmentation du risque de développer une pré-éclampsie avec l'augmentation de l'exposition aux particules fines ($PM_{2,5}$) au 1^e trimestre de grossesse (231,232). De même, Pedersen et al. ont observé une diminution du poids de naissance lorsque les mères étaient exposées aux particules fines ($PM_{2,5}$) (233). Ces données sont supportées par l'étude de Abraham et al. qui ont mis en évidence des différences de méthylation des gènes impliqués dans le développement de la pré-éclampsie suite à l'exposition aux polluants atmosphériques (dioxyde d'azote et particules fines PM_{10}). Concernant le cadmium, obtenu industriellement dans la métallurgie du zinc et dans les minerais de plomb et de cuivre, Wang et al. ont mené une étude cas-témoins pour évaluer l'association entre les concentrations de cadmium retrouvées dans le sang maternel, le sang de cordon ombilical, le placenta et le risque de développer une pré-éclampsie (234). Ils ont observé une augmentation significative du taux de cadmium dans le sang maternel et le placenta des femmes ayant développé une pré-éclampsie (234). De même, Barn et al. ont observé une réduction du poids de naissance avec l'augmentation des concentrations sériques maternelles de cadmium (235). De plus, des études chez le rat ont mis en évidence des lésions oxydatives de l'ADN (236) et des anomalies immunitaires (237) dans les placentas exposés au cadmium. D'autre part, Ye et al. se sont focalisés sur le bisphénol A (238). Ils ont réalisé une étude cas-témoins et mesuré les concentrations plasmatiques de bisphénol A chez 74 femmes ayant eu une pré-éclampsie et 99 femmes n'ayant pas eu de pré-éclampsie. Ils ont observé une augmentation du risque de développer une pré-éclampsie chez les femmes ayant la concentration plasmatique de bisphénol A la plus élevée (238). De même, Snijder et al. ont rapporté une diminution du poids de naissance lorsque les femmes présentaient des concentrations urinaires de bisphénol A élevées (239). Adu-Gyamfi et al. ont repris les études sur les conséquences placentaires de l'exposition au bisphénol A. Ils rapportent une diminution de l'invasion du trophoblaste et une augmentation de l'apoptose des trophoblastes par activation des caspases (240). Ainsi, que ce soit pour la pollution atmosphérique, le cadmium, le bisphénol A ou les pesticides et solvants de notre étude, la littérature fournit des études sur l'impact des expositions environnementales sur le placenta et les deux principales pathologies résultant d'un défaut de placentation : la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin. D'autres substances sont en cours d'évaluation ou le seront dans les années à

venir. L'hypothèse de l'impact des expositions environnementales sur le placenta n'est donc plus à démontrer et mérite l'intérêt des chercheurs et de la population qui y est exposée.

IV. Perspectives

1. Perspectives en termes de recherche

Les conséquences de différentes expositions environnementales font l'objet de nombreuses études. Ainsi, l'association entre les expositions environnementales et certaines pathologies de l'adulte ne sont plus à démontrer : association entre la pollution atmosphérique et les pathologies cardiovasculaires ou pulmonaires (241–244), association entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson (245). Chez l'enfant, de nombreuses études ont été menées sur l'association entre les expositions environnementales et les cancers des enfants : exposition aux pesticides et aux solvants et leucémies (246–248). *In utero*, l'association entre ces expositions (pesticides et solvants) et les malformations congénitales (4–8,39) ont également été explorées. D'autres études se sont intéressées au lien entre l'exposition aux solvants et la fertilité (249,250) ou les fausses couches (98,251). Cependant, peu d'études concernant les expositions environnementales se sont intéressées au versant maternel des pathologies de la grossesse : pré-éclampsie, diabète gestationnel, cholestase gravidique. Ainsi l'association entre les expositions environnementales et ces pathologies constitue des axes de recherche intéressants avec potentiellement des mesures de prévention applicables en population générale.

Nos études se sont concentrées sur l'exposition domestique aux pesticides et l'exposition professionnelle aux solvants. Ainsi, il serait intéressant d'analyser l'exposition professionnelle aux pesticides et l'exposition domestique aux solvants qui représentent deux autres types d'exposition importants.

Les expositions environnementales sont multiples et concomitantes : exposition aux pesticides, solvants, pollution atmosphérique, retardateurs de flamme, agents infectieux, bruit, vibrations... Lors de ce travail, les expositions aux pesticides et aux solvants ont été étudiées séparément. D'autres études ont retrouvé une association entre l'exposition aux polluants atmosphériques et le développement des pathologies hypertensives gestationnelles (130–132). Ces différentes expositions peuvent avoir des effets synergiques ou compensateurs sur notre santé. Ainsi, il serait intéressant d'utiliser des modèles multi-exposition pour étudier les conséquences des expositions environnementales sur les pathologies gestationnelles.

En 2005, Christophe Wild, un épidémiologiste a posé les fondations de l'exposome qu'il définit comme : «la totalité des expositions auxquelles un individu est soumis de la conception à la mort. C'est une représentation complexe et dynamique des expositions auxquelles une personne est sujette tout au long de sa vie, intégrant l'environnement chimique, microbiologique, physique, récréatif, médicamenteux, le style de vie, l'alimentation, ainsi que les infections » (252). Cette approche nécessite des technologies pour quantifier et caractériser ces expositions, ainsi que des modèles statistiques permettant de gérer ces multiples variables (ces modèles devront prendre en compte les nombreuses corrélations entre les différentes variables). Enfin, l'exposome nécessite une approche pluridisciplinaire (épidémiologistes, toxicologistes, statisticiens, biochimistes...) pour prendre en compte les facteurs chimiques, physiques, biologiques mais également psychologiques et sociaux. Ainsi, l'enjeu sera de savoir quelles expositions pèsent le plus sur notre santé et d'agir en conséquence pour prévenir l'apparition de pathologies. Cependant, les outils nécessaires à ces recherches ne sont pas encore tous disponibles.

De plus, se pose la question de la fenêtre d'exposition. Une exposition à un moment donné peut avoir des conséquences beaucoup plus tard sur la santé. Selon la pathologie étudiée, il faudrait pouvoir identifier des périodes de vulnérabilité. Dans le cas des pathologies résultant d'un défaut de placentation, la fenêtre de vulnérabilité se situerait avant 20 SA, moment auquel la placentation est mise en place. Cependant, cette approche nécessiterait une définition encore plus précise des expositions.

Nos travaux étaient limités par l'inclusion de nouveau-nés vivants au-delà de 33 SA. Il serait intéressant de regrouper différentes cohortes incluant des naissances plus prématurées mais aussi les fœtus mort-nés et les interruptions médicales de grossesse réalisées pour « sauvetage maternel » dans le cadre de pré-éclampsie très précoce et sévère pour pouvoir également étudier cette population. Cependant, le regroupement de différentes cohortes expose à des biais de sélection selon les critères d'inclusion de chaque cohorte. De plus, les cohortes mère-enfant n'incluent souvent que les naissances vivantes. La cohorte française Epipage 2 a inclus des naissances vivantes, mort-nés et interruptions médicales de grossesse avant 35 SA (253). En 2011, parmi les 8 417 naissances recensées dans les maternités participant à la cohorte, 7 803 familles (soit 93%) ont accepté de participer à l'étude (254). Il serait intéressant de regrouper les données issues de la cohorte Epipage 2 et de la cohorte ELFE. Cependant, le contexte de prématurité expose à des biais de mémorisation importants.

Concernant les modèles d'étude de la pré-éclampsie, il faut noter que la pré-éclampsie est une pathologie spécifique à l'espèce humaine (255). En effet, il n'existe pas de syndrome pré-éclamptique spontané chez l'animal (255). Ainsi le modèle animal présente un intérêt limité pour étudier la pré-éclampsie. Flidel et al. ont publié une revue des différents modèles placentaires *in vivo*, *in vitro* et *ex vivo* disponibles pour analyser les fonctions placentaires (Les modèles *in vitro* et *ex vivo* étant d'origine humaine) (254). De nombreux modèles animaux ont été utilisés pour explorer les fonctions placentaires, notamment pour étudier le passage transplacentaire de substances. En plus de savoir si une substance traverse le placenta ou non, ces études ont mis en évidence des passages transplacentaires plus importants en début de grossesse (254). Ces modèles animaux ont également été utilisés pour étudier la pré-éclampsie. Cependant, la pré-éclampsie étant spécifique de l'espèce humaine, les modèles animaux ont reproduit les symptômes de la maladie mais pas les mécanismes physiopathologiques qui en sont responsables (par exemple, les symptômes de la pré-éclampsie peuvent être induits par un traitement par TNF- α ou par un procédé chirurgical réduisant la perfusion utérine) (254). Les modèles *in vitro* utilisent soit des lignées cellulaires immortalisées (issues de choriocarcinome (modèles BeWo, JEG-3 et JAR) soit des cellules trophoblastiques humaines (immortalisées par un virus oncogène (modèles HTR-8/Svneo et Swan71) ou des modèles hybrides (modèle ACH-3P)) (254). Deux modèles sont utilisés pour étudier les mécanismes de placentation : le modèle BeWo pour lequel un traitement par adénosine monophosphate cyclique permet d'induire un mécanisme de syncytialisation et le modèle JEG-3 possédant des propriétés proches des villosités trophoblastiques du placenta humain telles que la prolifération cellulaire, l'invasion du syncytiotrophoblaste et la différenciation cellulaire (254). Le modèle HTR-8/SVneo est la lignée cellulaire trophoblastique extravillousitaire de référence. Ce modèle a été utilisé pour étudier un potentiel traitement de la pré-éclampsie : le RNA-sFlt1-PAMAM. Il a ainsi été observé une diminution de la production de sFlt-1 et une augmentation de la prolifération cellulaire plaçant le RNA-sFlt1-PAMAM parmi les traitements prometteurs de la pré-éclampsie (254). Les modèles *in*

vitro utilisant des cellules trophoblastiques humaines représentent le modèle le plus proche des conditions physiologiques humaines. Cependant, la culture cellulaire est plus difficile, nécessite des manipulations précautionneuses et la durée de vie cellulaire est limitée (254). De plus le recueil des cellules sur placenta frais nécessite l'accord du sujet et du comité d'éthique. De plus, ces modèles, construits en couche cellulaire unique, ne représentent qu'une structure en deux dimensions et ne reproduisent donc pas la structure placentaire. Ainsi, de nouveaux modèles *in vitro* en trois dimensions, dans le but de se rapprocher des conditions physiologiques humaines, sont en cours de validation (254). Un de ces modèles utilise une coculture de cellules JEG-3, BeWo, BeWo syncytialisées et de cellules surréaliennes (254). Enfin, des modèles *ex vivo* ont été construits pour étudier le placenta : le placenta perfusé et les explants placentaires humains (254). Ces modèles permettent de maintenir la structure en trois dimensions du placenta et de reproduire les conditions *in vivo*. Le recueil du placenta nécessite cependant l'accord de la patiente ayant accouché dans un hôpital affilié aux structures de recherche (254). Le délai entre la recueil du placenta est la mise en culture doit être très court et ces tissus ne peuvent pas être maintenus longtemps en culture (254). Le modèle du placenta perfusé consiste à mettre en milieu de culture un placenta complet, perfusé par les artères et veine ombilicales (254). Le métabolisme placentaire est conservé. Ce modèle est surtout utilisé pour étudier le passage transplacentaire de différentes substances. Le 2^e modèle, celui des explants placentaires humains, consiste à prélever les cotylédons de placenta frais, en conservant leur structure anatomique, et de les maintenir en culture (254). Cette culture peut être maintenue au maximum sept jours (ce qui est plus long que ce qui est fait avec le placenta perfusé) (254). Ce modèle permet d'étudier des placentas du 1^e ou du 3^e trimestre de grossesse mais aussi des placentas pathologiques. Il a ainsi été démontré que les cotylédons issus de placentas de femmes ayant eu une pré-éclampsie sécrétaient des isoformes de sFlt-1 dans le milieu de culture (254). Ces placentas conservent donc leurs caractéristiques pathologiques et peuvent servir à tester des traitements pour la pré-éclampsie. Cette revue des différents modèles placentaires disponibles souligne la difficulté à mettre au point un modèle le plus proche possible des conditions physiologiques réelles mais ouvre également des perspectives de recherche pour l'étude du passage transplacentaire de différentes substances environnementales, des mécanismes responsables des différentes pathologies placentaires et des pistes de traitement pour la pré-éclampsie.

Enfin, le projet DECRYPT, mené par Arthur David, enseignant chercheur membre de l'équipe ELIXIR de l'IRSET, consiste à réaliser des analyses placentaires pour évaluer le passage transplacentaire de différentes substances. Ainsi des prélèvements sont réalisés sur le placenta en différents endroits et dans le sang de cordon pour analyser les substances présentes sur le versant maternel qui traversent le placenta et sont retrouvées dans le sang de cordon.

2. Perspectives en termes de prévention

En 1986, David Barker et son équipe ont développé l'hypothèse d'une origine fœtale des maladies de l'adulte (256). Ce concept a ensuite évolué vers une origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD pour Developmental Origins of Health and Disease) (256). Des études de cohorte ont étudié et confirmé l'association entre le faible poids de naissance et des marqueurs de risque cardiovasculaire. Différentes études ont permis d'identifier la période prénatale et les deux premières années de vie comme une période de susceptibilité importante pour des effets de programmation à long terme (256). L'épigénétique est un des mécanismes possibles expliquant ces effets visibles plus tard dans la vie (256). Cette notion a été popularisée par l'expression des « 1 000 jours » (256).

Depuis 2004, le gouvernement français met en place, tous les cinq ans, un plan national santé environnement (PNSE). En 2021, le 4^e PNSE a été lancé (257). Il s'organise autour de quatre axes (257):

1. S'informer, se former et informer sur l'état de notre environnement et les bons gestes à adopter,
2. Réduire les expositions environnementales affectant la santé humaine et celle des écosystèmes,
3. Démultiplier les actions concrètes par les collectivités dans les territoires,
4. Mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations et sur les écosystèmes.

Dans le cadre de ce 1^e axe, des actions sont menées pour que les consommateurs puissent identifier plus facilement les substances présentes dans les produits ménagers notamment en rendant les étiquettes plus lisibles ainsi que de sensibiliser les propriétaires d'animaux sur l'usage des produits biocides (257). Dans la continuité du concept de la DOHaD un des enjeux de cet axe porte sur la prévention des expositions avant et après la grossesse (257). Ainsi, des consultations d'évaluation des expositions environnementales sont proposées à des couples ayant un projet de grossesse pour intégrer des mesures de prévention primaire (257). A titre expérimental, cinq plateformes pluridisciplinaires de professionnels de santé permettent d'évaluer les expositions chez des patients pris en charge pour des troubles de la reproduction (plateformes PREVENIR). Ces plateformes proposent des actions de prévention ciblées en santé environnementale. Elles sont adossées à des centres régionaux de pathologies professionnelles et environnementales (CRPPE) (257). Les sages-femmes sont également impliquées dans ce projet pour conseiller les parents en matière de prévention en santé environnementale (257). L'accent sera donc mis sur leur formation. Actuellement, en formation continue, la santé-environnement compte pour moins de 1 % des formations labellisées « Développement Professionnel Continu » (DPC). Ainsi, pour la formation continue et le Développement Professionnel Continu, les formations existantes seront valorisées (possibilité d'une labellisation dans le cadre du DPC) et de nouvelles formations seront développées (257).

En 2020, le gouvernement français a constitué un groupe de 18 experts de spécialités différentes: neuropsychiatres, spécialistes de l'éducation ou de l'éveil des enfants, acteurs de terrain de l'accompagnement social des parents, cliniciens spécialistes de la grossesse et du jeune enfant, sages-femmes pour envisager une approche globale de la santé de la mère et de l'enfant et pour promouvoir des environnements favorables au développement du fœtus et du

nouveau-né (258,259). Suite à ce rapport d'experts le « projet national des 1000 jours » a été mis en place. Ce projet est piloté par le ministère des solidarités et de la santé et mené avec ses partenaires de la Sécurité sociale, de Santé Publique France ainsi que des Agences régionales de santé (ARS) et des Directions régionales de l'économie, de l'emploi, du travail des solidarités (DREETS). Les différents objectifs de ce projet sont :

- Sensibiliser les futurs parents à l'exposition aux substances toxiques subies, ou consommées (notamment les pesticides et perturbateurs endocriniens),
- Lutter contre l'exposition aux toxiques au domicile et au travail, encourager la consultation avec un médecin du travail dès le début de la grossesse,
- Conseiller sur l'alimentation (pesticides), les emballages, le matériel de cuisson, les produits ménagers, le choix de produits d'hygiène et articles de puériculture, l'amélioration de la qualité de l'air intérieur, le bricolage avec des matériaux contenant moins de composés organiques volatiles,
- Prévenir les accidents domestiques.

Pour cela, Santé publique France a développé un site internet ludique pour les parents : « Agir pour bébé » qui a été renommé « 1 000 premiers jours.fr » (<https://www.1000-premiers-jours.fr/fr>) fournissant aux parents des conseils pour limiter les expositions environnementales et des messages de prévention des accidents domestiques.

De plus, en 2021, le collège national des sages-femmes de France a rédigé des recommandations pour la pratique clinique intitulées « Les interventions pendant la période périnatale » (260). Ces recommandations s'articulent autour de quatre axes :

1. L'adaptation des comportements maternels (activité physique, substances psychoactives),
2. Les comportements alimentaires,
3. L'exposition domestique aux agents toxiques (usages domestiques, cosmétiques),
4. La promotion de la santé de l'enfant (allaitement maternel, liens d'attachement, écrans, mort inattendue du nourrisson, syndrome du bébé secoué).

Dans le cadre du 3^e axe, il est conseillé d'aérer le domicile pour diminuer la contamination existante des foyers. Des conseils sont également donnés sur les mesures de prévention pour limiter l'exposition à l'intérieur du domicile (choix des produits de ménage ou bricolage, limiter l'usage de répulsifs et parfums d'ambiance, laver les textiles avant la 1^e utilisation...). Les professionnels sont aussi sensibilisés quant à l'usage des cosmétiques par leurs patientes. Pour atteindre cet objectif de prévention, le collège national des sages-femmes de France a établi une hiérarchie des interventions en fonction de la période de la grossesse (préconception, 1^e, 2^e ou 3^e trimestre de grossesse, post-partum) afin d'aider les professionnels à intégrer ces conseils lors des consultations de suivi de grossesse.

Ainsi, parmi les programmes nationaux de prévention de la santé, une part grandissante est accordée à la santé environnementale et à son impact sur la période de vulnérabilité représentée par la vie *in utero* et les deux premières années de vie. D'autres projets sont en cours d'élaboration tels que les « écomaternités » (261), chambres pédagogiques, ateliers en petits groupes à l'initiative des maternités (ateliers couches lavables, ateliers produits ménagers...).

Enfin, ces mesures mettent les professionnels de santé au cœur de ces mesures d'information et de prévention. Pour cela, une formation des professionnels est nécessaire. Ainsi, le 4^e PNSE prévoit différentes initiatives (257):

- La création d'un module transversal ou de thèmes prioritaires du Diplôme de Formation Générale en Sciences Médicales (DFGSM), introduisant la santé environnementale,
- La mobilisation du Service Sanitaire des Etudiants en Santé (SSES) pour former les étudiants et mener des actions d'éducation à la santé auprès des populations (utilisation du téléphone portable et radiofréquences, qualité de l'air, pollens, écoute de la musique et bruit, santé et biodiversité, etc.),
- La diffusion d'un référentiel socle dans les unités d'enseignement de santé publique des maquettes de formation des infirmiers et des manipulateurs d'électroradiologie médicale et l'introduction de la santé environnement lors des travaux de réingénierie des professions paramédicales (notamment aides-soignants et auxiliaires de puériculture).

Cependant les mesures de prévention, principalement concernant les expositions professionnelles restent insuffisantes.

V. Conclusion

Ce travail apporte des données nouvelles concernant l'impact des expositions environnementales sur la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin. Cette thèse s'est focalisée sur les expositions domestiques aux pesticides et les expositions professionnelles aux solvants. Pour cela, nous avons étudié trois types d'expositions domestiques aux pesticides : l'usage de pesticides à domicile et dans le jardin, l'exposition par proximité du domicile aux cultures agricoles sur lesquelles sont utilisés des pesticides et l'exposition alimentaire aux résidus de pesticides. Cette approche visant à étudier l'action combinée de différentes sources d'exposition domestique au sein d'une même cohorte s'avère originale, par rapport à ce que nous avons pu observer dans la littérature. Concernant l'exposition professionnelle aux solvants, notre travail est également original car il précise à quel type de famille de solvants les femmes sont exposées : oxygénés, pétroliers et chlorés. D'autre part, nous nous sommes attachés à différencier la pré-éclampsie de l'hypertension artérielle gravidique, qui semblent avoir des mécanismes physiopathologiques différents. Enfin, la pré-éclampsie n'est pas une pathologie fréquente mais mérite notre intérêt du fait de la potentielle gravité de ses complications maternelles et fœtales. Il en est de même du retard de croissance intra-utérin qui expose le nouveau-né à des complications néonatales mais également à plus long terme.

Notre travail s'inscrit dans le concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD) et renforce l'intérêt porté à la période de vulnérabilité constituée par les 1 000 premiers jours de vie, incluant la période in utero. Ainsi, nous avons mis en évidence des associations entre les expositions prénatales aux pesticides ou aux solvants sur le fonctionnement placentaire. Ces résultats sont renforcés par des études animales et *in vitro* nous apportant des hypothèses sur les mécanismes responsables.

Cette thèse illustre l'importance des expositions domestiques mais aussi professionnelles sur cette période de vulnérabilité constituée par la grossesse à la fois pour la mère mais aussi pour son futur bébé. De nombreuses recherches sont menées dans ce domaine et des mesures de prévention se mettent en place. Toutefois, les niveaux d'expositions observés dans nos études suggèrent que ces actions de préventions restent largement perfectibles. Il est important de renforcer ces mesures de prévention que ce soit dans le contexte domestique ou professionnel.

Les développements méthodologiques et les résultats obtenus au cours de cette thèse vont servir à d'autres travaux au sein de l'IRSET : l'étude de l'association entre l'exposition domestique aux pesticides et le risque de développer un diabète gestationnel (étude EXPEDIA) et l'étude de la diffusion de composés xénobiotiques dans le placenta de femmes ayant accouché au CHU de Rennes (projet DECRIPIT).

REFERENCES

1. Orphanet: Syndrome diéthylstilbestrol [Internet]. [cited 2023 Mar 31]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=1916&lng=FR
2. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *J Hand Surg Eur Vol.* 2019 Jan;44(1):88–95.
3. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology.* 2019 Jul 9;93(2):e167–80.
4. Cognez N, Warembourg C, Zaros C, Metten MA, Bouvier G, Garlantézec R, et al. Residential sources of pesticide exposure during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism: the French ELFE birth cohort. *Occup Environ Med.* 2019 Sep;76(9):672–9.
5. Silvestre CMR, Silva AMC, Ferreira da Silva RCG, Bittencourt WS, Borba AM, Fernandes V, et al. Environmental Factors at the Periconceptional Period and the Occurrence of Cleft Lip and Palate in a Midwest Brazil Population: A Case-Control Study. *J Occup Environ Med.* 2022 Nov 1;64(11):e751–6.
6. Addissie YA, Kruszka P, Troia A, Wong ZC, Everson JL, Kozel BA, et al. Prenatal exposure to pesticides and risk for holoprosencephaly: a case-control study. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2020 Jun 8;19(1):65.
7. Cordier S, Garlantézec R, Labat L, Rouget F, Monfort C, Bonvallot N, et al. Exposure During Pregnancy to Glycol Ethers and Chlorinated Solvents and the Risk of Congenital Malformations. *Epidemiology.* 2012 Nov;23(6):806.
8. Gilboa SM, Desrosiers TA, Lawson C, Lupo PJ, Riehle-Colarusso TJ, Stewart PA, et al. Association between maternal occupational exposure to organic solvents and congenital heart defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002. *Occup Environ Med.* 2012 Sep;69(9):628–35.
9. Évain-Brion D, Malassiné A. *Le placenta humain.* Lavoisier; 2010. 227 p.
10. Chaouat G, Moussa M, Maldonado J, Menu E. La barrière placentaire. *Rev Fr Lab.* 2003 May 1;2003(353):21–8.
11. Larsen WJ. *Embryologie humaine.* 2ème édition. De Boeck Université. 2001.
12. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S895–906.
13. Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, Saito S. Progress in the understanding of the pathophysiology of immunologic maladaptation related to early-onset preeclampsia and metabolic syndrome related to late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S867–75.

14. Hurrell A, Webster L, Chappell LC, Shennan AH. The assessment of blood pressure in pregnant women: pitfalls and novel approaches. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S804–18.
15. Bonnet MP, Garnier M, Keita H, Compère V, Arthuis C, Raia-Barjat T, et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021 Oct;40(5):100901.
16. Garrido-Gómez T, Castillo-Marco N, Cordero T, Simón C. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S886–94.
17. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaithong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S786–803.
18. Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S835–43.
19. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Apr 1;194(4):921–31.
20. Gyselaers W. Hemodynamic pathways of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb 1;226(2, Supplement):S988–1005.
21. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaithong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S844–66.
22. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015 Mar;15(3):579.
23. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):88–92.
24. Hanssens S, Salzert M, Vinatier D. [Immunological aspect of pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2012 Nov;41(7):595–611.
25. Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J Clin Invest.* 2018 Oct 1;128(10):4224–35.
26. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1019–34.
27. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1108–19.
28. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012 Feb 1;36(1):56–9.

29. Boushra M, Natesan SM, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Eclampsia. *Am J Emerg Med*. 2022 Aug;58:223–8.
30. 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.
31. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1171–81.
32. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass*. 2014 May;25(3):331–43.
33. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr 1;66(2):403–23.
34. French recommendation for clinical practice: intra uterine fetal growth restriction. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013;34(5):513.
35. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Feb;41(2):136–45.
36. Nardoza LMM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano ACR, Lee DJR, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jul;286(1):1–13.
37. Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique: Le retard de croissance intra-utérin [Internet]. 2013 [cited 2019 May 9]. Available from: <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique?folder=RPC%2BCOLLEGE%252F2013>
38. Mathiesen L, Mørck TA, Poulsen MS, Nielsen JKS, Mose T, Long M, et al. Placental transfer of pesticides studied in human placental perfusion. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Dec;127(6):505–15.
39. Das D, Dutta HK, Borbora D, Brahma RC, Das JM. Assessing the relationship between hypospadias risk and parental occupational exposure to potential endocrine-disrupting chemicals. *Occup Environ Med*. 2023 Feb;80(2):93–6.
40. Bornman R, Acerini CL, Chevrier J, Rauch S, Crause M, Obida M, et al. Maternal exposure to DDT, DDE, and pyrethroid insecticides for malaria vector control and hypospadias in the VHEMBE birth cohort study, Limpopo, South Africa. *Sci Total Environ*. 2022 Nov 1;845:157084.
41. Xu Y, Yang X, Chen D, Xu Y, Lan L, Zhao S, et al. Maternal exposure to pesticides and autism or attention-deficit/hyperactivity disorders in offspring: A meta-analysis. *Chemosphere*. 2023 Feb;313:137459.
42. Donald JM, Hooper K, Hopenhayn-Rich C. Reproductive and developmental toxicity of toluene: a review. *Environ Health Perspect*. 1991 Aug;94:237–44.

43. Elkin ER, Harris SM, Su AL, Lash LH, Loch-Caruso R. Placenta as a target of trichloroethylene toxicity. *Environ Sci Process Impacts*. 2020 Mar 1;22(3):472–86.
44. Loch-Caruso R, Hassan I, Harris SM, Kumar A, Bjork F, Lash LH. Trichloroethylene exposure in mid-pregnancy decreased fetal weight and increased placental markers of oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2019 Jan;83:38–45.
45. Ungváry G, Tátrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol Suppl Arch Toxikol Suppl*. 1985;8:425–30.
46. Contamination de l'air par les pesticides [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2013 [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/contamination-de-l%E2%80%99air-par-les-pesticides>
47. Pesticides, pollutions diffuses [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://www.ecologie.gouv.fr/pesticides-pollutions-diffuses>
48. ANSES. Exposition de la population générale aux pesticides: synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides [Internet]. 2010 [cited 2020 May 27]. Available from: <https://bretagne-environnement.fr/exposition-de-la-population-generale-aux-pesticides-synthese-et-recommandations-du-comite-d-orientation-et-de-prospective-scientifique-de-l-observatoire-des-residus-de-pesticides>
49. Jayaraj R, Megha P, Sreedev P. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdiscip Toxicol*. 2016 Dec;9(3–4):90–100.
50. Béranger R, Hardy EM, Dexet C, Guldner L, Zaros C, Nougadère A, et al. Multiple pesticide analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort. *Environ Int*. 2018;120:43–53.
51. Alavanja MCR. Pesticides Use and Exposure Extensive Worldwide. *Rev Environ Health*. 2009;24(4):303–9.
52. Statistics | Eurostat [Internet]. [cited 2023 Feb 7]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/aei_fm_salpest09/default/table?lang=fr
53. Sharma A, Kumar V, Shahzad B, Tanveer M, Sidhu GPS, Handa N, et al. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Appl Sci*. 2019 Oct 21;1(11):1446.
54. Pesticide use in the EU: noxious status quo for people and planet | Heinrich Böll Stiftung | Brussels office - European Union [Internet]. Heinrich-Böll-Stiftung. [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://eu.boell.org/en/PesticideAtlas-use-EU>
55. Ottenbros I, Lebreton E, Huber C, Lommen A, Antignac JP, Čupr P, et al. Assessment of exposure to pesticide mixtures in five European countries by a harmonized urinary suspect screening approach. *Int J Hyg Environ Health*. 2023 Mar;248:114105.
56. Une réglementation stricte pour maîtriser les risques des pesticides [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cited 2023 Feb 7]. Available from:

<https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/pesticides/article/une-reglementation-strict-pour-maitriser-les-risques-des-pesticides>

57. Distances de sécurité pour les traitements phytopharmaceutiques à proximité des habitations [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://agriculture.gouv.fr/distances-de-securite-pour-les-traitements-phytopharmaceutiques-proximite-des-habitations>
58. Certiphyto - Certificats individuels professionnels produits phytopharmaceutiques - Ecophyto PRO : réduire et améliorer l'utilisation des phytos [Internet]. [cited 2023 Feb 7]. Available from: https://www.ecophyto-pro.fr/fiches/fiche/11/certiphyto_certificats_individuels_professionnels_produits_phytopharmaceutiques/n:304
59. L'Anses publie les résultats de l'étude Pesti'home sur les usages des pesticides à domicile [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-publie-les-r%C3%A9sultats-de-l%E2%80%99%C3%A9tude-pesti%E2%80%99home-sur-les-usages-des-pesticides-%C3%A0-domicile>
60. Nougadère A, Sirot V, Kadar A, Fastier A, Truchot E, Vergnet C, et al. Total diet study on pesticide residues in France: levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. *Environ Int.* 2012 Sep 15;45:135–50.
61. de Gavelle E, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Chevrier C, Hulin M, Sirot V, et al. Chronic dietary exposure to pesticide residues and associated risk in the French ELFE cohort of pregnant women. *Environ Int.* 2016;92–93:533–42.
62. Chiu YH, Williams PL, Mínguez-Alarcón L, Gillman M, Sun Q, Ospina M, et al. Comparison of questionnaire-based estimation of pesticide residue intake from fruits and vegetables with urinary concentrations of pesticide biomarkers. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018;28(1):31–9.
63. Deziel NC, Colt JS, Kent EE, Gunier RB, Reynolds P, Booth B, et al. Associations between self-reported pest treatments and pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2015 Mar 25;14:27.
64. Béranger R, Billoir E, Nuckols JR, Blain J, Millet M, Bayle ML, et al. Agricultural and domestic pesticides in house dust from different agricultural areas in France. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Jul;26(19):19632–45.
65. Ward MH, Nuckols JR, Weigel SJ, Maxwell SK, Cantor KP, Miller RS. Identifying populations potentially exposed to agricultural pesticides using remote sensing and a Geographic Information System. *Environ Health Perspect.* 2000 Jan;108(1):5–12.
66. Ward MH, Lubin J, Giglierano J, Colt JS, Wolter C, Bekiroglu N, et al. Proximity to crops and residential exposure to agricultural herbicides in Iowa. *Environ Health Perspect.* 2006 Jun;114(6):893–7.

67. Gunier RB, Ward MH, Airola M, Bell EM, Colt J, Nishioka M, et al. Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Perspect.* 2011 Jul;119(7):970–6.
68. Yusa V, Millet M, Coscolla C, Roca M. Analytical methods for human biomonitoring of pesticides. A review. *Anal Chim Acta.* 2015 Sep 3;891:15–31.
69. Hardy EM, Dereumeaux C, Guldner L, Briand O, Vandentorren S, Oleko A, et al. Hair versus urine for the biomonitoring of pesticide exposure: Results from a pilot cohort study on pregnant women. *Environ Int.* 2021 Jul;152:106481.
70. Appenzeller BMR, Hardy EM, Grova N, Chata C, Faÿs F, Briand O, et al. Hair analysis for the biomonitoring of pesticide exposure: comparison with blood and urine in a rat model. *Arch Toxicol.* 2017 Aug 1;91(8):2813–25.
71. Les solvants - Brochure - INRS [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204252>
72. Memmi S, Rosankis E, Sandrey N, Duprat P, Léonard M, Morand S, et al. Premiers résultats de l'enquête SUMER 2017 : comment ont évolué les expositions des salariés aux risques professionnels sur les vingt dernières années ? - Article de revue - INRS [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TF%20273>
73. Pilorget C, Lagarrigue R, Houot M, Matgéné group. Trends of occupational exposure to oxygenated, petroleum and chlorinated solvents in France between 1999 and 2013. Results from the Matgéné programme. 2018; Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/12-13/pdf/2018_12-13_4.pdf
74. El Yamani M, Fréry N, Pilorget C. Occupational exposures assessment of workers in France: tools and methods [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 11]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/evaluation-des-expositions-professionnelles-de-la-population-des-travailleurs-en-france-des-outils-et-des-methodes>
75. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med.* 2002 Sep;59(9):575–93; discussion 594.
76. McGuire V, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Longstreth WT. Assessment of occupational exposures in community-based case-control studies. *Annu Rev Public Health.* 1998;19:35–53.
77. Fritschi L. OccIDEAS - occupational exposure assessment in community-based studies. *Occup Med Oxf Engl.* 2019 May 25;69(3):156–7.
78. Ge CB, Friesen MC, Kromhout H, Peters S, Rothman N, Lan Q, et al. Use and Reliability of Exposure Assessment Methods in Occupational Case–Control Studies in the General Population: Past, Present, and Future. *Ann Work Expo Health.* 2018 Nov;62(9):1047–63.

79. Balkhyour MA, Chakroun R, Faïdi F. Evaluation of environmental and biological monitoring methods for toluene exposure assessment in paint industry. *Saudi J Biol Sci.* 2023 Feb;30(2):103538.
80. French National Research and Safety Institute for the Prevention of Occupational Accidents and Diseases. Mesure des expositions aux agents chimiques et biologiques. Mesure de l'exposition atmosphérique - INRS [Internet]. [cited 2023 Jan 11]. Available from: <https://www.inrs.fr/risques/mesure-expositions-agents-chimiques-biologiques/mesure-exposition-atmospherique.html>
81. Fréry N, El Yamani M. Human biomonitoring of occupational and environmental exposures: convergences, differences and limitations [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 11]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/18-19/2020_18-19_4.html
82. Shaw GM, Yang W, Roberts EM, Aghaeepour N, Mayo JA, Weber KA, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risks of preeclampsia. *Environ Res.* 2018;164:546–55.
83. Warembourg C, Basagaña X, Seminati C, de Bont J, Granum B, Lyon-Caen S, et al. Exposure to phthalate metabolites, phenols and organophosphate pesticide metabolites and blood pressure during pregnancy. *Int J Hyg Environ Health.* 2019 Apr;222(3):446–54.
84. Smarr MM, Grantz KL, Zhang C, Sundaram R, Maisog JM, Barr DB, et al. Persistent organic pollutants and pregnancy complications. *Sci Total Environ.* 2016 May 1;551–552:285–91.
85. Ledda C, Fiore M, Santarelli L, Bracci M, Mascali G, D'Agati MG, et al. Gestational Hypertension and Organophosphorus Pesticide Exposure: A Cross-Sectional Study. *BioMed Res Int.* 2015;2015:280891.
86. Saunders L, Kadhel P, Costet N, Rouget F, Monfort C, Thomé JP, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone. *Environ Int.* 2014 Jul;68:171–6.
87. Savitz DA, Klebanoff MA, Wellenius GA, Jensen ET, Longnecker MP. Persistent organochlorines and hypertensive disorders of pregnancy. *Environ Res.* 2014 Jul;132:1–5.
88. Saldana TM, Basso O, Baird DD, Hoppin JA, Weinberg CR, Blair A, et al. Pesticide exposure and hypertensive disorders during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2009 Sep;117(9):1393–6.
89. Ahmed P, Jaakkola JJK. Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2007 Oct;22(10):2751–7.
90. Lipscomb JA, Fenster L, Wrensch M, Shusterman D, Swan S. Pregnancy outcomes in women potentially exposed to occupational solvents and women working in the electronics industry. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* 1991 May;33(5):597–604.
91. Desrosiers TA, Lawson CC, Meyer RE, Stewart PA, Waters MA, Correa A, et al. Assessed occupational exposure to chlorinated, aromatic and Stoddard solvents during

- pregnancy and risk of fetal growth restriction. *Occup Environ Med*. 2015 Aug;72(8):587–93.
92. Seidler A, Raum E, Arabin B, Hellenbrand W, Walter U, Schwartz FW. Maternal occupational exposure to chemical substances and the risk of infants small-for-gestational-age. *Am J Ind Med*. 1999 Jul;36(1):213–22.
 93. Shirangi A, Wright J, Blair EM, McEachan RR, Nieuwenhuijsen MJ. Occupational chemical exposures in pregnancy and fetal growth: evidence from the Born in Bradford Study. *Scand J Work Environ Health*. 2020 Jul 1;46(4):417–28.
 94. Zhu JL, Knudsen LE, Andersen AMN, Hjollund NH, Olsen J. Laboratory work and pregnancy outcomes: a study within the National Birth Cohort in Denmark. *Occup Environ Med*. 2006 Jan;63(1):53–8.
 95. Ish J, Gimeno Ruiz de Porras D, Symanski E, Ballester F, Casas M, Delclos GL, et al. Maternal occupational exposures and fetal growth in a Spanish birth cohort. *PloS One*. 2022;17(4):e0264530.
 96. Burdorf A, Brand T, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers E a. P. The effects of work-related maternal risk factors on time to pregnancy, preterm birth and birth weight: the Generation R Study. *Occup Environ Med*. 2011 Mar;68(3):197–204.
 97. Ronda E, Moen BE, García AM, Sánchez-Paya J, Baste V. Pregnancy outcomes in female hairdressers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Dec;83(8):945–51.
 98. Axelsson G, Lütz C, Rylander R. Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br J Ind Med*. 1984 Aug;41(3):305–12.
 99. Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, Barrera M, Kennedy D, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a prospective controlled study. *JAMA*. 1999 Mar 24;281(12):1106–9.
 100. Ha E, Cho SI, Chen D, Chen C, Ryan L, Smith TJ, et al. Parental exposure to organic solvents and reduced birth weight. *Arch Environ Health*. 2002 Jun;57(3):207–14.
 101. Vaktskjold A, Talykova LV, Nieboer E. Low birth weight in newborns to women employed in jobs with frequent exposure to organic solvents. *Int J Environ Health Res*. 2014;24(1):44–55.
 102. Pilorget C, Lagarrigue R, Houot M, Groupe Matgéné. Trends of occupational exposure to oxygenated, petroleum and chlorinated solvents in France between 1999 and 2013. Results from the matgene programme [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 25]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/12-13/2018_12-13_4.html
 103. Barbier A, Boivin A, Yoon W, Vallerand D, Platt RW, Audibert F, et al. New reference curves for head circumference at birth, by gestational age. *Pediatrics*. 2013 Apr;131(4):e1158–1167.
 104. Gale CR, O’Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. The influence of head growth in fetal life, infancy, and

- childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1486–92.
105. Veena SR, Krishnaveni GV, Wills AK, Kurpad AV, Muthayya S, Hill JC, et al. Association of Birthweight and Head Circumference at Birth to Cognitive Performance in 9- to 10-Year-Old Children in South India: Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr Res*. 2010 Apr;67(4):424–9.
 106. Snijder CA, Roeleveld N, Te Velde E, Steegers EAP, Raat H, Hofman A, et al. Occupational exposure to chemicals and fetal growth: the Generation R Study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Mar;27(3):910–20.
 107. Eskenazi B, Bracken MB, Holford TR, Grady J. Exposure to organic solvents and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Ind Med*. 1988;14(2):177–88.
 108. Hewitt JB, Tellier L. Risk of adverse outcomes in pregnant women exposed to solvents. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN*. 1998;27(5):521–31.
 109. Charles MA, Thierry X, Lanoe JL, Bois C, Dufourg MN, Popa R, et al. Cohort Profile: The French national cohort of children (ELFE): birth to 5 years. *Int J Epidemiol*. 2020 Apr 1;49(2):368–369j.
 110. Le Gall AC, Chavane L, Chatelier JY. Rapport INERIS - Analyse des données de la BNV-D sur la période 2008 - 2011. 2013.
 111. Couteux A, Lejeune V. Index phytosanitaire ACTA 2011. 47e édition. Paris: Acta; 2010. 900 p.
 112. Deschamps V, de Lauzon-Guillain B, Lafay L, Borys JM, Charles MA, Romon M. Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults and adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Feb;63(2):282–91.
 113. ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation des indicateurs de risque alimentaire lié aux résidus de pesticides [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUT2013sa0138.pdf>
 114. Nougadère A, Sirot V, Kadar A, Fastier A, Truchot E, Vergnet C, et al. Total diet study on pesticide residues in France: levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers. *Environ Int*. 2012 Sep 15;45:135–50.
 115. Nougadère A, Sirot V, Cravedi JP, Vasseur P, Feidt C, Fussell RJ, et al. Dietary exposure to pesticide residues and associated health risks in infants and young children - Results of the French infant total diet study. *Environ Int*. 2020 Apr;137:105529.
 116. Nomenclatures des professions et catégories socioprofessionnelles | Insee [Internet]. 1994 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/information/2497952>
 117. International Standard Industrial Classification of All Economic Activities [Internet]. 1975 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://ilostat.ilo.org/resources/concepts-and-definitions/classification-economic-activities/>

118. INSEE. Nomenclature d'activités française [Internet]. 2003 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/information/2408180>
119. Févotte J, Dananché B, Delabre L, Ducamp S, Garras L, Houot M, et al. Matgéné: a program to develop job-exposure matrices in the general population in France. *Ann Occup Hyg*. 2011 Oct;55(8):865–78.
120. French college of gynecologists and obstetricians, French society of anaesthesia. Guidelines for the management of women with severe preeclampsia [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 16]. Available from: <http://www.cngof.fr/actualites/731-preeclampsie-severe>
121. Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I – Méthodes de construction. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2016 Feb;45(2):155–64.
122. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018;72(1):24–43.
123. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl*. 2016 Mar 5;387(10022):999–1011.
124. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2017 Sep;39(9):496–512.
125. Mayrink J, Costa ML, Cecatti JG. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *ScientificWorldJournal*. 2018;2018:6268276.
126. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep 1;170(1):1–7.
127. Enquête nationale périnatale [Internet]. 2016. Available from: <https://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales>
128. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann Endocrinol*. 2016 Jun 1;77(2):97–100.
129. Kahn LG, Trasande L. Environmental Toxicant Exposure and Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Findings. *Curr Hypertens Rep*. 2018 08;20(10):87.
130. Dadvand P, Ostro B, Amato F, Figueras F, Minguillón MC, Martinez D, et al. Particulate air pollution and preeclampsia: a source-based analysis. *Occup Environ Med*. 2014 Aug;71(8):570–7.
131. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2014 Sep;64(3):494–500.

132. Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzel M, Grandström C, et al. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders. *Epidemiol Camb Mass*. 2017;28(1):99–106.
133. Ledda C, Fiore M, Santarelli L, Bracci M, Mascali G, D'Agati MG, et al. Gestational Hypertension and Organophosphorus Pesticide Exposure: A Cross-Sectional Study. *BioMed Res Int*. 2015;2015:280891.
134. Yang C, Song G, Lim W. A mechanism for the effect of endocrine disrupting chemicals on placentation. *Chemosphere*. 2019 Sep 1;231:326–36.
135. Zhou J, Zhang J, Li F, Liu J. Triazole fungicide tebuconazole disrupts human placental trophoblast cell functions. *J Hazard Mater*. 2016 May 5;308:294–302.
136. Levario-Carrillo M, Olave ME, Corral DC, Alderete JG, Gaglioti SM, Bevilacqua E. Placental morphology of rats prenatally exposed to methyl parathion. *Exp Toxicol Pathol*. 2004 Jan 1;55(6):489–96.
137. Ridano ME, Racca AC, Flores-Martin JB, Fretes R, Bandeira CL, Reyna L, et al. Impact of chlorpyrifos on human villous trophoblasts and chorionic villi. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017 Aug 15;329:26–39.
138. EFSA. Chemical hazards data - OpenFoodTox [Internet]. European Food Safety Authority. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data>
139. European Commission. EU Pesticides database [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 17]. Available from: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>
140. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol*. 2017 Feb;91(2):549–99.
141. Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, et al. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int*. 2016 Dec;97:56–67.
142. Haines DA, Saravanabhavan G, Werry K, Khoury C. An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the Canadian Health Measures Survey: 2007-2019. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2 Pt A):13–28.
143. Osaka A, Ueyama J, Kondo T, Nomura H, Sugiura Y, Saito I, et al. Exposure characterization of three major insecticide lines in urine of young children in Japan-neonicotinoids, organophosphates, and pyrethroids. *Environ Res*. 2016 May;147:89–96.
144. Ramos JJ, Huetos O, González S, Esteban M, Calvo E, Pérez-Gómez B, et al. Organochlorinated pesticides levels in a representative sample of the Spanish adult population: The Bioambient.es project. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2 Pt A):217–26.
145. Eurostat. 2020 [cited 2020 May 27]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/fr/web/products-datasets/-/AEI_FM_SALPEST09

146. de Gavelle E, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Chevrier C, Hulin M, Sirot V, et al. Chronic dietary exposure to pesticide residues and associated risk in the French ELFE cohort of pregnant women. *Environ Int.* 2016 Aug;92-93:533–42.
147. Charles MA, Thierry X, Lanoe JL, Bois C, Dufourg MN, Popa R, et al. Cohort Profile: The French National cohort of children ELFE: birth to 5 years. *Int J Epidemiol.* 2019 Nov 20;
148. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. HTA et grossesse, consensus d'experts. In 2015. Available from: www.sfhta.org
149. Mattingly CJ, Colby GT, Forrest JN, Boyer JL. The Comparative Toxicogenomics Database (CTD). *Environ Health Perspect.* 2003 May;111(6):793–5.
150. Mattingly CJ, Rosenstein MC, Davis AP, Colby GT, Forrest JN, Boyer JL. The comparative toxicogenomics database: a cross-species resource for building chemical-gene interaction networks. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* 2006 Aug;92(2):587–95.
151. Béranger R. Testicular germ cell tumors: assessing the impact of occupational and environmental exposure to pesticides. 2014; Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01132375/document>
152. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol.* 2008 Oct 30;8(1):70.
153. Hoerl AE, Kennard RW. Ridge regression - Applications to nonorthogonal problems. *Technometrics.* 1970;69–82.
154. Hoerl AE, Kennard RW. Ridge regression - Biased estimation for nonorthogonal problems. *Technometrics.* 1970;661–6676.
155. Huang YF, Pan WC, Tsai YA, Chang CH, Chen PJ, Shao YS, et al. Concurrent exposures to nonylphenol, bisphenol A, phthalates, and organophosphate pesticides on birth outcomes: A cohort study in Taipei, Taiwan. *Sci Total Environ.* 2017 Dec 31;607–608:1126–35.
156. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *J Stat Softw.* 2010;33(1):1–22.
157. Cule E, Iorio MD. Ridge Regression in Prediction Problems: Automatic Choice of the Ridge Parameter. *Genet Epidemiol.* 2013;37(7):704–14.
158. Cule E, Vineis P, De Iorio M. Significance testing in ridge regression for genetic data. *BMC Bioinformatics.* 2011 Sep 19;12:372.
159. Traoré T, Forhan A, Sirot V, Kadawathagedara M, Heude B, Hulin M, et al. To which mixtures are French pregnant women mainly exposed? A combination of the second French total diet study with the EDEN and ELFE cohort studies. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2018 Jan;111:310–28.

160. Stafoggia M, Breitner S, Hampel R, Basagaña X. Statistical Approaches to Address Multi-Pollutant Mixtures and Multiple Exposures: the State of the Science. *Curr Environ Health Rep.* 2017;4(4):481–90.
161. Lê S, Josse J, Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *J Stat Softw.* 2008 Mar 18;25(1):1–18.
162. Brantsaeter AL, Haugen M, Samuelsen SO, Torjusen H, Trogstad L, Alexander J, et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J Nutr.* 2009 Jun;139(6):1162–8.
163. Hamad R, Collin DF, Baer RJ, Jelliffe-Pawlowski LL. Association of Revised WIC Food Package With Perinatal and Birth Outcomes: A Quasi-Experimental Study. *JAMA Pediatr.* 2019 Jul 1;
164. Mi B, Wen X, Li S, Liu D, Lei F, Liu R, et al. Vegetable dietary pattern associated with low risk of preeclampsia possibly through reducing proteinuria. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Apr;16:131–8.
165. Papadopoulou E, Haug LS, Sakhi AK, Andrusaityte S, Basagaña X, Brantsaeter AL, et al. Diet as a Source of Exposure to Environmental Contaminants for Pregnant Women and Children from Six European Countries. *Environ Health Perspect.* 2019;127(10):107005.
166. Schoenaker DAJM, Soedamah-Muthu SS, Callaway LK, Mishra GD. Prepregnancy dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women’s Health. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):94–101.
167. Kassambara A. Practical Guide To Principal Component Methods in R: PCA, M(CA), FAMD, MFA, HCPC, factoextra. STHDA; 2017. 171 p.
168. ANSES. Prochloraz, Phytopharmacovigilance, Synthèse des données de surveillance [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 15]. Available from: https://www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Prochloraz.pdf
169. ANSES. E-Phy, Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages, des matières fertilisantes et des supports de culture autorisés en France [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://ephy.anses.fr/>
170. EC. EU Pesticides database - European Commission [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>
171. EFSA. Peer Review of the pesticide risk assessment of the active substance prochloraz [Internet]. European Food Safety Authority. 2011 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2323>
172. Kleinstreuer NC, Judson RS, Reif DM, Sipes NS, Singh AV, Chandler KJ, et al. Environmental impact on vascular development predicted by high-throughput screening. *Environ Health Perspect.* 2011 Nov;119(11):1596–603.

173. Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Schneider B, Oberkanins C, Hopmeier P. ACE I/D polymorphism and recurrent first trimester pregnancy loss: interaction with SERPINE1 4G/5G and F13 Val34Leu polymorphisms. *Br J Haematol*. 2008 Apr;141(2):269–71.
174. Morgan JA, Bombell S, McGuire W. Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with pre-eclampsia: systematic review. *PloS One*. 2013;8(2):e56907.
175. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 29;18(8).
176. Laville N, Balaguer P, Brion F, Hinfrey N, Casellas C, Porcher JM, et al. Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line. *Toxicology*. 2006 Nov 10;228(1):98–108.
177. Sanderson JT, Boerma J, Lansbergen GWA, van den Berg M. Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002 Jul 1;182(1):44–54.
178. Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V, Larsen JC. Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2000 Jun;14(3):227–34.
179. Berkane N, Liere P, Lefevre G, Alfaidy N, Nahed RA, Vincent J, et al. Abnormal steroidogenesis and aromatase activity in preeclampsia. *Placenta*. 2018;69:40–9.
180. Perez-Sepulveda A, Monteiro LJ, Dobierzewska A, España-Perrot PP, Venegas-Araneda P, Guzmán-Rojas AM, et al. Placental Aromatase Is Deficient in Placental Ischemia and Preeclampsia. *PloS One*. 2015;10(10):e0139682.
181. Shaw GM, Yang W, Roberts EM, Aghaeepour N, Mayo JA, Weber KA, et al. Residential agricultural pesticide exposures and risks of preeclampsia. *Environ Res*. 2018;164:546–55.
182. Deziel NC, Friesen MC, Hoppin JA, Hines CJ, Thomas K, Freeman LEB. A review of nonoccupational pathways for pesticide exposure in women living in agricultural areas. *Environ Health Perspect*. 2015 Jun;123(6):515–24.
183. Ikem E, Halldorsson TI, Birgisdóttir BE, Rasmussen MA, Olsen SF, Maslova E. Dietary patterns and the risk of pregnancy-associated hypertension in the Danish National Birth Cohort: a prospective longitudinal study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2019 Apr;126(5):663–73.
184. Nohr EA, Liew Z. How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Apr;97(4):407–16.
185. Béranger R, Blain J, Baudinet C, Faure E, Fléchon A, Boyle H, et al. [Testicular germ cell tumours and early exposures to pesticides: The TESTEPERA pilot study]. *Bull Cancer (Paris)*. 2014 Mar;101(3):225–35.

186. Vrijheid M, Deltour I, Krewski D, Sanchez M, Cardis E. The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006 Jul;16(4):371–84.
187. Colt JS, Lubin J, Camann D, Davis S, Cerhan J, Severson RK, et al. Comparison of pesticide levels in carpet dust and self-reported pest treatment practices in four US sites. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2004 Jan;14(1):74–83.
188. Dereumeaux C, Saoudi A, Gorla S, Wagner V, De Crouy-Chanel P, Pecheux M, et al. Urinary levels of pyrethroid pesticides and determinants in pregnant French women from the Elfe cohort. *Environ Int*. 2018;119:89–99.
189. Glorennec P, Serrano T, Fravallo M, Warembourg C, Monfort C, Cordier S, et al. Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France. *Environ Int*. 2017;104:76–82.
190. Casas M, Cordier S, Martínez D, Barros H, Bonde JP, Burdorf A, et al. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts. *Scand J Work Environ Health*. 2015 Jul;41(4):384–96.
191. Maternity Leave and Employment Patterns of First-Time Mothers: 1961-2008 [Internet]. 2011. Available from: <https://www2.census.gov/library/publications/2011/demo/p70-128.pdf>
192. European Platform on Rare Disease Registration [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>
193. ISCO - International Standard Classification of Occupations [Internet]. 1968 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/index.htm>
194. Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I - Methodology. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2016 Feb 1;45(2):155–64.
195. Brouwers MM, van Tongeren M, Hirst AA, Bretveld RW, Roeleveld N. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2009 Sep;66(9):607–14.
196. Garlantézec R, Chevrier C, Cordier S. The study of the relation between maternal occupational exposure to solvents and birth defects should include oxygenated solvents. *Occup Environ Med*. 2012 Dec 1;69(12):933–933.
197. Nelson BK, Brightwell WS, Krieg EF. Developmental toxicology of industrial alcohols: a summary of 13 alcohols administered by inhalation to rats. *Toxicol Ind Health*. 1990 Jul;6(3–4):373–87.
198. Carrillo JC, Adenuga MD, McKee RH. The sub-chronic toxicity of regular White Spirit in rats. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2014 Oct;70(1):222–30.
199. INRS. Les alcools [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%204225>

200. Naik VD, Lee J, Wu G, Washburn S, Ramadoss J. Effects of nutrition and gestational alcohol consumption on fetal growth and development. *Nutr Rev.* 2022 May 9;80(6):1568–79.
201. Gårdebjør EM, Cuffe JSM, Pantaleon M, Wlodek ME, Moritz KM. Periconceptional alcohol consumption causes fetal growth restriction and increases glycogen accumulation in the late gestation rat placenta. *Placenta.* 2014 Jan;35(1):50–7.
202. Gualdoni GS, Ventureira MR, Coll TA, Palomino WA, Barbeito CG, Cebal E. Perigestational alcohol consumption induces altered early placentation and organogenic embryo growth restriction by disruption of trophoblast angiogenic factors. *Reprod Biomed Online.* 2021 Mar;42(3):481–504.
203. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. chloroforme [Internet]. 1997 [cited 2022 Aug 1]. Available from: https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/ToxFAQS_Foreign_Language_PDFs/tfacts6_french.pdf
204. Lepercq J, Boileau P. Physiologie de la croissance fœtale. *EMC - Gynécologie-Obstétrique.* 2005 Aug 1;2(3):199–208.
205. Armstrong BG. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occup Environ Med.* 1998 Oct;55(10):651–6.
206. Mamelie N, Boniol M, Rivière O, Joly MO, Mellier G, Maria B, et al. Identification of newborns with Fetal Growth Restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr.* 2006 Oct 1;165(10):717–25.
207. Collège Français d'Échographie Fœtale [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 23]. Available from: <https://www.cfef.org/article.php>
208. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Methods for Estimating the Due Date [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 23]. Available from: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/05/methods-for-estimating-the-due-date>
209. Obstetrics & Gynecology. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol.* 2017 May;129(5):e150–4.
210. Morin I, Morin L, Zhang X, Platt RW, Blondel B, Bréart G, et al. Determinants and consequences of discrepancies in menstrual and ultrasonographic gestational age estimates. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2005 Feb;112(2):145–52.
211. Källén K. Increased risk of perinatal/neonatal death in infants who were smaller than expected at ultrasound fetometry in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jul;24(1):30–4.
212. Schaal JP. Engagement. In: *Mécanique et Techniques Obstétricales.* Sauramps médical. 2012.

213. Gundogan F, Gilligan J, Qi W, Chen E, Naram R, de la Monte SM. Dose effect of gestational ethanol exposure on placentation and fetal growth. *Placenta*. 2015 May;36(5):523–30.
214. Lo JO, Schabel MC, Roberts VHJ, Morgan TK, Fei SS, Gao L, et al. Effects of early daily alcohol exposure on placental function and fetal growth in a rhesus macaque model. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jan;226(1):130.e1-130.e11.
215. Elkin ER, Harris SM, Loch-Caruso R. Trichloroethylene metabolite S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cysteine induces lipid peroxidation-associated apoptosis via the intrinsic and extrinsic apoptosis pathways in a first-trimester placental cell line. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Jan 1;338:30–42.
216. Su AL, Loch-Caruso R. Apoptotic responses stimulated by the trichloroethylene metabolite S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine depend on cell differentiation state in BeWo human trophoblast cells. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2023 Feb;86:105514.
217. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2017 Sep;39(9):496–512.
218. Béranger R, Hardy EM, Binter AC, Charles MA, Zaros C, Appenzeller BMR, et al. Multiple pesticides in mothers' hair samples and children's measurements at birth: Results from the French national birth cohort (ELFE). *Int J Hyg Environ Health*. 2020 Jan;223(1):22–33.
219. Rapport-Naisances-ENP2010.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2015/01/Rapport-Naisances-ENP2010.pdf>
220. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol*. 2001 Apr;54(4):343–9.
221. Brantsaeter AL, Haugen M, Samuelsen SO, Torjusen H, Trogstad L, Alexander J, et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *J Nutr*. 2009 Jun;139(6):1162–8.
222. Carbillon L, Uzan M, Kettaneh A, Letellier E, Stirnemann J, Perrot N, et al. Prééclampsie et syndrome des antiphospholipides. Intérêt du Doppler utéroplacentaire. *Rev Médecine Interne*. 2006 Feb 1;27(2):111–6.
223. Modalites-depistage-T21-2017.pdf [Internet]. [cited 2023 Apr 7]. Available from: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/09/Modalites-depistage-T21-2017.pdf>
224. profilsatypiques.pdf [Internet]. [cited 2023 Apr 7]. Available from: https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/profilsatypiques.pdf
225. Cignini P, Maggio Savasta L, Gulino FA, Vitale SG, Mangiafico L, Mesoraca A, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jun;293(6):1227–33.

226. Zhang W, Liang H. The role of serum markers PAPP-A β -hCG, AFP, and uE3 in predicting the risk of preeclampsia in early, middle, and late pregnancy. *Technol Health Care Off J Eur Soc Eng Med*. 2022 Nov 17;
227. Kiyokoba R, Uchiumi T, Yagi M, Toshima T, Tsukahara S, Fujita Y, et al. Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction. *Sci Rep*. 2022 Mar 8;12(1):4056.
228. Joya X, Salat-Batlle J, Velezmoro-Jáuregui G, Clavé S, Garcia-Algar O, Vall O. Prenatal ethanol exposure and placental hCG and IGF2 expression. *Placenta*. 2015 Aug;36(8):854–62.
229. Évaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le cadmium et ses composés [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2007SA0425Ra-2.pdf>
230. Evaluation de l'exposition professionnelle au phtalate de di-(2-Ethylhexyle) (DEHP) - INRS [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202266>
231. Assibey-Mensah V, Glantz JC, Hopke PK, Jusko TA, Thevenet-Morrison K, Chalupa D, et al. Wintertime Wood Smoke, Traffic Particle Pollution, and Preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2020 Mar;75(3):851–8.
232. Dadvand P, Figueras F, Basagaña X, Beelen R, Martinez D, Cirach M, et al. Ambient air pollution and preeclampsia: a spatiotemporal analysis. *Environ Health Perspect*. 2013 Dec;121(11–12):1365–71.
233. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AMN, Ballester F, et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir Med*. 2013 Nov;1(9):695–704.
234. Wang F, Fan F, Wang L, Ye W, Zhang Q, Xie S. Maternal Cadmium Levels During Pregnancy and the Relationship with Preeclampsia and Fetal Biometric Parameters. *Biol Trace Elem Res*. 2018 Dec;186(2):322–9.
235. Barn P, Gombojav E, Ochir C, Boldbaatar B, Beejin B, Naidan G, et al. Coal smoke, gestational cadmium exposure, and fetal growth. *Environ Res*. 2019 Dec;179(Pt B):108830.
236. Zhang X, Xu Z, Lin F, Wang F, Ye D, Huang Y. Increased Oxidative DNA Damage in Placenta Contributes to Cadmium-Induced Preeclamptic Conditions in Rat. *Biol Trace Elem Res*. 2016 Mar;170(1):119–27.
237. Zhang Q, Huang Y, Zhang K, Huang Y, Yan Y, Wang F, et al. Cadmium-induced immune abnormality is a key pathogenic event in human and rat models of preeclampsia. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 2016 Nov;218:770–82.
238. Ye Y, Zhou Q, Feng L, Wu J, Xiong Y, Li X. Maternal serum bisphenol A levels and risk of pre-eclampsia: a nested case-control study. *Eur J Public Health*. 2017 Dec 1;27(6):1102–7.

239. Snijder CA, Heederik D, Pierik FH, Hofman A, Jaddoe VW, Koch HM, et al. Fetal growth and prenatal exposure to bisphenol A: the generation R study. *Environ Health Perspect.* 2013 Mar;121(3):393–8.
240. Adu-Gyamfi EA, Rosenfeld CS, Tuteja G. The impact of bisphenol A on the placenta†. *Biol Reprod.* 2022 May 17;106(5):826–34.
241. Zhang YX, Liu Y, Xue Y, Yang LY, Song GD, Zhao L. Correlational study on atmospheric concentrations of fine particulate matter and children cough variant asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Jun;20(12):2650–4.
242. Hayes RB, Lim C, Zhang Y, Cromar K, Shao Y, Reynolds HR, et al. PM2.5 air pollution and cause-specific cardiovascular disease mortality. *Int J Epidemiol.* 2020 Feb 1;49(1):25–35.
243. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015 Mar 24;350:h1295.
244. Avellaneda-Gómez C, Vivanco-Hidalgo RM, Olmos S, Lazcano U, Valentin A, Milà C, et al. Air pollution and surrounding greenness in relation to ischemic stroke: A population-based cohort study. *Environ Int.* 2022 Mar;161:107147.
245. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson’s disease. *Environ Health Perspect.* 2011 Jun;119(6):866–72.
246. Rafeeina A, Asadikaram G, Moazed V, Darabi MK. Organochlorine pesticides may induce leukemia by methylation of CDKN2B and MGMT promoters and histone modifications. *Gene.* 2023 Jan 30;851:146976.
247. Ma X, Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT, Reinier K, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect.* 2002 Sep;110(9):955–60.
248. Scélo G, Metayer C, Zhang L, Wiemels JL, Aldrich MC, Selvin S, et al. Household exposure to paint and petroleum solvents, chromosomal translocations, and the risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect.* 2009 Jan;117(1):133–9.
249. Cherry N, Labrèche F, Collins J, Tulandi T. Occupational exposure to solvents and male infertility. *Occup Environ Med.* 2001 Oct;58(10):635–40.
250. Sallmén M, Baird DD, Hoppin JA, Blair A, Sandler DP. Fertility and exposure to solvents among families in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* 2006 Jul;63(7):469–75.
251. Attarchi MS, Ashouri M, Labbafinejad Y, Mohammadi S. Assessment of time to pregnancy and spontaneous abortion status following occupational exposure to organic solvents mixture. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012 Apr;85(3):295–303.
252. L’exposome : l’exposition d’une vie [Internet]. CNRS Le journal. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://lejourn.cnr.fr/articles/lexposome-lexposition-dune-vie>

253. L'étude Epipage 2 [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://epipage2.inserm.fr/index.php/fr/l-etude>
254. Fliedel L, Alhareth K, Mignet N, Fournier T, Andrieux K. Placental Models for Evaluation of Nanocarriers as Drug Delivery Systems for Pregnancy Associated Disorders. *Biomedicines*. 2022 Apr 19;10(5):936.
255. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Presse Médicale*. 2016 Jul 1;45(7, Part 1):631–7.
256. Charles MA, Delpierre C, Bréant B. Le concept des origines développementales de la santé - Évolution sur trois décennies. *médecine/sciences*. 2016 Jan 1;32(1):15–20.
257. « Un environnement, une santé » : découvrez le 4e plan national santé environnement [Internet]. Ministères Écologie Énergie Territoires. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.ecologie.gouv.fr/environnement-sante-decouvrez-4e-plan-national-sante-environnement>
258. Les 1000 premiers jours [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>
259. rapport-1000-premiers-jours.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport-1000-premiers-jours.pdf>
260. Collège National des Sages-femmes de France [Internet]. Collège National des Sages-femmes de France. [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.cnsf.asso.fr/>
261. « Écomaternité » : l'ARS Île-de-France met en place un programme territorial de maternités écoresponsables initié avec l'AP-HP [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/ecomaternite-lars-ile-de-france-met-en-place-un-programme-territorial-de-maternites-ecoresponsables>

ANNEXES

I. Curriculum Vitae

**ISABELLE
ENDERLE**

PRATICIEN HOSPITALIER

COORDONNÉES

Hôpital Sud
Centre hospitalier universitaire
16 Boulevard de Bulgarie
35200 RENNES

02-99-26-59-38
isabelle.enderle@chu-rennes.fr

CURSUS HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Depuis 2019 : **Doctorante** pour une thèse de sciences en épidémiologie (Association entre différentes expositions environnementales (pesticides, solvants, pollution atmosphérique et le développement de la prééclampsie)

Depuis Nov 2021 : **Praticien hospitalier**, service d'obstétrique du CHU de Rennes

Nov 2019-Nov 2021 : **Chef de clinique** des universités-assistant des hôpitaux de Rennes

2019 : **Master 2** « Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie », Rennes

2018 : Thèse de docteur en médecine

2018 : DES de gynécologie obstétrique au CHU de Rennes

Mai 2018 – Nov 2018 : semestre en inter CHU à Port-Royal (service de diagnostic anténatal, Pr Tsatsaris)

2013-2018 : internat de gynécologie obstétrique au CHU de Rennes

2011 : Master 1 : Sciences biomédicales et pharmaceutiques

2007 - 2013 : Premier et Deuxième cycle des études médicales, UFR de CAEN

FORMATIONS

Formation d'instructeurs de simulation en santé (Ilumens, 2021)

CTG master class (Neoventa academy 2021):

- Basic CTG master class
- CTG master class advanced
- Non hypoxic causes of fetal compromise

Formation en recherche clinique (Formédéa 2020)

Mooc Pré-éclampsie (France université numérique, Université Sorbonne, 2017)

Journée de formation aux gestes invasifs prénataux (Association pour le développement de la recherche en gynécologie obstétrique, 2016)

Pratique de la chirurgie endoscopique en gynécologie (Centre international de chirurgie endoscopique, Clermont-Ferrand, 2016)

ISABELLE ENDERLE

PRATICIEN HOSPITALIER

COORDONNÉES

Hôpital Sud
Centre hospitalier universitaire
16 Boulevard de Bulgarie
35200 RENNES

02-99-26-59-38
isabelle.enderle@chu-rennes.fr

COMMUNICATIONS ORALES

Pesticides et prééclampsie, résultats de l'étude nationale Elfe. 4e Rencontres Bretonnes de Gynécologie Obstétrique, Rennes 2021

Les pesticides dans les maladies hypertensives de grossesse. 3e journée scientifique Elfe, Aubervilliers 2021

Vers Une Origine Environnementale De La Prééclampsie ? L'hypothèse Des Pesticides. Pari(s) Santé Femmes, 2021

Poster pour les 15e journées de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne (Evaluation de la prise en charge chirurgicale des isthmoceles : Résultats cliniques, fertilité et pronostic obstétrical à long terme) (SCGP du 19 au 21 Sept 2018)

Revue de morbi-mortalité périnatale. Brest, 2016.

PUBLICATIONS

- 2022:
Maternal occupational exposure to organic solvents and intrauterine growth in the ELFE cohort.
Enderle I, De Lauzun V, Metten M A, Monperrus M, Delva F, Blanc-Petitjean P, Dananche B, Paris C, Zaros C, Le Lous M, Béranger R, Garlantezec R Environ Res. 2022 Dec
- 2021:
Performance of diagnostic ultrasound to identify causes of hydramnios.
Adam MJ, Enderle I, Le Bouar G, Cabaret-Dufour AS, Tardif C, Contin L, Arnaud A, Proisy M, Jaillard S, Pasquier L, Le Lous M. Prenat Diagn. 2021

Prenatal exposure to pesticides and risk of preeclampsia among pregnant women: Results from the ELFE cohort.
Enderle I, Costet N, Cognez N, Zaros C, Caudeville J, Garlantezec R, Chevrier C, Nougadere A, De Lauzon-Guillain B, Le Lous M, Beranger R. Environ Res. 2021
- 2020:
Robotic-assisted laparoscopy using hysteroscopy treatment of a residual cesarean scar pregnancy and isthmocele.
Nyangoh Timoh K, Enderle I, Leveque J, Lavoue V. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020

Surgical management of isthmocele symptom relief and fertility.
Enderle I, Dion L, Bauville E, Moquet PY, Leveque J, Lavoue V, Lous ML, Nyangoh-Timoh K. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020
- 2019:
Performance of a quick pregnancy test on whole blood in early pregnancy units: a prospective cohort study.
Legoupil C, Enderle I, Le Baccon FA, Bendavid C, Peltier L, Bauville E, Leveque J, Lavoue V, Le Lous M. Eur J Emerg Med. 2019
- 2018:
Comparison of adjustable continence therapy periurethral balloons and artificial urinary sphincter in female patients with stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency.
Freton L, Tondut L, Enderle I, Hascoet J, Manunta A, Peyronnet B. Int Urogynecol J. 2018
- 2017:
Pap Smear after 65 years.
Enderle I, Le Baccon FA, Pinsard M, Joueidi Y, Lavoué V, Levêque J, Nyangoh Timoh K. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017

Titre : Exposition prénatale aux pesticides et solvants organiques et risque de dysfonction placentaire (pré-éclampsie et retard de croissance intra-utérin)

Mots clés : pesticides, solvants, pré-éclampsie, croissance fœtale

Résumé : Un défaut de placentation peut induire différentes pathologies telles que la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin. La pré-éclampsie est responsable de plus de 70 000 morts maternelles par an dans le monde et 500 000 décès fœtaux et néonataux. Sur le plan fœtal, le retard de croissance intra-utérin est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité néonatale et de complications à long terme (pathologies endocrines, cardiovasculaires, troubles du neurodéveloppement...). Les expositions chimiques pendant les grossesses sont nombreuses. Deux classes s'illustrent particulièrement de par leur fréquence et leur potentiel toxique : les pesticides et les solvants. Au moins une partie d'entre eux traversent la barrière placentaire.

L'objectif de cette thèse était d'explorer les conséquences des expositions prénatales domestiques aux pesticides et professionnelles aux solvants sur le risque de développer une pré-éclampsie et sur la croissance fœtale. Nous avons ainsi mis en évidence un risque plus important de développer une pré-éclampsie lorsque les femmes habitaient à proximité des cultures associées à l'utilisation de prochloraz. Nous avons également observé une augmentation du risque d'être petit pour l'âge gestationnel chez les nouveau-nés dont les mères étaient professionnellement exposées aux solvants oxygénés et pétroliers. Enfin, le risque de pré-éclampsie était plus élevé chez les femmes exposées professionnellement aux solvants oxygénés et pétroliers.

Title : Prenatal exposure to pesticides and organic solvents and risk of placental dysfunction (preeclampsia and intra uterine growth retardation)

Keywords : pesticides, solvents, preeclampsia, fetal growth

Abstract : A placental defect can induce various pathologies such as preeclampsia and intrauterine growth retardation. Preeclampsia is responsible for more than 70,000 maternal deaths a year worldwide and 500,000 fetal and neonatal deaths. At the fetal level, intrauterine growth retardation is responsible for increased neonatal mortality and long-term complications (endocrine, cardiovascular, neurodevelopmental disorders, etc.). Chemical exposures during pregnancy are numerous. Two classes are particularly notable for their frequency and toxic potential: pesticides and solvents. At least some of them cross the placental barrier.

This thesis aimed to explore consequences of domestic prenatal exposure to pesticides and occupational exposure to solvents on the risk of developing preeclampsia and on fetal growth. We observed an increased risk of developing preeclampsia among women living near crops associated to prochloraz application. We also observed more newborns small for gestational age when mothers were occupationally exposed to oxygenated and petroleum solvents. Finally, women who developed preeclampsia were more often exposed to oxygenated and petroleum solvents.