

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 janvier 2025
Par Lai Mélissa**

**Impact de la pollution atmosphérique extérieure sur la grossesse et la petite
enfance**

Membres du jury :

Président :

Madame Nikasinovic Lydia, Maître de conférences universitaires, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur Cuny Damien, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) :

Madame Deregnacourt Gwendoline, Docteur en pharmacie ; Pharmacie Brunet (Saint-Martin-Boulogne) et Pharmacie Auchatraire (Le Portel)

Monsieur Decool Julien, Docteur en pharmacie ; Pharmacie de la source (Provin)

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 Janvier 2025
Par Lai Mélissa**

**Impact de la pollution atmosphérique extérieure sur la grossesse et la petite
enfance**

Membres du jury :

Président :

Madame Nikasinovic Lydia, Maître de conférences universitaires, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur Cuny Damien, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) :

Madame Deregnacourt Gwendoline, Docteur en pharmacie ; Pharmacie Brunet (Saint-Martin-Boulogne) et Pharmacie Auchatraire (Le Portel)

Monsieur Decool Julien, Docteur en pharmacie ; Pharmacie de la source (Provin)

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--|-------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-------------|--|-------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |

| | | | | |
|----|---------|---------|---------------------------|----|
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |

| | | | | |
|-----|---------------|-----------------|---|----|
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|-----------------|---|-------------|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|-------------|-----------------|---------------|--|--------------------|
| M. | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique | 85 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |

| | | | | |
|-----|-----------------------|-----------------|---|----|
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |

| | | | | |
|-----|------------|-----------|---|----|
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|------------|--|-------------|
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques | 85 |

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|-----------|--|-------------|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|---------|---|-------------|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |

Enseignant contractuel

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|-------------|---------|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Monsieur Cuny, je vous remercie infiniment d'avoir encadré et corrigé mon travail. Vos conseils et votre disponibilité m'ont été d'une aide précieuse pour mener à bien ce projet.

À Madame Nikasinovic, je vous remercie de m'accorder l'honneur de présider mon jury de soutenance.

À Gwendoline et Julien, je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury. Cela me touche énormément de partager ce moment si spécial avec vous.

Gwendoline, ça a été un tel plaisir de travailler à tes côtés, merci de m'avoir accueillie chaque jour avec ton sourire !

Julien, quel chemin parcouru depuis notre rencontre. Je suis tellement fière de pouvoir te compter parmi mon jury !

À ma famille : mes parents, ma sœur, Luong, Vincent, merci d'avoir toujours été présents et soutenus quand j'en avais le plus besoin.

À Nadège et Ernest, je vous remercie de toujours m'avoir réservé un accueil chaleureux.

À Pierre, Débora, Clément, Manon, Edouard, Pauline, Julien et Livia : je vous adresse ici toute ma gratitude d'être toujours présents après toutes ces années. Vive les Chocapic !!

À toute l'équipe de la GPP, je vous remercie pour votre convivialité et votre bonne humeur, qui rendent plus doux le quotidien parfois compliqué de notre profession.

À Mathis, mon amoureux depuis plus de 10 ans maintenant, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien indéfectible, que ce soit pour ce travail ou au quotidien. Que l'avenir nous réserve encore de beaux projets !

Table des matières :

| | |
|---|----|
| Introduction : | 21 |
| 1. La pollution atmosphérique | 23 |
| 1.1. La définition de la pollution atmosphérique | 23 |
| 1.2. Les sources des polluants atmosphériques | 23 |
| 1.2.1. Les origines des polluants atmosphériques | 23 |
| 1.2.2. Les polluants primaires | 25 |
| 1.2.3. Les polluants secondaires | 25 |
| 1.3. Les principaux polluants atmosphériques | 26 |
| 1.3.1. Les polluants ciblés | 26 |
| 1.3.2. Polluants gazeux | 26 |
| 1.3.2.1. Le dioxyde de soufre | 26 |
| 1.3.2.2. Les oxydes d'azote | 28 |
| 1.3.2.3. Les composés organiques volatils non méthaniques | 28 |
| 1.3.2.4. Le monoxyde de carbone | 29 |
| 1.3.2.5. L'ozone (polluant secondaire) | 30 |
| 1.3.3. Les polluants particulaires | 31 |
| 1.3.4. Les métaux lourds | 34 |
| 1.3.5. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques | 34 |
| 1.3.6. Le tableau récapitulatif des valeurs recommandées | 35 |
| 1.4. La caractérisation de la qualité de l'air | 36 |
| 1.4.1. Qualité de l'air ambiant | 36 |
| 1.4.2. Les épisodes de pollutions | 36 |
| 1.4.3. Les organismes de surveillance de la qualité de l'air en France | 37 |
| 1.4.3.1. Le dispositif national de surveillance | 37 |
| 1.4.3.2. Les associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air | 37 |
| 1.4.3.3. Le laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air | 39 |
| 1.4.4. Les outils disponibles en France | 40 |
| 1.4.4.1. L'indice ATMO | 40 |
| 1.4.4.2. Geod'Air | 41 |
| 1.4.4.3. PREV'AIR | 42 |
| 1.4.5. Les procédures d'alerte | 42 |
| 2. La réglementation en matière de qualité de l'air | 43 |
| 2.1. La réglementation internationale | 43 |
| 2.1.1. La Convention de Genève 1979 | 43 |
| 2.1.2. La Convention de Vienne 1985 | 43 |

| | | |
|------------|---|----|
| 2.1.3. | Les autres accords | 44 |
| 2.2. | La réglementation européenne | 44 |
| 2.2.1. | La directive 96/62/CE 1996 | 44 |
| 2.2.2. | Les polluants surveillés | 45 |
| 2.2.3. | La directive 2008/50/CE du 21 mai 2008..... | 45 |
| 2.3. | La réglementation française..... | 46 |
| 2.3.1. | Le code de l'environnement : | 46 |
| 2.3.2. | Code de l'environnement : articles L.221-1 à L.221-6..... | 48 |
| 2.4. | Les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé concernant la qualité de l'air..... | 49 |
| 3. | La grossesse..... | 50 |
| 3.1. | Définitions | 50 |
| 3.2. | Les modifications physiologiques lors de la grossesse..... | 51 |
| 3.2.1. | La physiologie de la respiration et les modifications respiratoires.. | 51 |
| 3.2.2. | Les modifications hémodynamiques et cardiovasculaires | 52 |
| 3.2.3. | Les modifications de l'appareil urinaire..... | 52 |
| 3.2.4. | Les modifications du système endocrinien | 52 |
| 3.2.5. | Les modifications du métabolisme | 53 |
| 3.3. | La surveillance de la grossesse en France | 53 |
| 3.4. | L'embryologie et le développement fœtal | 53 |
| 3.5. | La physiologie placentaire..... | 54 |
| 3.5.1. | La définition du placenta..... | 54 |
| 3.5.2. | Les principes des échanges à travers le placenta..... | 54 |
| 3.5.2.1. | La fonction métabolique | 54 |
| 3.5.2.2. | La fonction endocrine..... | 55 |
| 3.5.2.3. | La fonction transport | 55 |
| 3.5.2.4. | La fonction immunologique | 55 |
| 3.5.3. | Le placenta : une barrière sélective..... | 56 |
| 3.6. | La grossesse : période de fragilité vis-à-vis de la pollution atmosphérique..... | 56 |
| 3.7. | Les marqueurs physiologiques étudiés chez le fœtus | 57 |
| 3.7.1. | La croissance fœtale | 57 |
| 3.7.1.1. | Le faible poids de naissance ou petit poids pour l'âge gestationnel | 57 |
| 3.7.1.1.1. | Le retard de croissance intra-utérin..... | 58 |
| 3.7.1.1.2. | Le périmètre crânien | 58 |
| 3.7.2. | Les malformations congénitales | 59 |
| 3.8. | Les complications lors de la grossesse..... | 59 |
| 3.8.1. | Les fausses-couches..... | 59 |
| 3.8.2. | Mortinaissance | 60 |

| | | |
|----------|--|----|
| 3.8.3. | L'accouchement prématuré | 60 |
| 3.8.4. | L'hypertension gravidique et la pré-éclampsie | 60 |
| 4. | Les impacts sanitaires de la pollution atmosphérique sur la grossesse..... | 61 |
| 4.1. | Les études de l'origine développementale des maladies (Developmental Origins of Health and Disease)..... | 61 |
| 4.1.1. | Principe | 61 |
| 4.1.2. | Les répercussions pour la recherche | 62 |
| 4.2. | Les difficultés rencontrées lors des études toxicologiques épidémiologiques..... | 62 |
| 4.3. | La physiopathologie | 63 |
| 4.3.1. | La complexité des études toxicologiques | 63 |
| 4.3.2. | La toxicité des polluants atmosphériques..... | 64 |
| 4.3.2.1. | Le dioxyde de soufre..... | 64 |
| 4.3.2.2. | L'oxyde d'azote | 64 |
| 4.3.2.3. | Les composés organiques volatils non méthaniques | 65 |
| 4.3.2.4. | Le monoxyde de carbone..... | 65 |
| 4.3.2.5. | L'ozone | 66 |
| 4.3.2.6. | Les métaux lourds..... | 67 |
| 4.3.2.7. | Les HAP | 67 |
| 4.3.3. | Le passage placentaire | 68 |
| 4.3.4. | Le mécanisme inflammatoire systémique..... | 68 |
| 4.4. | L'étude des polluants sur la grossesse : les impacts potentiels..... | 70 |
| 4.4.1. | Le Dioxyde de soufre..... | 70 |
| 4.4.1.1. | Fausse couche et mortinaissance..... | 70 |
| 4.4.1.2. | Accouchement prématuré | 71 |
| 4.4.1.3. | Hypertension artérielle gravidique..... | 72 |
| 4.4.1.4. | Croissance fœtale | 72 |
| 4.4.1.5. | Anomalie congénitale..... | 73 |
| 4.4.2. | L'oxyde d'azote | 74 |
| 4.4.2.1. | Fausse couche et mortinatalité | 74 |
| 4.4.2.2. | Accouchement prématuré | 75 |
| 4.4.2.3. | Hypertension artérielle gravidique..... | 76 |
| 4.4.2.4. | Croissance fœtale | 77 |
| 4.4.2.5. | Anomalie congénitale..... | 78 |
| 4.4.3. | Les composés organiques volatils non méthaniques | 79 |
| 4.4.3.1. | Accouchement prématuré | 79 |
| 4.4.3.2. | Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie | 80 |
| 4.4.3.3. | Croissance fœtale..... | 81 |
| 4.4.3.4. | Anomalie congénitale..... | 81 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 4.4.4. | Le monoxyde de carbone | 82 |
| 4.4.4.1. | Fausse couche et mortinaissance | 82 |
| 4.4.4.2. | Accouchement prématuré | 83 |
| 4.4.4.3. | Hypertension artérielle gravidique | 84 |
| 4.4.4.4. | Anomalie congénitale | 84 |
| 4.4.5. | L'ozone | 85 |
| 4.4.5.1. | Mortinaissance | 85 |
| 4.4.5.2. | Accouchement prématuré | 85 |
| 4.4.5.3. | Hypertension artérielle gravidique | 86 |
| 4.4.5.4. | Croissance fœtale | 86 |
| 4.4.5.5. | Anomalie congénitale | 87 |
| 4.4.6. | Les particules atmosphériques | 88 |
| 4.4.6.1. | Fausse couche et mortinaissance | 88 |
| 4.4.6.2. | Accouchement prématuré | 89 |
| 4.4.6.3. | Hypertension artérielle gravidique | 91 |
| 4.4.6.4. | Croissance fœtale | 92 |
| 4.4.6.5. | Anomalie congénitale | 93 |
| 4.4.7. | Les métaux lourds | 95 |
| 4.4.7.1. | Croissance fœtale | 95 |
| 4.4.7.2. | Anomalie congénitale | 95 |
| 4.4.8. | Les hydrocarbures aromatiques polycycliques | 96 |
| 4.4.8.1. | Accouchement prématuré | 96 |
| 4.4.8.2. | Hypertension artérielle gravidique | 96 |
| 4.5. | Tableau récapitulatif des études | 97 |
| 5. | L'impact sanitaire sur la petite enfance | 99 |
| 5.1. | La définition de la petite enfance | 99 |
| 5.2. | La physiologie de l'enfant | 99 |
| 5.2.1. | Les particularités du système respiratoires | 99 |
| 5.2.2. | La sensibilité des enfants pour les polluants atmosphériques | 100 |
| 5.2.3. | Question de l'allaitement sur l'exposition | 100 |
| 5.3. | Les études sur les différents effets néfastes de l'exposition durant l'enfance | 101 |
| 5.3.1. | Le développement pulmonaire | 101 |
| 5.3.2. | L'asthme | 102 |
| 5.3.3. | Les allergies | 103 |
| 5.3.4. | L'eczéma | 104 |
| 5.3.5. | Les troubles du neuro-développement | 104 |
| 5.3.5.1. | L'autisme | 106 |
| 5.3.5.2. | Troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité | 106 |

| | |
|--|-----|
| 6. Limiter l'exposition aux polluants | 107 |
| 6.1. Les recommandations sanitaires lors des pics de pollution | 107 |
| 6.1.1. Les conseils applicables à toute la population..... | 107 |
| 6.1.2. La vigilance accrue pour les personnes vulnérables | 108 |
| 6.2. Améliorer le système de surveillance et de suivi lors de la grossesse et de la petite enfance | 108 |
| 6.3. La vigilance et le rôle du pharmacien d'officine..... | 109 |
| Conclusion :..... | 111 |
| Liste des figures : | 113 |
| Liste des tableaux :..... | 115 |
| Sources bibliographiques : | 116 |

Introduction :

Depuis plusieurs décennies, la pollution atmosphérique est bien souvent au cœur des préoccupations en santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 90% de la population mondiale respire un air contenant des taux élevés de polluants atmosphériques. Elle dénombre également chaque année 7 millions de décès liés à la pollution de l'air extérieur combinée à celle intérieure.

La France doit régulièrement faire face à des pics de pollutions atmosphériques qui peuvent aggraver les maladies chroniques, notamment au niveau pulmonaire et cardiovasculaire. Des mesures ont été mises en place au fil des années, afin de limiter ces pics de pollution atmosphérique et réglementer les taux de polluants de l'air, mais ces derniers même à plus faible dose conservent des effets délétères sur la santé lorsque l'exposition est prolongée.

En santé publique, la mortalité néonatale, périnatale et maternelle ont toujours été un enjeu majeur. Dans les pays industrialisés, notamment en France et depuis plusieurs années maintenant, ce taux a chuté. Cela n'est pas encore le cas dans de nombreux pays en voie de développement.

La santé de la femme enceinte et du nouveau-né reste donc une priorité, puisque les complications lors de la grossesse et les potentielles répercussions sur le développement du fœtus (morbidity ou mortalité néonatales, naissances avant terme, troubles physiologiques chez l'enfant...) représentent un poids et un coût en termes de santé publique. Une naissance prématurée peut avoir des répercussions sur le long terme avec des troubles du développement qui peuvent être d'ordre neurologique, physiologique ou comportemental.

Il convient tout d'abord d'aborder la notion de pollution atmosphérique, à travers les différents polluants surveillés actuellement, ainsi que le système de surveillance de la qualité de l'air mis en place en France puis le cadre législatif encadrant la pollution de l'air extérieure.

Nous allons ensuite définir la grossesse, période à la fois de grands bouleversements physiologiques et de fragilité pour la future mère. Nous passerons

par la suite à l'étude des impacts potentiels des différents polluants surveillés sur la santé de la femme enceinte puis de l'enfant avec la notion des 1000 premiers jours.

Enfin, nous tâcherons de faire le point sur les conseils à prodiguer chez la femme enceinte pour limiter au mieux l'exposition aux polluants atmosphériques.

1. La pollution atmosphérique

1.1. La définition de la pollution atmosphérique

Sur le plan international, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1) décrit la pollution de l'air comme étant « *la contamination de l'environnement intérieur ou extérieur par tout agent chimique, physique ou biologique qui modifie les caractéristiques naturelles de l'atmosphère* ».

En 1968, le Conseil de l'Europe (2) a redéfini la pollution atmosphérique: « *Il y a pollution atmosphérique lorsque la présence dans l'atmosphère d'une substance étrangère ou une variation importante dans la proportion de ses composants est susceptible de provoquer un effet nocif, compte tenu des connaissances scientifiques du moment, ou de créer une nuisance ou une gêne* ».

Cette définition apporte la notion de l'impact de la pollution extérieure et de ses nuisances potentielles, contrairement à celle de l'OMS qui possède un sens plus large et général.

Concernant le droit français, le Code de l'environnement propose également dans son article L220-2 (3) la définition suivante : « *Constitue une pollution atmosphérique au sens du présent titre l'introduction par l'homme, directement ou indirectement ou la présence, dans l'atmosphère et les espaces clos, d'agents chimiques, biologiques ou physiques ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives excessives.* »

Cet article met en avant le caractère attentatoire de l'homme sur l'environnement.

1.2. Les sources des polluants atmosphériques

1.2.1. Les origines des polluants atmosphériques

Les polluants de l'air extérieur peuvent être d'origine naturelle avec des phénomènes tels que les incendies de forêts spontanées, les éruptions volcaniques ou encore les brumes de sable (3).

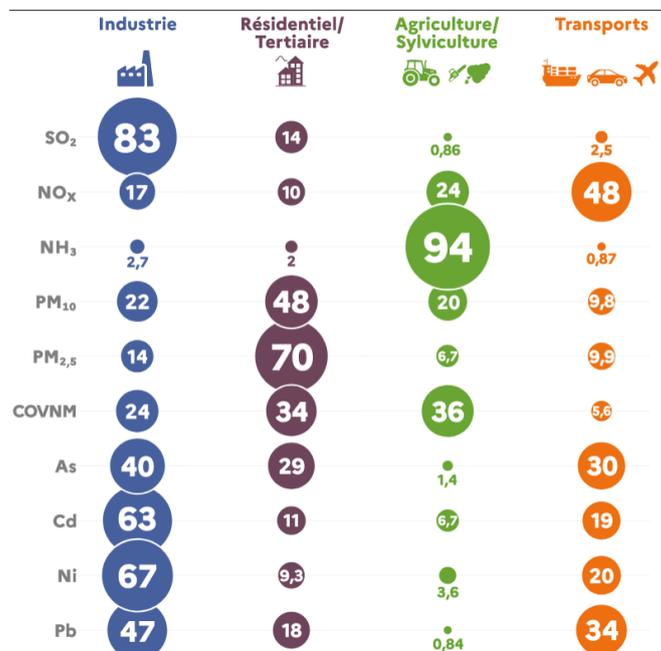


Figure 2 : Les différentes parts d'émissions anthropiques des polluants atmosphériques en France (4)

La figure 2 illustre les différentes proportions d'émissions de polluants atmosphériques en fonction de leurs origines anthropiques. L'industrie est génératrice d'une diversité de polluants, notamment les métaux lourds et le dioxyde de soufre, mais elle n'est pas toujours à l'origine des quantités les plus importantes de polluants. Le secteur résidentiel concerne tout particulièrement l'émission des particules et de composés organiques volatils non méthaniques (COVNM). Les transports quant à eux sont majoritairement à l'origine des dioxydes d'azote et des métaux lourds (en moindre proportion par rapport à l'industrie).

1.2.2. Les polluants primaires

Un polluant primaire est un polluant qui est directement émis de sa source dans l'air extérieur, comme par exemple le dioxyde de soufre (SO₂), les oxydes d'azote (NO_x), le monoxyde de carbone (CO), les métaux lourds (mercure, cadmium, plomb...), les poussières, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou encore les composés organiques volatils non méthaniques (COVNM).

1.2.3. Les polluants secondaires

Un polluant est dit secondaire lorsqu'il provient d'une modification physico-chimique d'une substance dans l'atmosphère sous certaines conditions. Il n'est donc pas directement émis par sa source. L'ozone est, par exemple, formé par la réaction entre les oxydes d'azote et les hydrocarbures sous l'effet du soleil. Il y a également

certaines particules ou encore le dioxyde d'azote (qui peut être également polluant primaire) produit par action de l'oxygène de l'atmosphère sur le monoxyde d'azote.

1.3. Les principaux polluants atmosphériques

1.3.1. Les polluants ciblés

Nous allons uniquement nous intéresser aux polluants atmosphériques réglementés à l'échelle européenne et qui sont donc surveillés en continue en France par différents organismes. Ces polluants sont en effet présents sur l'ensemble de l'Europe et possèdent tous des effets reconnus à la fois sur l'environnement et la santé. De plus, les méthodes pour les analyser en continu sont fiables sur l'ensemble du territoire. La communication faite à la population sur la pollution atmosphérique concerne ces polluants.

La réglementation ainsi que le dispositif de surveillance de la qualité de l'air seront abordés dans une autre partie.

1.3.2. Polluants gazeux

1.3.2.1. Le dioxyde de soufre

Il s'agit d'un gaz incolore dont l'odeur est qualifiée de piquante. Le dioxyde de soufre est considéré comme le 1^{er} polluant historiquement surveillé en continue puisqu'il est le polluant majeur émis depuis la révolution industrielle.

L'OMS le catégorise dans les *key-pollutants* qui regroupent les polluants classiques retrouvés dans l'atmosphère.

Sa principale source d'émission est la combustion des énergies fossiles (charbon, gazole, fioul...). Il peut également provenir de source naturelle, notamment lors des éruptions volcaniques (5), ou industrielle avec les procédés de fabrication d'acide sulfurique ou encore le raffinage du pétrole (6).

Son émission est par ailleurs mesurée et réglementée dans l'industrie.

Le dioxyde de soufre (SO₂) est soluble dans l'eau, il est ainsi facilement absorbé par la couverture nuageuse et donc la pluie. Il est souvent associé aux particules ou aux oxydes d'azote, participant à la formation de polluants secondaires (H₂SO₄ par exemple).

Lors de sa transformation dans l'atmosphère, il donne de l'acide sulfurique (toxique même à de faibles concentrations), et des particules fines de sulfate. Il participe à l'acidification de la pluie et des lacs qui donne des désastres écologiques pour la faune et la flore (phénomènes d'acidification des milieux ainsi que de déforestation) (7).

Les valeurs recommandées par l'OMS ont été revues en 2021 avec un seuil de référence de $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne sur 24 heures (8).

En France, la réglementation préconise une valeur limite de $350 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne horaires à ne pas dépasser plus de 24 heures par an. La moyenne journalière à ne pas dépasser plus de 24 heures par an est de $125 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Enfin la moyenne annuelle en termes d'objectif de la qualité de l'air est de $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (9).

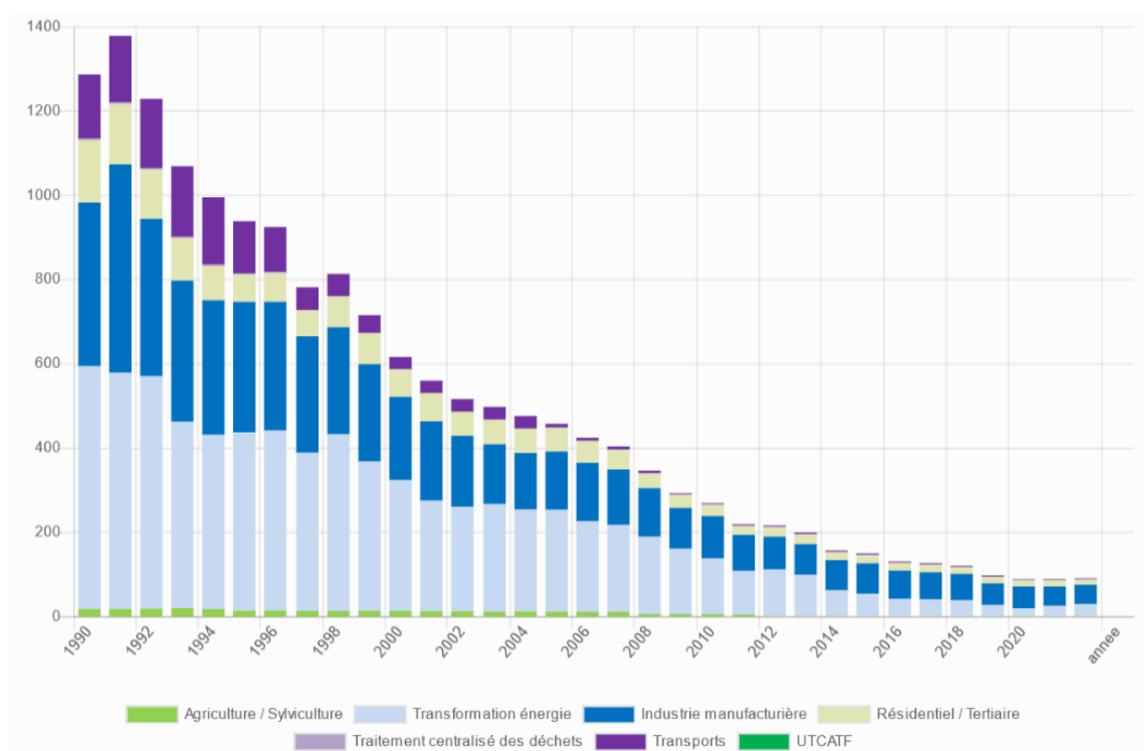


Figure 3: Evolution des émissions de SO₂ en France (en kt) (10)

Historiquement en France, les émissions de dioxyde de soufre ont bien diminué du fait de la réduction du secteur industriel ces 40 dernières années, d'une réglementation de plus en plus stricte, de la fermeture des sites très émetteurs, de la diminution de l'utilisation des énergies fossiles au profit des énergies renouvelables ainsi que des politiques d'économies d'énergies (11). La figure 3 illustre ainsi l'évolution des émissions de SO₂ en France métropolitaine depuis les années 1990 jusqu'à 2021.

1.3.2.2. Les oxydes d'azote

L'azote est un polluant présent sous différentes formes dans l'air, les principaux étudiés pour leurs impacts sur la santé sont les formes oxydées (le monoxyde d'azote NO et le dioxyde d'azote NO₂). Dans l'atmosphère, les oxydes d'azotes réagissent chimiquement avec de nombreux composés comme l'ozone sous l'action de rayonnement UV, l'oxygène, les COVNM...

Le NO est majoritairement émis dans l'atmosphère par les activités humaines mais il est instable à température ambiante. Il forme donc rapidement par oxydation du NO₂ avec l'oxygène de l'atmosphère.

La principale forme réduite étudiée est le NH₃ (ammoniac). Il est principalement issu du secteur agricole et entre dans la formation de particules azotées secondaires. Il est également impliqué dans les phénomènes écotoxicologiques comme par exemple l'eutrophisation des milieux. Cela correspond à l'enrichissement excessif en substances nutritives d'un milieu aquatique pouvant aboutir à la prolifération potentiellement toxique de végétaux.

Concernant leurs caractéristiques physiques, les oxydes d'azotes sont des gaz incolores possédant une odeur piquante et peu soluble dans l'eau.

Les émissions sont principalement d'origine anthropique avec les transports (source principale), le chauffage avec la combustion des énergies fossiles (pétrole, gaz, charbon). Il y a également émissions de NO_x naturelles lors des éruptions volcaniques ou des orages (12).

Les valeurs recommandées par l'OMS depuis 2021 sont de :

- 10 µg/m³ en moyenne sur une année
- 25 µg/m³ en moyenne sur 24 heures (6).

En France, les valeurs limites pour le dioxyde d'azote sont de 40 µg/m³ (de même que pour les objectifs de qualité de l'air) et de 200 µg/m³ à ne pas dépasser plus de 18 heures par année (9).

1.3.2.3. Les composés organiques volatils non méthaniques

Les composés organiques volatils non méthaniques (COVNM) rassemblent les molécules composées d'atomes de carbone et d'hydrogène. D'autres atomes

peuvent être greffés à la place de l'hydrogène, comme l'oxygène, l'azote, le soufre, le silicium, le phosphore ou encore les halogènes (chlore, fluor, brome, iode).

Les COVNM excluent ainsi le méthane, qui a été enlevé des réglementations de par ses nombreuses sources d'émissions naturelles, même s'il reste surveillé à cause de son rôle dans le dérèglement climatique.

Comme l'évoque leur nom, ils sont volatiles dans l'atmosphère à température et pression ambiantes. C'est une famille de gaz hétérogène qui regroupe plusieurs centaines de composés dont les alcènes, les alcanes, les hydrocarbures aromatiques de faible poids moléculaires, les éthers, les aldéhydes...(13)

Il existe des sources d'émission d'origine naturelle comme les éruptions volcaniques, les feux de forêts, la végétation. Les sources anthropiques sont liées aux activités de combustion (cheminées et fours industriels, gaz d'échappement), la synthèse de solvants (colles, peintures, produits ménagers...), l'évaporation des produits pétroliers...

Dans l'atmosphère, les COVNM peuvent interagir avec l'ozone troposphérique et certains polluants atmosphériques pour former des polluants secondaires.

Les COV surveillés sont les BTEX qui regroupent le benzène, le toluène, l'éthylbenzène et le xylène. Ils sont les COVNM parmi les plus nocifs pour la santé, le benzène étant classé comme cancérigène avéré pour l'homme.

La valeur limite de la concentration de benzène est de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne sur l'année. Ses objectifs de qualité de l'air en France sont en moyenne sur un an de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (9).

1.3.2.4. Le monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz inodore et incolore issu d'une combustion incomplète de combustibles à base de carbone comme le charbon, le bois, l'essence, le kérosène ou encore le gaz naturel. C'est un gaz toxique potentiellement mortel bien connu du grand public grâce aux nombreuses campagnes de prévention aux intoxications au monoxyde de carbone à l'intérieur des locaux.

Le CO entre également dans la synthèse d'ozone en basse altitude. Une fois oxydé, il donne le dioxyde de carbone (CO₂) qui est lui responsable de l'effet de serre.

Il existe des sources d'émissions naturelles telles que les volcans, mais la majorité des émanations de monoxyde de carbone proviennent de l'industrie (métallurgie, raffineries de pétroles...) ou du domaine résidentiel/tertiaire (qui est la première source d'émission en France) avec le chauffage utilisant des combustibles carbonés et enfin les émissions des transports (14).

La réglementation européenne préconise un maximum quotidien de la moyenne sur 8 heures de 10 mg/m³ (9).

1.3.2.5. L'ozone (polluant secondaire)

L'ozone (O₃) est un gaz présent dans l'atmosphère à l'état naturel indispensable pour la vie sur terre puisqu'il nous protège des rayons ultraviolets par sa présence dans la stratosphère (sa concentration est la plus importante entre 25 et 50 km au-dessus du sol terrestre, zone appelée « la couche d'ozone »). Il faut le distinguer de l'ozone troposphérique, qui est situé dans la 1^{ère} couche de l'atmosphère (s'étendant jusqu'à une altitude de 16km). C'est ce dernier qui est considéré comme polluant atmosphérique.

Il s'agit d'un des polluants qui causent le plus de problème en Europe. Il est nocif à la fois pour la santé humaine mais également pour les végétaux, de par son caractère oxydant.

LA FORMATION DE L'OZONE de basse altitude

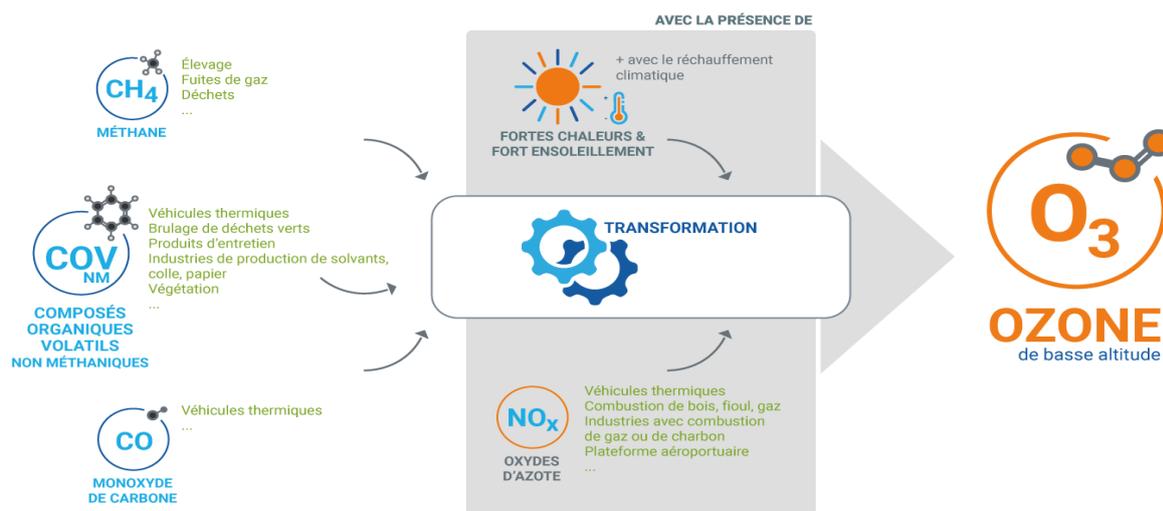


Figure 4 : La formation de l'ozone (15)

L'ozone est un polluant secondaire parce qu'il est issu de réactions photochimiques (via les rayons UV et les températures élevées) entre des polluants primaires comme

les COVNM, le CO ou encore les NO_x. Ces derniers proviennent principalement de l'activité humaine (industries ou trafic automobile).

Il existe un équilibre naturel qui est fonction du soleil, de la température et des concentrations en polluants primaires. La chaleur augmente les réactions chimiques, ce qui explique les concentrations élevées en été (16). Au cours d'une journée d'été les concentrations sont plus importantes l'après-midi, le temps que les réactions atmosphériques s'établissent et soient maximales avec la chaleur et la présence de soleil.

Les nouvelles valeurs recommandées par l'OMS depuis 2021 sont de 100µg/m³ sur 24h et de 60 µg/m³ lors des pics saisonniers (17).

La valeur cible afin de préserver la santé est de 120 µg/m³ maximum par jour de la moyenne sur 8h, cela ne devant pas dépasser plus de 25 jours par an et en moyenne calculée sur 3 ans. Les objectifs de qualité en France sont également de 120 µg/m³ mais sur une année civile (9).

1.3.3. Les polluants particuliers

La notion de matières particulaires est issue de l'anglais avec comme abréviation PM (Particulate Matter). Elles correspondent aux particules présentes dans l'atmosphère.

Il existe deux types de particules. Premièrement les particules dites primaires, qui sont directement relâchées dans l'air ambiant. Leurs émissions peuvent être d'origine naturelle avec les phénomènes d'érosion des sols ou la dissémination des pollens par exemple. Mais ces particules sont principalement émises par les activités humaines, industrielles ou domestiques, mettant en jeu des combustions incomplètes ou via l'agriculture avec les travaux du sol ou d'épandage.

Deuxièmement les particules, dites secondaires, sont quant à elles liées aux transformations physico-chimiques dans l'atmosphère qui peuvent survenir avec les oxydes d'azotes, les COVNM, le dioxyde de soufre ou même les particules primaires (6).

Trois dimensions fondamentales permettent de caractériser dans un premier temps les particules atmosphériques : leur taille, leur composition et leur concentration. La taille s'exprime par le diamètre aérodynamique :

- PM₁₀ : particules ayant un diamètre inférieur à 10 µm et considérées comme des grosses particules
- PM_{2.5} et PM_{1.0} : elles possèdent respectivement un diamètre inférieur à 2.5 µm (particules fines) et 1.0 µm (particules très fines)
- PM_{0.1} : diamètre inférieur à 0.1 µm (particules ultrafines).

Plus la particule est petite, plus elle peut pénétrer dans le système respiratoire. Ces particules peuvent, selon leurs caractéristiques, avoir des effets locaux ou systémiques :

- Les PM₁₀ arrivent au niveau de la cavité nasale et du pharynx (voies aériennes supérieures).
- Les PM_{2.5} pénètrent au niveau des bronches et les PM_{1.0} au niveau des alvéoles pulmonaires.
- Les PM_{0.1} peuvent passer la barrière alvéo-capillaire et ainsi rejoindre la circulation sanguine (6). Les particules ultrafines franchissent également la barrière hémato-encéphalique ainsi que le placenta.

Plus les particules sont fines, plus elles se comportent comme un gaz et restent ainsi en suspension. Elles peuvent ainsi parcourir de longues distances. Pour les particules les plus grosses, elles ont tendance à se déposer plus vite de par leur masse importante.

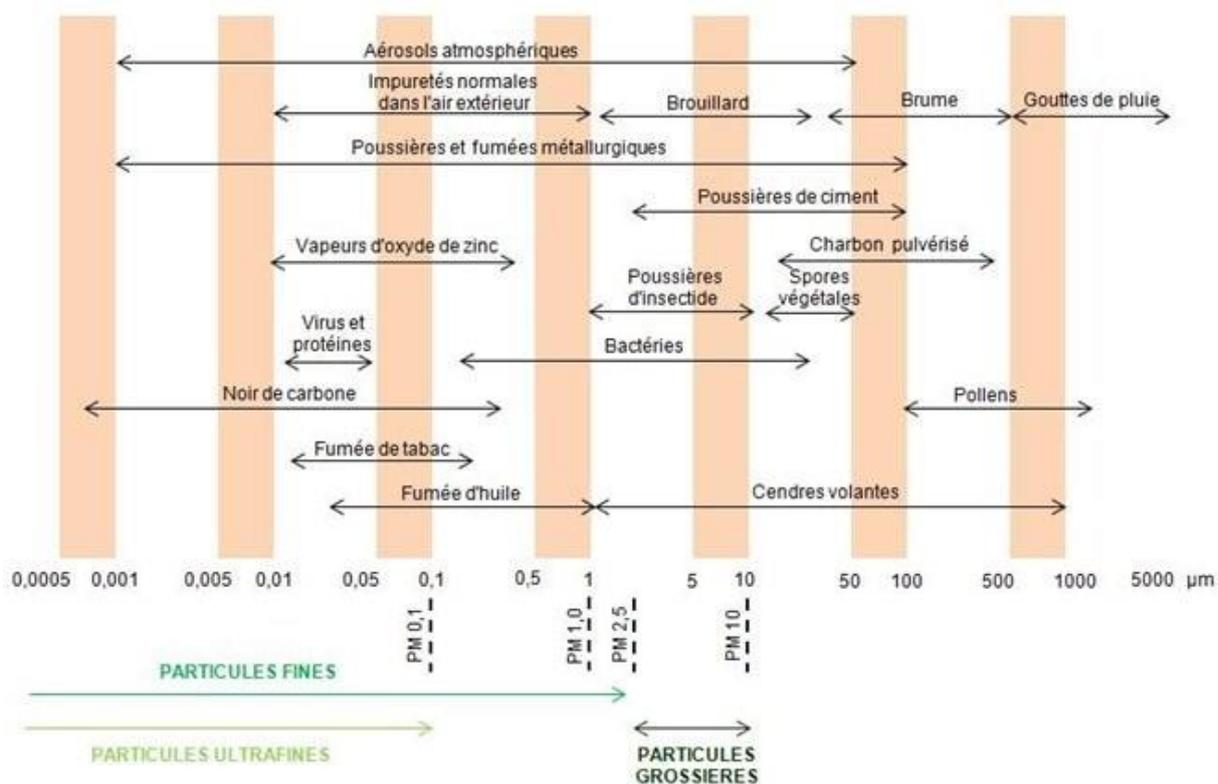


Figure 5 : La taille des particules en fonction de leur émission (18)

La composition chimique (18) d'une particule atmosphérique est très diversifiée, comme l'indique la Figure 5. Elle peut être d'origine minérale (comme le sable ou les particules provenant de l'érosion des sols) ou d'origine biologique (comme les bactéries, les pollens ou les spores de champignons). Elle peut contenir des composés inorganiques (comme les nitrates, l'ammonium ou les sulfates), des métaux (comme le plomb, le zinc, le titane), du carbone suie ou encore des composés organiques plus complexes (comme les hydrocarbures).

Les aérosols (19) sont formés des particules en suspension dans l'air. Les aérosols peuvent potentiellement agréger d'autres molécules en fonction de la localisation et des sources d'émissions de particules qui s'y présentent. Les particules atmosphériques interagissent entre elles au sein de l'aérosol. Les mécanismes chimiques et cinétiques liées aux aérosols sont complexes et encore mal connus (20). Les enjeux reposent ici sur l'étude de la composition des aérosols, en trouvant de nouveaux marqueurs moléculaires.

Les particules sont de natures extrêmement diverses. Cependant, dans l'atmosphère certains polluants sont pratiquement exclusivement sous la forme de particules. C'est également pour cela qu'ils ont été classés dans cette famille de polluants. Il s'agit des métaux et des HAP.

Les nouvelles recommandations de l'OMS pour les $PM_{2.5}$ sont de $5 \mu g/m^3$ par an ou $15 \mu g/m^3$ par 24 heures. Pour les PM_{10} il y a un seuil limite de $15 \mu g/m^3$ par an ou $45 \mu g/m^3$ par 24 heures (9).

Les valeurs limites recommandées par la réglementation européenne sont pour les PM_{10} :

- De $50 \mu g/m^3$ en moyenne par jour, qui ne doit pas être dépassée plus de 35 jours chaque année.
- De $40 \mu g/m^3$ pour la moyenne annuelle (contre $30 \mu g/m^3$ pour les objectifs de qualité de l'air en France).

Concernant les $PM_{2.5}$, elles sont de :

- $25 \mu g/m^3$ en moyenne sur l'année en valeur limite et en valeur cible en Europe
- $20 \mu g/m^3$ en moyenne sur l'année en valeur cible française

- 10 µg/m³ en moyenne sur l'année pour les objectifs de qualité en France (9).

1.3.4. Les métaux lourds

Les métaux lourds sont naturellement présents dans la nature, ils sont issus de l'érosion de la croûte terrestre ou sont mis en suspension dans l'atmosphère lors des feux de forêts ou par l'activité volcanique. Il existe également plusieurs sources anthropiques telles que l'industrie métallurgique, la combustion et le trafic routier. Les éléments tels que le fer (Fe), le zinc (Zn), le nickel (Zn), l'arsenic (As) et le chrome (Cr) sont nécessaires à la vie sur la planète mais doivent rester à faible dose (ils sont dits essentiels). Si leurs concentrations augmentent, ils deviennent alors dangereux, au même titre que le plomb (Pb), le cadmium (Cd) et le mercure (Hg), ces derniers n'étant pas essentiels.

Concernant la réglementation en France, les seuils sont :

- Pour le plomb :
 - o Une valeur limite de 0,5 µg/m³ en moyenne sur l'année
 - o Un objectif de qualité de l'air en France de 0,25 µg/m³ sur l'année
- Pour l'arsenic : 6 ng/m³ en moyenne sur l'année
- Pour le cadmium : 5 ng/m³ en moyenne sur l'année
- Pour le nickel : 20 ng/m³ en moyenne sur l'année (9).

1.3.5. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont un groupe de polluants atmosphériques qui existe sous forme de particule (l'anthracène peut cependant exister sous forme de gaz en fonction de la température).

Comme leur nom l'indique, ils possèdent des atomes de carbone et d'hydrogène avec une structure comportant plusieurs cycles aromatiques. Certains HAP sont qualifiés de légers, lorsqu'ils possèdent au maximum 3 cycles aromatiques, et d'autres HAP de lourds, lorsqu'ils en ont plus de 3.

Les HAP sont naturellement présents dans le pétrole ou le charbon et peuvent être libérés lors des éruptions volcaniques ou des feux de forêts. Leurs émissions peuvent également venir d'une combustion incomplète de matières organiques comme le bois, le tabac, le carburant... Ils ont tendance à se fixer sur des particules

élémentaires en suspension dans l'atmosphère. Ainsi, ils sont souvent présents sous forme de mélanges de différents composés.

1.3.6. Le tableau récapitulatif des valeurs recommandées

| | | Seuil de référence | Valeur limite | Objectif de qualité de l'air |
|--|--|-----------------------------|---|------------------------------|
| SO₂ | En moyenne sur 24h | 40 µg/m³ | 350 µg/m³ | |
| | En moyenne sur une année | | 125 µg/m³ | 50 µg/m³ |
| NO₂ | En moyenne sur 24h | 25 µg/m³ | 200 µg/m³ (max 18h par an) | |
| | En moyenne sur une année | 10 µg/m³ | 40 µg/m³ | 40 µg/m³ |
| Benzène | En moyenne sur une année | | 5 µg/m | 2 µg/m³ |
| CO | Maximum quotidien de la moyenne sur 8h | | 10 mg/m³ | |
| O₃ | En moyenne sur 24h | 100 µg/m³ | 120 µg/m³ (max/j de la moyenne sur 8h sans dépasser 25 j/an) | 120 µg/m³ |
| | En moyenne lors des pics saisonniers | 60 µg/m³ | | |
| PM₁₀ | En moyenne sur 24h | 45 µg/m³ | 50 µg/m³ (ne pas dépasser 35 jours /an) | |
| | En moyenne sur une année | 15 µg/m³ | 40 µg/m³ | 30 µg/m³ |
| PM_{2.5} | En moyenne sur 24h | 15 µg/m³ | | |
| | En moyenne sur une année | 5 µg/m³ | 20 µg/m³ | 10 µg/m³ |
| Métaux lourds (en moyenne sur l'année) | Plomb | | 0,5 µg/m³ | 0,25 µg/m³ |
| | Arsenic | | 6 ng/m³ | |
| | Cadmium | | 5 ng/m³ | |
| | Nickel | | 20 ng/m³ | |

Tableau 1: Tableau récapitulatif des valeurs recommandées pour les polluants surveillés

1.4. La caractérisation de la qualité de l'air

1.4.1. Qualité de l'air ambiant

La qualité de l'air ambiant est variable selon la concentration de polluants atmosphériques qui, comme nous l'avons vu précédemment, peuvent provenir de sources naturelles ou anthropiques. La qualité de l'air est un enjeu de santé public et environnemental. Santé publique France a ainsi évalué en 2021 que l'exposition aux PM_{2.5} était potentiellement responsable de 40 000 morts chaque année chez les personnes de plus de 30 ans (21).

La surveillance des polluants de l'air permet la mise en place de stratégies afin de gérer et prévenir au mieux les effets néfastes sur la santé de l'homme et de l'environnement et ainsi garantir la qualité de l'air ambiant. Les informations récoltées sont publiées régulièrement pour informer le public.

Il existe en France différents niveaux de réglementations : le droit européen, duquel est traduit le droit français, et le niveau local en fonction des régions. Nous aborderons de façon plus précise dans la prochaine partie l'aspect réglementaire.

1.4.2. Les épisodes de pollutions

Il y a un épisode de pollution lorsqu'il y a une augmentation des concentrations des polluants atmosphériques au-delà des seuils réglementaires. Il s'agit donc d'une phase où les concentrations atmosphériques de polluants ne respectent pas ou risquent de dépasser les seuils réglementaires et donc où il y a un risque sanitaire significatif pour la population. La surveillance de quatre polluants réglementés (le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre, les particules en suspension PM₁₀ et l'ozone) sur un territoire défini permet de caractériser l'épisode de pollution (22).

1.4.3. Les organismes de surveillance de la qualité de l'air en France

1.4.3.1. Le dispositif national de surveillance

La surveillance de la qualité de l'air en France résulte de la coordination de différents protagonistes qui se regroupent dans le comité de pilotage de la surveillance de la qualité de l'air (CPS).



Figure 6: Comité de pilotage de la surveillance (23)

C'est le ministère en charge de l'environnement qui est responsable de ce système. Nous allons détailler cela par la suite.

1.4.3.2. Les associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air

En France, la surveillance des polluants atmosphériques est déléguée par l'État aux associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air (AASQA). C'est le ministère chargé de l'environnement qui, sous sa responsabilité, coordonne le dispositif de surveillance. Ce dernier doit être réalisé en suivant la loi LAURE de décembre 1996, qui est maintenant incluse dans le Code de l'environnement. C'est le laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) qui assure l'organisation technique du système de surveillance (21).

Ces associations créées à partir des années 1970 regroupent différents corps de métier (chimiste, technicien d'exploitation, ingénieurs...). Il en existe aujourd'hui 18 réparties dans chaque région administrative de France. Afin de s'harmoniser, elles se sont assemblées au sein de la Fédération Atmo France (24).

Les AASQA sont donc agréées par l'État et sont régies par l'article 3 de l'arrêté du 16 Avril 2021 (25) relatif au dispositif national de surveillance de la qualité de l'air

ambiant. Leur financement provient de l'État, des collectivités territoriales et les entreprises qui émettent des substances surveillées.

Les AASQA possèdent 4 missions principales : (26)

- « *Surveiller et prévoir l'air et l'atmosphère par des mesures, des modélisations (cartographies et scénarisations) et des inventaires (cadastres d'émissions air et énergie).* »
- « *Informier et sensibiliser la population et les acteurs locaux au quotidien et en cas d'épisodes de pollution.* »
- « *Accompagner les décideurs par l'évaluation des actions de lutte contre la pollution de l'air et de réduction de l'exposition de la population à la pollution de l'air.* »
- « *Améliorer les connaissances et participer aux expérimentations innovantes sur les territoires.* »

Les AASQA permettent également d'améliorer les politiques de gestion de l'air mises en place par les acteurs locaux. Leur but est de surveiller la qualité de l'air grâce à un réseau de capteurs mesurant les concentrations des polluants réglementés. En complément, les AASQA réalisent des modélisations de la qualité de l'air sur l'ensemble de leur territoire. Les résultats de leurs mesures et leurs modélisations sont publiés pour sensibiliser et informer à la fois la population et les autorités.

Ainsi, les données collectées sont accessibles sur le site de chaque AASQA qui établit également des prévisions de la pollution atmosphérique, de la même façon que les prévisions climatiques réalisées par Météo France, selon les régions pour les polluants surveillés. L'exemple de la Figure 8 illustre la prévision disponible à chaque instant sur le site Atmo, ici celui des Hauts-de-France (27), avec les différentes concentrations des polluants surveillés présents dans la région autour de Lille.

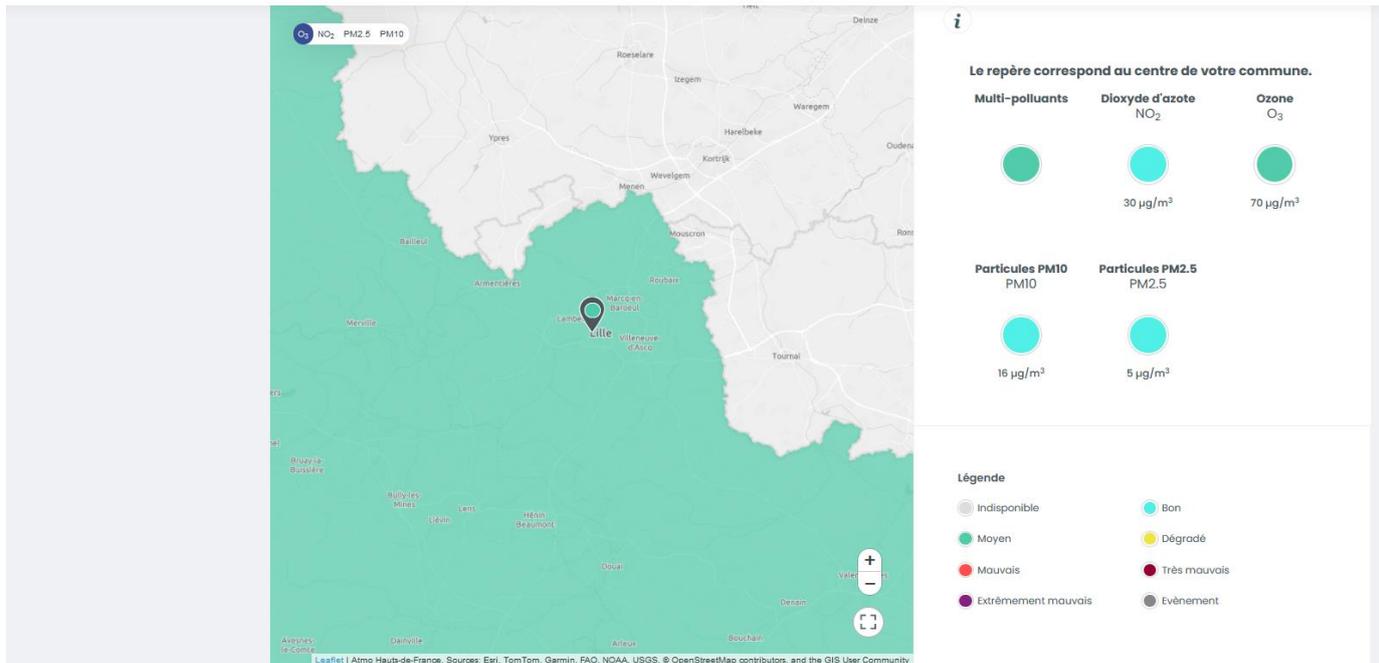


Figure 7: Prévion journalière disponible sur le site ATMO Hauts-de-France (27)

1.4.3.3. Le laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air

Le LCSQA se compose de l'institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), du laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) ainsi que de l'Institut de Mines Télécom Nord Europe (IMT) (21). C'est donc la collaboration entre ces trois organismes qui permet d'harmoniser la mise en place du dispositif de surveillance de qualité de l'air dans l'hexagone selon le cahier des charges européen.

Le LCSQA est donc chargé de la qualité et de coordonner les différentes études de surveillance de l'air dans toute la France, notamment en réalisant des modèles de dispersion des polluants. C'est l'arrêté du 16 avril 2021 relatif au dispositif national de surveillance de la qualité de l'air ambiant qui définit ses missions (25).

Le LCSQA possède donc pour missions principales : (28)

- « Garantir la qualité des données du dispositif et leur adéquation avec les exigences européennes et les besoins de surveillance »
- « Assurer la diffusion et la valorisation au niveau national des données produites par le dispositif de surveillance »

- « Améliorer les connaissances scientifiques et techniques du dispositif pour accompagner la mise en œuvre des plans d'action et anticiper les enjeux futurs du dispositif »
- « Coordonner et animer le dispositif national de surveillance ».

Il réalise des guides et effectue également des audits techniques auprès des AASQA. Le LCSQA a aussi pour rôle de diriger la Geod'Air, qui est une base nationale de données sur la qualité de l'air. Il est également chargé de mettre en place pour toutes les régions de France un bilan de performances pour la plateforme nationale PREV'AIR, ainsi qu'un bilan des résultats lorsqu'il y a un dépassement des seuils réglementaires des différents polluants surveillés (29).

1.4.4. Les outils disponibles en France

1.4.4.1. L'indice ATMO

L'indice ATMO (30) est un indicateur permettant d'apprécier la qualité de l'air sur l'ensemble du territoire français. Il est calculé par les AASQA et publié quotidiennement. Il est accessible à tous, facile à utiliser puisqu'il est représenté comme un thermomètre pour apprécier les différentes qualités de l'air.



Figure 8: Indice ATMO (30)

L'indice ATMO est similaire à l'indice européen puisqu'il indique les gammes de concentrations des mêmes polluants atmosphériques: les particules en suspension ($PM_{2.5}$ et PM_{10}), le dioxyde d'azote, l'ozone et le dioxyde de soufre. Les seuils réglementaires sont également les mêmes. L'indice ATMO associe à ces taux des qualificatifs, allant de « bon » à « très mauvais ».

| | | Bon | Moyen | Dégradé | Mauvais | Très mauvais | Extrêmement mauvais |
|------------------------|-------|-------|---------|---------|---------|--------------|---------------------|
| Moyenne journalière | PM2.5 | 0-10 | 10-20 | 20-25 | 25-50 | 50-75 | >75 |
| Moyenne journalière | PM10 | 0-20 | 20-40 | 40-50 | 50-100 | 100-150 | >150 |
| Max horaire journalier | NO2 | 0-40 | 40-90 | 90-120 | 120-230 | 230-340 | >340 |
| Max horaire journalier | O3 | 0-50 | 50-100 | 100-130 | 130-240 | 240-380 | >380 |
| Max horaire journalier | SO2 | 0-100 | 100-200 | 200-350 | 350-500 | 500-750 | >750 |

Tableau 2: Indice ATMO: seuil des polluants (30)

L'indice ATMO témoigne des concentrations des cinq polluants de façon quotidienne dans chaque commune. Les calculs émanent de mesures prises par les stations ainsi que de modélisations qui analysent des données de qualité de l'air, des inventaires d'émissions de polluants et des prévisions météorologiques. Ainsi pour chaque polluant est attribué un sous-indice qui correspond à une concentration maximale d'un polluant sur une zone attribuée.

C'est un outil pratique puisqu'il est calculé de manière identique sur l'ensemble du territoire, il est donc possible de comparer une ville à une autre. Cependant il analyse les polluants de façon individuels et n'intègre donc pas les potentiels effets « cocktails » qui peuvent survenir lorsqu'ils interagissent entre eux, avec une synergie des effets toxiques.

L'indice ATMO est consultable sur le site « <https://atmo-france.org/indiceatmo> », soit à l'échelle régionale ou nationale. Les publications y sont mises à jour quotidiennement.

1.4.4.2. Geod'Air

Geod'air (Gestion des données d'Observation de la qualité de l'air) est une base nationale de données de référence sur qualité de l'air. Elle est gérée par l'INERIS. Ses missions sont la centralisation des données récoltées sur les différents polluants réglementés dans chaque région par les AASQA, ainsi que l'élaboration des statistiques des différents niveaux de concentration des polluants dans l'atmosphère selon la réglementation européenne.

Toutes ces données sur les mesures, les statistiques des concentrations des polluants et les indicateurs de qualité de l'air sont ainsi utilisées pour créer le bilan de la qualité de l'air extérieur en France. Ce dernier est réalisé par le ministère chargé de l'environnement. Les données sont aussi envoyées à la Commission européenne par les AASQA afin de garantir les obligations de déclaration des États membres.

Enfin, les données récoltées approvisionnent chaque jour le système PREV'AIR (31).

1.4.4.3. PREV'AIR

PREV'AIR (32) est une plateforme française qui donne des prévisions sur la pollution à venir et cartographie la qualité de l'air en utilisant les observations provenant du terrain et des outils de simulation numérique. Elle est administrée et élaborée par l'INERIS mais c'est avant tout un consortium associant également le travail du CNRS, du LCSQA et de Météo France.

Les prévisions sont réalisées quotidiennement et accessibles au public sur internet.

1.4.5. Les procédures d'alerte

Ce sont les AASQA (22) qui assurent les procédures réglementaires en informant notamment les préfetures départementales visées par des épisodes de pollution. Une procédure d'alerte se déclenche lorsque les mesures dépassent les seuils, ou en prévision d'un dépassement avec l'utilisation des modèles.

Ainsi, le préfet peut instaurer les mesures nécessaires afin de diminuer les émissions des polluants concernés (limitation de vitesse des véhicules, diminution des activités industrielles, gratuité des transports en commun...).

Il faut distinguer (33) :

- Le seuil d'information qui définit des concentrations de polluants atmosphériques au-delà desquels une exposition de faible durée peut induire un risque pour la santé au sein d'une partie de la population générale, plus sensible. Cela induit la mise en place d'information ciblée pour des personnes avec des recommandations de réduction d'émissions de polluants concernés.
- Le seuil d'alerte qui définit des concentrations de polluants atmosphériques qui, même sous une durée d'exposition limitée, peut potentiellement avoir un effet nocif sur la santé humaine ou dégrader l'environnement. Des mesures sont alors mises en place en urgence.

2. La réglementation en matière de qualité de l'air

2.1. La réglementation internationale

2.1.1. La Convention de Genève 1979

La recrudescence dans les années 1970 des pluies acides et les soucis écologiques qu'elles engendraient sont à l'origine de la Convention de Genève sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance de 1979 (34). C'est la commission économique des Nations unies pour l'Europe (CEE-ONU) qui a motivé cette convention.

Il s'agit du premier texte de loi qui inclut une notion de pollution au-delà des frontières. Cette convention engageait les différents pays, qui ont ratifié le traité, à coopérer pour diminuer et prévenir les émissions de polluants atmosphériques.

Une stratégie commune devait donc être mise en place avec une entraide scientifique et des échanges de données, chacun s'engageant à étudier les niveaux d'émissions des polluants et leurs effets potentiels sur l'environnement et la santé.

2.1.2. La Convention de Vienne 1985

Il s'agit de la Convention de Vienne pour la protection de l'ozone stratosphérique (35). Motivée par le programme des nations unies pour l'environnement (PNUE), elle fait suite à la découverte d'une dégradation de l'ozone permettant d'absorber le rayonnement solaire ultraviolet, ce qui a un effet protecteur pour la santé et les écosystèmes.

L'influence des émissions des chlorofluorocarbures (CFC, qui est une sous-classe des gaz fluorés) dans cette dégradation a été mise en évidence. Les CFC sont utilisés dans l'industrie du froid (comme réfrigérant des congélateurs, climatiseurs) ou comme gaz propulseur des aérosols.

La convention ne comprenait pas spécifiquement de mesures contraignantes pour les états, elle a donc été suppléée par le Protocole de Montréal de 1987. Le but étant de supprimer les substances qui détruisent la « couche » d'ozone.

2.1.3. Les autres accords

En juin 1992 est signée la Convention cadre des Nations Unies sur les changements climatiques (CCNUCC) (36), lors du Sommet de la Terre à Rio. Il s'agit du premier traité international qui aborde la problématique environnementale liée aux émissions de gaz à effet de serre et la nécessité d'une collaboration mondiale.

En décembre 1997 est rédigé le protocole de Kyoto qui est le premier à quantifier des objectifs de diminution pour les émissions de gaz à effet de serre.

2.2. La réglementation européenne

La réglementation française se base principalement sur les directives européennes en matière de qualité de l'air. Ces dernières ont été rédigées en intégrant notamment les recommandations sanitaires de l'OMS, qui a étudié les effets d'une vingtaine de polluants différents. L'OMS possède des normes plus strictes que celles de l'Union Européenne, puisqu'elle se base uniquement sur les critères sanitaires liés aux études épidémiologiques et toxicologiques. L'UE prend également en compte les moyens techniques et économiques des pays pour atteindre les objectifs et les normes fixés. La réglementation française peut cependant rendre plus stricte les critères imposés par la Commission Européenne.

2.2.1. La directive 96/62/CE 1996

La directive 96/62/CE de 1996 (37) de la Communauté Européenne concernant l'évaluation et la gestion de la qualité de l'air ambiant est le fondement qui régit la législation environnementale.

Elle décrit des règles protégeant l'environnement et prévenant les impacts potentiels sur la santé de l'homme. Elle a également un but informatif pour les populations.

La directive comprend tout un programme d'objectifs de qualité de l'air, en fixant des valeurs limites et des seuils d'alerte pour les polluants atmosphériques vus précédemment. Elle décrit également les méthodes à utiliser pour normaliser les mesures réalisées par les différents pays.

Les différents objectifs de la directive sont établis afin de coordonner les actions dans chaque pays membre de l'union européenne (38) :

« - définir et fixer des objectifs concernant la qualité de l'air ambiant dans la Communauté, afin d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs pour la santé humaine et pour l'environnement dans son ensemble,
- évaluer, sur la base de méthodes et de critères communs, la qualité de l'air ambiant dans les États membres,
- disposer d'informations adéquates sur la qualité de l'air ambiant et à faire en sorte que le public en soit informé, entre autres par des seuils d'alerte,
- maintenir la qualité de l'air ambiant, lorsqu'elle est bonne, et l'améliorer dans les autres cas ».

En plus des objectifs de qualité, des valeurs limites et des seuils d'alerte, la directive (38) définit la valeur cible comme le « niveau fixé dans le but d'éviter davantage à long terme des effets nocifs sur la santé humaine et/ou l'environnement dans son ensemble, à atteindre dans la mesure du possible sur une période donnée ».

2.2.2. Les polluants surveillés

La directive précédente liste également les polluants atmosphériques qui doivent être évalués et pris en compte pour gérer la qualité de l'air ambiant :

- Le SO₂
- Les oxydes d'azotes
- Les particules PM₁₀ et PM_{2.5}
- Des métaux : plomb, cadmium, arsenic, nickel, mercure
- L'ozone
- Le monoxyde de carbone
- Des hydrocarbures polycycliques aromatiques (dont le benzène).

Ce sont donc les polluants les plus courants en Europe qui exercent des effets néfastes sur la santé de l'homme et sur l'environnement. Nous disposons de techniques accessibles afin les mesurer, celles-ci sont fiables et peuvent être mises en œuvre 24H/24 à un coût supportable économiquement.

2.2.3. La directive 2008/50/CE du 21 mai 2008

La directive 2008/50/CE du 21 mai 2008 concerne la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe, mise en place par le Parlement européen et du Conseil de l'union européenne.

La directive 2008/50/CE du 21 mai 2008 (38) met en place les objectifs suivants :

- « Définir et à fixer des objectifs concernant la qualité de l'air ambiant, afin d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs pour la santé humaine et pour l'environnement dans son ensemble »
- « Évaluer la qualité de l'air ambiant dans les États membres sur la base de méthodes et de critères communs »
- « Obtenir des informations sur la qualité de l'air ambiant afin de contribuer à lutter contre la pollution de l'air et les nuisances et de surveiller les tendances à long terme et les améliorations obtenues grâce aux mesures nationales et communautaires »
- « Faire en sorte que ces informations sur la qualité de l'air ambiant soient mises à la disposition du public »
- « Préserver la qualité de l'air ambiant, lorsqu'elle est bonne, et à l'améliorer dans les autres cas »
- « Promouvoir une coopération accrue entre les États membres en vue de réduire la pollution atmosphérique ».

Cette directive met l'accent sur l'évaluation de polluants tels que l'ozone, les particules (PM₁₀ et PM_{2.5}), le dioxyde de soufre, les oxydes d'azotes, le dioxyde d'azote, le plomb, le monoxyde de carbone et le benzène.

Lorsque les concentrations de ces polluants sont inférieures aux valeurs limites, les états membres sont dans l'obligation de maintenir ces niveaux. Le but est de conserver une bonne qualité de l'air ambiant en adéquation avec une politique de développement durable. Il est ici notion de durée puisque les objectifs doivent être fixés au long terme. Les valeurs limites et les seuils d'alerte doivent eux ne pas être dépassés.

Cette directive décrit également des objectifs afin de réduire l'exposition aux PM_{2.5} afin de protéger les populations de ces effets néfastes sur la santé.

2.3. La réglementation française

2.3.1. Le code de l'environnement :

Le Code de l'Environnement est composé de sept ouvrages. Il retranscrit les textes de loi concernant le droit de l'environnement dont les détails de la loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (LAURE, loi n° 96-1236 du 30/12/1996).

Le livre II du Code de l'environnement, en son Titre II : Air et Atmosphère, et son article L220-1 précise que (39) : « *L'État et ses établissements publics, les collectivités territoriales et leurs établissements publics ainsi que les personnes privées concourent, chacun dans le domaine de sa compétence et dans les limites de sa responsabilité, à une politique dont l'objectif est la mise en œuvre du droit reconnu à chacun à respirer un air qui ne nuise pas à sa santé.* ».

C'est donc un droit basé sur une responsabilité collective de pouvoir disposer d'air de qualité suffisante sans impact délétère sur la santé.

Dans l'article L221-1 (39) il est indiqué que: « *L'État assure, avec le concours des collectivités territoriales [...], la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement [...]. Des normes de qualité de l'air définies par décret en Conseil d'État sont fixées, après avis de l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, en conformité avec celles définies par l'Union européenne et, le cas échéant, par l'Organisation mondiale de la santé. Ces normes sont régulièrement réévaluées pour prendre en compte les résultats des études médicales et épidémiologiques* ».

La loi impose et décrit la mise en place d'une surveillance de la qualité de l'air avec des normes fixées sur tout le territoire français.

L'article L221-6 (39) impose également que « *Les résultats d'études épidémiologiques liées à la pollution atmosphérique, les résultats d'études sur l'environnement liées à la pollution atmosphérique ainsi que les informations et prévisions relatives à la surveillance de la qualité de l'air, aux émissions dans l'atmosphère et aux consommations d'énergie font l'objet d'une publication périodique [...]* ».

Il y a donc une transparence de l'État concernant les données de la qualité de l'air en France. La population peut, à tout moment, s'informer sur ces chiffres qui doivent être les plus fiables possibles. Pour cela, les données sur la qualité de l'air sont régulièrement publiées. Si les normes sont dépassées, la population est alertée et informée des potentiels risques sur la santé.

2.3.2. Code de l'environnement : articles L.221-1 à L.221-6

La LAURE est maintenant intégrée au Code de l'environnement à travers les articles L.221-1 jusqu'à L.221-6 qui ont été vu précédemment. Elle permet la généralisation du système de surveillance sur tout le territoire français.

Cette loi définit donc de nouvelles normes de pollution atmosphérique (40) :

- **Les objectifs de qualité** : « *un niveau de concentration de substances polluantes dans l'atmosphère, fixé sur la base des connaissances scientifiques, dans le but d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs de ces substances pour la santé humaine ou pour l'environnement, à atteindre dans une période donnée* ».
- **Les seuils d'alerte** : « *un niveau de concentration de substances polluantes dans l'atmosphère au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine ou de dégradation de l'environnement à partir duquel des mesures d'urgence doivent être prises* ».
- **Les valeurs limites** : « *un niveau maximal de concentration de substances polluantes dans l'atmosphère, fixé sur la base des connaissances scientifiques, dans le but d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs de ces substances pour la santé humaine ou pour l'environnement* ».

La loi définit également plusieurs plans de protection de l'atmosphère, organisés selon différente échelle sur le territoire. Ils ont pour but de faciliter l'application des objectifs définis par la loi.

Les plans régionaux pour la qualité de l'air (PRQA)(40) étaient organisés par les préfets de chaque région mais ne sont aujourd'hui plus utilisés. Ils y détaillaient les mesures à prendre pour diminuer ou éviter la pollution atmosphérique sans toutefois avoir de valeur réglementaire. De plus, selon le besoin, ils proposaient localement des objectifs de qualité de l'air. Ils se basaient sur une évaluation de la qualité de l'air, des bilans d'émission des polluants et de leur potentiel effet néfaste sur la santé ou l'environnement.

Les plans de protection de l'atmosphère (PPA)(40) concernent eux les agglomérations regroupant plus de 250 000 habitants et possèdent eux une valeur réglementaire. Ils doivent être synchronisés avec le plan régional de qualité de l'air. Ils ont pour but de diminuer les concentrations de polluants atmosphériques, plus précisément à un taux inférieur aux valeurs limites établies. Ils sont planifiés par le

comité régional de l'environnement, en accord avec les conseils départementaux d'hygiène et des conseils municipaux.

La loi prévoit également des mesures d'urgences si les seuils d'alerte sont dépassés ou proches de l'être, comme nous l'avons précédemment abordé dans les procédures d'alerte.

Enfin, il y a la création de plans de déplacements urbains (PDU)(40) dans les agglomérations de plus de 100 000 habitants. Ils organisent et définissent les règles de transport des marchandises et des personnes, facilitant l'offre de transports publics (comme par exemple le développement de pistes cyclables).

Ils permettent ainsi indirectement de diminuer au maximum le trafic automobile afin de prévenir les pics de pollution atmosphérique.

De façon plus récente en 2012 est mise en place le plan d'urgence pour la qualité de l'air (PUQA). Son but est de diminuer la pollution atmosphérique en réagissant de manière plus rapide en cas d'épisode accidentel de pollution.

2.4. Les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé concernant la qualité de l'air

Les lignes directrices de l'OMS concernant la qualité de l'air sont publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1987. Elles seront ensuite mises à jour en 1997, 2005 et 2021 (41).

Elles contiennent des recommandations de concentrations, en moyenne annuelle ou sur 24 heures, pour les polluants les plus surveillés et leurs justifications. Elles donnent également des concentrations intermédiaires pour permettre une transition progressive dans les zones les plus polluées. Ces valeurs intermédiaires ont donc pour but de diminuer au maximum l'exposition de la population aux polluants atmosphériques et ainsi limiter les risques sanitaires.

Elles sont adressées à toutes les nations et ont pour rôle d'accompagner les directives déjà mises en place par les gouvernements, afin de préserver une qualité de l'air suffisante pour prévenir les effets néfastes sur la santé et l'environnement. Chaque pays possède donc ses propres normes nationales concernant les polluants

atmosphériques, qui varient selon les stratégies environnementales, les politiques nationales, le degré de développement et l'avancé technologique.

C'est un guide de recommandations pour aiguiller les états dans leur gestion de la qualité de l'air. Elles sont établies sur de nombreuses études scientifiques de la pollution de l'air atmosphérique, des différents polluants et de leurs effets sur la santé.

Il existe un écart entre les normes fixées par l'OMS et celles européennes. Les lignes directrices de l'OMS apportent une base commune au niveau international pour aiguiller les états, cependant elles n'ont pas le caractère juridique d'une directive européenne. Les lignes directrices n'ont pas de caractères obligatoires pour les pays.

Un adulte inhale en moyenne entre 10 000 et 20 000L d'air quotidiennement (42), en plus de l'oxygène nécessaire à la vie, les polluants atmosphériques peuvent pénétrer dans l'organisme. Les polluants atmosphériques extérieurs peuvent ainsi provoquer des effets nocifs sur la santé, variant selon la durée et l'intensité de l'exposition, allant d'une irritation locale de la gorge, du nez ou des yeux, jusqu'au développement ou l'aggravation de pathologies cardiaques ou respiratoires. Les effets peuvent être plus importants chez les personnes à risque, comme les femmes enceintes ou les jeunes enfants.

3. La grossesse

3.1. Définitions

La grossesse désigne l'ensemble des phénomènes compris entre la conception et l'accouchement. Chez l'espèce humaine, la grossesse dure 9 mois environ, soit entre 37 et 41 semaines d'aménorrhée. Il y a une notion de prématurité avant 37 semaines et de terme dépassé au-delà de 42 semaines.

La grossesse s'accompagne de nombreuses modifications à la fois physiologiques et anatomiques qui sont liées notamment aux sécrétions hormonales, dont des modifications métaboliques, cardiovasculaires et respiratoires.

3.2. Les modifications physiologiques lors de la grossesse

3.2.1. La physiologie de la respiration et les modifications respiratoires

Au niveau anatomique, du fait de la croissance utérine, la cage thoracique s'élargie, le diamètre transversal des poumons augmente et le diaphragme s'élève.

La progestérone augmente le volume respiratoire avec une ventilation plus rapide (exercice 80 L/min) et une augmentation allant de 20 à 30%, de la consommation en O₂ pour palier à la demande du fœtus (43).

Au niveau des volumes respiratoires, il y a une augmentation du volume courant de 30 à 50% (VC : volume d'air inspiré puis expiré lors d'une respiration normale) et de la capacité vitale ainsi qu'une diminution de la réserve expiratoire. De ce fait, la capacité inspiratoire est augmentée et le volume résiduel est réduit de 20 à 30%.

La fréquence respiratoire (FR) reste inchangée ou est très légèrement augmentée.

Le débit respiratoire (FR x VC) est donc augmenté, tout comme le débit sanguin pulmonaire et la captation de dioxygène par minute.

Lors d'une respiration profonde, le volume de réserve inspiratoire peut augmenter jusqu'à 2L environ.

Les gaz du sang sont également modifiés (43) :

- Le pH reste équivalent
- La PaO₂ est augmentée (la pression partielle d'oxygène qui correspond à l'absorption de l'oxygène dans les poumons)
- La PaCO₂ est diminuée (la pression partielle en CO₂ qui est la quantité résiduelle en CO₂ dans le sang artériel après élimination de l'excès au niveau des poumons)
- La concentration en HCO₃⁻ est diminuée.

La femme enceinte peut ainsi ressentir une dyspnée et une sensation d'étouffement. En effet, l'augmentation de progestérone induit une hyperventilation qui provoque une élimination plus importante du gaz carbonique, donc la PaCO₂ est diminuée (hypocapnie), ce qui donne la sensation d'être essouffées plus facilement. Il s'agit donc globalement d'une alcalose respiratoire qui rend la femme enceinte plus sensible à l'hypoxie.

3.2.2. Les modifications hémodynamiques et cardiovasculaires

Les œstrogènes augmentent la fréquence cardiaque (+15% environ) et donc également le débit cardiaque (cela est accentué avec la vasodilatation artérielle) de 30 à 50% (43).

La tension artérielle est diminuée du fait de l'augmentation du débit cardiaque et des diminutions des résistances périphériques en début de grossesse pour ensuite augmenter de nouveau avant l'accouchement.

La progestérone provoque un ralentissement du système veineux et de la rétention hydrique.

Au niveau du système rénine - angiotensine - aldostérone, il y a une augmentation de la rénine (dans le rein et le placenta), de la prorénine (au niveau du rein fœtal) et de l'aldostérone dans le plasma. Une rétention hydro-sodée est favorisée, ce qui se traduit en une hypervolémie (augmentation du volume plasmatique). Cela permet d'augmenter le débit cardiaque et de palier les pertes sanguines importantes lors de l'accouchement. Une diminution des concentrations en hémoglobine s'observe cependant, ce qui donne une anémie physiologique lors de la grossesse.

3.2.3. Les modifications de l'appareil urinaire

Le débit plasmatique rénal augmente en début de grossesse (500 à 700 ml/min) pour finalement diminuer en fin de grossesse (43). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) augmente de 15% en début de grossesse pour finir avec une hausse de 50 à 70% en fin de terme.

C'est cette augmentation de la filtration glomérulaire qui facilite l'excrétion des protéines et des acides aminés, ce qui induit une protéinurie et une glycosurie physiologiques.

3.2.4. Les modifications du système endocrinien

L'hypophyse de la femme enceinte est modifiée avec une hyperplasie et une hypervascularisation. De plus, elle produit de l'ocytocine (43).

La femme enceinte est en hypercorticisme physiologique. Le taux de corticoïdes s'adapte tout au long de la grossesse.

Il y a une augmentation du fonctionnement de la thyroïde accompagné d'une hypertrophie. Au niveau du bilan sanguin, les valeurs de T3 et T4 sont normales mais la TSH est faiblement diminuée (au premier trimestre).

3.2.5. Les modifications du métabolisme

Le métabolisme basal augmente de 15 à 30% au cours de la grossesse : 25% de cette augmentation permet de pallier à l'augmentation des besoins du cœur et des poumons et 75% permettent de subvenir aux besoins énergétiques du fœtus et du placenta (43).

Il y a donc une augmentation du poids qui est physiologique avec une accumulation d'eau extracellulaire et du liquide interstitiel. De plus, le corps réalise des réserves de graisse auxquelles s'ajoutent le poids du liquide amniotique, du placenta et enfin du fœtus.

3.3. La surveillance de la grossesse en France

En France, la grossesse sans situation à risque est surveillée médicalement via 7 consultations prénatales prise en charge par l'assurance maladie (43). Il s'agit donc de suivre le bon déroulement et de réaliser dépistage et prévention si nécessaire. Le but est de déterminer tout risque fœtal ou maternel pour une meilleure prise en charge médicale.

3.4. L'embryologie et le développement fœtal

Les huit premières semaines de grossesse représente la période embryonnaire (44). Il y a une distinction entre la période pré-embryonnaire (de la première à la troisième semaine) durant laquelle se développent les trois feuillets embryonnaires pendant la phase de gastrulation, de la période embryonnaire qui elle s'étend de la quatrième à la huitième semaine. C'est lors de cette dernière que s'organise le développement embryonnaire des différents organes avec une multiplication cellulaire importante, une différenciation de tissus ainsi que des réorganisations. De par ces mécanismes, la période embryonnaire est une phase à grand risque pour la survenue de malformations congénitales. Les principaux risques tératogènes pour le fœtus sont les substances chimiques, les médicaments, les maladies infectieuses et les irradiations. Le développement embryonnaire résulte donc de facteurs génétiques mais également environnementaux.

Les deux derniers trimestres de la grossesse correspondent à la période fœtale, phase durant laquelle les organes sont en croissance. C'est lors de cette période que peuvent survenir des atteintes fonctionnelles ou un retard de croissance (43).

3.5. La physiologie placentaire

3.5.1. La définition du placenta

Le placenta est un organe temporaire qui assure les échanges entre la mère et le fœtus durant la grossesse. Il mesure 22 cm de diamètre et pèse environ 500g (45).

Il joue un rôle dans la nutrition, l'apport en oxygène, l'élimination des déchets et l'immunité du fœtus.

Il a d'abord été considéré comme une barrière contre les xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme) mais il est démontré que les médicaments, l'alcool et les polluants environnementaux peuvent traverser placenta (46).

De plus, les cellules placentaires sont capables de métaboliser les polluants en de potentiels métabolites plus toxiques pour le fœtus. Ainsi s'il remplit un rôle primordial avec sa capacité filtrante, c'est également une barrière qui présente des limites.

3.5.2. Les principes des échanges à travers le placenta

Le placenta est un organe ayant une membrane à large surface séparant la circulation maternelle de celle du fœtus. Cela permet donc des échanges de différents types afin de garantir le développement normal de la grossesse et la croissance du fœtus. Il y a la fonction métabolique nécessaire à l'oxygénation et la nutrition du fœtus, les fonctions endocrines et immunologiques permettant le passage respectif des hormones et des anticorps maternels vers le fœtus.

3.5.2.1. La fonction métabolique

Le placenta assure l'oxygénation du fœtus en lui transférant l'oxygène maternel. Il permet également l'élimination du dioxyde de carbone fœtal qui sera traité par les poumons de la mère.

La nutrition du fœtus est primordiale pour assurer sa croissance et son développement. L'alimentation maternelle fournit ainsi les nutriments (acides gras,

acides aminés et glucose) qui seront absorbés par le placenta. Ce dernier a également un rôle de stockage du glucose en cas de nécessité puisque l'oxygène fœtal n'est pas suffisant pour réaliser une néoglucogenèse (45). L'absorption est réalisée grâce à la diffusion facilitée, la diffusion passive et le transport actif. L'élimination des déchets liés à la nutrition est également assurée par la circulation sanguine maternelle.

3.5.2.2. La fonction endocrine

Le placenta assure également une fonction endocrine importante. Il sécrète premièrement l'hormone lactogène placentaire (hPL), également appelée l'hormone chorionique somatomammotrophique (hCS) (45), qui est sécrétée tout au long de la grossesse. Elle sert dans un premier temps à stimuler l'appétit chez la mère. Cela augmente donc les réserves en adipocytes quand les besoins métaboliques du fœtus sont encore bas. La hPL va par la suite augmenter la lipolyse et diminuer la gluconéogenèse. À cela s'ajoute l'état d'insulino-résistance maternel, le glucose reste ainsi dans la circulation sanguine afin de servir les besoins du fœtus.

3.5.2.3. La fonction transport

Il n'y a pas de jonctions intercellulaires dans la couche de cellules syncytiotrophoblastiques qui compose la couche externe du placenta en contact avec l'endomètre maternel. Les échanges se font donc au niveau de ces cellules par passage entre la membrane apicale maternelle vers la membrane basale du fœtus. Il y a ainsi des phénomènes d'endo/exocytoses, de la diffusion passive et de la diffusion facilitée, ainsi que des transporteurs actifs.

3.5.2.4. La fonction immunologique

Le placenta protège le fœtus d'un éventuel rejet du corps de la mère en faisant barrière entre la circulation sanguine fœtale et maternelle pour éviter tout mélange. La protection contre les pathogènes est variable. Les bactéries, trop grosses pour passer la barrière, sont retenues par le placenta. En revanche, les virus qui sont plus petits, peuvent passer et infecter le fœtus. Pour palier cela, le placenta est perméable aux anticorps de la mère. Les immunoglobulines G par exemple, ont un

rôle protecteur contre les organismes pathogènes et protège même quelques mois après la naissance pour pallier l'immaturation du système immunitaire de l'enfant.

3.5.3. Le placenta : une barrière sélective

Le fœtus nécessite un microenvironnement protégé des hormones de stress maternel et des polluants environnementaux pour favoriser au mieux le bon développement de ses systèmes neuroendocrinien et gonadique.

Le fœtus possède son propre système de détoxification et d'élimination des xénobiotiques. En effet, le placenta possède des transporteurs et des enzymes qui vont agir comme des cellules hépatiques pour le fœtus. Ainsi par exemple la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2 (11- β HSD2) est une enzyme qui oxyde le cortisol de la mère en un métabolite inactif, la cortisone (45). Le placenta permet ainsi d'éviter l'exposition du fœtus aux effets potentiellement néfastes des hormones du stress de la mère, qui peuvent engendrer un retard de croissance ainsi qu'une diminution de la prolifération cellulaire.

À la surface des cellules du syncytiotrophoblaste de la couche externe du placenta se situent la glycoprotéine P et d'autres protéines de multi-résistance aux médicaments qui permettent une protection face aux xénobiotiques potentiellement nocifs.

Cette barrière n'est pas uniquement protectrice puisqu'elle peut également métaboliser les polluants atmosphériques et potentiellement libérer des métabolites ayant une toxicité accrue.

3.6. La grossesse : période de fragilité vis-à-vis de la pollution atmosphérique

La femme enceinte est vulnérable tout au long de la grossesse. Les bouleversements physiologiques multiples, notamment au niveau respiratoire avec l'augmentation de la consommation en oxygène, augmentent son exposition aux polluants atmosphériques.

L'embryon et le fœtus sont aussi tout particulièrement vulnérables aux polluants et autres substances présentes dans l'environnement. Cela est dû notamment à la prolifération et la différenciation cellulaire importante qui est nécessaire au développement des organes. Les polluants atmosphériques peuvent donc avoir des répercussions directes sur le fœtus ou indirectes en interférant avec les fonctions du placenta ou la santé de la mère (un asthme par exemple non stabilisé chez la mère peut être dangereux pour l'enfant).

Une étude Californienne (47), qui a suivi les effets néfastes de différents polluants atmosphériques sur la grossesse, a émis une hypothèse quant à leur mécanisme d'action. Ce dernier n'est pas exactement connu mais il s'agirait d'une anomalie congénitale par altération de division cellulaire et altération de l'ADN (par le biais à la fois de mécanismes génétiques mais également épigénétiques). La vitesse de croissance et de différenciation cellulaire est très importante in utero, ce qui fragilise grandement le fœtus.

Les particules PM_{2.5}, qui sont dotées d'une petite taille et d'une grande surface, peuvent entrer dans le tractus respiratoire. Les mécanismes oxydatifs et inflammatoires peuvent aboutir aux effets néfastes sur la santé. Les particules ultrafines peuvent également passer à travers la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

3.7. Les marqueurs physiologiques étudiés chez le fœtus

3.7.1. La croissance fœtale

3.7.1.1. Le faible poids de naissance ou petit poids pour l'âge gestationnel

Si le poids est inférieur au 10^{ème} percentile de la courbe standardisée qui correspond à l'âge gestationnelle par rapport au poids, il s'agit alors d'un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) (43).

Si un nouveau-né possède un poids inférieur à 2500g, il s'agit d'un faible poids de naissance (LBW pour Low Birth Weight). Le poids de naissance est un bon indicateur de développement du fœtus et de son état de nutrition (48).

Le PAG est souvent associé à un risque de mortalité et morbidité infantile plus élevé. Il évoque également un retard de développement global plus tardif.

L'étude américaine (49) a analysé les naissances d'enfants, nés à terme mais ayant un poids de naissance inférieur à 2,5 kg. Ils étaient plus enclins à développer un déficit pondéral et statural ainsi qu'une diminution du périmètre crânien. Cela crée un terrain favorable pour développer des anomalies de croissance et plus tardivement des troubles métaboliques une fois adulte.

3.7.1.1. Le retard de croissance intra-utérin

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est défini par un PAG auquel s'ajoutent des éléments qui indiquent un défaut de croissance pathologique, comme une pause ou une diminution du profil de croissance attendu (43).

D'origine multifactorielle, le RCIU est souvent lié à la base à un défaut de vascularisation du placenta qui perturbe son développement normal (35 à 50% des RCIU).

Il existe différentes étiologies possibles au RCIU ainsi qu'au PAG : anomalie chromosomique, infection fœtale au cytomégalovirus (CMV), syndrome d'alcoolisation fœtal, tabagisme, malnutrition du fœtus, embryopathies...

Le RCIU est principalement responsable de morbidités et de mortalités périnatales, il survient chez 5% des naissances. Il peut également prédisposer le nouveau-né à un défaut de développement cognitif ou physique ainsi qu'un risque de développer des maladies chroniques plus tard (50).

3.7.1.2. Le périmètre crânien

Le périmètre crânien (PC) (51) est un paramètre mesuré lors des échographies de contrôle lors de la grossesse, notamment lors des examens de dépistages du deuxième et troisième trimestre. Un PC dont la mesure est inférieure ou égale au 3^{ème} ou au 5^{ème} percentile peut signifier la présence d'une microcéphalie. Cette dernière n'est pas une pathologie en tant que telle, mais est le signe d'une situation à risque d'autres pathologies et nécessite ainsi des examens plus poussés.

3.7.2. Les malformations congénitales

Les malformations congénitales (52) sont des anomalies de structure ou de fonctionnement d'une partie du corps qui sont présentes dès la naissance. Elles résultent d'un défaut du processus de développement normal du fœtus ou de l'embryon. Elles peuvent être très variées et avec des degrés de sévérités variables, allant du handicap à une malformation non compatible avec la vie.

Ces malformations peuvent alors avoir une origine génétique, avec une anomalie chromosomique ou la mutation d'un gène.

Le dépistage prénatal est ainsi proposé aux femmes lors de leur grossesse. Il s'agit d'un dépistage combiné qui associe des échographies (notamment entre la 11^{ème} et la 13^{ème} semaine d'aménorrhée) à des prises de sang pour la recherche de marqueurs sériques. Cela concerne par exemple l'évaluation du risque de trisomie 21 ou l'anomalie de fermeture du tube neurale (Spina Bifida).

En France, dans le cadre de suivi de la grossesse, deux autres échographies sont proposées :

- Lors du deuxième trimestre, il s'agit d'une échographie morphologique pour la recherche de malformations.
- Lors du troisième trimestre pour analyser la croissance du fœtus et surveiller d'éventuelles anomalies tardives.

3.8. Les complications lors de la grossesse

3.8.1. Les fausses-couches

Une fausse couche (53) se produit lorsqu'il y a une interruption spontanée de grossesse lors des cinq premiers mois, avant la 22^{ème} SA, date qui marque la viabilité du fœtus.

Elle est précoce lorsqu'elle a lieu avant la 14^{ème} SA et tardive entre la 14^{ème} et 22^{ème} SA. Cela se produit dans 15% des grossesses.

Les fausses couches sont bien souvent isolées, l'origine étant le plus souvent une anomalie chromosomique qui bloque le développement du fœtus et induit son expulsion. Les symptômes les plus fréquents sont des saignements vaginaux associés à des douleurs dans le bas du dos ou dans l'abdomen.

3.8.2. Mortinaissance

La mortinaissance (54) (ou mortinatalité) se produit lorsque le fœtus est expulsé après 22 semaines de gestation. Avant ce délai de 22 semaines, il s'agit d'une fausse-couche ou d'un avortement.

Les connaissances concernant les causes de mort fœtale sont encore limitées. Il s'agirait surtout de complications survenant lors de la grossesse et l'accouchement, les infections et pathologies maternelles (diabète, hypertension...), les anomalies congénitales, le retard de croissance du fœtus... Selon l'OMS, la majorité des mortinaissances sont en lien avec des facteurs économiques et sociaux, l'accès au soin étant déterminant pour une meilleure prise en charge de la grossesse (54).

3.8.3. L'accouchement prématuré

La prématurité se présente quand la naissance survient avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) et à partir de 22 SA, lorsque l'enfant possède un poids au moins égal à 500g (43). L'accouchement prématuré, avec le RCIU, est la principale origine de morbidité et de mortalité prénatales. La prématurité concerne 3 à 5% des naissances.

La prématurité spontanée se distingue de la prématurité induite (43). La première survient spontanément, sans traitement médical, tandis que la deuxième est donc liée à une intervention médicale (accouchement déclenché ou césarienne).

La prématurité spontanée peut avoir pour origine divers facteurs comme le tabac, l'alcool, l'anxiété ou la dépression, une malformation utérine et cervicale, une infection urogénitale, l'exposition à certains polluants...

La prématurité induite survient lorsqu'il y a une pathologie maternelle ou fœtale qui impose la mise en place d'une intervention médicale. Les principales causes sont la prééclampsie, le RCIU, l'hématome placentaire ou toute autre pathologie chez la mère à traiter en urgence (insuffisance respiratoire, cardiaque...).

3.8.4. L'hypertension gravidique et la pré-éclampsie

L'hypertension artérielle gravidique (HTAg) (43) possède pour origine un défaut de placentation précoce lors du premier trimestre de grossesse qui induit une insuffisance placentaire. Ainsi, les cellules trophoblastiques du placenta ne s'accrochent pas correctement aux artères utérines, ce qui induit un défaut de vascularisation placentaire et une diminution du débit sanguin utéro-placentaire.

L'HTAg est diagnostiquée lorsque la pression artérielle systolique (PAS) est supérieure ou égale à 140 mmHg et la pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg, au repos et pour au moins 2 prises.

La pré-éclampsie est présente lorsqu'à l'HTAg s'ajoute une protéinurie (300mg/24h) (43). Elle augmente le risque de complications lors de la grossesse, tels que l'œdème aigu pulmonaire, l'insuffisance rénale aiguë, hypertension artérielle sévère, pouvant même aller jusqu'au décès de la mère ou du fœtus.

Un diagnostic de la pré-éclampsie est réalisé à chaque consultation prénatale avec une mesure de la tension artérielle et la recherche de protéine dans les urines. Elle nécessite donc une hospitalisation et potentiellement le déclenchement de l'accouchement en fonction de la gravité des symptômes.

4. Les impacts sanitaires de la pollution atmosphérique sur la grossesse

4.1. Les études de l'origine développementale des maladies (Developmental Origins of Health and Disease)

4.1.1. Principe

Cette théorie formule l'hypothèse selon laquelle il existe un lien entre l'exposition fœtale et les maladies chroniques chez l'adulte (Hanson *et al.*, 2008) (55). L'environnement du fœtus lors ses premiers jours serait donc une phase critique pour son bon développement.

L'origine de cette théorie est l'observation des effets de régimes alimentaires déséquilibrés chez la mère. Ainsi, dans diverses études chez les porcs, les rats et les moutons, un régime riche en lipides lors de la gestation augmente chez la progéniture le risque de développer une résistance à l'insuline, des troubles cardiovasculaires et de l'obésité.

Ces phénomènes s'expliqueraient notamment par des mécanismes épigénétiques. Ces derniers décrivent l'action de différents facteurs comme ceux environnementaux sur l'expression des gènes.

Il y a par exemple la méthylation de l'ADN qui peut induire une répression ou une activation de gènes. L'ADN peut être inaccessible parce qu'il est enroulé de façon

compacte autour de protéines, les histones, rendant le gène alors inactif. Au contraire, si l'ADN se déroule, les facteurs épigénétiques peuvent se fixer aux queues des histones et ainsi activer des gènes. Les facteurs épigénétiques peuvent être des composés chimiques (toxiques ou non), des principes actifs (médicaments) ou encore l'alimentation.

Un des marqueurs physiologiques régulièrement étudié est le faible poids de naissance. Le fœtus, s'il est confronté à un environnement pauvre en nutriments ou encore certains facteurs épigénétiques, va s'adapter pour survivre en réduisant sa croissance et ainsi avoir un faible poids de naissance. Ces modifications entraîneront ensuite un risque plus accru de maladies chroniques comme le diabète de type 2 ou les troubles cardiovasculaires avec l'hypertension.

4.1.2. Les répercussions pour la recherche

La question se pose sur l'exposition du fœtus aux différents polluants atmosphériques et l'impact que cela peut potentiellement avoir lors de son développement puis beaucoup plus tard même après sa naissance.

Une étude de Ghazi et al. (56) émet l'hypothèse selon laquelle l'altération du placenta à travers des modifications épigénétiques comme la méthylation de l'ADN pourrait être un des mécanismes impliquant l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique aux complications de développement du fœtus et des problèmes lors de la grossesse.

L'étude du placenta apparaît ainsi comme une opportunité pour les recherches futures. L'analyse de l'environnement prénatal, des mécanismes biologiques liés au stress oxydatif placentaire comme l'épigénétique ou encore les modifications du métabolisme énergétique, permettraient ainsi de mieux appréhender le risque de maladies potentielles chez l'adulte.

4.2. Les difficultés rencontrées lors des études toxicologiques épidémiologiques

Souvent dans les études étrangères, selon les pays concernés, les normes réglementaires et les recommandations en termes de concentration maximale en polluants atmosphériques varient. Dans les pays en voie de développement où l'industrie est en pleine essor avec une énergie souvent minière, il y a des taux souvent bien au-delà des normes admises dans les pays industrialisés/riches. Ainsi,

par exemple, une étude de Dastoorpoor *et al.* (57) réalisée en Iran a recensée des taux journaliers de 273 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM_{10} dans la ville de Ahvaz, alors que les recommandations de l'OMS sont de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne sur 24h.

La complexité des phénomènes subis par les différents polluants une fois émis dans l'atmosphère a été évoquée précédemment, avec les réactions chimiques qu'ils peuvent avoir entre eux et ainsi avoir une synergie de leur action.

De plus les mécanismes liés au mélange des différents polluants sont encore inconnus, comme les effets de mélange avec les polluants primaires et la nature même des polluants secondaires ou encore le comportement des polluants primaires dans un mélange avec des polluants secondaires.

D'un point de vue éthique, il est également impossible d'obtenir des prélèvements sanguins fœtaux sans raison médicale ni bénéfice direct pour l'enfant. Les données recueillies peuvent ainsi provenir de prélèvements réalisées chez les mères, ce qui donne une estimation des concentrations chez les fœtus.

Il est possible de réaliser d'autres prélèvements chez le nouveau-né (58) comme les urines, le sang de cordon ombilical, les cheveux (qui accumulent les toxiques) ou bien le méconium qui correspond aux premières selles expulsées après la naissance ou lors de l'accouchement et qui est un marqueur d'une exposition chronique aux xénobiotiques *in utero*. Des modèles ont également été créés pour simuler l'exposition fœtale, comme le modèle pPNPK (Pregnancy physiologically based pharmacokinetic) (59).

4.3. La physiopathologie

4.3.1. La complexité des études toxicologiques

L'étude des effets des polluants atmosphériques est complexe. Aujourd'hui les méthodes et les outils utilisés sont plus précis, les indicateurs plus fins.

Si l'on prend par exemple le dioxyde d'azote (NO_2) qui est issu des mécanismes de combustion et qui est présent dans l'atmosphère, il est souvent associé avec des particules ultrafines (UF) ou d'autres polluants primaires.

Le dioxyde d'azote possède à lui seul une toxicité, mais il intervient également dans le mécanisme de formation de l'ozone dont il est un précurseur. Les niveaux de NO₂ atmosphérique sont donc liés à ceux d'autres polluants oxydants et de l'ozone. Les concentrations de NO₂ sont facilement mesurées, elles sont donc souvent exploitées seules au lieu d'utiliser les concentrations du mélange de polluants.

Concernant les effets des polluants sur la santé, il s'agit d'effets propres à chaque polluant qui ont été étudiés sur des modèles cellulaires, animal ou humain. La difficulté à étudier la pollution atmosphérique est que ces polluants sont mélangés et à des taux variables.

Les études toxicologiques des polluants atmosphériques sont donc complexes, du fait du brassage et des associations des différentes substances dans l'atmosphère. La partie suivante présente les effets toxicologiques des polluants étudiés seuls, ce qui donne déjà une base pour appréhender les potentiels effets néfastes sur la santé humaine.

4.3.2. La toxicité des polluants atmosphériques

4.3.2.1. Le dioxyde de soufre

Du fait de sa grande solubilité dans l'eau, le dioxyde de soufre est majoritairement absorbé au niveau des voies respiratoires supérieures, notamment dans les cavités nasales. Il n'y a donc qu'un très faible passage au niveau des voies respiratoires profondes, mais il peut cependant atteindre les bronches. Il induit une irritation de la peau, des muqueuses et des voies respiratoires qui peuvent se traduire par une accentuation de l'asthme, de la toux et une gêne respiratoire, des bronchites chroniques ou des pharyngites (6). Ces effets peuvent survenir lors d'une exposition aiguë ou chronique.

Il est aujourd'hui classé dans le groupe 3 du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), ce qui signifie que les données actuelles ne permettent pas de mettre en évidence un effet cancérigène direct chez l'homme (60).

4.3.2.2. L'oxyde d'azote

Les oxydes d'azote sont peu solubles dans l'eau et irritent les muqueuses (respiratoire, oculaire) et provoquent des effets tels que : dyspnée, toux,

bronchospasme et larmoiements oculaires. Les effets sont plus importants chez les personnes asthmatiques ou atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (12).

L'exposition chronique peut favoriser une altération de la fonction respiratoire et augmenter les infections respiratoires.

Les oxydes d'azote n'ont pas été classés comme cancérigènes.

4.3.2.3. Les composés organiques volatils non méthaniques

Les COVNM ont été étudiés sur leur cancérigénicité et leurs effets mutagènes. Le CIRC a classé l'acétaldéhyde comme cancérigène possible (groupe 2B), le benzène (C₆H₆) et le formaldéhyde comme cancérigènes avérés (groupe 1) et le perchloroéthylène comme cancérigène probable (groupe 2A) (61).

Certains COVNM comme le toluène ou le benzène peuvent également former des radicaux libres, induisant ainsi un stress oxydatif. Le benzène peut passer la barrière placentaire (62).

4.3.2.4. Le monoxyde de carbone

Les intoxications aiguës ont lieu principalement en milieu confiné. Elles sont liées à une combustion dans un milieu en déficit d'oxygène : un défaut d'évacuation des déchets de combustion, une insuffisance ou une absence de ventilation, le non entretien des appareils de chauffage ou encore leur vétusté (63).

Le poids moléculaire du monoxyde de carbone est sensiblement le même que celui de l'air et il est soluble dans l'eau, le sang et le plasma sanguin. Concernant les intoxications aiguës, elles ont donc lieu en milieu intérieur. A près son inhalation via les voies respiratoires, il se fixe sur l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (COHb). L'oxygène ne peut ainsi plus se fixer sur l'hémoglobine et son apport est perturbé pour les différents organes (14). Les symptômes principaux sont : nausées, vomissements, maux de tête et vertiges. Ils sont fonction de la quantité de monoxyde de carbone inhalée et de la durée d'exposition. Pour les intoxications les plus graves, cela peut aller jusqu'au coma avec des répercussions sur le long terme (séquelles neurologiques ou cardiaques), voire le décès de la victime par asphyxie (12).

Lors d'une intoxication chronique, les symptômes sont similaires à un début d'intoxication aiguë avec les vertiges, la fatigue, les céphalées ou les troubles digestifs. Il y a également une aggravation potentielle des syndromes ischémiques chez les patients possédant déjà une coronaropathie (14).

Chez la femme enceinte, le monoxyde de carbone traverse aisément la barrière placentaire. L'affinité du monoxyde de carbone est dix fois supérieure pour l'hémoglobine fœtale comparée à celle maternelle. L'intoxication est donc particulièrement plus grave pour le fœtus que pour la mère, puisque l'hémoglobine fœtale est plus atteinte que celle maternelle.

Les hypothèses mises en avant seraient tout d'abord la diminution de l'apport en oxygène in-utero induite par la réduction de capacité de transport de l'oxygène par l'hémoglobine (64). En effet, le monoxyde de carbone issu de la pollution atmosphérique traverse le placenta qui amène à une accumulation de carboxyhémoglobine qui inhibe la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine. Cela crée donc un déséquilibre du système d'oxygénation du fœtus. Des taux élevés en carboxyhémoglobine peuvent ainsi potentiellement aboutir à diverses complications comme un faible poids de naissance, une naissance avant-terme, une mortinatalité, une fausse-couche, un retard de croissance intra-utérine (57). Des cas de morts subites du nourrisson, des cardiomégalies fœtales, des diminutions de l'immunité cellulaire, des troubles cardiovasculaires, et de nombreux retards lors du développement ont également été décrits.

Le fœtus est particulièrement vulnérable à l'intoxication au monoxyde de carbone car son élimination est réduite dans le sang fœtal. De plus les réactions d'oxydation peuvent agir en synergie avec d'autres polluants de l'air.

4.3.2.5. L'ozone

Une fois inhalé, l'ozone provoque des réactions directes oxydatives locale avec une altération des membranes cellulaires ou via la création de radicaux libres.

Un processus inflammatoire se met en place, pouvant causer l'altération ou la mort cellulaire. L'ozone peut donc induire des lésions au niveau des muqueuses respiratoires ou oculaires. Ses effets vont de la simple irritation, jusqu'à des symptômes de bronchopathies, de fibrose ou encore d'emphysème. Les symptômes varient en fonction de la concentration (65):

- Sécheresse buccale, dyspnée, toux, hypersécrétion bronchique
- Déclenchement de maladies respiratoires (crises d'asthme, diminution de la fonction respiratoire)
- Aggravation de maladies cardiovasculaires ou respiratoires déjà présentes.

Il existe une plus forte exposition à l'ozone chez les sportifs, du fait de la ventilation augmentée, et une sensibilité plus importante chez les individus possédant déjà un terrain asthmatique ou des antécédents de bronchites chroniques.

4.3.2.6. Les métaux lourds

La contamination chez l'homme peut se faire via l'alimentation ou par voie inhalée. En fonction du type de métal, il peut se produire un phénomène d'accumulation dans différents tissus du corps et des effets néfastes peuvent survenir tels que des altérations des fonctions hépatiques, rénales, respiratoires ou encore des atteintes du système nerveux (6).

Quelques métaux lourds sont également classés comme cancérigènes par le CIRC :

- Cd et ses composés (groupe 1 : cancérigène)
- Pb (groupe 2A : cancérigène probable)
- Méthylmercure (groupe 2B : cancérigène possible) (66).

4.3.2.7. Les HAP

Les HAP possèdent des toxicités variables selon les composés. Certains sont connus pour avoir des effets cancérigènes, toxiques pour la reproduction et mutagènes (substances dites CMR) (67).

Le Benzo(a)Pyrène est un cancérigène avéré (groupe 1 du CIRC), notamment dans le cancer du poumon et de la peau (68).

Il est surveillé comme un des traceurs liés aux risques cancérigènes de cette famille de composés, observés dans 10% des mélanges de HAP.

Le Benzo(a)Pyrène possède une valeur cible de 1 ng/m³ sur l'année civile (9).

L'effet tératogène des HAP est encore mal connu. Les deux principales hypothèses concernant le mécanisme d'action sont le stress oxydatif et la toxicité génétique.

Certains HAP sont capables de former des liaisons covalentes avec l'ADN, si ces dernières ne sont pas réparées, cela peut induire des effets mutagènes. Le benzo(a)pyrène forme par exemple des fonctions époxydes durant la métabolisation, ce qui favorise des liaisons avec l'ADN.

4.3.3. Le passage placentaire

Comme indiqué précédemment, le placenta est l'interface fonctionnelle entre la mère et son fœtus. Les différents polluants atmosphériques doivent donc être transportés à travers le placenta via la circulation sanguine maternelle pour arriver au fœtus. Cela se fait appel à des processus de diffusion passive, d'endocytose ou de transport actif. Une étude de Ghazi *et al.* (56) a mis en lumière la capacité des particules (fines, ultrafines et nanoparticules) à traverser la barrière placentaire. Le passage dépend de la forme, de la taille, de la dose, de la voie d'exposition et la composition de la surface des molécules.

Dans la cohorte de naissance ENVIRONAGE (69), des particules de carbone suie, également appelées carbone élémentaire (70), issues de combustion incomplète d'énergie fossile et appartenant aux particules PM_{2,5} et PM_{0,1}, ont été recherchées dans les tissus placentaires de femmes enceintes plus ou moins exposées aux émissions résidentielles. L'étude a retrouvé la présence de ce dernier dans les deux conditions d'expositions au niveau du placenta, les quantités étant proportionnelles à l'exposition. De plus, du carbone suie a été retrouvé à la fois du côté maternel, mais également du côté du fœtus. Il y a donc bien eu un passage à travers la barrière placentaire.

Une étude a également révélé la présence de nanoparticules issues de la pollution atmosphérique (notamment du trafic routier urbain) dans le tissu placentaire chez des femmes enceintes non fumeuses (71). Elle a également décelé la présence de nanoparticules de carbone et des métaux phagocytés par des macrophages dans le tissu placentaire.

4.3.4. Le mécanisme inflammatoire systémique

Les polluants peuvent donc avoir un effet néfaste directement sur le fœtus à travers le passage placentaire. Leur action indirecte passe par l'intermédiaire d'un

mécanisme de stress oxydatif maternel sur le placenta et donc, potentiellement sur le fœtus.

L'oxygène est un élément indispensable à la vie des cellules, cependant sous certaines conditions, il peut devenir toxique. Le stress oxydatif (également appelé stress oxydant) est un déséquilibre entre des molécules pro-oxydantes et anti-oxydantes, induit par l'augmentation des radicaux libres, également appelée les espèces réactives de l'oxygène (72). Les effets du stress oxydant ciblent les protéines, l'ADN et les lipides avec des effets de type modification des protéines, oxydation de l'ADN et peroxydation lipidique pouvant induire des dégâts cellulaires.

Les particules peuvent ainsi avoir à leur surface des radicaux libres ou en générer par réaction chimique (73). Les polluants atmosphériques peuvent ainsi induire une altération du fonctionnement de la NADPH-oxydase (enzyme membranaire ayant une action oxydative). Cette dernière catalyse la réaction entre le NADPH par l'oxygène pour ensuite former par d'autres réactions enzymatiques des radicaux libres. Cela provoque une activation des cellules inflammatoires et un dérèglement des télomères mitochondriales, dont la diminution de la longueur est un marqueur de stress oxydatif par vieillissement biologique.

Le stress oxydatif (72) est également connu pour induire une augmentation des enzymes pro-inflammatoires (comme la COX-2) et l'activation de cytokines pro-inflammatoires (comme IL-1 β et TNF- α). Cela induit une inflammation systémique qui peut, par exemple, toucher les vaisseaux sanguins et ainsi aboutir à une augmentation de la pression sanguine. Le stress oxydatif affecterait donc le fœtus en endommageant l'ADN fœtal, entraînant une potentielle inflammation pulmonaire ou placentaire (57). L'ischémie placentaire qui en résulte augmenterait le risque de lésions fœtales, ainsi que la coagulation et la viscosité sanguine qui entrainerait un frein à la croissance fœtale en diminuant l'apport en oxygène au fœtus.

Une étude (Saenen *et al.*, 2019) (73) a ainsi mesuré les effets du stress oxydatif dans les mitochondries en analysant le taux de 8-hydroxy-désoxy-guanosine (8-OHdG) dans des échantillons de sang de cordon ombilical et de sang maternel. La 8-OHdG est un ribonucléoside utilisé comme un marqueur du stress oxydatif. Il en résulte qu'une augmentation de l'exposition aux PM₁₀ durant les deux premiers

trimestres de grossesse induisait une augmentation des taux de 8-OHdG mitochondrial. D'autres analyses ont mis en avant le lien entre les taux élevés de 8-OHdG mitochondrial et la survenue plus élevées de RCIU.

4.4. L'étude des polluants sur la grossesse : les impacts potentiels

4.4.1. Le Dioxyde de soufre

4.4.1.1. Fausse couche et mortinaissance

Concernant le SO₂ et le risque de fausse couche, une étude de cas-contrôle croate (74) a corrélé le taux de méthémoglobine maternel avec la concentration de SO₂ chez des femmes habitant près d'une centrale thermique au charbon. La méthémoglobine est une forme oxydée de l'hémoglobine qui n'est pas capable de fixer l'oxygène, ce qui peut engendrer un défaut d'oxygénation des tissus. Dans le cadre d'une grossesse, cela peut amener à une hypoxie du fœtus. Le SO₂ ainsi que ses métabolites, après inhalation, ont un pouvoir oxydant. C'est pour cela que l'étude a établi une corrélation entre le taux de méthémoglobine et les concentrations en SO₂.

Il en résulte que la fréquence des fausses couches était plus importante quand la centrale était active, comparé à celle lors de sa fermeture. La centrale pouvait rejeter jusqu'à 18 080 mg/m³ de polluants par heure, avec du dioxyde de soufre, du dioxyde de carbone, des particules, des oxydes d'azote...

Ces études suggèrent donc un lien probable entre l'exposition au SO₂ et le risque de fausse couche. Cette étude (74) a également établi une augmentation locale des fréquences de mortinaissance avec l'émission de SO₂ par la centrale thermique.

Une étude transversale américaine a trouvé une augmentation de 26% de mortinaissance par augmentation de 3 ppm en taux de SO₂ (75).

Une étude de cas-contrôle chinoise a associé un risque de fausse couche plus élevé dans les 14 premières semaines de grossesse lors d'une exposition au dioxyde de soufre (OR (Odds ratio) de 19,76 avec un IC (Intervalle de confiance) de 95%) (76). Une étude de Jacobs *et al.* (77), également réalisée en Chine, tend vers un lien entre une exposition au SO₂ (lors de la préconception et/ou durant le premier trimestre de grossesse) et le risque de mortinaissance.

Une autre étude chinoise a de son côté trouvé une augmentation de 26% de mortinaissance par augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en SO_2 lors d'une exposition au 3^{ème} trimestre (78). La concentration moyenne en SO_2 était localement de 58.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ lors de cette étude.

De plus une étude iranienne a également trouvé une association significative entre l'augmentation des fausses couches et l'exposition au SO_2 (57).

Cependant, comme pour le NO_2 , certaines études n'établissent pas de lien avéré entre exposition au SO_2 et augmentation de mort à la naissance (57,79).

La relation entre augmentation du risque de mortinaissance et exposition au SO_2 mérite d'être encore étudiée afin de pouvoir conclure, les études étant pour le moment assez contrastées. En revanche, le risque de fausse couche semble être plus important lors d'une exposition à des taux élevés en SO_2 .

La Chine est le premier pays émetteur de SO_2 dans le monde, ses concentrations sont donc très élevées comparées à la France (80). En 2022, les concentrations moyennes annuelles françaises pour le SO_2 ont été au maximum de 2,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à proximité des industries et des zones urbaines.

4.4.1.2. Accouchement prématuré

Une étude américaine a examiné la survenue de rupture prématurée des membranes (RPDM) qui est un facteur de risque d'accouchement prématuré (81). La RPDM serait responsable d'un accouchement prématuré sur trois. Il en est ressorti qu'une exposition au dioxyde de soufre durant toute la grossesse favoriserait le risque de RPDM de 15%(RR (Risque relatif) de 1,15 avec un IC à 95%). Cependant, elle n'a pas fait la distinction de RPDM survenant lors d'accouchements à terme ou prématurés.

Une étude a analysé en Australie l'association entre l'exposition au dioxyde de soufre (associé au dioxyde d'azote et au monoxyde de carbone) et la survenue d'accouchement prématuré (82). Il en résultait que des concentrations élevées pour ces polluants (en moyenne 14,53 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en NO_2 ; 10,12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en SO_2 et 189.17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en CO) puissent augmenter la survenue d'accouchements prématurés mais

les résultats ne sont pas significatifs puisque l'augmentation était de 1% (OR de 1.01 avec un IC de 95% pour le SO₂).

Une étude iranienne a analysé le risque de survenue d'accouchements prématurés lors d'exposition au dioxyde de soufre mais cette fois-ci encore les chiffres de l'étude ne sont pas éloquentes avec une augmentation du risque de 0.5% (57).

Le lien entre l'exposition au SO₂ lors de la grossesse et le risque d'accouchement prématuré n'est pas encore clairement établi aujourd'hui.

4.4.1.3. Hypertension artérielle gravidique

Une étude de cohorte chinoise a rapporté une augmentation de 18 à 22% du risque d'HTAg lors d'une exposition au SO₂ 3 mois avant la conception et lors du début de la grossesse (les 20 premières semaines) (83).

Une autre étude chinoise a mis en avant une association positive entre l'exposition au SO₂ au cours du deuxième trimestre de la grossesse et la survenue d'hypertension artérielle gravidique (avec une augmentation du risque de 13% pour une concentration moyenne de 17,3 µg/m³) (84).

Enfin, une dernière étude chinoise mise en place pendant 5 ans a mis en évidence un risque augmenté d'HTAg pour une exposition au SO₂ en préconception et lors des premières semaines de grossesse (85). Les résultats sont les suivants: une augmentation de 15% lors de la préconception, de 16% lors du 1^{er} trimestre et de 12% lors du 2^{ème} trimestre.

Il semblerait donc que l'exposition au SO₂ lors de la grossesse favoriserait la survenue d'HTAg.

4.4.1.4. Croissance fœtale

Jacobs *et al.* (77) ont réalisé en Chine une étude qui a trouvé une diminution du poids à la naissance de 1,9 g lors d'une exposition au SO₂ durant toute la grossesse, ainsi qu'une diminution de 0,7 g lors que l'exposition était lors du 3^{ème} trimestre. Ces résultats sont significatifs au niveau statistique, mais concernant la santé de l'enfant, cela n'a pas d'impact important. Cette dernière étude aurait également mis en avant un faible poids de naissance pour le groupe de femme exposée au SO₂ durant le 1^{er}

mois (augmentation de 4%) et le 1^{er} trimestre de la grossesse (augmentation de 8%). La concentration moyenne en SO₂ était de 61 µg/m³.

L'étude de Bergstra *et al.* (86) réalisée aux Pays Bas a analysé l'exposition au SO₂ lors de la grossesse en comparant des populations de femmes enceintes habitant dans une zone rurale et une zone proche de sites industriels importants. Il en résulte que le SO₂ augmenterait le risque de faible poids de naissance de 21%. Une exposition associée au PM₁₀, aux COVNM et ainsi qu'au NO₂ serait également à l'origine d'une diminution du poids à la naissance de 21g à 30g. Concernant le périmètre crânien, il n'y a pas eu de lien entre la diminution de cette mesure et l'exposition au SO₂.

Concernant la croissance du fœtus, une étude américaine a associé l'exposition au SO₂ lors du premier trimestre à un risque plus élevé de 11% de RCIU avec une concentration moyenne de 5,14 mg/m³ (87). Cela augmenterait de 16% lors d'une exposition au troisième trimestre. L'étude a également trouvé un risque plus élevé de 11% de PAG lors d'une exposition en préconception.

Il semblerait donc que plusieurs facteurs (diminution du poids à la naissance, potentiel risque de RCIU, risque plus élevé de PAG) mettent en évidence un potentiel retard de croissance du fœtus lors d'une exposition au SO₂ au cours de la grossesse.

4.4.1.5. Anomalie congénitale

Une étude européenne a relevé une augmentation de 4% du risque de coarctation de l'aorte lors d'une exposition au SO₂ durant la grossesse (88). La coarctation de l'aorte correspond à un rétrécissement de la lumière aortique pouvant aboutir à de l'hypertension artérielle des membres supérieurs. Cette même étude a également mis en avant une faible augmentation de 4% du risque du syndrome appelé la tétralogie de Fallot (TdF) qui est une malformation congénitale regroupant 4 anomalies cardiaques simultanément.

L'étude chinoise réalisée par Jacobs *et al.* (77) a rapporté des résultats contrastés concernant l'association entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition au SO₂ durant la grossesse. Elle a en effet observé un faible effet « protecteur » lors

d'une exposition au 3^{ème} mois de grossesse (OR=0,97). Cette étude a cependant observé une association entre l'exposition tout au long de la grossesse au SO₂ et la survenue de malformation des cloisons cardiaques lors d'exposition (OR=2,35 soit une augmentation de 235% du risque). La concentration moyenne en SO₂ était de 61 µg/m³.

Une étude américaine a analysé l'exposition aux polluants atmosphériques et le risque de survenue de malformations congénitales des membres (89). Il s'agit d'une malformation pouvant aboutir à un défaut de membre, d'un développement incomplet, anormal ou surnuméraire. Une faible augmentation de 4% du risque de malformation a été constatée lors d'une exposition au SO₂ durant la grossesse avec une concentration moyenne allant de 10,12 µg/m³ jusqu'à 29,82 µg/m³.

Ravindra *et al.* (90) ont également obtenu une augmentation du risque de communication inter-ventriculaire (CIV) de 15% ainsi qu'une augmentation du risque d'anomalies oro-faciales comme les fentes labio-palatines de 27% au cours d'une étude internationale. Le CIV correspond à une anomalie de la fermeture du septum entre les ventricules droit et gauche.

Une étude réalisée en Chine a analysé l'apparition de différentes pathologies cardiaques lors d'une exposition à différents polluants atmosphériques (91). Lors d'une exposition au SO₂ (avec une concentration moyenne de 21 µg/m³) durant le 1^{er} trimestre, le risque de CIV a augmenté de 13%. Lors du deuxième trimestre, aucune augmentation de risque de cardiopathie n'a été constatée.

Les études actuelles sont nombreuses et semblent donc mettre en avant une augmentation du risque de survenue d'anomalies congénitales lors d'une exposition au SO₂ lors de la grossesse. Ce sont surtout les anomalies congénitales cardiaques qui ont été étudiées.

4.4.2. L'oxyde d'azote

4.4.2.1. Fausse couche et mortinatalité

Plusieurs études semblent mettre en évidence un possible lien entre exposition au NO₂ et fausse couche mais ces résultats sont nuancés.

Faiz *et al.* ont déterminé une augmentation du risque de fausse couche chez les femmes américaines exposées par rapport à celle non exposées (augmentation de 16%) (75). Une autre étude réalisée en Iran a observé une possible augmentation du risque de fausse couche de 3% lors d'une exposition au NO₂ (92). Wang *et al.* (93) ont trouvé une augmentation du risque de fausse-couches de 68% chez les femmes exposées lors de la grossesse.

Il faut cependant contraster ces résultats avec d'autres qui ne montrent pas d'association entre exposition au NO₂ et le risque de fausse couche (76). Une étude iranienne appuie cela en ne trouvant pas de chiffres significatifs en faveur d'une augmentation du risque de fausse couche (57).

En ce qui concerne l'augmentation de mortinaissance et l'exposition au NO₂, une étude américaine montre une augmentation de 27% du risque de mortinaissance par augmentation de 10 ppm en taux de NO₂ (75). Une étude américaine réalisée en 2015 par Green *et al.* (79) montre une augmentation de 8% de taux de mortinaissance à chaque augmentation de 10ppm de NO₂ durant toute la grossesse. Ce risque est augmenté de 3% dans les mêmes conditions mais si l'exposition est concentrée lors du 3^{ème} trimestre uniquement.

Enfin, une étude chinoise a montré une augmentation de 13% de mortinatissance par palier de 10 µg/m³ en NO₂ pour une exposition lors du 3^{ème} trimestre (78).

Certaines études n'ont pas réussi à prouver un lien entre exposition au NO₂ et augmentation de mortinaissance. C'est le cas de l'étude iranienne (57) ou encore de l'étude américaine (94) qui n'ont pas trouvé de chiffres significatifs pour une exposition chronique au NO₂ durant toute la grossesse (OR = 0,96 avec un IC de 95%).

En conclusion, l'exposition au NO₂ et le lien entre fausse couche ou mortinatalité n'est pas encore clairement établie. Les chiffres présentés par les études actuelles sont en effet trop contradictoires.

4.4.2.2. Accouchement prématuré

L'étude de Llop *et al.* (95) réalisée en Espagne suggère un risque accru d'accouchement prématuré lors d'exposition à des taux de NO₂ supérieurs à 46

$\mu\text{g}/\text{m}^3$: une augmentation de 11% lors du deuxième trimestre et de 10% pour le troisième. Une autre étude espagnole a montré un risque plus élevé d'accouchement prématuré chez les femmes ayant été exposées au NO_2 au cours du 2^{ème} trimestre, ainsi que lors de toute la grossesse (augmentation du risque de 58%) (96).

Une étude australienne a mis en évidence une relation positive entre exposition au NO_2 et accouchement prématuré avec une augmentation du risque de 17% avec une concentration moyenne de $14,53 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (82).

Une étude chinoise (77) a observé une augmentation de 5,4% des naissances prématurées lorsqu'il y avait une exposition accrue au NO_2 lors des 8 semaines précédant l'accouchement. Les concentrations moyennes en NO_2 variaient selon les villes étudiées avec par exemple $58 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à Beijing et $71 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à Shanghai.

Bergstra *et al.* (86) ont mis en évidence, en Hollande, une association entre cette exposition et le risque d'accouchement prématuré (augmentation du risque de 14%).

L'exposition au NO_2 lors de la grossesse apporterait donc actuellement un risque plus important de survenu d'accouchement prématuré.

4.4.2.3. Hypertension artérielle gravidique

Concernant le risque d'HTAg, une étude américaine rapporte une augmentation de 17% du risque d'HTAg lors d'une exposition au NO_2 lors de la période de préconception et lors des 20 premières semaines de grossesse (83).

Une seconde étude américaine a observé qu'une augmentation de 10 ppm de NO_2 dans l'air ambiant était associée à une augmentation du risque d'HTAg de 8% lors d'une exposition au 1^{er} trimestre et de 11% lors des 20 premières semaines de grossesse (97). La concentration moyenne en NO_2 était de $8,41 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Concernant la pré-éclampsie, les observations dans cette étude ne semblent pas mettre en avant un risque plus élevé lors d'expositions au NO_2 . L'HTAg n'est pas synonyme de pré-éclampsie. La pollution atmosphérique peut augmenter l'inflammation vasculaire et ainsi élever la pression artérielle. La pré-éclampsie possède quant à elle, une origine plus complexe, liée à une insuffisance placentaire avec un défaut d'encrage des cellules lors du développement du placenta.

Les études actuelles semblent mettre en avant une augmentation du risque de survenue d'HTAg lors d'une exposition au NO₂ lors de la grossesse, mais les études ne sont pas assez nombreuses pour le moment pour l'affirmer.

4.4.2.4. Croissance fœtale

Concernant le développement du fœtus, l'étude de Jacobs *et al.* (77) réalisée en Chine a obtenu des résultats contradictoires. Pour une exposition au NO₂ couvrant toute la grossesse, elle a en effet tout d'abord mis en avant une diminution du poids corporel à la naissance : 3,3 g lors du 1^{er} trimestre de grossesse et 14,8 g au total lors du 3^{ème} trimestre. Lors d'une seconde analyse, elle a ensuite mis en avant une augmentation du poids corporel de 6,3 g lors du 3^{ème} trimestre. Concernant le risque de faible poids de naissance, cette même étude n'a pas trouvé de lien avec l'exposition au NO₂.

L'étude de Nobles *et al.* (87) a calculé un risque plus élevé de RCIU de 23% lors d'une exposition au NO₂ durant la période de préconception, ainsi qu'un risque plus élevé de 20% quand cela concernait le 3^{ème} trimestre. Cette étude a également remarqué une petite augmentation de 5% du risque de PAG pour une exposition au NO₂ lors du 3^{ème} trimestre.

L'étude européenne réalisée par Simoncic *et al.* (98) a déterminé une augmentation du risque de PAG lors d'une exposition au NO₂ (18% lors d'une exposition pendant le 1^{er} trimestre ; 37% pour le 2^{ème} ; 19% pour le 3^{ème}). Elle a également mis en avant une faible augmentation du risque de faible poids de naissance (3% pour le 1^{er} ; 2% pour le 2^{ème} et 34% pour le 3^{ème} trimestre). Le risque semble ainsi augmenter à mesure que la grossesse progresse.

L'étude néerlandaise précédemment citée a mis en avant une augmentation du risque de PAG de 20% lors d'expositions au NO₂ durant de la grossesse (86). Lors d'expositions plus importantes avec l'association de NO₂, de SO₂ et les PM₁₀, l'étude a observé une diminution de la circonférence crânienne de 0.07 cm à 0.12cm. Ces observations étaient significatives d'un point de vue statistique, mais la santé de l'enfant ne semblait pas affectée. Il faut aussi prendre en compte une potentielle action en synergie des différents polluants, puisqu'ils ont été analysés ensemble et non séparément.

L'exposition au NO₂ lors de la grossesse semble donc augmenter le risque d'altérer le développement du fœtus. Les études analysent le plus souvent le PAG, certainement plus facile à évaluer que le RCIU. Il en résulte que l'exposition accrue au NO₂ augmenterait le risque de PAG.

4.4.2.5. Anomalie congénitale

Concernant les anomalies congénitales, une étude internationale a montré une augmentation de 20% du risque de coarctation de l'aorte lors d'une exposition au NO₂ durant la grossesse (88). Cette même étude a également mis en avant une augmentation de 25% du risque de TdF.

Une étude réalisée en Chine par Jacobs *et al.* (77) a trouvé une association entre l'exposition au NO₂ tout au long de la grossesse et la survenue de malformations congénitales cardiaques au niveau des artères (augmentation de 203%) ainsi que quelques cas de persistance du canal artériel (augmentation de 216%).

Les travaux de Yang *et al.* ont mis en évidence un risque plus élevé de 13% de coronaropathie lors d'une exposition au NO₂ durant le 1^{er} trimestre (avec une concentration moyenne de 17,2 µg/m³). Toujours en Chine, les travaux de Zhang *et al.* (91) ont permis d'observer qu'une exposition au NO₂ durant le 1^{er} trimestre de grossesse était associée à une augmentation du risque de 33% de communication intra-auriculaire (CIA : persistance d'une ouverture dans le septum séparant les deux oreillettes cardiaques). Le risque de persistance du canal artériel est également augmenté de 40% lors du 1^{er} trimestre avec une concentration moyenne de 29,2 µg/m³. La persistance du canal artériel (PCA) correspond à une anomalie de fermeture du canal situé entre l'aorte et l'artère pulmonaire à la naissance. Lors du 2^{ème} trimestre, le risque est également augmenté de 30% pour la survenue de CIA et de 28% pour la PCA avec une concentration moyenne similaire.

Une étude américaine a également mis en lumière une faible augmentation du risque de 12% de malformation congénitale des membres lors d'une exposition au NO₂ (89). Les concentrations moyennes en NO₂ allaient de 33,85 µg/m³ jusqu'à 62,91 µg/m³. L'étude internationale réalisée par Ravindra *et al.* (90) a observé une augmentation de 74% du risque de sténose valvulaire pulmonaire (rétrécissement de la voie

d'éjection pulmonaire qui diminue l'afflux sanguin vers l'artère pulmonaire) lors d'une exposition au NO₂.

L'exposition au NO₂ lors de la grossesse est bien documentée et semble donc favoriser la survenue de malformations congénitales, majoritairement cardiaques.

4.4.3. Les composés organiques volatils non méthaniques

4.4.3.1. Accouchement prématuré

Concernant le risque d'accouchement prématuré, une étude réalisée en Espagne a analysé l'exposition au benzène lors du troisième trimestre de grossesse (96). Il en est ressorti une augmentation possible de 45% du risque de naissance prématurée. La concentration moyenne était de 1,3 µg/m³ pour le benzène.

Une étude canadienne semble appuyer ses résultats avec un risque plus important d'accouchement prématuré de 35% lors d'une exposition au toluène durant la grossesse (100).

Une étude brésilienne a déterminé une augmentation du risque d'accouchement prématuré de 12% lors d'une exposition au benzène (avec une concentration moyenne de 6,56 µg/m³) lors du dernier trimestre ainsi que de 12% pour le toluène (avec 21,38 µg/m³) (101).

Une étude américaine n'a quant à elle pas trouvé de lien avec une exposition au benzène durant la grossesse (OR=0.96 avec un IC de 95%) avec une concentration moyenne de 0,06 µg/m³ (102).

Toutes ces études ont analysé l'exposition au benzène et au toluène présents dans l'air ambiant extérieur. Cependant les concentrations de COVNM les plus importantes sont observées dans l'air intérieur des milieux domestiques et professionnels. Les études actuelles semblent donc mettre en évidence une augmentation du risque d'accouchement prématuré lors d'une exposition au benzène ou au toluène lors de la grossesse. Les études ne sont cependant pas suffisamment nombreuses pour apporter un résultat consolidé sur ce point.

4.4.3.2. Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie

Les travaux de Mendola *et al.* (103) réalisés aux USA ont calculé une augmentation du risque de pré-éclampsie de 18% lors d'une exposition au benzène (avec une concentration moyenne de 0,97 µg/m³) durant toute la grossesse. Cette étude a également déterminé un risque accru chez la femme enceinte asthmatique, pour les mêmes conditions d'exposition, de 43%.

L'éthylbenzène a présenté des résultats similaires au cours de cette étude, avec une augmentation du risque de pré-éclampsie d'environ 70% lors d'une exposition couvrant toute la grossesse avec une moyenne de 1,3 µg/m³. Les COVNM n'étant pas suffisamment mesurés aux États-Unis, l'étude s'est basée sur un modèle numérique simulant la qualité de l'air.

Toujours aux USA, Zhu *et al.* (83) ont analysé l'exposition (en période de préconception) à différents COVNM. Ces derniers seraient significativement associés à un risque d'HTAg : une augmentation de 6% du risque avec le benzène, de 18% avec l'éthylbenzène, de 19% avec le xylène et de 17% avec le toluène. Dans cette étude, les sources de COVNM regroupent à la fois les émissions externes du trafic routier et celles pouvant survenir à l'intérieur avec l'usage de solvants ou de peintures.

Une autre étude américaine a mis en avant un risque plus élevé pour la pré-éclampsie (avec un risque augmenté de 18% pour le benzène et 14% pour le xylène) mais pas pour l'HTAg (OR = 1.00 avec IC de 95% pour le benzène par exemple) (97). Cette étude s'est également basée sur un modèle numérique pour les concentrations des COVNM.

Les études concernant l'exposition aux COVNM, notamment au benzène et toluène, ne sont pas assez nombreuses pour conclure quant à une augmentation du risque d'HTAg. Cependant, concernant le risque de pré-éclampsie, quelques études semblent mettre en avant une augmentation de ce risque lors d'exposition durant la grossesse. Il faudra cependant attendre d'autres analyses pour conclure.

4.4.3.3. Croissance fœtale

Une étude américaine menée au Texas a associé une augmentation du risque de faible poids de naissance suite à une exposition au benzène, avec une augmentation de 6% (104). Pour le toluène, une augmentation de 5% du risque de faible poids de naissance a été observée.

Une autre étude américaine a analysé l'exposition maternelle au benzène lors de la grossesse au Nouveau Mexique. Il en est ressorti une augmentation de 13% du risque de faible poids de naissance (105).

Une étude iranienne n'a cependant pas trouvé de lien entre l'exposition au benzène et le faible poids de naissance (OR=0,98 avec IC de 95%) avec une concentration annuelle moyenne de $7,34 \pm 1,50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (106). Un résultat identique a été obtenu pour le toluène (OR=0,99 avec IC de 95%) avec une moyenne annuelle de $24,06 \pm 5,95 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Aucun lien n'a été établi avec le PAG pour le benzène et le toluène.

Les études sont donc, pour le moment, contrastées. De plus, ces études ne fournissent pas suffisamment d'éléments comme les concentrations moyennes en polluants. Il faudra attendre d'autres analyses pour confirmer une augmentation du risque d'altération de la croissance fœtale lors d'une exposition au COVNM, notamment au benzène et au toluène.

4.4.3.4. Anomalie congénitale

Une étude américaine réalisée au Texas a trouvé une augmentation de 230% du risque de spina bifida (anomalie de la fermeture de la colonne vertébrale) lors d'une exposition au benzène avec des concentrations moyennes comprises entre 2,86 et $7,44 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (107). Le toluène présentait également un risque supplémentaire de 46% lors de la grossesse avec des concentrations moyennes allant de 5,96 à $14,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les travaux de Tanner *et al.* (108) réalisés en Floride ont analysé l'exposition au benzène durant la grossesse avec une concentration moyenne de $0,49 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les mères ayant été exposées avaient entre 30 et 50% de risque supplémentaire d'accoucher d'un nourrisson présentant une fente labio-palatine.

Une autre étude américaine réalisée en Oklahoma a observé une faible augmentation de risque de malformations congénitales de 6% (comme les fentes labio-palatines) lors d'une exposition au benzène avec une concentration moyenne de 0,57 µg/m³ (109).

Pour le moment, les études ne sont pas assez nombreuses pour affirmer un lien entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition aux COVNM, notamment au benzène et au toluène.

4.4.4. Le monoxyde de carbone

4.4.4.1. Fausse couche et mortinaissance

Les travaux de Moridi *et al.* (92) réalisés en Iran ont trouvé une augmentation du risque de fausse couche de 95% pour les femmes exposées au CO lors de la grossesse comparé au groupe témoin. La concentration annuelle moyenne sur Téhéran était alors de 30,27 mg/m³ (les concentrations de polluants étaient mesurées quotidiennement par des stations dans la zone de l'étude). Cependant même si l'étude s'est focalisée sur le CO présent dans l'air ambiant extérieur, elle précise qu'il est complexe de séparer l'exposition externe au CO de celle qui peut survenir à l'intérieur des logements.

Une autre étude iranienne n'a trouvé aucune association entre l'exposition au CO et le risque de fausse couche (57).

Pour ce polluant, les études sont donc assez contrastées. Il n'est pas possible d'établir un lien concret entre l'exposition au monoxyde de carbone à l'extérieur et le risque de fausse couche.

En ce qui concerne le risque de mortinaissance, les études publiées semblent établir une faible augmentation de ce risque avec l'exposition au CO.

Une étude réalisée aux Etats-Unis a mis en évidence une augmentation de 14% du risque de mortinaissance par augmentation de 0,4ppm en CO pendant le 3^{ème} trimestre et une augmentation de 13% durant une exposition couvrant toute la grossesse (75).

Toujours aux USA, Green *et al.* (79) ont observé une augmentation de 1% du risque de mortinaissance par augmentation de 1ppm en taux de CO lors du 3^{ème} trimestre,

ainsi qu'une augmentation de 4% du risque de mortinaissance si l'exposition couvrait toute la grossesse.

Une autre étude prospective de cohorte chinoise a mis en évidence une augmentation de 1% de la mortinaissance par augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de CO lors d'une exposition au 3^{ème} trimestre (78). Ce taux monte à 18% lors d'une exposition durant toute la grossesse avec une concentration moyenne de 1013,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le CO.

Pour conclure, nous manquons d'études pour établir un lien entre l'exposition au monoxyde de carbone ambiant et le risque de fausse couche. L'exposition au CO augmenterait le risque de mortinaissance mais les études sont pour le moment trop contrastées. Ce risque semble cependant majoré lorsque l'exposition couvre toute la grossesse. Ces études mettent également en avant la difficulté à séparer l'exposition au CO extérieur de celle intérieur.

4.4.4.2. Accouchement prématuré

L'étude américaine de Hao et al. (110) n'a pas déterminé de lien significatif entre l'exposition au CO et le risque d'accouchement prématuré (avec une concentration moyenne de 0,07 mg/m^3 durant toute la grossesse (OR = 1.011 avec IC de 95%).

Cependant une étude chinoise a de son côté établi une augmentation de 15% du risque d'accouchement prématuré pour une exposition au CO couvrant toute la grossesse avec une concentration moyenne allant de 0,65 à 1,37 mg/m^3 (111).

Une autre étude chinoise a établi un lien entre l'exposition au CO et le risque d'accouchement prématuré (OR = 3,36 avec IC de 95% lors d'une exposition couvrant toute la grossesse) avec une concentration moyenne de $1,06 \pm 0,35 \text{ mg}/\text{m}^3$ (112).

Les travaux de Padula *et al.* réalisés en Californie ont établi une augmentation du risque d'accouchement prématuré de 12% lors d'une exposition au CO durant toute la grossesse avec une concentration moyenne de 0,05 mg/m^3 (113).

Les résultats étant contrastés pour le moment, il n'est pas possible de conclure sur l'augmentation du risque d'accouchement prématuré lors d'une l'exposition au CO, même si plusieurs études tendent vers une augmentation de ce risque.

4.4.4.3. Hypertension artérielle gravidique

Une étude américaine a déterminé une augmentation de 7% du risque d'HTAg lors d'une exposition au CO couvrant toute la grossesse (97). Ce risque était de 14% lors d'une exposition au 2^{ème} trimestre de grossesse. La concentration moyenne était alors de 0,22 mg/m³.

Les travaux de Jiang *et al.* (84) ont analysé l'exposition au CO au cours du deuxième trimestre de la grossesse: elle augmenterait le risque de survenue d'hypertension artérielle gravidique de 16% avec une concentration moyenne de 1,0 mg/m³.

Les études publiées à ce jour semblent mettre en avant une augmentation du risque d'HTAg lors de la grossesse, mais les études sont peu nombreuses et nécessitent donc d'être complétées pour confirmer ce risque.

4.4.4.4. Anomalie congénitale

L'étude américaine de Zhu *et al.* (114) a déterminé une augmentation de 224% du risque de fente palatine lors d'une exposition au CO les 3 premiers mois précédant la conception. Une étude chinoise réalisée à Wuhan a également trouvé une augmentation de 12% du risque de CIV (communication interventriculaire : une anomalie d'ouverture au niveau du septum cardiaque) lors d'une exposition au CO lors du 3^{ème} trimestre avec une concentration moyenne comprise entre 0,7 et 1,3 mg/m³ (115).

Une augmentation de 11% du risque d'anomalie congénitale des membres supérieurs lors d'une exposition au CO durant les 8 premières semaines de grossesse avec une concentration moyenne de 1,51 mg/m³ a été observée par Choi *et al.* (89).

Enfin, une autre étude chinoise a associé l'exposition au CO lors du 1^{er} et du 2^{ème} trimestre avec une augmentation de 6% du risque global de maladies coronariennes, avec une concentration moyenne de 1,07 mg/m³ (91).

L'exposition au CO durant la grossesse serait associée selon les études actuelles à un risque plus important d'anomalies congénitales.

4.4.5. L'ozone

4.4.5.1. Mortinaissance

Yang *et al.* (78) n'ont pas trouvé de lien entre le risque de mortinaissance et l'exposition à l'O₃ (OR = 0,99 avec IC de 95%) lors de leur travail réalisé en Chine. Les concentrations moyennes étaient comprises entre 24,9 et 149,0 µg/m³.

Une étude australienne a analysé l'exposition à l'O₃ lors la grossesse (116). Elle observe un potentiel risque augmenté de 7% de mortinaissance lors d'une exposition au 2^{ème} trimestre, mais les autres fenêtres d'exposition (1^{er} ou 2^{ème} trimestre ainsi que tout le long de la grossesse) n'ont rien révélé. La concentration moyenne en O₃ était de 6,38 µg/m³.

Concernant le risque de mortinaissance, les études ne sont pas assez nombreuses pour établir un lien avec l'exposition à l'O₃ lors de la grossesse.

4.4.5.2. Accouchement prématuré

Une étude américaine a mis en évidence une augmentation du risque d'accouchement prématuré allant de 3 à 13% à la suite d'une exposition à l'ozone pendant toute la grossesse avec une concentration moyenne de 74,61 µg/m³ (117).

Toujours aux USA, Laurent *et al.* (118) ont observé une augmentation de 9% du risque d'accouchement prématuré suite à une exposition couvrant toute la grossesse, à une concentration moyenne de 23 µg/m³.

Les travaux de Hu *et al.* (111) réalisés en Floride observent une augmentation plus faible de 5% du risque d'accouchement prématuré pour une exposition à l'O₃ couvrant toute la grossesse avec une concentration moyenne de 78,8 µg/m³.

L'étude chinoise de Jacobs *et al.* (77) suggère qu'une exposition à l'O₃, à une concentration moyenne de 70,5 µg/m³ lors des 8 dernières semaines de grossesse, augmenterait le risque d'accouchement prématuré de 3,1 à 4,6%.

Une autre étude internationale a montré qu'une exposition à l'O₃ pendant toute la grossesse augmenterait faiblement le risque d'accouchement prématuré de 3% (119). De la même manière, l'étude internationale de Rappazzo *et al.* (120) présente

également une faible augmentation de 6% et 5% de risque d'accouchement prématuré lors d'une exposition au 1^{er} et 2^{ème} trimestre.

Les études actuelles semblent donc mettre en avant une petite augmentation du risque d'accouchement prématuré lors d'exposition à l'O₃ pendant la grossesse.

4.4.5.3. Hypertension artérielle gravidique

Une étude américaine (Hu *et al.*) (121) a trouvé un risque augmenté de 4%, 3% et 7% d'HTAg lors d'une exposition à l'O₃ durant respectivement le 1^{er} trimestre, le deuxième et enfin les deux trimestres regroupés avec une concentration moyenne de 75,49 µg/m³. Cette relation n'a pas été observée par Nobles *et al.* (97) alors que la concentration moyenne était plus importante (91,97 µg/m³). De même, une étude chinoise réalisée par Jiang *et al.* (84) n'a également pas trouvé d'augmentation du risque d'HTA lors d'exposition au 1^{er} et 2^{ème} trimestre avec une concentration moyenne de 49,1 µg/m³ (OR = 0,97 avec IC de 95%).

Cependant, une autre étude chinoise a déterminé une augmentation de 28% du risque d'HTAg lors d'une exposition au 1^{er} trimestre (122). Le risque de pré-éclampsie n'était lui pas augmenté. La concentration moyenne était de 97,66 µg/m³. En Corée du Sud, Choe *et al.* (123) ont observé une augmentation de 53% du risque de pré-éclampsie lors d'une exposition à l'O₃ un mois avant la naissance.

Concernant l'augmentation du risque d'HTAg, les études sont actuellement contradictoires. Il faudra attendre d'autres investigations pour déterminer une réelle augmentation de risque lors d'une exposition à l'O₃.

4.4.5.4. Croissance fœtale

Une étude américaine n'a pas mise en évidence de lien entre l'exposition à l'O₃ et le risque de PAG (avec une concentration moyenne durant la période d'exposition de 74,61 µg/m³) (117).

Une autre étude américaine menée en Caroline du Sud, a observé une petite augmentation de 4% de PAG avec une exposition à l'ozone durant toute la grossesse (124). Le risque de faible poids de naissance y était également augmenté de 6%.

L'étude américaine de Nobles *et al.* (87) a analysé l'exposition à l'O₃ lors la grossesse. Une diminution du risque de RCIU a été observée lors d'une exposition à l'O₃ durant le 1^{er} trimestre (8%) ainsi qu'au 3^{ème} trimestre (9%). De plus, elle a également retrouvé un risque plus faible de PAG lors d'une exposition à l'O₃ lors du 3^{ème} trimestre (RR de 0,95 avec un IC de 95%). Les concentrations moyennes en O₃ étaient comprises entre 72,22 µg/m³ et 84,78 µg/m³.

Une étude chinoise a mis en évidence une augmentation de 28% du risque de faible poids de naissance lors d'une exposition couvrant le 2^{ème} trimestre de grossesse (125). Les concentrations moyennes lors de cette étude étaient comprises entre 82,2 et 100,7 µg/m³.

Concernant les effets de l'exposition à l'O₃ durant la grossesse sur la croissance du fœtus, les études sont peu nombreuses et ce n'est pas toujours le même paramètre qui est étudié. Il faut attendre la publication d'autres études afin de conclure quant à une éventuelle altération de la croissance.

4.4.5.5. Anomalie congénitale

Zhu *et al.* (114) ont déterminé une augmentation de 35% du risque de fente labio-palatine lors d'une exposition à l'O₃ durant les 3 mois précédant la conception. La concentration moyenne durant ce travail réalisé aux USA était de 68,47 µg/m³.

Cependant, les travaux de Zhou *et al.* (126) n'ont pas permis de mettre en évidence d'augmentation du risque de fente labio-palatine lors d'une exposition à l'O₃ (concentration moyenne de 80,79 µg/m³) durant les 5 premières semaines de grossesse. De leur côté, Choi *et al.* (89) n'ont pas établi de lien entre le risque d'anomalie congénitale des membres supérieurs lors d'une exposition à l'O₃ durant les 8 premières semaines de grossesse (concentration moyenne de 84,78 µg/m³).

Un travail réalisé à Wuhan a calculé une augmentation de 6, 10 et 12% du risque d'anomalies congénitales cardiaques respectivement lors d'exposition à l'O₃ au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse (115). Le risque de CIV serait augmenté de 17% lors d'une exposition à l'O₃ au 3^{ème} trimestre et celui de TdF de 31%. La concentration moyenne durant ces observations était de 72,4 µg/m³.

Une étude chinoise a associé l'exposition à l'O₃ au cours du 2^{ème} trimestre avec un risque plus important de persistance du canal artériel de 38% (91). Concernant les autres anomalies cardiaques comme la CIA ou la CIV, aucune augmentation de risque n'a été mise en avant lors du 1^{er} ou du 2^{ème} trimestre. La concentration moyenne était de 63,1 µg/m³.

Concernant l'exposition à l'O₃ durant la grossesse, les études sont pour le moment contrastées concernant les risques de fente labio-palatine et d'anomalies des membres supérieurs. Il semble y avoir cependant une augmentation des anomalies congénitales cardiaques.

4.4.6. Les particules atmosphériques

4.4.6.1. Fausse couche et mortinaissance

Deux études brésiliennes ont observé une augmentation significative du risque de fausse couche avec une exposition aux particules. La première a déterminé une augmentation du risque de 258% pour des taux supérieurs à 56,72 µg/m³ en PM₁₀. La deuxième étude a montré de son côté une augmentation de 505% pour les mêmes taux (127,128).

Une étude italienne a reporté une augmentation de 20% du risque de fausse couche par augmentation de 10 µg/m³ d'exposition aux PM₁₀ (129).

Une étude multicentrique a calculé une augmentation de 20% des fausses couches avec l'exposition aux PM₁₀ pendant toute la grossesse (à chaque augmentation de 10 µg/m³ en PM₁₀ dans l'air ambiant) (130).

L'étude américaine de Ha *et al.* (131) a mis en évidence une augmentation de 13% de survenue de fausse couche lors d'exposition aux PM_{2.5} durant toute la grossesse.

Une autre étude, réalisée aux États-Unis et au Canada, a trouvé un lien possible entre l'exposition aux PM_{2.5} et le risque de fausse couche avec une augmentation allant de 19% à 44% de risque supplémentaire selon la durée de l'exposition (132). Les concentrations moyennes en PM_{2.5} étaient de 7,1 µg/m³ pour les États-Unis et de 5,8 µg/m³ pour le Canada.

Les études concernant l'exposition aux PM_{2.5} et PM₁₀ et le risque de mortinaissance sont contrastées. En effet, une étude réalisée en Corée du Sud met en évidence une augmentation de 8% de risque de mortinaissance suite à une exposition aux PM₁₀ lors du 3^{ème} trimestre. En revanche, elle n'a pas démontré de liens avec une exposition lors du 1^{er} et 2^{ème} trimestre concernant le risque fausse couche ou de mortinaissance (133).

Une autre étude, réalisée aux Etats-Unis, a déterminé une augmentation de risque de mortinaissance de 42% pour des expositions à des taux supérieurs à 12 µg/m³ en PM_{2.5} pendant le 3^{ème} trimestre (134).

Dans une étude internationale concernant l'impact de la pollution atmosphérique sur le risque de mortinaissance, les données récoltées ne permettent pas d'établir un lien quant à une éventuelle augmentation du risque de mortinaissance en ce qui concerne les PM_{2.5} (135).

L'étude de Yang *et al.* (78) réalisée en Chine a déterminé une augmentation du risque de mortinaissance de 8% par augmentation de 10 µg/m³ en PM₁₀ lors du 3^{ème} trimestre et de 12% dans les mêmes conditions pour les PM_{2.5}. Elle a également trouvé une augmentation du risque de mortinaissance de 60% si l'exposition s'étendait durant toute la grossesse. Les concentrations moyennes étaient de 70,6 µg/m³ pour les PM_{2.5} et de 101,9 µg/m³ pour les PM₁₀.

Si le lien entre le risque augmenté de fausse couche et l'exposition aux PM₁₀ semble être établi, il est trop tôt pour conclure avec les PM_{2.5} et le risque de fausse-couche, les données sont pour le moment trop limitées. Il est cependant probable que cette relation puisse être confirmée de par les résultats des études toxicologiques, ainsi qu'avec la capacité des PM₁/P_{0,1} à pouvoir traverser le placenta.

Pour l'exposition aux PM₁₀ et aux PM_{2.5} et le risque de mortinaissance, les études sont contradictoires. Il semblerait cependant qu'une exposition au troisième trimestre favoriserait la survenue de mortinaissance.

4.4.6.2. Accouchement prématuré

L'étude multicentrique réalisée par Fleischer *et al.* (136) n'a pas établi de lien entre l'exposition aux PM_{2.5} et la naissance prématurée, sauf en Chine où les

concentrations moyennes en $PM_{2.5}$ étaient supérieures à $36,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (avec une augmentation du risque de 254% du risque de prématurité).

Le travail de Symanski *et al.* (137) a également analysé l'exposition aux $PM_{2.5}$ au Texas durant les 4 premières semaines de grossesse. Ils ont observé une augmentation du risque de 16% pour une naissance ayant lieu entre la 33^{ème} et la 36^{ème} semaines de gestation, à chaque augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en $PM_{2.5}$. Ce risque augmente respectivement de 71% et 73% pour un accouchement prématuré ayant lieu entre la 29^{ème} et la 32^{ème} semaines de grossesse ou alors survenant entre la 20^{ème} et la 28^{ème} semaine de gestation. Ces enfants nés de façon prématurée étaient donc également plus à risque de PAG. De plus cette étude a également trouvé une augmentation de 3% du risque de PAG pour des naissances à terme lors d'une exposition aux $PM_{2.5}$ durant le 2^{ème} trimestre de grossesse.

Une étude chinoise a mis en avant le risque d'accouchement prématuré lors d'une exposition aux $PM_{2.5}$ durant toute la grossesse, avec une augmentation du risque de 8% à chaque augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (138).

Une exposition tardive lors de la grossesse, notamment lors du troisième trimestre, augmenterait de 19% le risque d'accouchement prématuré comme le montre l'étude américaine de De Franco *et al.* (139). La concentration moyenne en $PM_{2.5}$ était de $13,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Une autre étude multicentrique a trouvé qu'une exposition aux $PM_{2.5}$ était associée à un risque plus élevé de 24% d'accouchement prématuré (119). La même chose a été trouvée pour les PM_{10} avec une augmentation de risque de 9%. De même, les travaux de Johnson *et al.* (72) montrent une corrélation entre l'exposition prolongée lors de la grossesse aux $PM_{2.5}$ et le risque d'accouchement prématuré, avec une augmentation du risque de 42% pour une concentration moyenne de $13,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Les travaux de Percy *et al.* (140) ont déterminé qu'une exposition aux $PM_{2.5}$ (à une concentration moyenne de $13,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en $PM_{2.5}$) entre 30 et 35 semaines de gestation était associée à une augmentation d'enfants atteints de PAG. Le troisième trimestre serait donc une phase à risque en cas d'exposition aux particules puisqu'il

s'agit du moment où le fœtus prend rapidement du poids. Cela augmente donc l'impact de l'exposition de ces particules sur le poids à la naissance du nourrisson.

Concernant les PM₁₀, dans l'étude chinoise précédemment citée, une exposition de 3 mois précédant la préconception aboutit à une petite augmentation du risque d'accouchement prématuré de 6% (77). Cela a également été observé pour une exposition 2 mois avant l'accouchement (augmentation de 4%) et lors de toute la grossesse (augmentation de 3%). Une autre analyse lors de cette étude a également rapporté une augmentation de 4,4% du nombre de naissances prématurées lors d'une exposition aux PM₁₀ au cours des 8 dernières semaines de grossesse. La concentration moyenne était de 165 µg/m³.

Le risque d'accouchement prématuré est très bien documenté pour les PM_{2.5} et le risque augmenté lors d'une exposition semble établi. Pour les PM₁₀, le risque d'accouchement prématuré semble être également augmenté.

4.4.6.3. Hypertension artérielle gravidique

Une étude américaine menée à New York a déterminé un risque d'HTAg augmenté de 11,9% pour une exposition aux PM_{2.5} durant toute la grossesse et de 13,8% pour les PM₁₀ pour les mêmes conditions (141). Cette observation semble confirmée par les travaux de Nobles *et al.* (97) qui ont mis en évidence qu'une exposition aux PM_{2.5} était associée à un risque accru de 70% d'HTAg, avec une concentration moyenne de 4,55 µg/m³.

Une étude chinoise de 2017 a observé une augmentation de 10% du risque d'HTAg pour les PM_{2.5} et de 7% pour les PM₁₀ lors d'une exposition en préconception ainsi que lors des 20 premières semaines de grossesse (83). La concentration moyenne en PM_{2.5} était de 48 µg/m³. De leur côté, Jiang *et al.* (84) ont trouvé une augmentation du risque d'HTAg de 19% lors d'une exposition aux PM_{2.5} lors du 2^{ème} trimestre de grossesse. Enfin Guo *et al.* (85) ont mis en avant un risque plus élevé (ici de 13%) d'HTAg lors d'exposition aux PM_{2.5} en préconception. Cela se confirme également lors du 1^{er} trimestre avec une augmentation du risque de 13% et de 15% lors du 2^{ème} trimestre.

Une étude réalisée en Corée du Sud a analysé l'exposition aux PM₁₀ lors du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse. Il en résulte une augmentation du risque potentiel d'HTAg de 68% (123). La concentration moyenne à Séoul était de 51,3 µg/m³ en PM₁₀.

Les études actuelles semblent donc indiquer une augmentation du risque d'HTAg lors d'expositions aux PM_{2.5} et aux PM₁₀.

4.4.6.4. Croissance fœtale

Une étude multicentrique a mis en évidence un lien, dans les 22 pays étudiés, entre l'exposition aux PM_{2.5} lors de la grossesse et la survenue d'un faible poids à la naissance (augmentation du risque de 22% en moyenne) (136). Ce travail rapporte également qu'en Chine, pays où les taux de particules sont très élevés, la concentration moyenne en PM_{2.5} était de 145,2 µg/m³. En comparaison, la concentration moyenne au Japon était de 34,9 µg/m³. Les naissances prématurées et le faible poids de naissance étaient tous les deux plus fréquents en Chine par rapport aux autres pays.

L'étude chinoise citée précédemment a obtenu les mêmes résultats contradictoires pour les PM₁₀ que pour le NO₂ concernant le poids de naissance : une diminution entre 2,2 et 2,7 g lors d'une exposition durant les deux premiers trimestres et une augmentation du poids corporel de 3,8 g lors du dernier trimestre (77). Au final, la variation de poids était diminuée d'en moyenne 1,35 g, ce qui n'est pas impactant pour la santé de l'enfant. La concentration moyenne observée durant ces travaux était de 165 µg/m³.

Concernant le développement du fœtus, l'étude américaine de Nobles *et al.* (87) a mis en avant un risque plus élevé de PAG de 12% suite à une exposition durant toute la grossesse aux PM₁₀ et de 9% pour les PM_{2.5}, et des concentrations moyennes respectives de 22,23 µg/m³ et de 7,48 µg/m³.

Une étude multicentrique a analysé le lien entre l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique et le faible poids de naissance (142). Il en résulte qu'une exposition de la femme enceinte aux PM_{2.5} et PM₁₀ augmenterait la survenue de faibles poids

de naissance, avec une augmentation du risque de 8% pour les PM_{2.5} et de 5% pour les PM₁₀, à chaque augmentation de 10 µg/m³ en concentration de particules.

Les travaux de Bekkar *et al.* (143) réalisés en Floride ont permis d'observer un risque augmenté de faibles poids à la naissance de 3% pour les femmes enceintes vivant à proximité d'une usine de déchets émettant des PM_{2.5}. Elle a également mis en avant une augmentation du risque de faible poids de naissance allant de 2 à 36% lorsque l'exposition PM_{2.5} couvrait toute la grossesse.

Une étude européenne a également mis en avant une augmentation du risque de PAG de 46% lors d'une exposition aux PM₁₀ durant toute la grossesse et pour chaque augmentation de 10 µg/m³ (98). La même chose a été retrouvée pour les PM_{2.5} dans les mêmes conditions avec cette fois-ci une augmentation du risque de 98%.

L'analyse de l'exposition aux PM_{2.5} et PM₁₀ lors de la grossesse et la croissance de l'enfant sont donc mieux documentées. Il en résulte une potentielle augmentation du risque de retard de développement chez le fœtus, avec un risque plus élevé de PAG et de faible poids de naissance notamment.

4.4.6.5. Anomalie congénitale

L'étude américaine réalisée par Tanner *et al.* (108) a mis en avant un risque augmenté de 72% du risque de coarctation de l'aorte (qui est une autre anomalie cardiaque) lors d'une exposition aux PM_{2.5}.

Une autre étude américaine a déterminé une augmentation de 72% du risque de fente palatine à la suite d'une exposition aux PM₁₀ durant les 3 mois de préconception à une concentration moyenne de 26,75 µg/m³ (114). Le risque était également augmenté de 34% durant une exposition couvrant les 8 premières semaines de gestation (avec une concentration moyenne de 27,54 µg/m³). Concernant les PM_{2.5}, le risque était augmenté de 14 % pour une exposition lors de la période de préconception à une concentration moyenne de 13,21 µg/m³ et de 74% pour une exposition durant les 8 premières semaines de grossesse avec des concentrations moyennes de 14,95 µg/m³.

Une augmentation du risque de fente labiale de 8% lors d'une exposition aux PM_{2.5} lors des 5 premières semaines de grossesse a été observée par Zhu et al. (126). Ce risque était augmenté de 43% pour les fentes palatines. Les concentrations moyennes étaient comprises entre 8,4 et 11,2 µg/m³.

Concernant les expositions aux PM₁₀ durant toute la grossesse, l'étude chinoise de Jacobs *et al.* (77) a rapporté une augmentation du risque de 44% de malformations au niveau des septa cardiaques ainsi qu'au niveau des artères avec une augmentation du risque de 36%. Il y a également une persistance du canal artériel qui a été observée lors d'une exposition aux PM₁₀ durant toute la grossesse, avec une augmentation de 35% du risque. D'autres malformations cardiaques ont été observées plus fréquemment (augmentation du risque de 35%). Il y a une prévalence plus importante de malformations lors d'une exposition à des taux élevés de PM₁₀ (comme par exemple 600 µg/m³) lors du premier trimestre (OR = 2,22 soit un risque augmenté de 222%). La concentration moyenne en PM₁₀ lors des observations précédentes était de 113 µg/m³.

Une autre étude réalisée en Chine a déterminé un risque plus élevé de coronaropathie de 10% lors d'une exposition au PM_{2.5} et de 11% avec les PM₁₀ lors du 1^{er} trimestre (avec respectivement une moyenne de 16,1 µg/m³ et 22,3 µg/m³) (99).

L'étude internationale de Ravindra *et al.* (90) a mis en avant une augmentation du risque de 52% de TdF lors d'une exposition aux PM_{2.5} lors de la grossesse. Elle a également déterminé une augmentation du risque de 42% de sténose valvulaire pulmonaire.

L'étude chinoise de Zhang *et al.* (91) n'a pas observé de risque augmenté d'anomalies cardiaques lors d'une exposition au 1^{er} trimestre de grossesse aux PM_{2.5} et PM₁₀. En revanche, il y avait une augmentation du risque de 17% de CIA et de 11% de PCA suite aux expositions aux PM_{2.5} lors du 2^{ème} trimestre. Les concentrations moyennes étaient pour les PM_{2.5} de 67,2 µg/m³ pour le 1^{er} trimestre et de 69 µg/m³ pour le 2^{ème}. Pour les PM₁₀, elles étaient de 107 µg/m³ pour le 1^{er} et de 108,5 µg/m³ pour le 2^{ème} trimestre.

Les études actuelles sont nombreuses et semblent mettre en avant une augmentation du risque de malformations congénitales pour une exposition aux PM_{2.5} et PM₁₀, notamment cardiaques.

4.4.7. Les métaux lourds

4.4.7.1. Croissance fœtale

Une étude américaine a déterminé une augmentation de 5% du risque de faible poids à la naissance lors d'une exposition au mercure (104).

L'étude de Barn *et al.* (144) réalisée en Mongolie a permis d'associer l'exposition au cadmium durant la grossesse avec une diminution du poids à la naissance (d'en moyenne 95g).

Une étude européenne a déterminé que l'exposition au plomb durant la grossesse affectait potentiellement le poids à la naissance des enfants (145). Une augmentation par deux de la concentration en plomb aboutissait à une diminution de 97g du poids de l'enfant.

Ces chiffres sont significatifs d'un point de vue statistique, mais l'impact sur la santé de l'enfant est négligeable. Les études concernant l'impact des métaux lourds présents dans l'air ambiant ne sont pas assez nombreuses pour conclure. De par leur masse importante, les métaux lourds retombent rapidement au sol, ils sont ainsi étudiés dans les milieux environnants, l'eau et les aliments. Leurs effets toxiques par ingestions sont connus et souvent très graves chez les enfants.

4.4.7.2. Anomalie congénitale

Les travaux de White *et al.* (146) ont analysé l'exposition aux métaux lourds durant la grossesse et le risque d'hypospadias qui est une malformation génitale masculine avec une anomalie de fermeture des plis génitaux. Il en résulte une augmentation de 8% de risque d'hypospadias lors d'une exposition à l'arsenic, de 13% avec le cadmium, de 12% avec le chrome, de 20% avec le plomb, de 16% avec le mercure et de 14% avec le nickel.

Le manque d'études concernant les métaux lourds présents dans l'air ambiant ne permet pas de conclure quant à l'impact des métaux lourds sur la survenue d'anomalies congénitales. Cependant, les travaux sur la contamination d'autres compartiments (non exposés ici car hors du sujet de ce travail) indiquent bien les effets d'éléments tels que le mercure ou le plomb par exemple, sur la survenue de ces anomalies.

4.4.8. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

4.4.8.1. Accouchement prématuré

L'étude de Padula *et al.* (147) réalisée aux USA a analysé l'exposition aux HAP présents dans l'air ambiant extérieur au cours des 6 semaines précédant l'accouchement. Cette exposition a été associée à une augmentation de 74% du risque d'accouchement prématuré avec une concentration moyenne de 3,03 ng/m³. Les HAP étudiés étaient par exemple : le fluoranthène, le benzoapyrène, le chrysène...

Si ce travail montre une tendance, nous devons constater que le manque d'études à ce jour concernant les HAP ne permet pas de conclure. Ils se heurtent notamment à un problème méthodologique car les HAP étant très majoritairement sous forme particulaire, il est difficile pour les auteurs de faire le distinguo entre les effets des particules (cf. *supra*) vs les effets des HAP.

4.4.8.2. Hypertension artérielle gravidique

Une étude américaine sur l'exposition à plusieurs HAP présents dans l'air ambiant (Benzoapyrène, Chrysène, Fluoranthène...), en période de conception et au cours du premier trimestre de grossesse, a mis en évidence un risque associé allant de 8 à 20% de déclencher de l'HTAg (83).

Comme pour l'accouchement prématuré, il faut attendre le retour d'autres études pour conclure quant à un risque augmenté d'HTAg lors d'une exposition durant la grossesse aux HAP.

4.5. Tableau récapitulatif des études

Le tableau suivant résume les résultats des études précédentes concernant les différents polluants et leurs niveaux de preuve actuels quant à leurs effets néfastes sur la grossesse et le développement foetal.

| | Fausse couche | Mortinaissance | Accouchement prématuré | HTAg | Retard croissance foetale | Anomalie congénitale |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|------------------|---------------------------|----------------------|
| SO₂ | Probable | Discuté | Discuté | Probable | Probable | Probable |
| NO₂ | Discuté | Discuté | Probable | Discuté | Probable | Probable |
| COVNM | Non étudié | Non étudié | Probable | Discuté | Discuté | Discuté |
| CO | Manque d'études | Discuté | Discuté | Discuté | Non étudié | Probable |
| O₃ | Non étudié | Manque d'études | Probable | Discuté | Manque d'études | Probable |
| PM₁₀ | Probable | Discuté | Discuté | Probable | Probable | Probable |
| PM_{2.5} | Discuté | Discuté | Probable | Probable | Probable | Probable |
| Métaux lourds | Non étudié | Non étudié | Non étudié | Non étudié | Manque d'études | Manque d'études |
| HAP | Non étudié | Non étudié | Manque d'études | Manques d'études | Non étudié | Non étudié |

Tableau 3 : Le tableau récapitulatif des études des polluants sur la grossesse

Les principaux polluants surveillés en continu comme le SO₂, NO₂, O₃ et les PM₁₀/PM_{2.5} sont bien documentés. La principale limite de ces études reste le fait que l'action des polluants est souvent analysée seule afin de comparer la survenue des effets entre une population témoin et une population exposée. Hors dans l'atmosphère, les polluants existent sous forme de mélange et peuvent réagir entre eux et ainsi entrer en synergie pour exercer leurs effets sur la santé. De plus, les études sont parfois réalisées dans des pays où les concentrations, les normes et les réglementations ne sont pas les mêmes qu'en France ou en Europe, comme par exemple en Chine ou en Inde où les concentrations en polluants sont bien souvent beaucoup plus élevées. Une étude menée dans une région industrielle très polluée

peut également obtenir des résultats potentiellement exacerbés. Les concentrations en polluants peuvent également varier d'une saison à une autre et être modifiées par les conditions météorologiques.

Concernant les anomalies congénitales, les études se sont surtout intéressées aux malformations cardiaques qui sont celles les plus courantes parmi tous les différents types de malformations congénitales avec 28% des malformations majeures (148).

Concernant les métaux lourds présents dans l'air ambiant, il n'y a pour le moment pas beaucoup d'études concernant l'impact sur la grossesse. La majorité des contaminations se font via l'ingestion d'aliments contaminés ou la fumée de cigarette. Il est donc difficile d'analyser l'impact direct des concentrations dans l'air ambiant des métaux lourds qui ont tendance à se déposer facilement au niveau du sol avant d'être inhalés.

Il n'y a presque pas d'études sur les COVNM et les HAP car ils sont moins surveillés et plus difficiles à mesurer. Le benzène et le toluène, tous deux réglementés, sont les deux polluants qui reviennent le plus souvent dans les études. L'OMS n'a pas émis de lignes directrices concernant les valeurs limites pour ces polluants. La famille des COV étant très diversifiée, d'autres COV pourraient avoir des effets sur la santé, mais les moyens manquent pour réaliser des études à grande échelle.

Pour conclure, les principaux polluants atmosphériques peuvent potentiellement impacter le déroulement de la grossesse en ayant des répercussions sur la santé de la femme enceinte avec l'augmentation potentielle du risque d'hypertension gravidique, ou bien sur le développement du fœtus avec l'apparition de retard de développement ou la survenue de malformations congénitales. Cependant, beaucoup de ces études émanent de pays où les concentrations en polluants sont très supérieures à celles présentes en France, comme par exemple la Chine.

5. L'impact sanitaire sur la petite enfance

5.1. La définition de la petite enfance

La petite enfance correspond à la période de développement de l'enfant, de sa naissance jusqu'à ses 8 ans (149).

La notion des 1000 premiers jours, qui débute à la naissance jusqu'aux deux ans de l'enfant, s'est développée au cours des dernières années (150). Il s'agit d'une phase particulière pour l'enfant qui est marquée par une sensibilité accrue à l'environnement qui peut influencer sa santé, son apprentissage ou encore son bien-être. C'est devenu un enjeu de santé public puisqu'on considère que ces 1000 premiers jours peuvent agir en faveur de la santé globale de l'enfant et ainsi avoir des répercussions sur sa vie une fois adulte.

5.2. La physiologie de l'enfant

5.2.1. Les particularités du système respiratoires

Lors de la naissance, la fonction pulmonaire pour l'oxygénation n'est plus assurée par le placenta mais le nourrisson lui-même. La respiration du nouveau-né est jusqu'à ses 3 mois exclusivement nasale (151). Ses réserves en oxygène sont faibles, donc la consommation du nourrisson est très importante. Il est plus facilement à risque d'hypoxie comparé à l'adulte.

Le nouveau-né possède une capacité pulmonaire totale allant de 60 à 65 ml/kg (une fois adulte, elle est comprise entre 3 et 6L). Les enfants ont une respiration plus rapide par rapport à celles des adultes : un nouveau-né a une fréquence respiratoire de 30 à 60 cycles par minute, les enfants eux ont 20 à 40 cycles par minute contre 12 à 20 cycles chez l'adulte. Les enfants aspirent donc plus d'air que les adultes par rapport à leur taille.

Garcia *et al.* (152) ont étudié l'effet de la pollution atmosphérique sur le développement des fonctions pulmonaires chez l'enfant. Il en résulte qu'une exposition à long terme aux polluants atmosphériques peut potentiellement altérer la croissance pulmonaire. Ainsi par exemple, l'exposition à l'O₃ peut provoquer chez les enfants une altération des fonctions pulmonaires avec la diminution du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) qui

est le volume d'air expulsé avec force maximale. Des résultats similaires ont été observés avec le NO₂ et les PM₁₀/ PM_{2.5}.

5.2.2. La sensibilité des enfants pour les polluants atmosphériques

Face aux polluants atmosphériques, les enfants sont particulièrement à risque. En effet, les organes et les différents systèmes sont encore immatures, comme les systèmes immunitaire et les mécanismes antioxydants par exemple, qui seront moins efficaces que chez l'adulte (153). Leurs voies respiratoires sont également plus perméables.

De plus, les enfants sont en phase de croissance, toute altération peut ainsi engendrer des anomalies de développement au niveau pulmonaire ou cérébral. Enfin, les enfants ont des paramètres physiologiques plus importants au niveau de l'absorption de par la ventilation qui est plus importante que chez l'adulte, ainsi qu'un rapport surface corporelle/volume plus grand.

Les polluants pénètrent donc plus facilement et sont plus à même d'engendrer des effets néfastes sur la santé des enfants soit de manière directe ou sur le long terme, une fois adulte.

5.2.3. Question de l'allaitement sur l'exposition

Selon l'OMS le lait maternel permet de garantir la bonne santé et le développement de l'enfant (154). Ainsi elle recommande idéalement l'allaitement maternel exclusif durant les 6 premiers mois de vie ainsi qu'en complément d'une alimentation diversifiée jusqu'à 2 ans ou plus. Les biens-faits du lait maternel sont bien documentés, que ce soit au niveau nutritionnel ou des effets protecteurs sur le système immunitaire de l'enfant, en diminuant le risque d'asthme et de rhinites allergiques.

À titre d'exemple, Pulkrabova *et al.* (155) ont mis en lumière le passage des HAP à travers la barrière placentaire mais également dans le lait maternel. En effet, les HAP sont lipophiles et ont tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux. Ils ont démontré que 30 à 95% des nourrissons étaient exposés aux HAP lors de l'allaitement. Les taux sont plus élevés en hiver (à cause de l'utilisation des chauffages), dans les zones industrialisées ou avec un trafic routier important. De

nombreuses autres études ont mis en évidence le passage de polluants organiques lipophiles présents dans l'atmosphère dans le lait.

Cependant, il en résulte que les avantages de l'allaitement maternel sont supérieurs et l'emportent sur le risque sanitaire potentiel lié à la contamination du lait maternel par les polluants atmosphériques (156). Les effets bénéfiques du lait maternel peuvent même diminuer les effets néfastes des polluants atmosphériques sur le système immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire de l'enfant, de par ses propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et immuno-modulatrices.

5.3. Les études sur les différents effets néfastes de l'exposition durant l'enfance

5.3.1. Le développement pulmonaire

Le développement et la croissance pulmonaire ont souvent été étudiés pour analyser les effets de la pollution atmosphérique sur la santé respiratoire des enfants. Ces études, comme par exemple celle de Garcia *et al.* (152), sont également importantes au niveau clinique, puisqu'elles renferment des données comme le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF : quantité maximale d'air expiré après une profonde inspiration) qui sont utilisés pour évaluer le niveau de gravité de l'asthme. La VEMS (157) correspond à la quantité d'air expirée en une seconde, qui renseigne sur une éventuelle obstruction bronchique.

L'hypothèse émise est celle qu'une exposition précoce, notamment durant la petite enfance, peut avoir pour conséquence d'altérer la croissance de la fonction pulmonaire mais également avoir des répercussions une fois adulte.

Ainsi, à titre d'exemples, une exposition accrue à l'ozone, ainsi qu'aux PM₁₀/ PM_{2.5} et au NO₂ chez les enfants, a été associée à une diminution de la VEMS et la CVF chez ceux en bonne santé tout comme chez les enfants asthmatiques (152,158).

Une étude réalisée en Chine a quantifié l'exposition aux PM_{2.5} en trouvant une réduction du taux de croissance annuel de la CVF chez les enfants exposés de 71,3 ml (159). Une autre étude a également retrouvé des effets similaires, avec une augmentation des effets délétères chez les enfants souffrants d'asthme ou n'ayant pas été allaités (160).

5.3.2. L'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une inflammation et une obstruction des voies respiratoires, associée à une hyperréactivité bronchique (161). Elle se traduit notamment par une toux, un essoufflement, une respiration sifflante et une oppression thoracique.

Les études actuelles sont en faveur d'une augmentation de l'incidence de l'asthme chez les enfants exposés à la pollution de l'air lors de la petite enfance. Ainsi, Bowatte *et al.* (162) ont observé une augmentation de 14% du risque de déclencher de l'asthme chez les enfants exposés aux PM_{2.5} jusqu'à l'âge de 12 ans. D'autres études ont déterminé qu'une exposition précoce aux polluants atmosphériques, notamment ceux issus du trafic routier (NO₂ et les PM₁₀/ PM_{2.5}), augmentait le risque de développer de l'asthme dans l'enfance et jusqu'à l'âge de 20 ans (l'augmentation du risque allant de 2 à 48%) (163,164).

De leur côté, Sbihi *et al.* (165) ont déterminé une augmentation du risque d'asthme allant jusqu'à 25% chez les enfants vivant près des autoroutes. Une exposition accrue à l'ozone était associée à un risque augmenté de 18%. L'ozone augmenterait le risque d'exacerbations de l'asthme chez les enfants. Ces derniers sont particulièrement touchés puisqu'ils passent plus de temps à l'extérieur, notamment pendant les saisons estivales, lorsque les taux en ozone sont plus importants.

L'hypothèse émise sur le mécanisme d'action est le stress oxydatif induit par les polluants atmosphériques sur les cellules épithéliales des voies respiratoires (161). Le système immunitaire induit une réaction inflammatoire au niveau de ces cellules en induisant une hyperréactivité de la muqueuse et des lésions pulmonaires.

Ainsi, Martins Costa Gomes *et al.* (166), à propos de l'exposition lors de la grossesse à des taux élevés de dioxydes de soufre et de PM_{2.5}, ont mis en évidence dans le sang du cordon ombilical une diminution des lymphocytes T CD4 et une augmentation des lymphocytes T CD8 ainsi que des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Ces éléments jouent un rôle crucial dans l'inflammation. En effet, les lymphocytes T CD8 ont un rôle dans l'immunité adaptative en luttant contre les infections virales ou bactériennes. Les lymphocytes T CD4 ont un rôle de défense en libérant des cytokines pour favoriser la synthèse d'anticorps. Les cellules dendritiques sont en première ligne pour la défense antivirale. Ces modifications

immunologiques pourraient également favoriser la survenue de maladies respiratoires chez l'enfant.

5.3.3. Les allergies

Le développement du système immunitaire de l'enfant débute pendant la grossesse et se poursuit durant toute l'enfance (167). Les 3 premières années de la vie sont considérées comme une période à risque pour le développement immunitaire. Une potentielle exposition à un risque, comme les polluants atmosphériques, peut ainsi modifier la réponse immunitaire et favoriser la survenue d'allergie plus tard.

Le mécanisme d'inflammation est mis en cause au niveau des systèmes immunitaires innés et adaptatifs. Cela peut potentiellement avoir des répercussions sur les échanges entre le système immunitaire maternel et fœtal et ainsi avoir des répercussions sur le système immunitaire du nouveau-né.

L'allergie respiratoire se traduit le plus souvent par la rhinite allergique (168). Les principaux allergènes incriminés sont émis par les pollens, les chats et les acariens. Les principaux symptômes sont des éternuements en salve, des écoulements pouvant être associés à une obstruction nasale, des rougeurs, des démangeaisons et un larmoiement oculaire.

Martins Costa Gomes *et al.* (166) ont montré un lien entre l'activité des lymphocytes présents dans le sang de cordon ombilical et l'exposition lors de la grossesse aux HAP et aux PM_{2.5}. Les polluants atmosphériques pourraient donc potentiellement altérer le système immunitaire de l'enfant en augmentant le risque de développer un phénotype allergique.

Bowatte *et al.* (162) ont mis en avant un lien entre l'exposition aux PM_{2.5} et l'augmentation de la sensibilité aux allergènes aériens et alimentaires. Ils ont déterminé une augmentation de 15% du risque de rhinites allergiques lors d'exposition à la naissance aux NO₂ et aux PM_{2.5}. Ce risque était de 8% lors d'une exposition aux NO₂ et à l'O₃.

Une autre étude a établi que les enfants résidant en Californie à moins de 75m d'une route principale étaient plus susceptibles de développer des symptômes de rhinite

allergique au cours de leur vie (169). Une exposition accrue aux polluants atmosphériques émis par la circulation routière lors de la première année de vie a été associée à une augmentation allant de 40 à 83% du risque de sensibilisation aux allergènes à l'âge de 4 ans (170). Ces enfants présentaient également un risque plus important de développer une allergie alimentaire.

5.3.4. L'eczéma

L'eczéma, également appelé dermatite atopique, est une inflammation chronique de la peau (171). Les nourrissons et les enfants sont préposés à cette maladie qui peut parfois persister à l'âge adulte. Les symptômes se traduisent par une sécheresse cutanée et des lésions cutanées comme des rougeurs, des croûtes ou des vésicules pouvant suinter ou démanger. Cette pathologie touche 1 enfant sur 10. L'eczéma est souvent associé aux rhinites allergiques et à l'asthme.

L'exposition aux polluants atmosphériques augmenterait le risque de développement ou d'aggravation de l'eczéma chez l'enfant. Le mécanisme d'action est encore en cours d'étude, l'hypothèse serait que les polluants atmosphériques induiraient un stress oxydatif au niveau de la peau, ce qui aboutirait à un dysfonctionnement de la barrière cutanée avec une dérégulation immunitaire.

Une exposition accrue aux polluants atmosphériques lors de l'enfance augmenterait ainsi la survenue d'eczéma avec un risque allant de 6 à 23% (172). Une autre étude, réalisée par Fadadu *et al.* (173), a également déterminé une augmentation du risque d'eczéma allant de 40 à 50% lors d'une exposition accrue pour les enfants habitants près d'une zone avec un trafic routier important. De plus, une exposition précoce lors des premiers jours de vie serait associée à un risque plus important d'eczéma de 35% avec le NO₂, de 51% avec le CO et de 22% avec les PM₁₀ (174).

5.3.5. Les troubles du neuro-développement

Les troubles du neuro-développement (TND) sont définis chez l'enfant par une altération du développement cognitif ou affectif qui perturbe l'apprentissage et le bien-être mental (175). Ces troubles se déclenchent de façon précoce durant l'enfance et se caractérisent par un retard de développement du langage, de la motricité ou des habilités sociales.

Les TND regroupent les troubles du spectre de l'autisme (TSA), du développement intellectuel, du langage, de coordinations motrices, les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), de l'apprentissage (dyslexie et dyscalculie).

Les TND ont longtemps été considérés comme une maladie génétique mais les études se sont récemment penchées sur les facteurs environnementaux. Les mécanismes potentiellement impliqués sont une dérégulation immunitaire, une malnutrition, l'altération du métabolisme lipidique et le stress oxydatif (176). Ces facteurs peuvent en effet intervenir sur le développement du cerveau lors de la différenciation neuronale, la formation du tube neural et de la structure cérébrale ainsi que lors de la myélinisation des neurones.

Les polluants atmosphériques ont ainsi été étudiés pour leurs effets sur le développement neurologique. L'exposition à ces derniers peut induire un stress oxydatif, une méthylation de l'ADN et une dérégulation du système immunitaire. L'inflammation ainsi créée peut affecter le développement neuronal. Le CO peut également induire une hypoxie tissulaire pouvant endommager les neurones.

Costa *et al.* (177) ont émis une hypothèse sur l'action des PM_{2.5} et des particules ultrafines sur le système nerveux central. Ces dernières, une fois inhalées, pénétreraient soit par le nerf olfactif soit par les jonctions endothéliales basées au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Le stress oxydatif et l'inflammation induits par les particules rendraient la barrière plus perméable. Du fait de leur petit gabarit, les particules les plus fines peuvent pénétrer la circulation systémique et affecter différents organes, notamment le cerveau, pouvant ainsi aboutir à des altérations des fonctions cognitives. Les jeunes enfants seraient particulièrement sensibles aux effets neurotoxiques provoqués par la pollution.

Nous allons dans la prochaine partie nous concentrer sur les troubles du spectre de l'autisme (TSA) puis sur les troubles de l'attention qui sont les TND les plus fréquents.

5.3.5.1. L'autisme

Les TSA se caractérisent par des difficultés dans la communication et les interactions sociales (178). Cela peut également s'accompagner de comportements dit répétitifs ou stéréotypés.

La prévalence des TSA est en augmentation dans la population générale. En 1992, elle était de 1 cas sur 150 naissances, contre 1 cas sur 59 chez les enfants nés en 2006 (179). Une meilleure sensibilisation et des outils diagnostics plus performants peuvent expliquer en partie cette augmentation, mais les facteurs environnementaux sont également incriminés et aujourd'hui étudiés.

Le développement d'un TSA a été associé à des expositions à des taux élevés en xylène, en benzène et au plomb provenant du trafic routier lors de la grossesse (180).

Le risque augmenté de TSA a également été observé par Kalkbrenner *et al.* Ainsi que par Talbott *et al.* (181,182) lors d'une exposition prénatale et lors de la petite enfance aux NO₂, PM₁₀ et PM_{2.5}. De plus, Raz *et al.* (183) ont mis en évidence que le développement d'un TSA était plus important pour les PM_{2.5} avec une augmentation du risque de 57%.

Une autre étude a également déterminé un risque augmenté de développer un TSA (allant de 18 à 77%) lors d'une exposition aux CO et au NO₂ lors des trois trimestres de grossesses (176). Les travaux de Lee *et al.* (184) ont également observé des résultats similaires avec une exposition aux SO₂, NO₂ et au Pb lors de la grossesse.

La pollution de l'air semble donc être un facteur de risque émergent pour le TSA. Une exposition prénatale ou lors des premiers mois de vie semblent être à risque.

5.3.5.2. Troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité

Les TDAH sont caractérisés par un déficit de l'attention, une hyperactivité motrice associé à une impulsivité (185). L'intensité des symptômes peut varier d'un individu à un autre. En France, 3,5 à 5,6% des enfants scolarisés seraient concernés par ce trouble (185).

L'exposition à la pollution de l'air en général, au NO₂, aux PM₁₀ durant la petite et l'enfance a été associée à une augmentation de l'incidence du TDAH (186–189).

Une autre étude a également associé l'exposition précoce aux polluants de la circulation routière et la survenue d'hyperactivité chez les enfants (177).

Cependant Forns *et al.* (190), ayant analysé l'exposition prénatale aux polluants atmosphériques, n'ont cependant pas trouvé d'augmentation du risque de TDAH.

La plupart des études d'expositions aux polluants post-natales semblent mettre en avant une augmentation du risque de TDAH. En revanche concernant l'exposition durant la grossesse, les études actuelles n'ont pas établi de lien avec le TDAH.

6. Limiter l'exposition aux polluants

6.1. Les recommandations sanitaires lors des pics de pollution

6.1.1. Les conseils applicables à toute la population

Lors d'épisodes de pollution, il est possible de limiter son exposition aux polluants atmosphériques en appliquant certains gestes (191–193) :

- Privilégier les activités demandant le moins d'efforts, l'activité physique intense étant à éviter ou à reporter (en intérieur ou à l'extérieur)
- Limiter les sorties à l'extérieur qui doivent être brèves et adaptées selon l'origine du pic de pollution :
 - Pic de pollution aux particules : éviter les heures de pointe (7h à 10h ou 17h à 20h) et proches des grands axes routiers
 - Pic de pollution à l'ozone : privilégier les sorties avant 11h et après 20h (éviter les heures où l'ensoleillement est maximal)
- Continuer à ventiler et aérer les logements : 2 fois 10 minutes par jour en fin de matinée en période hivernale ou la nuit en été (favoriser l'ouverture côté cour ou jardin si cela est possible)
- Éviter les grands axes routiers en heure de pointe, en favorisant le recyclage d'air du véhicule dans les tunnels ou les zones de trafics routiers intenses

- Favoriser le télétravail lorsqu'il est possible (notamment pour les femmes enceintes) pour limiter l'exposition extérieure ou lors des trajets routiers
- Se renseigner sur la qualité de l'air sur les sites régionaux des AASQA, l'indice Atmo ou encore l'application Recosanté (194).

6.1.2. La vigilance accrue pour les personnes vulnérables

Une surveillance accrue est recommandée pour les personnes fragiles comme les femmes enceintes, les nourrissons/jeunes enfants, les personnes ayant plus de 65 ans ou celles souffrant de pathologies chroniques (cardiovasculaires ou respiratoires comme les asthmatiques).

Pour toutes ces personnes (191), il est recommandé de surveiller l'apparition de gêne respiratoire ou cardiaque (fatigue, mal de gorge, toux, palpitations, essoufflement, sifflement de la respiration) et si besoin, de prendre conseils auprès d'un professionnel de santé.

Les sorties à l'extérieur, même si elles sont limitées, ne doivent pas être supprimées afin de préserver les effets bénéfiques sur la santé de l'activité physique.

Pour les nourrissons ou les enfants (193), il est conseillé l'utilisation d'un porte-bébé ou le siège arrière d'un vélo pour limiter l'exposition en poussette proche de la route. Les activités calmes sont également à favoriser, que ce soit à l'intérieur comme à l'extérieur, après 13h s'il s'agit d'un pic de pollution à l'ozone.

6.2. Améliorer le système de surveillance et de suivi lors de la grossesse et de la petite enfance

En France, la femme enceinte est surveillée tout au long de la grossesse avec des examens pris en charge par l'assurance maladie. Un suivi postnatal est également prévu pour poursuivre l'accompagnement et évaluer les potentiels besoins de l'enfant et des nouveaux parents.

La Haute Autorité de Santé a également mis en place une synthèse (195) des recommandations pour les professionnels de santé pour améliorer le suivi des femmes enceintes en fonction des situations à risques afin d'éviter les complications au cours de la grossesse.

Le développement au cours des dernières années de la notion des 1000 premiers jours de l'enfant a permis d'optimiser l'accompagnement pluridisciplinaire et le suivi du développement de l'enfant.

Il faut ici s'interroger sur la façon d'améliorer la surveillance de la femme enceinte face aux polluants atmosphériques et ainsi limiter son exposition.

Cela pourrait s'établir par l'établissement d'un système de surveillance et d'amélioration du suivi de grossesse dans les zones à risque notamment dans lesquelles les concentrations en polluants atmosphériques sont régulièrement élevées (à proximité des grands axes routiers ou des sites industriels potentiellement pollueurs).

L'organisation et la coordination des actions pourraient être déléguées aux autorités sanitaires comme les agences régionales de santé (ARS) avec la participation et la formation des professionnels de santé travaillant dans les maternités ou les hôpitaux à proximité de ces sites à risque.

La réalisation d'un meilleur recensement épidémiologique peut être envisagée pour identifier les événements rares et graves comme les affections liées à la grossesse et les pathologies survenant après la naissance dans les zones potentiellement défavorables en termes d'émission de polluants de l'air extérieur.

6.3. La vigilance et le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien est bien souvent en première ligne pour l'accompagnement du patient et notamment de la femme enceinte, de par son accessibilité et de sa proximité. La grossesse, l'accouchement et les 1000 premiers jours de l'enfant sont une période délicate et sources de nombreuses inquiétudes ou d'interrogations pour les futurs parents. Le pharmacien possède ainsi un rôle d'information, d'orientation et de conseils. Il se doit d'être polyvalent et de s'informer, à la fois dans le domaine du médicament mais également dans divers domaines relatifs à la santé des patients, notamment sur les questions d'environnement.

Un entretien femme enceinte (196) peut être réalisé à l'officine depuis 2022. L'objectif de cet entretien est de limiter les effets tératogènes des médicaments en sensibilisant la femme enceinte. Il permet également d'aborder la vaccination (rappel classique, grippe ou coqueluche). L'entretien permet aussi d'aborder les risques potentiels liés à l'automédication (aromathérapie, complément alimentaire) ou ceux liés à d'autres substances comme alcool ou le tabac.

Cet entretien peut ainsi être l'occasion d'aborder le sujet de la pollution atmosphérique avec la femme enceinte. Selon son besoin d'information, le pharmacien peut alors lui rappeler les consignes afin de limiter au maximum l'exposition, notamment lors des épisodes de pollution atmosphérique. Cependant cet entretien est unique et ne doit pas être chronophage pour ne pas noyer la patiente sous les informations. Il s'agit surtout de sensibiliser la patiente à cette notion, afin qu'elle puisse si besoin, demander des informations ultérieurement.

Conclusion :

La pollution atmosphérique est aujourd'hui en France au cœur de la santé publique pour les gouvernements, les autorités sanitaires et la population générale. Il existe dans notre pays tout un réseau coordonné afin de surveiller, limiter et prévenir le dépassement des concentrations en polluants atmosphériques.

Les diverses réglementations et la volonté générale de limiter les émissions de polluants atmosphériques ont permis d'améliorer les perspectives d'avenir en matière d'environnement, mais des efforts sont encore nécessaires pour garantir la qualité de l'air pour les générations futures. Malgré cette prise de conscience, il existe toujours des disparités en termes de sanctions, de restrictions et d'émissions de polluants à travers le monde.

Les polluants atmosphériques les plus courants ont depuis longtemps été analysés, mais leurs effets délétères au long court sont encore en train d'être étudiés. Les mécanismes d'action des divers polluants ne sont pas encore totalement élucidés, mais le stress oxydatif, l'inflammation et le dérèglement du système immunitaire interviennent dans la majorité des pathologies.

La grossesse et la petite enfance à travers la notion des 1000 premiers jours sont aujourd'hui des enjeux de santé publique majeurs. L'objectif est ici de tout mettre en œuvre dès le début de la vie afin de garantir la qualité de la santé et le bien-être de l'individu une fois adulte.

La femme enceinte et le futur enfant sont vulnérables face à la menace que représente la qualité de l'air. Une exposition aux divers polluants peut impacter le bon déroulement de la grossesse (accouchement prématuré, hypertension gravidique, retard de croissance intra-utérin, faible poids de naissance). Elle peut également impacter la santé du nourrisson avec des pathologies telles que l'asthme, les allergies et des troubles du neuro-développement comme les troubles du spectre de l'autisme.

Ces pathologies sont aujourd'hui en augmentation dans le monde. Leurs origines sont multifactorielles mais le facteur environnemental est de plus en plus suspecté

d'influencer leur survenue. Les études futures seront précieuses afin de définir au mieux les mécanismes d'action responsables du déclenchement de ces pathologies et ainsi prévenir au maximum leur apparition ou améliorer leur prise en charge.

Liste des figures :

| | |
|--|----|
| Figure 1: Schéma de l'origine des polluants atmosphériques (4) | 24 |
| Figure 2 : Les différentes parts d'émissions anthropiques des polluants atmosphériques en France (4)..... | 25 |
| Figure 3: Evolution des émissions de SO ₂ en France (en kt) (10) | 27 |
| Figure 4 : La formation de l'ozone (15)..... | 30 |
| Figure 5 : La taille des particules en fonction de leur émission (18) | 32 |
| Figure 7: Comité de pilotage de la surveillance (23)..... | 37 |
| Figure 8: Prévision journalière disponible sur le site ATMO Hauts-de-France (27) .. | 39 |
| Figure 9: Indice ATMO (30) | 40 |

Liste des tableaux :

| | |
|--|----|
| Tableau 1: Tableau récapitulatif des valeurs recommandées pour les polluants surveillés..... | 35 |
| Tableau 2: Indice ATMO: seuil des polluants (30) | 41 |
| Tableau 3 : Le tableau récapitulatif des études des polluants sur la grossesse | 97 |

Sources bibliographiques :

1. Pollution atmosphérique [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/air-pollution>
2. Actu-Environnement [Internet]. Actu-environnement; [cité 10 mai 2024]. Définition de Pollution atmosphérique. Disponible sur: https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/pollution_atmospherique.php4
3. Article L220-2 - Code de l'environnement - Légifrance [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000022494826
4. notre-environnement. notre-environnement. 2024 [cité 15 mai 2024]. La pollution de l'air extérieur. Disponible sur: <https://www.notre-environnement.gouv.fr/>
5. Le dioxyde de soufre | Airparif [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.airparif.fr/le-dioxyde-de-soufre>
6. Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Les polluants de l'air : situation, impacts et encadrement. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/pollution-lair-origines-situation-et-impacts>
7. Dégradations - La pollution acide [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doseau/decouv/degradation/13_pollution.htm
8. Pollution de l'air : l'OMS révisé ses seuils de référence pour les principaux polluants atmosphériques [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/pollution-de-l-air-l-oms-revise-ses-seuils-de-reference-pour-les-principaux-polluants-atmospheriques>
9. La réglementation en France | Airparif [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.airparif.fr/la-reglementation-en-france>
10. GAVEL A. Citepa. 2023 [cité 7 déc 2024]. 2023-so2. Disponible sur: <https://www.citepa.org/fr/2023-so2/>
11. Robert C. Citepa. 2020 [cité 15 mai 2024]. 2020-so2. Disponible sur: <https://www.citepa.org/fr/2020-so2/>
12. Oxydes d'azote (FT 133). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_133
13. Composés organiques volatils | Airparif [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.airparif.fr/composes-organiques-volatils>
14. Monoxyde de carbone (FT 47). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_47

15. L'ozone | Airparif [Internet]. [cité 15 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.airparif.fr/lozone>
16. Pollution atmosphérique à l'ozone : décryptage | Ineris [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/risques/dossiers-thematiques/qualite-air/qualite-air-ambient/pollution-atmospherique-ozone>
17. Impact des nouveaux seuils de référence de l'OMS sur l'Île-de-France | Airparif [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.airparif.fr/actualite/2021/impact-des-nouveaux-seuils-de-reference-de-loms-sur-lile-de-france>
18. Citepa [Internet]. [cité 15 mai 2024]. Les particules. Disponible sur: <https://www.citepa.org/fr/pm/>
19. notre-environnement. notre-environnement. 2024 [cité 15 mai 2024]. Augmentation des aérosols dans l'atmosphère. Disponible sur: <https://www.notre-environnement.gouv.fr/>
20. Qu'est-ce qu'une particule ? | Ineris [Internet]. [cité 15 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/risques/dossiers-thematiques/qualite-air/qualite-air-ambient/pollution-atmospherique-particules>
21. Qualité de l'air ambiant | Ineris [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/risques/dossiers-thematiques/qualite-air/qualite-air-ambient>
22. Les épisodes de pollution | Atmo France [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.atmo-france.org/article/les-episodes-de-pollution>
23. Surveillance de l'air extérieur | Atmo France [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.atmo-france.org/article/surveillance-de-lair-exterieur>
24. Les AASQA, l'expertise de référence sur la qualité de l'air | Atmo France [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.atmo-france.org/article/les-aasqa-lexpertise-de-reference-sur-la-qualite-de-lair>
25. Arrêté du 16 avril 2021 relatif au dispositif national de surveillance de la qualité de l'air ambiant.
26. Les missions des AASQA | Atmo France [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.atmo-france.org/article/les-missions-des-aasqa>
27. Prévisions détaillées : Lille | Atmo Hauts-de-France [Internet]. [cité 28 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.atmo-hdf.fr/air-commune/Lille/59350/previsions?date=2024-09-28>
28. A propos du LCSQA | LCSQA [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.lcsqa.org/fr/propos-lcsqa>
29. Missions | LCSQA [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.lcsqa.org/fr/missions>
30. L'indice ATMO | Atmo France [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.atmo-france.org/article/lindice-atmo>

31. Accueil | Geod'air : données et statistiques sur la qualité de l'air en France [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.geodair.fr/>
32. A propos de PREV'AIR | PREV'AIR [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <http://www2.prevoir.org/content/propos-de-prevoir>
33. La procédure d'information et d'alerte | Airparif [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.airparif.fr/procedure-dinformation-et-dalerte>
34. Convention de Genève sur la pollution atmosphérique transfrontière à longue distance | EUR-Lex [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/geneva-convention-on-long-range-transboundary-air-pollution.html>
35. Convention de Vienne pour la protection de la couche d'ozone | EUR-Lex [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/vienna-convention-for-the-protection-of-the-ozone-layer.html>
36. Qu'est-ce que la CCNUCC, la Convention-cadre des Nations unies sur les changements climatiques? | CCNUCC [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://unfccc.int/fr/processus-et-reunions/qu-est-ce-que-la-ccnucc-la-convention-cadre-des-nations-unies-sur-les-changements-climatiques>
37. Directive 96/62/CE du conseil du 27 septembre 1996 concernant l'évaluation et la gestion de la qualité de l'air ambiant.
38. Journal officiel n° L 296 du 21/11/1996 p. 0055 - 0063; [Internet]. OPOCE; [cité 18 juill 2020]. EUR-Lex - 31996L0062 - FR. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31996L0062>
39. Titre II : Air et atmosphère (Articles L220-1 à L229-76) - Légifrance [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006074220/LEGISCTA000006143738/#LEGISCTA000006143738
40. LOI n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie. 96-1236 déc 30, 1996.
41. Les nouvelles lignes directrices mondiales de l'OMS sur la qualité de l'air visent à éviter des millions de décès dus à la pollution atmosphérique [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/22-09-2021-new-who-global-air-quality-guidelines-aim-to-save-millions-of-lives-from-air-pollution>
42. Pollution atmosphérique : quels sont les risques ? [Internet]. [cité 8 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/articles/pollution-atmospherique-quels-sont-les-risques>
43. Collège National des Gynécologues et obstétriciens Français. Gynécologie Obstétrique - Référentiels des Collèges. 4ème édition. Elsevier Masson; 2018.
44. Vue d'ensemble | embryology.ch [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://embryology.ch/fr/embryogenese/vue-ensemble/>

45. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans Biol Sci.* 2015;370(1663):1-8.
46. Koren G, Ornoy A. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert Rev Clin Pharmacol.* avr 2018;11(4):373-85.
47. Wilhelm Michelle, Ritz Beate. Local Variations in CO and Particulate Air Pollution and Adverse Birth Outcomes in Los Angeles County, California, USA. *Environ Health Perspect.* 1 sept 2005;113(9):1212-21.
48. Rafenberg C, Annesi-Maesano I. Coûts de l'hypotrophie par retard de la croissance intra-utérine (RCIU) attribuable à la pollution atmosphérique en France. *Wwwem-Premiumcomdatarevues0929693XunassignS0929693X18300691* [Internet]. 19 avr 2018 [cité 5 févr 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1209166/resultatrecherche/125>
49. van Rossem Lenie, Rifas-Shiman Sheryl L., Melly Steven J., Kloog Itai, Luttmann-Gibson Heike, Zanobetti Antonella, et al. Prenatal Air Pollution Exposure and Newborn Blood Pressure. *Environ Health Perspect.* 1 avr 2015;123(4):353-9.
50. Moyambe JNT, Bernard P, Khang'Mate F, Nkoy AMTA, Mukalenge FC, Makanda D, et al. Etude des facteurs de risque du retard de croissance intra-utérin à Lubumbashi. *Pan Afr Med J.* 3 janv 2013;14:4.
51. Mace P, Milh M, Girard N, Sigaudy S, Quarello E. Gestion prénatale des fœtus avec un périmètre crânien inférieur au 3e percentile. *Rev Sage-Femme.* 1 déc 2017;16(6):382-405.
52. Anomalies et malformations congénitales [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales>
53. Fausse couche [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/devenir-parent/grossesse/difficultes-et-maladies-pendant-la-grossesse/fausse-couche>
54. Mortinaissances [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/stillbirth>
55. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental Origins of Health and Disease: New Insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(2):90-3.
56. Ghazi T, Naidoo P, Naidoo RN, Chuturgoon AA. Prenatal Air Pollution Exposure and Placental DNA Methylation Changes: Implications on Fetal Development and Future Disease Susceptibility. *Cells.* 5 nov 2021;10(11):3025.
57. Dastoorpoor M, Idani E, Goudarzi G, Khanjani N. Acute effects of air pollution on spontaneous abortion, premature delivery, and stillbirth in Ahvaz, Iran: a time-series study. *Environ Sci Pollut Res.* 1 févr 2018;25(6):5447-58.
58. Delanaud S. Périnatalité et Risques Toxiques. Stephane Delanaud; [cité 9 déc 2024]. Périnatalité et Risques Toxiques - Sous thème pesticides. Disponible sur:

<https://peritox.u-picardie.fr/laboratoire/presentation/sous-theme-pesticides-450102.kjsp?RH=1449580214864>

59. Codaccioni M, Brochot C. Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 déc 2020;409:115318.
60. Dioxyde de soufre (FT 41). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_41
61. Composés organiques volatils et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/composes-organiques-volatils-dans-lair/>
62. Swartz MD, Cai Y, Chan W, Symanski E, Mitchell LE, Danysh HE, et al. Air toxics and birth defects: a Bayesian hierarchical approach to evaluate multiple pollutants and spina bifida. *Environ Health*. 9 févr 2015;14:16.
63. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 13 avr 2024]. Intoxications au monoxyde de carbone. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/batiments/article/intoxications-au-monoxyde-de-carbone>
64. Ha EH, Hong YC, Lee BE, Woo BH, Schwartz J, Christiani DC. Is Air Pollution a Risk Factor for Low Birth Weight in Seoul? *Epidemiology*. 2001;12(6):643-8.
65. Ozone (FT 43). Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 18 juill 2020]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_43§ion=generalites
66. notre-environnement. notre-environnement. 2024 [cité 19 avr 2024]. Métaux lourds : cadmium, mercure et plomb. Disponible sur: <http://www.notre-environnement.gouv.fr/themes/sante/les-produits-chimiques-ressources/article/metaux-lourds-cadmium-mercure-et-plomb>
67. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques | Airparif [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.airparif.fr/les-hydrocarbures-aromatiques-polycycliques>
68. Hydrocarbures aromatiques polycycliques et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/hydrocarbures-aromatiques-polycycliques-hap/>
69. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM, Saenen ND, Gyselaers W, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 17 sept 2019;10(1):3866.

70. Carbone suie | Airparif [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.airparif.fr/carbone-suie>
71. Liu NM, Miyashita L, Maher BA, McPhail G, Jones CJP, Barratt B, et al. Evidence for the presence of air pollution nanoparticles in placental tissue cells. *Sci Total Environ.* 10 janv 2021;751:142235.
72. Johnson NM, Hoffmann AR, Behlen JC, Lau C, Pendleton D, Harvey N, et al. Air pollution and children's health—a review of adverse effects associated with prenatal exposure from fine to ultrafine particulate matter. *Environ Health Prev Med.* 2021;26:72.
73. Saenen ND, Martens DS, Neven KY, Alfano R, Bové H, Janssen BG, et al. Air pollution-induced placental alterations: an interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype? *Clin Epigenetics.* 17 sept 2019;11:124.
74. Mohorovic L, Petrovic O, Haller H, Micovic V. Pregnancy Loss and Maternal Methemoglobin Levels: An Indirect Explanation of the Association of Environmental Toxics and Their Adverse Effects on the Mother and the Fetus. *Int J Environ Res Public Health.* déc 2010;7(12):4203-12.
75. Faiz AS, Rhoads GG, Demissie K, Kruse L, Lin Y, Rich DQ. Ambient air pollution and the risk of stillbirth. *Am J Epidemiol.* 15 août 2012;176(4):308-16.
76. Hou HY, Wang D, Zou XP, Yang ZH, Li TC, Chen YQ. Does ambient air pollutants increase the risk of fetal loss? A case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 1 févr 2014;289(2):285-91.
77. Jacobs M, Zhang G, Chen S, Mullins B, Bell M, Jin L, et al. The association between ambient air pollution and selected adverse pregnancy outcomes in China: A systematic review. *Sci Total Environ.* 1 févr 2017;579:1179-92.
78. Yang S, Tan Y, Mei H, Wang F, Li N, Zhao J, et al. Ambient air pollution the risk of stillbirth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int J Hyg Environ Health.* avr 2018;221(3):502-9.
79. Green R, Sarovar V, Malig B, Basu R. Association of stillbirth with ambient air pollution in a California cohort study. *Am J Epidemiol.* 1 juin 2015;181(11):874-82.
80. Données et études statistiques pour le changement climatique, l'énergie, l'environnement, le logement, et les transports [Internet]. [cité 27 sept 2024]. La pollution de l'air par le dioxyde de soufre (SO₂). Disponible sur: <https://statistiques.developpement-durable.gouv.fr/la-pollution-de-lair-par-le-dioxyde-de-soufre-so2>
81. Wallace ME, Grantz KL, Liu D, Zhu Y, Kim SS, Mendola P. Exposure to Ambient Air Pollution and Premature Rupture of Membranes. *Am J Epidemiol.* 15 juin 2016;183(12):1114-21.
82. Li S, Guo Y, Williams G. Acute Impact of Hourly Ambient Air Pollution on Preterm Birth. *Environ Health Perspect.* oct 2016;124(10):1623-9.
83. Zhu Y, Zhang C, Liu D, Ha S, Kim SS, Pollack A, et al. Ambient Air Pollution and Risk of Gestational Hypertension. *Am J Epidemiol.* 8 août 2017;186(3):334.

84. Jiang W, Yu G, Wang C, Yin S, Huang Y, Chen Q, et al. Exposure to multiple air pollutant mixtures and the subtypes of hypertensive disorders in pregnancy: A multicenter study. *Int J Hyg Environ Health*. août 2023;253:114238.
85. Guo C, Qian Y, Xu R, Li Z, Wang Z, Zhu X, et al. Exposure to ambient air pollution from the preconceptional period and risk of gestational hypertension. *Sci Total Environ*. 10 août 2023;885:163690.
86. Bergstra AD, Brunekreef B, Burdorf A. The influence of industry-related air pollution on birth outcomes in an industrialized area. *Environ Pollut*. 15 janv 2021;269:115741.
87. Nobles CJ, Grantz KL, Liu D, Williams A, Ouidir M, Seeni I, et al. Ambient air pollution and fetal growth restriction: physician diagnosis of fetal growth restriction versus population-based small-for-gestational age. *Sci Total Environ*. 10 févr 2019;650(Pt 2):2641-7.
88. Chen EKC, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. Effects of Air Pollution on the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. août 2014;11(8):7642-68.
89. Choi G, Stingone JA, Desrosiers TA, Olshan AF, Nembhard WN, Shaw GM, et al. Maternal exposure to outdoor air pollution and congenital limb deficiencies in the National Birth Defects Prevention Study. *Environ Res*. déc 2019;179(Pt A):108716.
90. Ravindra K, Chanana N, Mor S. Exposure to air pollutants and risk of congenital anomalies: A systematic review and metaanalysis. *Sci Total Environ*. 15 avr 2021;765:142772.
91. Zhang H, Zhang X, Zhao X, Cheng G, Chang H, Ye X, et al. Maternal exposure to air pollution and congenital heart diseases in Henan, China: A register-based case-control study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1 janv 2022;229:113070.
92. Moridi M, Ziaei S, Kazemnejad A. Exposure to ambient air pollutants and spontaneous abortion. *J Obstet Gynaecol Res*. mars 2014;40(3):743-8.
93. Wang B, Hong W, Sheng Q, Wu Z, Li L, Li X. Nitrogen dioxide exposure during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a case-control study in China. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 27 oct 2020;1-7.
94. Mendola P, Ha S, Pollack AZ, Zhu Y, Seeni I, Kim SS, et al. Chronic and Acute Ozone Exposure in the Week Prior to Delivery Is Associated with the Risk of Stillbirth. *Int J Environ Res Public Health*. juill 2017;14(7):731.
95. Llop S, Ballester F, Estarlich M, Esplugues A, Rebagliato M, Iñiguez C. Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environ Res*. 1 nov 2010;110(8):778-85.
96. Estarlich M, Ballester F, Davdand P, Llop S, Esplugues A, Fernández-Somoano A, et al. Exposure to ambient air pollution during pregnancy and preterm birth: A Spanish multicenter birth cohort study. *Environ Res*. mai 2016;147:50-8.

97. Nobles CJ, Williams A, Ouidir M, Sherman S, Mendola P. Differential effect of ambient air pollution exposure on risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 2019;74(2):384-90.
98. Simoncic V, Enaux C, Deguen S, Kihal-Talantikite W. Adverse Birth Outcomes Related to NO₂ and PM Exposure: European Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. nov 2020;17(21):8116.
99. Yang BY, Qu Y, Guo Y, Markevych I, Heinrich J, Bloom MS, et al. Maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart defects in China. *Environ Int*. 1 août 2021;153:106548.
100. Poirier A, Dodds L, Dummer T, Rainham D, Maguire B, Johnson M. Maternal Exposure to Air Pollution and Adverse Birth Outcomes in Halifax, Nova Scotia. *J Occup Environ Med*. déc 2015;57(12):1291-8.
101. dos Santos DAA, Nascimento LFC. Maternal exposure to benzene and toluene and preterm birth. A longitudinal study. *São Paulo Med J*. 6 mars 2020;137(6):486-90.
102. Escoto KM, Mullin AM, Ledyard R, Rovit E, Yang N, Tripathy S, et al. Benzene and NO₂ Exposure during Pregnancy and Preterm Birth in Two Philadelphia Hospitals, 2013–2017. *Int J Environ Res Public Health*. 19 août 2022;19(16):10365.
103. Mendola P, Wallace M, Liu D, Robledo C, Männistö T, Grantz KL. Air pollution exposure and preeclampsia among US women with and without asthma. *Environ Res*. juill 2016;148:248-55.
104. Gong X, Lin Y, Bell ML, Zhan FB. Associations between maternal residential proximity to air emissions from industrial facilities and low birth weight in Texas, USA. *Environ Int*. nov 2018;120:181-98.
105. Gong X, Huang Y, Duong J, Leng S, Zhan FB, Guo Y, et al. Industrial air pollution and low birth weight in New Mexico, USA. *J Environ Manage*. 15 déc 2023;348:119236.
106. Nakhjirgan P, Kashani H, Naddafi K, Nabizadeh R, Amini H, Yunesian M. Maternal exposure to air pollutants and birth weight in Tehran, Iran. *J Environ Health Sci Eng*. 22 juin 2019;17(2):711-7.
107. Lupo PJ, Symanski E, Waller DK, Chan W, Langlois PH, Canfield MA, et al. Maternal Exposure to Ambient Levels of Benzene and Neural Tube Defects among Offspring: Texas, 1999–2004. *Environ Health Perspect*. mars 2011;119(3):397-402.
108. Tanner JP, Salemi JL, Stuart AL, Yu H, Jordan MM, DuClos C, et al. Associations between exposure to ambient benzene and PM_{2.5} during pregnancy and the risk of selected birth defects in offspring. *Environ Res*. 1 oct 2015;142:345-53.
109. Janitz AE, Dao HD, Campbell JE, Stoner JA, Peck JD. The Association between Benzene and Congenital Anomalies in Oklahoma, 1997-2009. *Occup Environ Med*. nov 2018;75(11):822-9.

110. Hao H, Chang HH, Holmes HA, Mulholland JA, Klein M, Darrow LA, et al. Air Pollution and Preterm Birth in the U.S. State of Georgia (2002–2006): Associations with Concentrations of 11 Ambient Air Pollutants Estimated by Combining Community Multiscale Air Quality Model (CMAQ) Simulations with Stationary Monitor Measurements. *Environ Health Perspect.* juin 2016;124(6):875-80.
111. Qian Z, Liang S, Yang S, Trevathan E, Huang Z, Yang R, et al. Ambient air pollution and preterm birth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int J Hyg Environ Health.* mars 2016;219(2):195-203.
112. Liu WY, Yu ZB, Qiu HY, Wang JB, Chen XY, Chen K. Association between ambient air pollutants and preterm birth in Ningbo, China: a time-series study. *BMC Pediatr.* 20 sept 2018;18:305.
113. Padula AM, Yang W, Lurmann FW, Balmes J, Hammond SK, Shaw GM. Prenatal Exposure to Air Pollution, Maternal Diabetes and Preterm Birth. *Environ Res.* mars 2019;170:160-7.
114. Zhu Y, Zhang C, Liu D, Grantz KL, Wallace M, Mendola P. Maternal ambient air pollution exposure preconception and during early gestation and offspring congenital orofacial defects. *Environ Res.* juill 2015;140:714-20.
115. Zhang B, Zhao J, Yang R, Qian Z, Liang S, Bassig BA, et al. Ozone and Other Air Pollutants and the Risk of Congenital Heart Defects. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cité 30 mai 2024];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5067649/>
116. Jalaludin B, Salimi F, Sadeghi M, Collie L, Morgan G. Ambient Air Pollution and Stillbirths Risk in Sydney, Australia. *Toxics.* 31 août 2021;9(9):209.
117. Ha S, Hu H, Roussos-Ross D, Haidong K, Roth J, Xu X. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environ Res.* oct 2014;134:198-204.
118. Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, et al. A Statewide Nested Case–Control Study of Preterm Birth and Air Pollution by Source and Composition: California, 2001–2008. *Environ Health Perspect.* sept 2016;124(9):1479-86.
119. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kukec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res.* 1 nov 2018;167:144-59.
120. Rappazzo KM, Nichols JL, Rice RB, Luben TJ. Ozone exposure during early pregnancy and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* juill 2021;198:111317.
121. Hu H, Ha S, Xu X. Ozone and Hypertensive Disorders of Pregnancy in Florida: Identifying Critical Windows of Exposure. *Environ Res.* févr 2017;153:120-5.
122. Cheng Y, Wang P, Zhang L, Shi H, Li J, Meng X, et al. Ozone Exposure During Pregnancy and Risk of Gestational Hypertension or Preeclampsia in China. *JAMA Netw Open.* 3 avr 2023;6(4):e236347.

123. Choe SA, Jun YB, Kim SY. Exposure to air pollution during preconceptional and prenatal periods and risk of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study in Seoul, Korea. *BMC Pregnancy Childbirth*. 22 août 2018;18:340.
124. Gray SC, Edwards SE, Schultz BD, Miranda ML. Assessing the impact of race, social factors and air pollution on birth outcomes: a population-based study. *Environ Health*. 29 janv 2014;13:4.
125. Chen J, Guo L, Liu H, Jin L, Meng W, Fang J, et al. Modification effects of ambient temperature on associations of ambient ozone exposure before and during pregnancy with adverse birth outcomes: A multicity study in China. *Environ Int*. févr 2023;172:107791.
126. Zhou Y, Gilboa SM, Herdt ML, Lupo PJ, Flanders WD, Liu Y, et al. Maternal exposure to ozone and PM2.5 and the prevalence of orofacial clefts in four U.S. states. *Environ Res*. févr 2017;153:35-40.
127. Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Nicolosi Foltran Januário DA, Nascimento Saldiva PH. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 1 janv 2010;93(1):301-3.
128. Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Januário DANF, Saldiva PHN. Impact of short-term preconceptional exposure to particulate air pollution on treatment outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *J Assist Reprod Genet*. juill 2010;27(7):371-82.
129. A DC, M B. Relationships between mild PM10 and ozone urban air levels and spontaneous abortion: clues for primary prevention. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 2015 [cité 7 juin 2021];25(6). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/25609560/>
130. Grippo A, Zhang J, Chu L, Guo Y, Qiao L, Zhang J, et al. Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth. *Rev Environ Health*. 25 sept 2018;33(3):247-64.
131. Ha S, Sundaram R, Buck Louis GM, Nobles C, Seeni I, Sherman S, et al. Ambient air pollution and the risk of pregnancy loss: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. janv 2018;109(1):148-53.
132. Wesselink AK, Kirwa K, Hystad P, Kaufman JD, Szpiro AA, Willis MD, et al. Ambient air pollution and rate of spontaneous abortion. *Environ Res*. 1 avr 2024;246:118067.
133. Kim OJ, Ha EH, Kim BM, Seo JH, Park HS, Jung WJ, et al. PM10 and pregnancy outcomes: a hospital-based cohort study of pregnant women in Seoul. *J Occup Environ Med*. déc 2007;49(12):1394-402.
134. DeFranco E, Hall E, Hossain M, Chen A, Haynes EN, Jones D, et al. Air Pollution and Stillbirth Risk: Exposure to Airborne Particulate Matter during Pregnancy Is Associated with Fetal Death. *PLoS ONE* [Internet]. 20 mars 2015

[cité 7 juin 2021];10(3). Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4368103/>

135. Siddika N, Balogun HA, Amegah AK, Jaakkola JJK. Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *Occup Environ Med.* 2016;73(9):573-81.
136. Fleischer NL, Merialdi M, van Donkelaar A, Vadillo-Ortega F, Martin RV, Betran AP, et al. Outdoor Air Pollution, Preterm Birth, and Low Birth Weight: Analysis of the World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health. *Environ Health Perspect.* avr 2014;122(4):425-30.
137. Symanski E, Davila M, McHugh MK, Waller DK, Zhang X, Lai D. Maternal Exposure to Fine Particulate Pollution During Narrow Gestational Periods and Newborn Health in Harris County, Texas. *Matern Child Health J.* oct 2014;18(8):2003-12.
138. Sun X, Luo X, Zhao C, Chung Ng RW, Lim CED, Zhang B, et al. The association between fine particulate matter exposure during pregnancy and preterm birth: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 18 nov 2015;15:300.
139. DeFranco E, Moravec W, Xu F, Hall E, Hossain M, Haynes EN, et al. Exposure to airborne particulate matter during pregnancy is associated with preterm birth: a population-based cohort study. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 15 janv 2016;15:6.
140. Percy Z, DeFranco E, Xu F, Hall ES, Haynes EN, Jones D, et al. Trimester Specific PM2.5 Exposure and Fetal Growth in Ohio, 2007-2010. *Environ Res.* avr 2019;171:111-8.
141. Savitz DA, Elston B, Bobb JF, Clougherty JE, Dominici F, Ito K, et al. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and hypertensive disorders of pregnancy in New York City. *Epidemiol Camb Mass.* sept 2015;26(5):748-57.
142. Li C, Yang M, Zhu Z, Sun S, Zhang Q, Cao J, et al. Maternal exposure to air pollution and the risk of low birth weight: A meta-analysis of cohort studies. *Environ Res.* 1 nov 2020;190:109970.
143. Bekkar B, Pacheco S, Basu R, DeNicola N. Association of Air Pollution and Heat Exposure With Preterm Birth, Low Birth Weight, and Stillbirth in the US. *JAMA Netw Open.* 18 juin 2020;3(6):e208243.
144. Barn P, Gombojav E, Ochir C, Boldbaatar B, Beejin B, Naidan G, et al. Coal smoke, gestational cadmium exposure, and fetal growth. *Environ Res.* 1 déc 2019;179:108830.
145. Agier L, Basagaña X, Hernandez-Ferrer C, Maitre L, Tamayo Uria I, Urquiza J, et al. Association between the pregnancy exposome and fetal growth. *Int J Epidemiol.* 1 avr 2020;49(2):572-86.
146. White JT, Kovar E, Chambers TM, Sheth KR, Peckham-Gregory EC, O'Neill M, et al. Hypospadias Risk from Maternal Residential Exposure to Heavy Metal Hazardous Air Pollutants. *Int J Environ Res Public Health.* mars 2019;16(6):930.

147. Padula AM, Noth EM, Hammond SK, Lurmann FW, Yang W, Tager IB, et al. Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons During Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Environ Res.* nov 2014;135:221-6.
148. Wang M, Li L, Kang H, Xu H, Huang Q, Li N, et al. Maternal environmental, occupational, and urinary metabolite levels of benzene compounds and their association with congenital heart diseases in offspring: a case-control study in China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023;30(24):66021-32.
149. Soins attentifs pour le développement de la petite enfance : un cadre pour aider les enfants à survivre et à s'épanouir afin de transformer la santé et le potentiel humain [Internet]. [cité 26 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789241514064>
150. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 26 juin 2024]. Les 1000 premiers jours de l'enfant - Là où tout commence. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/1000jours/>
151. nouveau-né. physiologie du nouveau né; [Internet]. [cité 26 juin 2024]. Disponible sur: <https://amar-constantine.e-monsite.com/pages/modules-de-2eme-annee/anesthesie-selon-le-type-de-chirurgie/8-3-1-physiologie-neonatale.html>
152. Garcia E, Rice MB, Gold DR. Air pollution and lung function in children. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2021;148(1):1-14.
153. Zielinska MA, Hamulka J. Protective Effect of Breastfeeding on the Adverse Health Effects Induced by Air Pollution: Current Evidence and Possible Mechanisms. *Int J Environ Res Public Health.* nov 2019;16(21):4181.
154. Allaitement [Internet]. [cité 7 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/breastfeeding>
155. Pulkrabova J, Stupak M, Svarcova A, Rossner P, Rossnerova A, Ambroz A, et al. Relationship between atmospheric pollution in the residential area and concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human breast milk. *Sci Total Environ.* 15 août 2016;562:640-7.
156. Pajewska-Szmyt M, Sinkiewicz-Darol E, Gadzała-Kopciuch R. The impact of environmental pollution on the quality of mother's milk. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(8):7405-27.
157. Spirométrie | Association pulmonaire du Canada [Internet]. [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.poumon.ca/sant%C3%A9-pulmonaire/maladies-pulmonaires/spirom%C3%A9trie>
158. Atkinson CE, Kesic MJ, Hernandez ML. Ozone in the Development of Pediatric Asthma and Atopic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* nov 2022;42(4):701-13.
159. Wang T, Wang H, Chen J, Wang J, Ren D, Hu W, et al. Association between air pollution and lung development in schoolchildren in China. *J Epidemiol Community Health.* oct 2020;74(10):792-8.

160. Zhao Q, Kress S, Markevych I, Berdel D, von Berg A, Gappa M, et al. Air pollution during infancy and lung function development into adolescence: The GINIplus/LISA birth cohorts study. *Environ Int.* janv 2021;146:106195.
161. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, et al. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* sept 2020;17(17):6212.
162. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy.* mars 2015;70(3):245-56.
163. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* mars 2017;100:1-31.
164. Gehring U, Wijga AH, Koppelman GH, Vonk JM, Smit HA, Brunekreef B. Air pollution and the development of asthma from birth until young adulthood. *Eur Respir J.* juill 2020;56(1):2000147.
165. Sbihi H, Tamburic L, Koehoorn M, Brauer M. Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years. *Eur Respir J.* 1 avr 2016;47(4):1062-71.
166. Martins Costa Gomes G, Karmaus W, Murphy VE, Gibson PG, Percival E, Hansbro PM, et al. Environmental Air Pollutants Inhaled during Pregnancy Are Associated with Altered Cord Blood Immune Cell Profiles. *Int J Environ Res Public Health.* 12 juill 2021;18(14):7431.
167. To T, Zhu J, Stieb D, Gray N, Fong I, Pinault L, et al. Early life exposure to air pollution and incidence of childhood asthma, allergic rhinitis and eczema. *Eur Respir J.* 20 févr 2020;55(2):1900913.
168. Inserm [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Rhinite allergique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/rhinite-allergique/>
169. Jung DY, Leem JH, Kim HC, Kim JH, Hwang SS, Lee JY, et al. Effect of Traffic-Related Air Pollution on Allergic Disease: Results of the Children's Health and Environmental Research. *Allergy Asthma Immunol Res.* juill 2015;7(4):359-66.
170. Codispoti CD, LeMasters GK, Levin L, Reponen T, Ryan PH, Biagini Myers JM, et al. Traffic pollution is associated with early childhood sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* févr 2015;114(2):126-133.e3.
171. Inserm [Internet]. [cité 12 juill 2024]. Dermatite atopique (eczéma atopique) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>
172. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1 nov 2014;134(5):993-9.

173. Fadadu RP, Abuabara K, Balmes JR, Hanifin JM, Wei ML. Air Pollution and Atopic Dermatitis, from Molecular Mechanisms to Population-Level Evidence: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 31 janv 2023;20(3):2526.
174. Huang CC, Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, Lin SJ, Guo YL. Prenatal air pollutant exposure and occurrence of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. oct 2015;173(4):981-8.
175. Troubles du neurodéveloppement de l'enfant [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/sante-mentale-enfant/troubles-du-neurodeveloppement-de-l-enfant>
176. Wang SY, Cheng YY, Guo HR, Tseng YC. Air Pollution during Pregnancy and Childhood Autism Spectrum Disorder in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 17 sept 2021;18(18):9784.
177. Costa LG, Cole TB, Dao K, Chang YC, Coburn J, Garrick JM. Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther*. juin 2020;210:107523.
178. Troubles du spectre de l'autisme (TSA) [Internet]. [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/sante-prevention/sante-mentale-soins-primaires/sante-mentale-4-ans-9-ans/troubles-spectre-autisme-tsa-4-9-ans>
179. Imbriani G, Panico A, Grassi T, Idolo A, Serio F, Bagordo F, et al. Early-Life Exposure to Environmental Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: A Review of Available Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. févr 2021;18(3):1204.
180. von Ehrenstein OS, Aralis H, Cockburn M, Ritz B. In Utero Exposure to Toxic Air Pollutants and Risk of Childhood Autism. *Epidemiol Camb Mass*. nov 2014;25(6):851-8.
181. Kalkbrenner AE, Windham GC, Serre ML, Akita Y, Wang X, Hoffman K, et al. Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders. *Epidemiol Camb Mass*. janv 2015;26(1):30-42.
182. Talbott EO, Arena VC, Rager JR, Clougherty JE, Michanowicz DR, Sharma RK, et al. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. *Environ Res*. juill 2015;140:414-20.
183. Raz R, Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Just AC, Laden F, et al. Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case–Control Analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect*. mars 2015;123(3):264-70.
184. Lee KS, Min WK, Choi YJ, Jin S, Park KH, Kim S. The Effect of Maternal Exposure to Air Pollutants and Heavy Metals during Pregnancy on the Risk of Neurological Disorders Using the National Health Insurance Claims Data of South Korea. *Medicina (Mex)*. 15 mai 2023;59(5):951.
185. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 août 2024]. Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance,

accompagner l'enfant et la famille - questions / réponses. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions-/-reponses

186. Min JY, Min KB. Exposure to ambient PM10 and NO2 and the incidence of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environ Int.* févr 2017;99:221-7.
187. Saez M, Barceló MA, Farrerons M, López-Casasnovas G. The association between exposure to environmental factors and the occurrence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A population-based retrospective cohort study. *Environ Res.* oct 2018;166:205-14.
188. Fan HC, Chen CM, Tsai JD, Chiang KL, Tsai SCS, Huang CY, et al. Association between Exposure to Particulate Matter Air Pollution during Early Childhood and Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2 déc 2022;19(23):16138.
189. Thygesen M, Holst GJ, Hansen B, Geels C, Kalkbrenner AE, Schendel D, et al. Exposure to Air Pollution in Early Childhood and the Association with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Environ Res.* avr 2020;183:108930.
190. Fornis J, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Porta D, Ghassabian A, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure During Pregnancy and Symptoms of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Children in Europe. *Epidemiol Camb Mass.* sept 2018;29(5):618-26.
191. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 4 août 2024]. Recommandations en cas d'épisode de pollution. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/qualite-de-l-air-exterieur-10984/article/recommandations-en-cas-d-episode-de-pollution>
192. Me protéger en cas de pic de pollution de l'air | Atmo Nouvelle-Aquitaine [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/article/me-protoger-en-cas-de-pic-de-pollution-de-lair>
193. Agir pour la transition écologique | ADEME [Internet]. [cité 4 août 2024]. Que faire lors d'un pic de pollution ? Disponible sur: <https://agirpouurlatransition.ademe.fr/particuliers/maison/sante/que-faire-lors-pic-pollution>
194. Qualité de l'air, qualité de l'eau, alertes pollen, météo et indice UV dans votre ville - Recosanté [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://recosante.beta.gouv.fr/>
195. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. *Rev Sage-Femme.* déc 2007;6(4):216-8.
196. Entretien femme enceinte [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/entretien-femme-enceinte>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : LAI
Prénom : Mélissa

Titre de la thèse : Impact de la pollution atmosphérique extérieure sur la grossesse et la petite enfance

Mots-clés : Pollution atmosphérique, toxicité des polluants, législation, santé de la femme enceinte, santé du nourrisson, conseils adaptés aux personnes fragiles

Résumé :

Chaque année, la pollution atmosphérique est responsable de million de décès à travers le monde. Elle est donc un enjeu majeur en santé public. La femme enceinte et l'enfant, notamment lors de ses 1000 premiers jours, sont particulièrement à risque face aux polluants atmosphériques. Les recherches actuelles mettent en lumière les potentiels effets délétères que peuvent avoir les polluants de l'air extérieur, à travers des mécanismes inflammatoires et de stress oxydant, sur le bon déroulement de la grossesse, mais également sur le développement et la santé futur de l'enfant.

Membres du jury :

Président :

Madame Nikasinovic Lydia, Maître de conférences universitaires, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur Cuny Damien, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) :

Madame Deregnacourt Gwendoline, Docteur en pharmacie ; Pharmacie Brunet (Saint-Martin-Boulogne) et Pharmacie Auchatraire (Le Portel)

Monsieur Decool Julien, Docteur en pharmacie ; Pharmacie de la source (Provin)