CNSF

Collège National
des Sages-Femmes
de France

Journée à thème du
Collège National
des Sages-Femmes de France

Mardi 6 juin 2017

ASIEM - 6, rue Albert de Lapparent - 75007 PARIS

« Environnement et grossesse : entre croyances et réalité ! »

RÉSUMÉ DES TRAVAUX

ÉDITORIAL

Depuis plusieurs années, les travaux de recherche apportent de nombreux renseignements sur l'impact de l'environnement sur la reproduction.

La formation initiale commence tout juste à inscrire les répercussions de l'environnement sur la santé.

La prévention est au cœur des nouvelles politiques de santé qui s'écrivent en 2017 et en même temps, les sages-femmes ont une mission renforcée dans ce champ.

Il était évident de consacrer une journée entière à la thématique :

Environnement et grossesse : entre croyances et réalité !

De nombreux spécialistes vont tour à tour vous apporter un éclairage précis sur les effets des polluants et des équipes de sages-femmes précurseurs vont illustrer de manière très concrète comment améliorer la santé des futures générations.

Votre participation enrichira les débats.

Bonne journée de formation.

Sophie GUILLAUME
Présidente du CNSF

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement les sociétés :

AMA SANTE

C.N.S.F. De France

CADEAUX NAISSANCE

DANONE EAUX France

EXPANSCIENCE

France BEBE NUTRITION

IPRAD

MEDIC FORMATION

MELISANA PHARMA

NATAL SERVICES

NESTLE

PHILIPS

PROFESSION SAGE FEMME

RIVADIS

SODILAC

SUCKLE

L'organisation matérielle est assurée par le **C.E.R.C.**

Christophe CASSAGNE
17 rue Souham 19000 TULLE
Tél. **05 55 26 18 87**
Email : **contact@cerc-congres.com**
www.cerc-congres.com

P R O G R A M M E

ENVIRONNEMENT ET GROSSESSE : ENTRE CROYANCES ET RÉALITÉ !

8h30 **Accueil**
Ouverture de la journée
Sophie GUILLAUME
Présidente du CNSF

9h00 **Session - Environnement et issues de grossesse**

- **Exposition des femmes enceintes en France et dans les pays industrialisés**
  Fabienne PELE (Rennes)
- **Exposition à la pollution atmosphérique au cours de la grossesse**
  Marion OUIDIR (Grenoble)
- **Impact pharmacologique sur l'embryon et le foetus**
  Elisabeth ELEFANT (Paris)

10h30 **Pause**

11h00 **Session - La grossesse : une période clé pour la santé de l'individu**

- **Et si tout se jouait avant la naissance ?**
  Marie-Aline CHARLES (Paris)
- **L'épigénétique - ou comment l'environnement imprime sa marque sur le fœtus**
  Claudine JUNIEN (Paris)
- **Exposition prénatale et fertilité : bientôt tous stériles ?**
  Rachel LEVY (Paris)

12h30 **Pause déjeuner libre**

14h00 **Session - Les risques liés aux comportements : tous intoxiqués ?**

- **Repères alimentaires de la population adulte : une approche intégrant les nutriments et les contaminants**
  Anne MORISE (Maisons-Alfort)
- **Tabac, alcool et drogues : incidence et impact**
  Gilles GRANGE (Paris)
- **Cosmétiques et grossesse : état des connaissances**
  Ronan GARLANTEZEC (Rennes)

15h30 **Pause**

16h00 **Session - En pratique quelle stratégie de prévention ?**

- **Comment gérer les expositions professionnelles ?**
  Jérôme LANGRAND (Paris)
- **Le projet Femmes Enceintes Environnement et Santé : rôle des professionnels de la périnatalité dans la transmission de conseils aux futurs et jeunes parents**
  Camille GEAY et Mélie ROUSSEAU (Lille)
- **Atelier nesting : comment informer les futurs parents ?**
  Delphine DUBOS (Grenoble)

17h30 **Clôture : risque environnemental, entre risque perçu et risque réel**
Rémi BERANGER (Rennes)

17h45 **Fin de la journée**

Exposition des femmes enceintes en France et dans les pays industrialisés

Fabienne PELE
Rennes

L'organisme en développement (période prénatale et enfance) est particulièrement sensible à son environnement, dont l'environnement chimique.

Ainsi il est important d'étudier les expositions de femmes enceintes. Celles-ci sont en effet exposées à de multiples polluants chimiques dans divers environnements (domicile, travail, air extérieur) par différentes sources (air, poussières, alimentation etc).

L'intervention visera à décrire la fréquence d'exposition des femmes enceintes en Frances et dans d'autres pays industrialisés pour certains polluants et de mettre en évidence le nombre important de polluants retrouvés dans les matrices biologiques de ces femmes (urines par exemple).

Exposition à la pollution atmosphérique au cours de la grossesse

Marion OUIDIR
Inserm, CNRS, Université Grenoble Alpes, IAB, Épidémiologie Environnementale appliquée à la Reproduction et la Santé Respiratoire, Grenoble, France

Récemment, les gaz d'échappement des moteurs diesel puis la pollution de l'air extérieur ont été classé dans les agents cancérogène pour l'homme (Groupe 1 : cancérogène certain) par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (Benbrahim-Tallaa et al., 2012 ; CIRC, 2012, 2013 ; Loomis et al., 2013).

Les polluants de l'air peuvent être de nature gazeuse ou particulaire. Les principaux polluants gazeux sont les oxydes d'azote (NO_X), le monoxyde de carbone (CO), l'ozone (O_3), le benzène (C_6H_6) et d'autres composés organiques volatils. Les particules en suspension dans l'air se composent d'un mélange complexe de substances organiques et inorganiques en suspension dans l'air (WHO. Europe, 2006a). Les particules sont classées selon leur diamètre aérodynamique, soit PM_{10} (particules ayant un diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm), $PM_{2,5}$ (diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm, appelé communément particules fines) et les $PM_{0,1}$ (particules ultrafines, avec diamètre aérodynamique inférieur à 0,1µm). Les particules inférieures à 10 µm de diamètre sont capables de pénétrer dans les poumons. Celles qui ont un diamètre inférieur à 2,5 µm peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires pour s'y accumuler, et éventuellement, pour une partie, passer dans la circulation sanguine (Nemmar, 2002).

Les principales sources d'émissions anthropiques sont les procédés de combustion (WHO. Europe, 2006b, 2006a).

Les premières preuves des effets délétères de la pollution de l'air sur la santé sont apparues au milieu du 20ème siècle. Ces premières études se sont penchées sur l'association entre pollution de l'air et décès prématurés (Logan, 1953 ; Townsend, 1950).

Depuis le début de 21ème siècle, des études ont suggéré un effet délétère de l'exposition à la pollution de l'air au cours de la grossesse sur le développement du fœtus et la santé maternelle.

De nombreuses études ont suggéré un effet néfaste de la pollution atmosphérique sur la croissance fœtale, estimée a postériori par le poids ou la taille à la naissance ou par des mesures échographiques (Lamichhane et al., 2015 ; Stieb et al., 2012).

Des études ont montré une association entre l'exposition à la pollution atmosphérique au cours de la grossesse et le risque d'anomalie cardiaque (Chen et

al., 2014 ; Schembari et al., 2013 ; Vrijheid et al., 2011). D'autres études ont suggéré un effet de l'ozone sur l'apparition de fentes labiales ou palatines (Rao et al., 2016).

Un lien entre la mortalité périnatale et l'exposition à la pollution atmosphérique a également été observé (Glinianaia et al., 2004 ; Ritz et al., 2006 ; Woodruff et al., 2007). Aujourd'hui le lien entre exposition à la pollution atmosphérique et prématurité est assez controversé.

Récemment, des études ont suggéré une association entre exposition à la pollution atmosphérique et risque d'hypertension artérielle au cours de la grossesse (Pedersen et al., 2014, 2017).

Il faut noter que les résultats de la littérature sont hétérogènes au sujet de l'impact de la pollution de l'air sur les issues de grossesse. Cette hétérogénéité peut provenir de la difficulté d'estimer avec précision l'exposition réelle à la pollution atmosphérique (Ren and Tong, 2008).

Références

Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. Lancet Oncol 2012; 13: 663–4. doi:10.1016/S1470-2045(12)70280-2.

CIRC. LES GAZ D'ECHAPPEMENT DES MOTEURS DIESEL CANCEROGENES. Organisation mondiale de la Santé; 2012.

CIRC. La pollution atmosphérique une des premières causes environnementales de décès par cancer, selon le CIRC. Organisation mondiale de la Santé ; 2013.

Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi FE, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. Lancet Oncol 2013; 14: 1262-3. doi:10.1016/S1470-2045(13)70487-X.

WHO. Europe. Health risks of particulate matter from long-range transboundary air pollution. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2006a.

Nemmar A. Passage of Inhaled Particles Into the Blood Circulation in Humans. Circulation 2002; 105: 411–4. doi:10.1161/hc0402.104118.

WHO. Europe. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2006b.

Logan W. MORTALITY IN THE LONDON FOG INCIDENT, 1952. The Lancet 1953; 261: 336-8. doi:10.1016/S0140-6736(53)91012-5.

Townsend JG. Investigation of the Smog Incident in Donora, Pa., and Vicinity. Am J Public Health Nations Health 1950; 40: 183-9.

Lamichhane DK, Leem J-H, Lee J-Y, Kim H-C. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes. Environ Health Toxicol 2015; 30:e2015011. doi:10.5620/eht.e2015011.

Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. Environ Res 2012; 117: 100–11. doi:10.1016/j.envres.2012.05.007.

Chen E, 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 2014; 11: 7642-68. doi:10.3390/ijerph110807642.

Schembari A, Nieuwenhuijsen MJ, Salvador J, de Nazelle A, Cirach M, Dadvand P, et al. Traffic-Related Air Pollution and Congenital Anomalies in Barcelona. Environ Health Perspect 2013. doi:10.1289/ehp.1306802.

Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, Dadvand P, Schembari A, Rankin J, et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect 2011; 119. doi:10.1289/ehp.1002946.

Rao A, Ahmed MK, Taub PJ, Mamoun JS. The Correlation between Maternal Exposure to Air Pollution and the Risk of Orofacial Clefts in Infants: a Systematic Review and Meta-Analysis. J Oral Maxillofac Res 2016; 7. doi:10.5037/jomr.2016.7102.

Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Does particulate air pollution contribute to infant death? A systematic review. Environ Health Perspect 2004; 112: 1365-71.

Ritz B, Wilhelm M, Zhao Y. Air Pollution and Infant Death in Southern California, 1989-2000. PEDIATRICS 2006; 118: 493-502. doi:10.1542/peds.2006-0027.

Woodruff TJ, Darrow LA, Parker JD. Air Pollution and Postneonatal Infant Mortality in the United States, 1999-2002. Environ Health Perspect 2007; 116: 110-5. doi:10.1289/ehp.10370.

Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sorensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient Air Pollution and Pregnancy-Induced Hypertensive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hypertension 2014; 64: 494-500. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03545.

Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzel M, Grandström C, et al. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders: Epidemiology 2017; 28: 99-106. doi:10.1097/EDE.0000000000000555.

Ren C, Tong S. Health effects of ambient air pollution - recent research development and contemporary methodological challenges. Environ Health 2008; 7:10. doi:10.1186/1476-069x-7-56.

Impact pharmacologique sur l'embryon et le fœtus

Elisabeth ELEFANT
Paris

TEXTE NON PARVENU

Et si tout se jouait avant la naissance ?

Marie-Aline CHARLES
Paris

De nombreuses recherches ont mis en évidence l'existence de liens entre diverses expositions dès la vie intra-utérine, et la mortalité, ou la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte. Le concept des origines développementales de la santé *(DOHaD pour Developmental Origins of Health and Disease)* propose une théorie unificatrice à l'ensemble de ces observations. La présentation présentera de façon synthétique les grands résultats épidémiologiques et concepts dans ce champ de recherche. L'intégration des résultats de ces recherches ouvre de nouvelles potentialités en santé publique dans la prévention et la prise en charge des maladies chroniques de l'adulte les plus fréquentes (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, cancer...).

L'épigénétique - ou comment l'environnement imprime sa marque sur le fœtus

« La grossesse : une période clé pour la santé de l'individu »

Claudine JUNIEN
Professeur Emérite de Génétique Médicale
Paris-Ouest, UVSQ
Laboratoire de Biologie du Développement et Reproduction BDR
UMR BDR, INRA 1198, ENVA, Université Paris Saclay
Domaine de Vilvert, F-78352 JOUY en JOSAS

Résumé

Les approches pour lutter contre le fléau des maladies chroniques qui augmentent dans le monde entier se révèlent infructueuses et très coûteuses. Il est maintenant possible de corriger les chiffres alarmants et d'envisager une prévention efficace en adoptant le nouveau paradigme des Origines du Développement de la Santé et des Maladies (DOHaD), à condition d'intervenir très tôt en agissant sur le risque et non lorsque la maladie est déjà apparue. Ce concept est largement reconnu grâce à des études épidémiologiques et des études animales. Les influences des facteurs environnementaux - nutrition, stress, psycho-affectifs, toxiques, bactériens et physiques - sur les processus épigénétiques représentent une révolution. En effet, les DMRmodifications épigénétiques conservent la mémoire des impacts de facteurs environnementaux auxquels un individu est soumis tout au long de sa vie. Une période cruciale est le développement précoce, pré et postnatal, les 1 000 jours ; cruciale parce que l'épigénome est particulièrement sensible aux effets de l'environnement, et aussi parce que l'individu construit son capital santé pour répondre plus ou moins bien aux aléas de la vie. En outre, l'existence de mécanismes non génétiques et non culturels capables de transférer la mémoire des expériences/expositions à des facteurs environnementaux parentaux et qui conditionnent la réactivité des générations suivantes à différents environnements au cours de leur vie suscite un intérêt grandissant. L'idée selon laquelle des marques épigénétiques non effacées lors des phases de reprogrammation est actuellement très en vogue, voire considérée à tort comme acquise malgré la rareté des exemples probants. Cependant, des questions fondamentales subsistent quant à la nature, aux rôles et à l'impact des marques et des mécanismes épigénétiques, des ARN non codants ou d'autres mécanismes et à leur persistance au cours des générations. Un modèle intégrant ces différents systèmes, leurs interactions avec l'environnement et les fenêtres de développement de la sensibilité selon le sexe du parent et de l'enfant reste à construire. Sur la base de la malléabilité des mécanismes épigénétiques sous-jacents, la réversibilité des marques environnementales ouvre de nouvelles perspectives. Cependant, comment les facteurs conférant une susceptibilité accrue

ou une résilience vis-à-vis du développement des maladies agissent et influencent les mécanismes épigénétiques reste à élucider. Si la mémoire des expériences/ expositions à des facteurs environnementaux est effectivement transmissible, le principal défi pour l'individu, et surtout pour les pouvoirs publics, est d'être en mesure d'éviter ceux qui posent des risques pour la descendance. Ces données peuvent déplacer le curseur des responsabilités en matière de soins de santé, de la sphère privée à la sphère socio-géographico-politique.

MOTS CLÉS

Epigénétique, Génétique, Environnement, Origines développementales de la santé, Environnement, Déterminants Sociaux de la santé, Prévention, Transmission transgénérationnelle.

Summary

Approaches to tackling the scourge of chronic diseases that are increasing throughout the world are proving unsuccessful and very expensive. It is now possible to correct the alarming figures and to consider effective prevention by adopting the new paradigm of the developmental origins of health and diseases (DOHaD), provided that we intervene early by acting on risk and not when the disease has already appeared. It is widely recognized thanks to epidemiological studies in humans and animal experiments. The influences of environmental factors - nutrition, stress, psycho-affective, toxic, bacterial, and physical - on epigenetic processes represent a revolution. Indeed, epigenetic modifications retain the memory of the effects of the environmental factors to which an individual is subjected throughout his life. A crucial period is the early, pre- and postnatal development, the 1000 days; Crucial because the epigenome is particularly sensitive to the effects of the environment, and also because the individual builds his or her health capital to respond more or less well to the vagaries of life. In addition, there is growing interest in the existence of non-genetic, non-cultural mechanisms that transfer the memory of exposure to various parental environments and condition the responsiveness of subsequent generations to different environments over the course of their lives. The idea that epigenetic marks which have not been erased during the reprogramming phases are currently very much in vogue or even erroneously considered to have been acquired despite the scarcity of conclusive examples. However, fundamental questions remain about the nature, roles and impact of epigenetic marks and mechanisms, non-coding RNAs or other mechanisms and their persistence over generations. A model integrating these different systems, their interactions with the environment and developmental windows of sensitivity according to the sex of the parent and the child remains to be built. Based on the malleability of the underlying epigenetic mechanisms, the reversibility of environmental brands opens up new perspectives. However how the factors imparting increased susceptibility or resilience to disease development act and influence epigenetic mechanisms remains to be established. If the memory of exposure to environmental factors is indeed transmissible, the main challenge for the individual, and especially for the public authorities, is to be able to avoid those who pose risks to the offspring. These data may shift the cursor from health care responsibilities, from the private sphere to the socio-geographico-political sphere.

KEYWORDS

Epigenetics, Genetics, Environment, Developmental Origins of Health, Environment, Social Determinants of Health, Prevention, Transgenerational Transmission.

Introduction

L'espérance de vie ne cesse d'augmenter mais face à l'explosion des maladies chroniques - selon l'OMS plus de 17 % pour la prochaine décennie - cette embellie risque d'être de courte durée et de grever considérablement les budgets de santé. Les maladies chroniques - hypertension artérielle, obésité, diabète, cancers, allergies... - explosent à travers le monde : 60 % des décès, 35 millions de morts par an dont 80 % dans les pays à faible ou moyen revenu. Cette inéluctable explosion constitue le défi du XXIe siècle. Aucun système de santé ne pourra faire face.

Un changement de paradigme, celui de la prévention, s'impose pour passer du traitement, trop tardif et souvent peu actif, à la prévention. Selon le nouveau concept des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD), des modifications épigénétiques retiennent la mémoire de l'impact des facteurs environnementaux et des déterminants sociaux de la santé. Une période cruciale, les 1 000 jours, est celle du développement précoce, pré- et postnatal pendant laquelle l'individu construit son capital santé pour répondre ultérieurement, plus ou moins bien, aux aléas de la vie. L'épigénome y est particulièrement sensible aux effets de l'environnement (1).

La dénomination officielle de ce concept – énoncé depuis les années 80, a été connue successivement sous différents termes, celui de « fetal programming » ou « théorie de Barker », ou « developmental programming » - est maintenant celle des « origines développementales de la santé et des maladies » (Developmental Origins of Health and Diseases ou DOHaD). Depuis, ce concept de la « programmation » ou, pour être plus exact de « conditionnement », au cours du développement du risque de maladie chronique à l'âge adulte a été largement confirmé par de nombreux chercheurs. En accord avec ce nouveau paradigme, pour répondre à l'augmentation des maladies chroniques, l'OMS a lancé l'initiative des « 1 000 jours » qui comprend la période de la gestation et les 2 premières années de vie.

La première révolution : l'Origine Développementale de la Santé et des Maladies (DOHaD)

C'est au cours des années 80 que l'épidémiologiste britannique David Barker (1932-2013) montrait que le risque de décès par maladie coronarienne à l'âge adulte, était corrélé au poids du sujet à sa naissance, et ce, beaucoup plus qu'à tous les autres facteurs de risque comportementaux connus à l'âge adulte. Il s'agissait là du premier lien établi entre une adversité dès les premières phases de la vie et un cercle vicieux de propagation d'un risque à l'âge adulte, voire, comme on le sait maintenant, d'une transmission aux générations suivantes.

Les études épidémiologiques chez l'Homme et les modèles expérimentaux chez l'animal ont apporté de nouvelles preuves selon lesquelles les facteurs environnementaux tels que ce que nous respirons, mangeons et buvons, notre activité physique, notre stress, nos relations psychoaffectives, notre niveau socio-économique, peuvent avoir un impact sur notre santé et peuvent aussi se répercuter sur celle de nos futurs enfants, voire petits-enfants. Cette possibilité concerne la future mère comme le futur père.

Selon le concept de la DOHaD, les conditions environnementales lors des fenêtres spécifiques du développement des mammifères peuvent avoir des effets durables sur le devenir cellulaire, l'organogénèse, les voies métaboliques et la

physiologie, influençant ainsi la santé physique et la susceptibilité aux maladies induites par le mode de vie à l'âge adulte. Il est prouvé que la surnutrition maternelle, le diabète gestationnel et l'obésité sont néfastes pour la santé de la progéniture, induisant la même palette de défauts que la malnutrition ou la sous-nutrition maternelle et conduisant au développement du syndrome métabolique chez les descendants, avec une importance spécificité liée au sexe (sexe des parents et sexe de l'enfant). Le nombre de femmes en surpoids ou obèses en âge de procréer est en augmentation et a atteint 25 % en Europe et 50 % aux États-Unis (OMS).

Cela pourrait déclencher un cercle vicieux, avec transmission aux générations suivantes et une prévalence croissante de ces troubles induits par le mode de vie. Il est intéressant de noter que les conséquences métaboliques négatives des manipulations alimentaires peuvent être améliorées ou évitées en appliquant une restriction alimentaire légère ou un régime normal de contrôle à la mère, en réduisant l'obésité maternelle par des régimes adaptés ou par l'ajout au régime maternel d'éléments nutritifs spécifiques impliqués à différents niveaux dans le métabolisme monocarboné essentiel à la méthylation de l'ADN.

On peut distinguer deux périodes clés pour la constitution du capital santé et son usure physiologique :

1) La première période comprend la gestation et les 2 premières années de vie, soit la période des « 1 000 jours ». Cette période est cruciale puisque, du fait de la grande plasticité des épigénomes tissulaires, l'embryon le fœtus et le nourrisson construisent leur « capital santé » à partir du patrimoine génétique de l'individu et en réponse à différents types d'environnement, en fonction de fenêtres critiques du développement et de leur sexe (2) ;
2) La seconde période correspond à la période suivante et recouvrant la vie adulte au cours de laquelle partant d'un certain conditionnement apporté par leur capital santé, l'individu va accumuler une usure physiologique (charge allostatique) en réponse à son environnement et à son mode de vie. L'ensemble de ces conditionnements déterminera un seuil pour l'apparition éventuelle d'une maladie (3).

À ce stade et depuis des décennies les tentatives de traitement sont le plus souvent inadéquates, infructueuses et ont un coût exorbitant. Et pourtant, aujourd'hui, les approches pour lutter contre le fléau des maladies chroniques qui augmentent à travers le monde, s'avèrent impuissantes, du fait de certaines limites et incohérences, comme le souligne Mark Hanson, président de la société internationale DOHaD : *« Jusqu'à présent on s'est adressé uniquement aux malades avec une efficacité décevante. - On rend les individus responsables de ce qu'ils consomment et de leur manque d'exercice, on les accuse de « gourmandise » et de « paresse » - La part de la génétique est surestimée, le génotype ne rend compte que de moins d'un tiers de la variabilité à la naissance, la majeure partie étant attribuable à des interactions gènes environnement, assurées par l'épigénétique .- On accuse l'environnement, pléthorique, obésogène ou polluant, - On ne voit que ses côtés potentiellement délétères, - La vindicte populaire, médiatique et politique rend responsable l'industrie agroalimentaire ».*

Or il est aujourd'hui possible de corriger ces chiffres alarmants et d'envisager une prévention efficace... en adoptant le nouveau paradigme de la DOHaD et en se basant sur la malléabilité des mécanismes épigénétiques sous-jacents... et à

condition d'intervenir tôt en agissant sur le risque et non pas quand la maladie est déjà apparue !

La deuxième révolution : l'épigénétique, une passerelle obligatoire entre l'environnement et le génome

Les mécanismes de la DOHaD reposent sur des bases moléculaires complexes, comme celles de l'épigénétique qui module l'expression des gènes sans changer leur séquence. Notre génome est stable, définitif et identique dans chacune des 60 000 milliards de cellules qui composent notre corps. Pourtant si toutes nos cellules contiennent les mêmes gènes, tous ne s'expriment pas nécessairement. Ainsi une cellule musculaire, de foie, du cerveau ou de rein n'exprime pas le même jeu de gènes. Sans compter des différences selon le contexte physiopathologique, le sexe ou l'âge. C'est précisément ici qu'intervient l'épigénétique. Si la génétique renvoie à la forme écrite des gènes, l'épigénétique renvoie, elle, à leur lecture : un même gène pourra être lu différemment selon le tissu ou certaines circonstances en fonction des marques épigénétiques auxquelles sont associées les séquences pertinentes d'ADN.

Des données très récentes basées sur des études de polymorphismes de l'ADN et de méthylation de l'ADN sur 3 ethnies différentes montrent que la part de la variabilité entre des nouveaux-nés que l'on peut attribuer à la génétique représente moins de 30 %. En revanche la grande majorité de la variabilité s'explique par des interactions gène x environnement (4).

L'épigénétique, qui constitue une passerelle obligatoire entre l'environnement et le génome, désigne l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes. Pour que nos gènes puissent « s'exprimer » (fonctionner) et produire les protéines qui constituent les briques du vivant, il faut que l'ADN et des protéines, les histones, autour desquelles l'ADN s'enroule et qui forment ensemble la chromatine, comportent des petits groupements moléculaires, méthyl, acétyl etc... constituant des marques spécifiques (que l'on appelle épigénétiques) d'activation ou de répression.

L'ensemble des marques épigénétiques, activatrices et inhibitrices, d'une cellule constitue son « épigénome » qui la différencie des autres cellules de l'organisme avec lesquelles elle partage pourtant le même patrimoine génétique. Les facteurs épigénétiques modulent donc le fonctionnement des gènes. Une batterie d'enzymes qui apposent ou enlèvent les marques, et différents facteurs comme les facteurs de transcription constituent la machinerie épigénétique. En permettant un état « ouvert » ou « fermé » de la chromatine, les modifications dans l'expression des gènes sont transmissibles au cours des divisions cellulaires.

Deux métaphores sont souvent avancées pour illustrer ces processus épigénétiques. La génétique serait comparable à l'écriture d'un livre et l'épigénétique à l'interprétation qu'en fait le lecteur. Ou encore, si l'ADN est le « disque dur », l'épigénétique est le « logiciel » qui dicte aux gènes leur comportement.

Les marques épigénétiques sont malléables et par conséquent sensibles aux variations de l'environnement intrinsèque ou extrinsèque. Un facteur environnemental (en quantité ou en qualité, durée et moment d'exposition...) peut perturber les modifications épigénétiques et entraîner des écarts dans la programmation dont les effets peuvent être immédiats et/ou seulement à long terme. L'**exposome** est

un nouveau concept correspondant à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux (c'est-à-dire non génétiques) que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement *in utero*, complétant l'effet du génome. En permettant l'archivage des impacts environnementaux, l'épigénétique constitue un point d'articulation essentiel entre l'environnement et les gènes. Il est maintenant clairement admis que l'épigénétique permet d'archiver au niveau biologique les effets de l'environnement, et constitue la mémoire des expositions/expériences, pour le meilleur ou pour le pire. Ainsi par le biais de l'épigénétique notre biologie est à tout instant la résultante des influences de non seulement notre patrimoine génétique mais aussi des mémoires de l'environnement. Des modifications des marques se produisent sous l'influence de l'environnement physico-chimique ou socio-affectif et peuvent perdurer durant la vie de l'individu, voire être transmises à sa descendance. Comme Stephen Jay Gould, l'a formulé : « l'inextricable interpénétration des gènes et de l'environnement » et sa mémorisation par le biais de l'épigénétique permet d'évoquer la fin de la séparation inné acquis *(An Urchin in the Storm (1987)* (5).

Les marques épigénétiques n'entraînent pas de modification dans la séquence de l'ADN et sont, par nature, flexibles, et en principe, réversibles. Toutefois, les conséquences de modifications liées à l'environnement, lorsqu'elles interviennent à certaines étapes clés du développement, peuvent être irréversibles. Elles peuvent, par exemple, aboutir à un nombre insuffisant de néphrons ou de cellules beta du pancréas qui sécrètent l'insuline, conférant un risque accru de développer une hypertension ou un diabète.

La parité des sexes à l'ère de l'épigénétique

Il ne se passe pas un jour sans que la « **théorie du genre** » ne fasse l'objet de débats ou que la question de la parité ne soit abordée. Notre corps, celui que nous habitons en tant qu'homme ou en tant que femme, reste étrangement le grand oublié de cet ardent débat. En effet certaines maladies touchent majoritairement les femmes et d'autres les hommes. Les différences liées au sexe (DLS), ont des bases génétiques, épigénétiques à l'interface entre les gènes et l'environnement, et, hormonales. De plus, le formatage socio-culturel spécifique du genre influence le biologique grâce à l'épigénétique, et le biologique influence le social, dissolvant les frontières entre le genre et le sexe tout en soulignant leurs complémentarités.

Or les femmes sont sous-représentées dans les essais cliniques et les femelles parfois absentes des études sur l'animal ; avec, pour conséquence, des diagnostics et des traitements moins bien adaptés et 2 fois plus d'accidents secondaires chez les femmes. Loin de la complexité biologique sous-jacente, les stéréotypes de genre martèlent des différences homme/femme souvent scientifiquement infondées et sur un mode généralement binaire et caricatural. Pourquoi une telle disparité, une telle injustice, un tel décalage entre la connaissance et la pratique ? C'est donc bien l'ignorance, voire le déni, des DLS qui sont à l'origine de cette inégalité et non les DLS elles-mêmes. Ce n'est pas en les occultant que l'on supprimera ces discriminations dans le domaine de la santé.

On sait aujourd'hui que l'incroyable plasticité de nos gènes dépend de marques épigénétiques qui peuvent, de plus, être spécifiques du sexe. Elles sont apposées sur certains gènes comme une sorte de mémoire pour se souvenir de son sexe, dès le début de la vie, pour moduler au bon moment, dans la bonne cellule, avec les

bonnes hormones, l'expression de certains gènes et tout au long de la vie. Outre ces marques, d'autres facteurs comme des facteurs de transcription, spécifiques du sexe, et les hormones mâles ou femelles elles aussi spécifiques du sexe permettent d'activer ou d'inhiber un gène.

Ces différences liées au sexe (DLS) existent dans tous les tissus, incluant les gonades et le cerveau, et donc dans chacune des 60 000 milliards de cellules qui les composent. Et c'est seulement à partir de la naissance que les influences liées au genre et autres contraintes sociales pourront marquer nos gènes et laisser des empreintes conférant certaines dispositions à l'individu en fonction de son genre. Ces marques modulent l'expression des gènes en fonction du sexe. La santé adaptée à tous ne doit donc plus être unisexe, basée sur l'homme, mais différenciée et sexuée (6).

Les effets transgénérationnels : peut-on tout expliquer par l'épigénétique?

L'existence de mécanismes non génétiques, non culturels, assurant le transfert de la mémoire des expériences/expositions à des facteurs environnementaux des parents, est largement reconnue grâce à des études épidémiologiques chez l'Homme et à des expérimentations chez l'animal. Les influences des facteurs environnementaux – nutrition, stress, facteurs psycho-affectifs, toxiques, bactéries, exercice physique - sur les processus épigénétiques représentent une révolution.

L'idée selon laquelle des marques épigénétiques non effacées lors des phases de reprogrammation est actuellement très en vogue, voire considérée à tort comme acquise malgré la rareté des exemples probants. Après la fécondation, les marques épigénétiques des génomes maternel et paternel doivent être effacées pour permettre l'acquisition de nouvelles marques épigénétiques totipotentes capables de générer tous les types cellulaires au cours du développement. Cependant il apparaît que certains gènes, certaines séquences pourraient être réfractaires à la reprogrammation. Néanmoins, des questions fondamentales demeurent quant à la nature, aux rôles, à l'impact respectif de ces mécanismes et à leur persistance au fil des générations. Idéalement, avant de conclure à la nature épigénétique de ces effets/réponses, et en raison des relations entre génétique et épigénétique, il faudrait exclure d'autres mécanismes, comme une mutation, ou des prions. Si la mémoire des expériences/expositions à des facteurs environnementaux est effectivement transmissible, le principal défi pour l'individu, et surtout pour les pouvoirs publics, est de pouvoir éviter ceux qui présenteraient des risques pour la descendance.

Quelles marques épigénétiques sur certaines séquences/gènes peuvent échapper à l'effaçage généralisé qui se produit juste après la conception, épisode clé que l'on connaît sous le nom de reprogrammation ? Cet effaçage a pour but d'éliminer les marques épigénétiques spécifiques des gamètes (ovocyte et spermatozoïde) pour remettre en place de nouvelles marques épigénétiques spécifiques de la totipotence. En effet les marques des cellules souches totipotentes doivent pouvoir permettre à ces cellules de se différencier dans tous les types cellulaires que l'on trouvera successivement lors du développement de l'embryon puis du fœtus. Il existe une deuxième phase de reprogrammation dans les cellules germinales.

Les stratégies pour reprogrammer les épigénomes parentaux varient considérablement chez les vertébrés et les plantes (7).

- Chez la souris et l'homme les mécanismes de reprogrammation peuvent différer selon l'origine parentale du génome. Après la fécondation, le génome paternel est déméthylé rapidement par des mécanismes actifs, tandis que le génome maternel est déméthylé de façon passive.
- Chez la souris, des séquences répétées, IAP, sont réfractaires à la reprogrammation. Le modèle de la souris Agouti Viable Yellow (AVY) associé à des différences de coloration du pelage et à une obésité est le mieux décrit. Ces différences phénotypiques sont clairement associées à des différences de méthylation d'une séquence IAP qui régule l'expression d'un gène voisin.
- Dans les cellules germinales mâles murines et humaines, les histones sont remplacées par des protamines. Mais certaines histones, donc des variants clés avec leurs marques épigénétiques, sont épargnés. Cela permet le compactage de la chromatine dans l'espace réduit du noyau du spermatozoïde. Des équipes de recherche ont identifié des séquences qui correspondent à des gènes de développement précoce ou plus tardif. Leur rôle dans la transmission potentielle de la mémoire des expériences/expositions à des facteurs environnementaux, vécus par le père reste à démontrer.
- Les gènes soumis à empreinte présentent des mécanismes particuliers pour échapper à l'effaçage et garder ainsi le souvenir de l'origine parentale d'un allèle dans les cellules somatiques. Mais ces gènes subissent aussi une reprogrammation dans les cellules germinales pour acquérir la nouvelle empreinte parentale correspondant au sexe de l'individu.

Ces régions de l'ADN qui échappent à l'effacement représentent donc des candidats privilégiés pour véhiculer des informations induites par l'environnement. Pourraient-elles ensuite, en fonction du chromosome, et en particulier si l'Y et/ou l'X comprennent des régions dece type, expliquer des différences d'atteinte de la progéniture selon son sexe ? La principale difficulté tient au fait que les mécanismes épigénétiques en jeu sont dynamiques et labiles face aux variations de l'environnement, et reposent sur de multiples voies partiellement redondantes, potentiellement synergiques, répressives et/ou activatrices, et dépendantes du contexte. Ceci implique que, si des impacts environnementaux ayant touché les parents plusieurs années avant la conception de l'enfant, affectent précisément ce type de régions réfractaires à l'effacement, ils pourraient être à l'origine de réponses transgénérationnelles chez la descendance.

- Par ailleurs, de nouveaux vecteurs (comme les exosomes, les prions, les métabolites, des pathogènes bactériens et viraux, des substances chimiques ou le microbiote maternel) pourraient être impliqués dans la transmission d'informations épigénétiques et non épigénétiques résultant des impacts de l'environnement (8).
- D'autres entités qui pourraient porter la mémoire incluent les ARNs non codants, miRNA piRNA, des composants cytoplasmiques (levure), ou des métabolites.
- La composition du liquide séminal paternel affecte la croissance et la santé de la progéniture masculine, et révèle son impact sur la période péri conceptuelle. L'environnement implique non seulement la protection des spermatozoïdes,

mais aussi des effets indirects sur les embryons préimplantatoires par l'expression de cytokines par l'oviducte.

- Les comportements parentaux et les attitudes de la société.

Les effets transgénérationnels ont de très larges implications pour la santé humaine, l'adaptation biologique et l'évolution ; Cependant, leurs mécanismes et leur biologie restent très mal compris.

Risque ou résilience ?

L'exposition chronique à des niveaux élevés d'hormones de stress, CRF, cathécholamines, norépinéphrine et glucocorticoïdes entraîne le développement d'une large gamme de conditions à haut risque comme l'obésité viscérale, l'hypertension, et l'intolérance à l'insuline, ou des pathologies franches comme le diabète, la dépression, l'addiction aux drogues, et de multiples formes d'affections cardiovasculaires. Pourtant plusieurs études montrent que le cercle vicieux n'est pas inéluctable et que l'on peut observer une certaine résilience chez les descendants de sujets exposés suggérant la possibilité d'un processus d'adaptation.

Dans un modèle de souris, nous avons examiné la propension à devenir obèse sous un régime hypergras (HFD) pour la progéniture adulte de mères maigres et de mères obèses. Nous avons comparé les descendants de souris nés soit de femelles minces, soit de mères présentant une obésité induite par un régime alimentaire obésogène (DIO), soit de mères diabétiques. Les deux types de mères ont reçu un régime contrôle (CD) pendant la période de périconception-gestation-lactation. L'alimentation par un CD sur des souris DIO au cours de cette période a conduit à un changement prononcé et spécifique du sexe de la susceptibilité à la résistance à un régime HFD, mais seulement pour la progéniture féminine passant de 17 % à 43 % de femelles résistantes à la prise de poids malgré le HFD. En revanche, il n'y avait pas de différence dans le taux d'acquisition d'un surpoids chez les descendants mâles. Les mâles montrent le même niveau de résistance, 20%, que la mère soit mince ou bien qu'elle soit obèse. Ainsi qu'elles soient elles-mêmes maigres (résistante à l'obésité) ou obèses (sujet à l'obésité), la progéniture femelle des mères maigres ou obèses montrait d'importantes différences pour plusieurs caractéristiques métaboliques, l'expression des gènes, et des marques épigénétiques suggérant que la réponse à un HFD après le sevrage dépend de la maigreur ou l'obésité de la mère (9).

Une autre étude montre des résultats analogues [10]. La progéniture de mâles s'auto-administrant de la cocaïne montrait une acquisition retardée et une maintenance réduite de l'auto-administration de la cocaïne pour les mâles, mais pas pour les femelles. L'ARN messager et la protéine BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) étaient augmentés dans le cortex préfrontal médian (mPFC), et l'association d'histone H3 acétylée accrue au niveau des promoteurs de Bdnf chez les mâles addicts à la cocaïne. L'administration d'un antagoniste des récepteurs BDNF (l'antagoniste du récepteur TrkB ANA-12) a inversé la tendance à la baisse de l'auto-administration de la cocaïne chez les rats mâles descendant de mâles addicts à la cocaïne. En outre, l'association de l'histone H3 acétylée avec les promoteurs de Bdnf était augmentée dans les spermatozoïdes des mâles qui s'auto-administraient de la cocaïne.

Ces résultats indiquent que l'ingestion volontaire de cocaïne pourrait entraîner une reprogrammation épigénétique de la lignée germinale, avec des effets importants sur l'expression des gènes de la mPFC et la résistance au renforcement de la cocaïne chez la progéniture mâle. Les auteurs proposent que l'élévation de l'expression du gène Bdnf dans la région mPFC résultant de l'exposition chronique à la cocaïne est une neuroadaptation pour contrecarrer la plasticité médiée par la cocaïne et que cette adaptation protectrice est transmise épigénétiquement à la progéniture masculine. Pourtant ces expériences soulèvent de nombreuses questions qui devraient être abordées avec d'autres expérimentations.

Comment l'exposition de la cocaïne paternelle influence-t-elle globalement l'èpigénome des mammifères et, par conséquent, le transcriptome des mammifères ? Dans quelle mesure le transfert du phénotype résistant à la cocaïne dépend-il de la quantité ou de la durée de consommation de la cocaïne ? Est-ce que une troisième génération de rats affichera également le phénotype résistant à la cocaïne ? Un quatrième ? Malgré de telles questions, cependant, ces données constituent une avancée importante dans la compréhension de la façon dont l'expérience parentale implique une régulation épigénétique de l'expression des gènes afin de contrôler le transfert héréditaire de l'information génétique.

Persistance des effets ?

Quand, comment, certains caractères « acquis » ou « souvenirs » peuvent se transmettre sur plusieurs générations ? Le nombre de générations étudiées dépend du modèle et du temps de génération. Les études sur les humains ne dépassent généralement pas deux générations et correspondent donc à des effets intergénérationnels et non transgénérationnels. En revanche, chez les rongeurs, il existe un modèle d'intolérance au glucose par la surnutrition sur plus de 12 générations, mais la plupart des études se limitent à la F2 et, beaucoup plus rarement, à la F3 ou F4. Cependant, pour les animaux avec un temps de génération beaucoup plus court comme le nématode C. elegans, ou la mouche Drosophile, la persistance est observée sur plusieurs dizaines de générations. Toutefois, il n'est pas question de permanence. En effet, la chromatine retient sa capacité à revenir à son état initial.

Enfin idéalement, avant de conclure à la nature épigénétique d'un effet transgénérationnel, et en raison de relations entre génétique et épigénétique, il faudrait vérifier, par séquençage, l'absence de nouvelles mutations dans la séquence de l'ADN. Des mutations d'ADN ou CNV sont-elles exclues ? Une fécondation *in vitro*, un transfert d'embryon, et une adoption croisée à la naissance permettraient d'écarter d'autres hypothèses, comme le degré d'investissement maternel induit par le père. Ces expériences sont réalisables avec un modèle animal mais beaucoup plus difficiles chez l'humain.

Des travaux menés sur le petit ver C. elegans ont permis aux auteurs de démontrer qu'un petit ARN nucléaire de la lignée germinale et des processus chromatiniens peuvent maintenir un héritage stable pour de nombreuses générations lorsqu'elles sont déclenchées par une réponse piRNA-dépendante à un ARN étranger. Ces données présentent un mécanisme de transfert génétique multigénérationnel induit par piRNAs et piRNAs peut déclencher une mémoire épigénétique multigénérationnelle dans la lignée germinale de C. elegans.

L'impact médico-socio-économique d'une approche DOHaD

De nombreuses initiatives internationales portent sur le développement durable de la planète. Il s'agit bien ici, à travers l'application spécifiquement au cours de la période sensible du développement pré- et périnatal, et non pas seulement à l'âge adulte, d'une politique de santé portant sur la nutrition, les modes de vie, l'environnement, de favoriser « le développement durable de l'humain ».

Les recherches qui rassemblent un nombre croissant d'équipes à travers le monde se sont attelées à comprendre des questions clés, qui conditionnent l'avenir « durable » de l'humanité :

- Quelles marques épigénétiques apposées au cours de fenêtres cruciales du développement, sont capables de se souvenir d'effets traumatisants, d'en porter la mémoire en véhiculant les impacts précoces de l'environnement tout au long de la vie et voire même vers les générations suivantes ;
- Comment les facteurs environnementaux agissent-ils ?
- À quel(s) moment(s), au cours de quelle(s) fenêtre(s) développementale(s) ont-ils un impact ?
- Comment les marques épigénétiques archivent-elles ces impacts de l'environnement ?
- De manière, transitoire ou pérenne ?
- Peut-on établir un lien de causalité entre des marques épigénétiques dynamiques et malléables et des impacts environnementaux antérieurs ?
- Quelles sont les bases de la spécificité de ces marques, en fonction du tissu, du sexe, de l'âge ?
- Quelles sont les conditions de la réversibilité de certaines marques épigénétiques ?
- Comment une nutrition et un style de vie appropriés peuvent compenser les effets délétères d'une mauvaise programmation au cours du développement et enrayer le cercle vicieux ;
- Comment, une fois ces notions connues, comprises et acceptées, un individu peut-il enclencher les mécanismes du « passage à l'acte » et changer son comportement, en appliquant les bonnes recommandations; il s'agit d'un axe de recherche crucial en sciences humaines et sociales, mais encore trop peu exploré (1).

Si la recherche doit s'intensifier pour mieux comprendre les mécanismes épigénétiques qui sous-tendent cette « programmation », les fenêtres et les meilleures stratégies à mettre en oeuvre, on dispose néanmoins de suffisamment de données pour agir dès aujourd'hui, sans attendre, et le plus précocement possible. Une telle démarche doit s'appuyer sur une action structurée de politique de santé auprès du public, par une communication vers les professionnels de santé, le grand public mais aussi les décideurs, en vue de l'acquisition d'une nouvelle littéracie en termes de santé pour tous. Cette démarche doit aussi s'accompagner de la mise en oeuvre d'une évaluation en termes de coût bénéfice des découvertes scientifiques et médicales récentes susceptibles d'être ensuite appliquées à d'autres pays.

Il s'agit de structurer prospectivement et de façon coordonnée, un ensemble d'actions de santé publique visant à appliquer tôt dans la vie, les concepts d'une nutrition, d'un mode de vie et d'un environnement sains de façon à ce que tous atteignent dans les meilleures conditions la période au cours de laquelle ils formuleront un projet d'enfant. Ceci, de façon à minimiser l'établissement au cours de cette

période clé de marques épigénétiques susceptibles d'induire une programmation physiologique altérée, et à préparer la bonne santé de la génération suivante ; alors que la chaîne de la reproduction, et son effet amplificateur, tend actuellement au contraire à amplifier la pandémie de maladies chroniques à l'âge adulte.

Les actions, orientées à moyen et long terme, doivent reposer principalement sur :

- une information et une éducation de la population générale avec les moyens modernes de la communication médiatique, à la pratique d'une nutrition saine, d'un mode de vie sain, en renforçant l'information destinée aux personnes en âge de procréer, incluant la promotion de l'allaitement maternel, Si ces données mettent l'accent sur la santé des femmes, les interventions sur la situation des hommes ne sont pas à négliger. Si l'on consacre des ressources pour aider les hommes en détresse, pour valoriser la paternité ou pour traiter les hommes violents, par exemple, c'est toute la société qui y gagne,
- une éducation précoce avec de nouveaux outils pédagogiques des enfants en milieu scolaire dans le même sens,
- des mesures sociales de prise en charge précoce qui ont révélé, au Canada, toute leur efficacité pour les sujets à faible statut socioéconomique,
- des mesures expérimentales de coaching individuel pour les personnes volontaires,
- les mesures politiques prises aux fins d'établir un environnement de vie saine à la communauté,
- l'application de cette connaissance et de cette approche au sein des structures de Centres Hospitaliers consacrés à la grossesse et la naissance, incluant un programme de formation spécifique des professionnels.

Elles cibleront les jeunes en âge de procréer, les femmes enceintes et les jeunes parents pendant cette période cruciale des 1 000 jours pour optimiser le capital santé de l'enfant et assurer son avenir en prenant un bon départ dans la vie. Ce nouveau paradigme de la DOHaD vise à convaincre et contourner les obstacles que sont le poids de considérations idéologiques et culturelles, la peur des responsabilités, ou les habitudes alimentaires, les mythes et les présomptions concernant l'obésité que les médias et le public continuent de véhiculer.

Le lancement par différents organismes et gouvernements de l'initiative des « 1 000 premiers jours », appuyée sur les taux attendus de retour sur investissement, des études expérimentales et de nouvelles initiatives aux US et en Europe représente un changement prometteur vers un investissement pendant une période cruciale, celle de la vie anténatale et des deux premières années de vie, pour l'avenir d'un enfant.

« Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre », Marie Curie.

claudine.junien@inra.fr

1. Junien C, et al. *Épigénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement : des faits aux lacunes.* Médecine Sciences. 2015; 32: 35-44.

2. Junien C, et al. *Le nouveau paradigme de l'Origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), Épigénétique, Environnement : preuves et chaînons manquants.* Medecine Sciences. 2015; 32: 27-34.

3. Barboza Solís C, Kelly-Irving M, Fantin R, Darnaudéry M, Torrisani J, Lang T, et al. *Adverse Childhood Experiences and Physiological Wear-and-Tear in Mid-Life: Findings from the 1958 British Birth Cohort.* PNAS 2015; E734-E756.

4.. Teh AL, Pan H, Chen L, Ong ML, Dogra S, Wong J, et al. *The effect of genotype and in utero environment on interindividual variation in neonate DNA methylomes.* Genome Res. 2014; 24(7): 1064-74.

5. Gould SJ. *L'inextricable interpénétration des gènes et de l'environnement.* An Urchin in the Storm 1987.

6. Junien C, Gabory A, Attig L. *[Sexual dimorphism in the XXI(st) century].* Med Sci (Paris). 2012; 28(2): 185-92.

7. Heard E, Martienssen RA. *Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms.* Cell. 2014; 157(1): 95-109.

8. Grossniklaus U, Kelly WG, Ferguson-Smith AC, Pembrey M, Lindquist S. *Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it?* Nat Rev Genet. 2013; 14(3): 228-35.

9. Attig L, Vige A, Gabory A, Karimi M, Beauger A, Gross MS, et al. *Dietary alleviation of maternal obesity and diabetes: increased resistance to diet-induced obesity transcriptional and epigenetic signatures.* PLoS One. 2013; 8(6): e66816.

10. Zeybel M, Hardy T, Wong YK, Mathers JC, Fox CR, Gackowska A, et al. *Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response. Nat Med.* 2012; 18(9): 1369-77.

Exposition prénatale et fertilité : bientôt tous stériles ?

Rachel LEVY
Paris

TEXTE NON PARVENU

Repères alimentaires de la population adulte : une approche intégrant les nutriments et les contaminants

A. MORISE, S. WETZLER, S. HAVARD, V. SIROT et I. MARGARITIS
Anses,
14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort Cedex

Le PNNS 2011-2015 prévoit l'actualisation des repères tant alimentaires que concernant l'activité physique (action n° 11.1). Ainsi le Directeur général de la santé (DGS) a saisi l'Anses le 3 avril 2012 d'une demande d'actualisation des repères de consommations alimentaires du Programme National Nutrition Santé (PNNS). Ce travail réalisé par l'Anses a fait l'objet de plusieurs publications, notamment un rapport de synthèse (Anses, 2017b) et un avis (Anses, 2017a).

Des recommandations de consommations alimentaires répondant à trois enjeux

L'élaboration de recommandations de consommations alimentaires consiste habituellement à traduire les références nutritionnelles sous forme de combinaisons d'aliments. Cette traduction doit tenir compte de la nécessité de couvrir les besoins nutritionnels dans le but de promouvoir la santé et de réduire le risque de maladies. Les préoccupations actuelles en termes d'exposition aux contaminants requiert de chercher également à limiter le risque vis-à-vis des contaminants apportés par l'alimentation, dans le processus d'élaboration des recommandations. Ainsi l'approche novatrice développée ici s'apparente à une évaluation de type bénéfice-risque.

Il s'agit de prendre en compte l'ensemble des données disponibles concernant les risques qu'ils soient liés aux apports en nutriments (apports supérieurs à la limite supérieure de sécurité, LSS) ou à l'exposition aux contaminants (niveau d'exposition supérieur à la valeur toxicologique de référence, VTR) et de les mettre en regard des bénéfices nutritionnels attendus (couverture des besoins et prévention des maladies).

La prévention du risque nutritionnel est le premier enjeu de la démarche d'optimisation des consommations alimentaires développée dans ce travail. Le risque nutritionnel se conçoit à deux niveaux : celui du nutriment, dont la consommation doit couvrir les besoins dans la population considérée, et celui des groupes d'aliments, dont la consommation doit réduire le risque de maladies chroniques.

Les habitudes alimentaires sont également un élément important à prendre en considération dans la mesure où cela peut faciliter l'acceptation des repères

de consommations alimentaires et leur mise en œuvre. Ainsi, la démarche a été d'inscrire les niveaux optimisés de consommations d'aliments dans la gamme des apports observés dans la population française.

Enfin, les niveaux actuels de contamination des aliments sont à prendre en compte dans le processus d'optimisation des consommations alimentaires pour limiter l'exposition aux contaminants, qu'ils fassent ou non l'objet d'une règlementation d'usage [1].

Afin de pouvoir intégrer toutes ces informations dans une démarche systématique, un outil informatique d'optimisation des consommations alimentaires a été développé. Les solutions d'optimisation représentent des combinaisons de groupes d'aliments qui permettent de répondre aux objectifs fixés, c'est-à-dire la couverture des besoins nutritionnels, la réduction du risque de maladies chroniques non transmissibles, la minimisation des expositions aux contaminants de l'alimentation, tout en restant dans une gamme d'apports relativement proches des consommations actuelles.

Le travail a ainsi essentiellement consisté en :

- la mise à jour des références nutritionnelles ;
- l'étude des relations épidémiologiques entre la consommation de groupes d'aliments et le risque de maladies chroniques non transmissibles ;
- la définition d'une nouvelle classification des aliments adaptée à l'élaboration et à la communication de repères de consommation, sur la base des données de composition nutritionnelle ;
- la création d'un outil d'optimisation répondant aux trois enjeux ;
- l'analyse des résultats d'optimisation selon 3 types de scénarios : un scénario dans lequel seules les contraintes nutritionnelles et la prévention des maladies chroniques sont intégrées, un deuxième scénario où sont de plus intégrées les contraintes liées aux habitudes alimentaires, enfin un troisième scénario intégrant en plus les contraintes liées aux contaminants. Cette démarche a été appliquée aux hommes et aux femmes adultes avec les adaptations spécifiques à chacune ;
- l'élaboration de messages clés à destination de la DGS.

Le travail mené a constitué le socle scientifique nécessaire à l'élaboration de repères de consommations alimentaires pour les hommes et femmes adultes hors populations particulières. Les résultats des scénarios testés ont permis de mettre en évidence des difficultés à atteindre les besoins en quelques nutriments (tels que la vitamine D ou les fibres pour les femmes) et identifie les mêmes contaminants préoccupants en termes de santé publique que ceux mentionnés dans l'EAT2. Ils ont permis également d'identifier pour certains groupes d'aliments des tendances, en termes de niveaux de consommation proposés, communs à tous les scénarios intégrant les habitudes alimentaires.

---

(1) On distingue les substances naturellement présentes dans les aliments ou résultant d'une contamination d'origine environnementale (tels que les contaminants inorganiques et minéraux) des substances utilisées pour des raisons technologiques (telles que les additifs) ou agronomiques (telles que les pesticides) dont l'usage est réglementé.

Références

- AVIS et RAPPORT de l'Anses relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS: Révision des repères de consommations alimentaires - Anses (2017) https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf
- AVIS et RAPPORT de l'Anses relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS Actualisation des repères du PNNS : Etablissement de recommandations d'apport de sucres » -Anses (2017) https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0186Ra.pdf
- AVIS et RAPPORT de l'Anses relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS Actualisation des repères du PNNS : Etude des relations entre consommation de groupes d'aliments et risque de maladies chroniques non transmissibles - Anses (2017) https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf
- AVIS et RAPPORT de l'Anses relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS Actualisation des repères du PNNS: Révision des Références Nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population générale adulte - Anses (2017) https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf
- AVIS et RAPPORT de l'Anses relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS Contribution des macronutriments à l'apport énergétique - Anses (2017) https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0008Ra.pdf
- AVIS et RAPPORT de l'Anses relatifs à l'Actualisation des repères du PNNS Recommandations d'apports nutritionnels en fibres - Anses (2017) https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0186Ra.pdf

Tabac, alcool et drogues : incidence et impact

Gilles GRANGE
Paris

TABAC

La fumée de cigarette comprend plus de 4 000 composés parmi lesquels le CO, la nicotine, les hydrocarbures poly-aromatiques et les métaux lourds, dont le cadmium, sont susceptibles d'interférer avec la fertilité et le déroulement normal de la grossesse et de l'accouchement.

Chez l'homme, les substances contenues dans la fumée de cigarette peuvent être dosées dans le liquide séminal des fumeurs à des taux proportionnels aux taux sériques et au nombre de cigarettes par jour. La présence de cotinine a pu également être mise en évidence dans le plasma séminal de non-fumeurs, suggérant le rôle du tabagisme passif.

Le tabagisme de l'homme serait à l'origine d'une altération des paramètres spermiologiques avec : une altération de la mobilité des spermatozoïdes, une augmentation de la tératospermie, une leucospermie, et une oligospermie.

Chez la femme, le tabagisme est associé de manière statistiquement significative à un retard à la conception indépendant avec une relation dose-effet et une réversibilité à l'arrêt du tabac.

Le tabagisme est également significativement associé à avancement de l'âge de la ménopause (2 ans en moyenne). Le délai nécessaire pour obtenir une grossesse est deux fois plus long chez les fumeuses de 10 cigarettes par jour. Le tabagisme est associé de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de GEU (environ 35 % des GEU seraient attribuables au tabac) et d'avortement spontané (environ deux fois plus).

Le tabac n'a pas d'effet tératogène important puisqu'il n'augmente la fréquence globale des malformations que modestement. Certaines malformations spécifiques comme les fentes faciales ou les laparoschisis pourraient néanmoins être impactés.

Il existe une relation statistiquement significative entre le tabagisme et la survenue d'hématome rétroplacentaire (HRP). En effet, 25 % des HRP seraient liés au tabagisme. Le risque de placenta bas inséré est quant à lui multiplié par 2. Le tabagisme de la femme enceinte est aussi un facteur de risque de prématurité. Il s'accompagne d'un doublement du risque de rupture prématurée des membranes.

Le tabagisme est un facteur de risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le déficit pondéral est en moyenne de 200 grammes. La fréquence et l'intensité du RCIU s'aggravent en fonction du nombre de cigarettes fumées. Le mécanisme physiopathologique est multifactoriel, résultant en particulier d'une vasoconstriction utérine et ombilicale et de la toxicité du cadmium. La réduction du périmètre crânien à la naissance laisse craindre un développement cérébral altéré. Plusieurs études ont montré un rattrapage pondéral dans les 2 premières années. À long terme, l'apparition d'un surpoids et/ou d'un diabète de type 2 chez les enfants de mère tabagique est décrit.

Le tabagisme est associé à un excès de morts fœtales au cours du 3e trimestre. Ces morts in utero ne sont pas liées uniquement aux RCIU, ni aux complications placentaires. La stimulation permanente des récepteurs cérébraux à la nicotine impliqués dans le contrôle de la respiration et du sommeil d'une part, et une cardiomyopathie d'autre part, pourraient exposer le fœtus au risque de mort subite *in utero*.

Les études ne montrent pas de modification statistiquement significative du taux de césariennes en cas de tabagisme maternel pour moins de 20 cigarettes par jour. En revanche, une fréquence accrue d'hémorragies de la délivrance et de délivrances artificielles est retrouvée. Le tabac ne semble pas non plus avoir d'influence significative sur la survenue de liquide méconial. Le score d'Apgar est peu ou pas modifié par le tabagisme maternel.

Une association significative entre la mort subite du nourrisson (MSN) et le tabagisme maternel pendant la grossesse a été retrouvée dans de très nombreuses études. Le risque de MSN est augmenté de 2 à 3 fois, avec une relation dose-effet démontrée. De plus, quand la mère fume, le partage du lit parents-enfant (co-sleeping) majore considérablement le risque (environ 17 fois plus) indépendamment des conditions socioéconomiques. La toxicité de la nicotine sur les centres cérébraux respiratoires pourrait être aggravée par des épisodes d'apnée obstructive ou par un épisode d'hyperthermie. Si les campagnes de couchage sur le dos ont fait preuve de leur efficacité en matière de réduction du nombre de décès par MSN, il importe aujourd'hui de réduire le tabagisme maternel (et paternel) qui est devenu le principal facteur de risque connu. L'arrêt du tabac chez la femme enceinte ou qui vient d'accoucher permettrait de diminuer le taux actuel de MSN de 10 à 30 %. L'arrêt de l'intoxication tabagique dans le 1er trimestre de la grossesse permet de retrouver un risque de MSN comparable à celui des non-fumeurs.

Il existe une inégalité psychosociale devant le tabac. Les femmes qui fument pendant la grossesse sont plus jeunes, plus souvent célibataires, sans emploi, ont des problèmes émotionnels et ont un niveau socioéconomique inférieur à celui des non-fumeuses.

Chez les femmes enceintes fumeuses, le succès du sevrage tabagique semble être indépendant des prédicteurs habituels de l'abstinence tabagique lors d'une tentative de sevrage. Le questionnaire de Fagerström, (FTND), la Cigarette Dependence Scale (CDS), l'envie de fumer, les symptômes de sevrage ou même la cotinine salivaire (métabolite principal de la nicotine) ne prédisent pas l'abstinence chez les femmes enceintes fumeuses, or ce sont des prédicteurs bien documentés dans d'autres populations de fumeurs. En comparant les femmes enceintes

fumeuses aux femmes non-enceintes fumeuses, nous avons pu constater que les femmes enceintes ont commencé à fumer plus tôt (14,7 vs 16,8 ans) et réussissaient moins à arrêter de fumer (11 % vs 43 %) à deux semaines après une date d'arrêt prédéfinie. De plus, les femmes enceintes avaient des envies de fumer plus fortes que les autres fumeuses, et ces envies diminuaient moins avec le temps.

Bien que les femmes enceintes fumeuses fument moins de cigarettes par jour que les femmes non-enceintes ou les hommes, elles ont une concentration salivaire de cotinine rapportée par le poids et par le nombre de cigarettes fumées identique à celle des femmes fumeuses non-enceintes ou des hommes. Cela suggère que les femmes enceintes fumeuses compensent la réduction de la consommation des cigarettes par une plus forte extraction de la nicotine.

L'arrêt de la consommation tabagique améliore considérablement l'issue de la grossesse. De ce fait, toutes les femmes enceintes qui n'arrivent pas à arrêter de fumer devraient bénéficier d'aides. Selon la récente méta-analyse des différentes interventions d'aide au sevrage tabagique, les meilleurs résultats sont obtenus avec l'incitation/récompense financière de l'abstinence. Bien que les traitements de substitution nicotinique (TSN) ont l'AMM en France (mais pas dans d'autres pays) comme aide à l'arrêt du tabac, les résultats d'essais thérapeutiques de TSN sont négatifs. Il n'est pas exclu que l'efficacité des TSN soit plus faible à des doses habituellement utilisées, à cause du métabolisme accéléré de la nicotine chez la femme enceinte. Deux études récentes méthodologiquement fortes, de Grande-Bretagne et de France, n'ont pas pu montrer la supériorité du patch nicotinique par rapport au placebo comme aide au sevrage tabagique chez les femmes enceintes fumeuses. Par la suite, une méta-analyse a conclu que les études de niveau de preuve A sont négatives mais les études de niveau de preuve B ou C montrent une faible supériorité des substituts nicotiniques comme aide au sevrage tabagique dans cette population. Il a aussi été suggéré que des doses plus élevées de TSN devraient être évaluées. La nicotine est une substance fœtotoxique chez l'Animal, en particulier en début de grossesse. Toutefois, à des doses habituellement utilisées, la pharmacovigilance française n'a pas détecté de risques liés à la substitution nicotinique mais les risques (effets indésirables) sous des doses substantiellement élevées sont inconnus chez la femme enceinte.

Ainsi, Les approches psychologiques et/ou comportementales suivantes sont recommandées avec un style de relation spécifique basée sur la coopération avec le sujet : c'est l'alliance thérapeutique :

1. le conseil minimal : il consiste à demande le statut tabagique, interroger sur l'existence ou non d'un projet de sevrage et remettre un simple document écrit sur le sujet ;
2. l'intervention brève : elle peut lorsque c'est possible remplacer le conseil minimal et doit être effectuée dans les mêmes conditions. Elle consiste à approfondir l'interrogatoire avec des questions ouvertes ;
3. l'entretien motivationnel : il consiste à rechercher et mettre en valeur les ressorts personnels des patientes permettant d'envisager ou construire le sevrage ;
4. la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) : elle permet la construction de moyens pratiques pour contourner et dépasser les envies ;

5. la consultation psychologique ;
6. la consultation en addictologie en cas de consommation associée.

Les interventions suivantes sont prioritaires :

- améliorer les connaissances de professionnels de santé ;
- orienter et renforcer les liens avec les unités de tabacologie et d'addictictologie ;
- inclure le conjoint dans la prise en charge ;
- utiliser des substituts nicotiniques en cas de dépendance nicotinique;
- faire de la prévention à la rechute un enjeu majeur pour les patientes ayant réussi leur sevrage sans l'aide des professionnels.

CANNABIS

Les feuilles de cannabis séchées et des extraits résineux de la plante (haschich) sont utilisés à des fins « récréatives » sous diverses formes, et en particulier fumés avec du tabac. De nombreux composés sont présents dans la plante (cannabinoïdes), leurs effets sont variés. Le principal agent actif est le delta-9-hydrocannabinol (THC). Son transfert placentaire a été observé chez l'animal et dans l'espèce humaine.

À ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué au cannabis en cours de grossesse. D'autres conséquences ont été notées, mais semblent essentiellement à mettre sur le compte du tabac fumé concomitamment au cannabis, et à condition que la consommation soit régulière et importante (6 fois par semaine ou plus) :

- diminution du poids de naissance (de 79 à 105 g),
- diminution de la durée de la grossesse (de près d'une semaine).

Pour les fumeuses occasionnelles aucun effet sur le poids de naissance, ou de la durée de la grossesse n'est noté.

Le devenir à distance des enfants de mères ayant consommé du cannabis en cours de grossesse a fait l'objet de quelques études. Le score global d'intelligence (QI) semble normal. Cependant des déficits de l'attention, une hyperactivité et la perturbation de certains tests cognitifs et des fonctions exécutives ont été observés chez des enfants vers l'âge de 9-12 ou 13-16 ans de mères ayant consommé du cannabis à raison d'au moins 6 fois par semaine en cours de grossesse.

ALCOOL

L'alcool passe très bien le placenta, les concentrations fœtales et maternelles sont équivalentes.

Le système nerveux central fœtal est une des cibles principales de l'alcool. Compte tenu du déroulement de son organogenèse (2 premiers mois de grossesse) et de son histogenèse (les 7 mois suivants) le cerveau fœtal est sensible aux effets délétères de l'alcool tout au long de la vie intra-utérine, avec des répercussions différentes en fonction de l'âge gestationnel.

Un syndrome polymalformatif intitulé le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est rencontré chez des enfants de mères consommant régulièrement au moins

90 ml d'alcool pur par jour, soit l'équivalent d'au moins 6 verres de vin, ou six bières ou six alcools forts par jour.

Ce syndrome est défini par un retard de croissance intra-utérin, et une dysmorphie faciale caractéristique à la naissance. Des formes de gravité intermédiaires peuvent survenir, retardant souvent le diagnostic à la naissance. Au cours de la croissance, la dysmorphie peut s'estomper. La dysmorphie faciale à la naissance est caractérise par une face allongée, de petites fentes palpébrales, ptosis des paupières, un philtrum long et convexe, lèvre supérieure fine et vermillon, une hypoplasie nasale et ensellure marquée, un rétrognathisme, des oreilles bas implantées et mal ourlées une hypertrichose. La microcéphalie accompagne un retard mental plus ou moins marqué (le QI moyen est de 75), des malformations cérébrales et des troubles neuro-comportementaux variés (troubles du langage, de la motricité fine, de l'attention, instabilité...), qui se manifesteront à distance de la naissance. D'autres malformations peuvent survenir : cardiopathies, fentes faciales, anomalies oculaires, rénales... L'estimation de la prévalence du SAF est de 4 à 9 pour 1 000 naissances vivantes selon les régions étudiées. Le syndrome complet survient dans environ 6 % des cas chez les fortes buveuses (> 90 ml d'alcool absolu par jour), et sa fréquence est vraisemblablement bien supérieure chez les alcooliques chroniques sévères.

Il semble qu'il y ait un continuum dans la sévérité des anomalies induites par l'alcool en fonction du degré d'imprégnation maternel, et peut-être de facteurs individuels (génétiques, nutritionnels ou environnementaux). Pour une consommation de l'ordre de 2 à 4 boissons alcoolisées par jour (30 à 60 ml d'alcool absolu), des anomalies mineures, un retard de croissance, des déficits intellectuels et des troubles comportementaux sont observés. Ces effets sont sensiblement de même nature que ceux observés dans le SAF, mais sous une forme atténuée. En dessous de 2 boissons alcoolisées par jour, la fréquence globale des malformations ne semble pas augmentée. Ceci ne constitue pas pour autant une « dose sans effet » car les méthodologies utilisées ne permettent pas d'écarter des effets relativement discrets, en particulier sur le plan fonctionnel ou neuro-comportemental.

La prise occasionnelle d'une forte quantité d'alcool pourrait avoir des conséquences essentiellement à type de déficit neurologique ou de troubles du comportement.

Une option « zéro alcool » est actuellement conseillée. Ceci semble une mesure tout à fait raisonnable et faisable pour la grande majorité des femmes pour qui l'alcool est consommé de façon récréative et festive. Cependant, l'option « zéro alcool » ne doit pas induire une inquiétude indue chez les femmes qui ont consommé de l'alcool ignorant leur grossesse. Une analyse au cas par cas doit être effectuée afin d'essayer de préciser la réalité d'un risque éventuel (en particulier pour les fortes alcoolisations ponctuelles), et de corriger cette consommation pour le reste de la grossesse.

En ce qui concerne les femmes pour qui l'imprégnation alcoolique constitue un réel problème, la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire adaptée est indispensable. Une réduction de la consommation d'alcool à moins de 2 verres par jour semble indispensable en prévision et tout au long de la grossesse.

Si la prise occasionnelle d'alcool ne semble pas présenter un risque particulier pour l'enfant allaité, la consommation doit être aussi faible que possible pendant l'allaitement, comme en cours de grossesse.

L'HÉROÏNE

Les données publiées chez les femmes héroïnomanes en cours de grossesse sont très nombreuses, de qualité très variable et leurs conclusions parfois contradictoires. Aucun effet tératogène particulier n'est associé à la prise d'héroïne. L'héroïne passe le placenta. Les retards de croissance in utero et les morts fœtales périnatales sont augmentés, mais il est impossible de dissocier la responsabilité propre de l'héroïne de celle des conditions de vie maternelles.

Le syndrome de sevrage néonatal survient chez 40 à 80 % des enfants. Il apparaît dans les 12 à 72 premières heures de vie. Il dure en général moins de 3 semaines. Il associe : trémulations (voire convulsions), irritabilité, éternuements, cri aigu incessant, vomissements, fièvre, diarrhée. Une dépression respiratoire néonatale est possible en cas de prise d'héroïne juste avant l'accouchement.

LA COCAÏNE

La cocaïne passe bien le placenta. Les fausses couches spontanées sont légèrement augmentées.

Retards de croissance *in utero* : multipliés par deux environ.

Des cas isolés de malformations mises sur le compte de l'effet vasoconstricteur puissant de la cocaïne sont rapportés (« vascular disruptions ») : atrésies intestinales, réductions de segments de membres, lésions d'ischémie ou d'hémorragie cérébrale fœtale...

Hématome rétroplacentaire (HRP) : la cocaïne, qu'elle soit seule ou associée à d'autres drogues, multiplie par 4 à 5 le risque d'HRP (avec éventuellement une mort fœtale in utero). L'HRP peut survenir dans les suites immédiates de la prise de cocaïne.

Prématurité : la prise de cocaïne en cours de grossesse augmente le risque de prématurité (environ un doublement). Cette prématurité est en grande partie induite par la survenue plus fréquente d'accidents obstétricaux (HRP, placenta bas inséré, rupture prématurée de membranes).

Troubles néonatals : des effets néonatals mis sur le compte de la prise de cocaïne en fin de grossesse et avant l'accouchement sont rapportés : hypertonie, réflexes vifs, hyperexcitabilité, trémulations, convulsions ...

BIBLIOGRAPHIE :

TABAC :

Baromètre du numérique 2015. http://www.arcep.fr/uploads/tx_gspublication/CREDOC-Rapport-enquete-diffusion-TIC-France_CGE-ARCEP_nov2015.pdf

Berlin I. Commentary on Niemelä et al. (2017): Maternal smoking during pregnancy-an independent risk factor of postnatal health disorders. Addiction. 2017 Jan; 112(1): 144-145.

Berlin I, Singleton EG, Heishman SJ. 2016a. A Comparison of the Fagerström Test for Cigarette Dependence and Cigarette Dependence Scale in a treatment-seeking sample of pregnant smokers. Nicotine Tob Res. 18(4): 477-83.

Berlin I, Singleton EG, Heishman SJ. 2016b. Craving and withdrawal symptoms during smoking cessation: Comparison of pregnant and non-pregnant smokers. J Subst Abuse Treat. 63: 18-24.

Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy ML.2014. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. BMJ. 348: g1622.

Blondel B, Kermarrec M. 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Enquête nationale périnatale 2010. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf

Brose LS, McEwen A, West R.2013. Association between nicotine replacement therapy use in pregnancy and smoking cessation. Drug Alcohol Depend. 132(3): 660-4.

Bur Y. Proposition pour une nouvelle politique de lutte contre le tabac. 2012. http://www.sante.gouv.fr/rapport-de-yves-bur-proposition-pour-une-nouvelle-politique-de-lutte-contre-le-tabac.htm

Caleyachetty R, Tait CA, Kengne AP, Corvalan C, Uauy R, Echouffo-Tcheugui JB. 2014. Tobacco use in pregnant women: analysis of data from Demographic and Health Surveys from 54 low-income and middle-income countries. Lancet Glob Health. 2:e513-20.

Coleman T, Cooper S, Thornton JG, Grainge MJ, Watts K, Britton J, Lewis S; Smoking, Nicotine, and Pregnancy (SNAP) Trial Team.2012. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. N Engl J Med. 366(9): 808-18.

Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. 2015. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 22; (12):CD010078. Review.

Cour des comptes. Rapport d'évaluation des politiques de lutte contre le tabagisme.

http://www.ccomptes.fr/index.php/Publications/Publications/Les-politiques-de-lutte-contre-le-tabagisme

Dempsey D, Jacob P, & Benowitz NL. 2002. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. J Pharmacol Exp Ther 301(2), 594-598.

Dumas A. 2015. Tabac, grossesse et allaitement: exposition, connaissance et perceptions des risques. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 17-18 : 301-307.

Etter JF, Le Houezec J, Perneger TV. 2003.A self-administered questionnaire to measure dependence on cigarettes: the cigarette dependence scale. Neuropsychopharmacology. 28(2):359-370.

Fagerström, K. 2012. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. Nicotine & Tobacco Research, 14(1), 75-78.

Grangé G, Vayssière C, Borgne A, Ouazana A, L'Huillier JP, Valensi P, Peiffer G, Aubin HJ, Renon D, Thomas D, Lebargy F.2006. Characteristics of tobacco withdrawal in pregnant women.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 125(1): 38-43. Epub 2005 Aug 10.

Grangé G, Berlin I. 2015. Tabagisme et femmes enceintes. Rev Prat. 65(7): 950-2.

Jacquat D, Touraine J. Rapport d'information sur l'evaluation des politiques publiques de lutte contre le tabagisme. 2013. http://www.assemblee-nationale.fr/14/rap-info/i0764.asp

Jones M, Lewis S, Parrott S, Wormall S, Coleman T.Re-starting smoking in the postpartum period after receiving a smoking cessation intervention: a systematic review. Addiction. 2016 Jun; 111(6): 981-90.

Kopp, P. Le coût social des drogues en France. OFDT Note 2015-04.

http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxpkv9.pdf

Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L.2009, 2013. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD001055. doi:10.1002/14651858.CD001055.pub3. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD001055.

Rebagliato M, Bolúmar F, Florey Cdu V, Jarvis MJ, Pérez-Hoyos S, Hernández-Aguado I, Aviñó MJ.1998. Variations in cotinine levels in smokers during and after pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 178(3):568-71.

Tappin D, Bauld L, Purves D, Boyd K, Sinclair L, MacAskill S, McKell J, Friel B, McConnachie A, de Caestecker L, Tannahill C, Radley A, Coleman T. 2015. Cessation in Pregnancy Incentives Trial Team. Financial incentives for smoking cessation in pregnancy: randomised controlled trial. BMJ. 350:h134. doi: 10.1136/bmj.h134.

U.S Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014. http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html

Yan J, Groothuis PA. Timing of prenatal smoking cessation or reduction and infant birth weight: evidence from the United Kingdom Millennium Cohort Study. Matern Child Health J. 2015; 19: 447-458.

DROGUES ILLÉGALES :

Substance use during pregnancy. Forray A. F1000Res. 2016 May 13; 5.

Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, Ehiri JE. BMJ Open. 2016 Apr 5; 6(4).

Guidelines for the Management of Pregnant Women With Substance Use Disorders. McLafferty LP, Becker M, Dresner N, Meltzer-Brody S, Gopalan P, Glance J, Victor GS, Mittal L, Marshalek P, Lander L, Worley LL. Psychosomatics. 2016 Mar-Apr; 57(2): 115-30.

Marijuana use in pregnancy and lactation: a review of the evidence. Metz TD, Stickrath EH. Am J Obstet Gynecol. 2015 Dec; 213(6): 761-78.

[Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: A review]. Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Encephale. 2015 Jun; 41 Suppl 1: S13-20.

[Pregnancy and substance use in France: a literature review]. Dumas A, Simmat-Durand L, Lejeune C. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014 Nov; 43(9): 649-56.

Cosmétiques et grossesse : état des connaissances

Ronan GARLANTEZEC
Rennes

TEXTE NON PARVENU

Exemples de gestion du risque chimique professionnel chez la femme enceinte

Jérôme LANGRAND - R. GARNIER
Centre antipoison de Paris
Consultation de pathologies professionnelles et de l'environnement - Hôpitaux universitaires Saint-Louis-Lariboisière-Fernand-Widal
Université Paris-Diderot

Centre antipoison de Paris

Activité « Risque reprotoxique »

- **Réponse téléphonique / Toxicovigilance** =
  - Appels public / professionnels de santé
  - 596 dossiers en 2016
  - 496 concernant la grossesse / fertilité
    - 147 : médicament
    - 349 : autres toxiques
  - 95 concernant l'allaitement
  - Expertise & Suivi de l'évolution de la grossesse
- Consultations de pathologie professionnelle et environnementale (CPPE) → « ReprotoxIF »
  - Motifs fréquents :
    - Professionnels : plomb (indépendantes ++) / solvants (perchloréthylène) …
    - Environnementaux : mercure (environnement) / solvants (perchloréthylène) …

Repérage des expositions professionnelles

- Le + souvent : la question du risque toxique se pose lors de la découverte de la grossesse
  - Idéalement identification en amont (plomb …)
- En l'absence d'évaluation
  - Exposition au risque reprotoxique
  - Arrêt de travail → conséquences matérielles

- Identification des expositions professionnelles : qui ?
  - Médecin du travail
  - Autres professionnels de santé (indépendantes ++)

Quels outils ?

- Pour l'évaluation des dangers et des risques
- Pour l'aide à la décision d'aptitude

- Outil réglementaire : étiquetage
  - Exposition aux agents de catégories 1A, 1B

    - Interdite aux femmes enceintes quelle que soit son intensité
    - Disposition inadaptée à la connaissance d'un seuil d'effet
    - Et la plupart des effets sur le développement sont à seuil
  - Expositions aux agents de catégorie 2 CLP

    - Aucune disposition spécifique
    - Inadapté car les VLEP et VLB n'ont généralement pas été établies en tenant compte des effets sur le développement fœtal
  - Exposition aux agents non classés
    - Aucune disposition particulière concernant les femmes enceintes
    - Inadapté car certains agents ont des effets avérés ou probables sur le développement fœtal

- Pour l'évaluation des dangers et des risques
- Pour l'aide à la décision d'aptitude

- Outils scientifiques
  - Recommandations professionnelles
    - Recommandations de la SFMT
  - Bases de données spécialisées
    - Demeter
    - Autres bases de données
  - Avis d'experts ou de centres spécialisés
    - INRS
    - Centres antipoison et de toxicovigilance
    - Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)
    - Consultations de pathologies professionnelles et de l'environnement

Recommandations de la SFMT

- Utiliser une VTR prenant en compte les risques pour le développement
- À défaut, appliquer une facteur d'incertitude de 10 à la VLEP
  - Qui n'a généralement pas été établie en prenant en compte les effets sur la reproduction
  - Se révèle presque toujours une précaution (plus que) suffisante
  - Quand on dispose des données permettant d'établir une VTR_{repro}

© Masson, Paris, 2005

Arch. mal. prof., 2005, *66*, n° 2, 165-176

ACTUALITÉ

Surveillance médicale des salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal

RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE DU TRAVAIL NOVEMBRE 2004 (1)

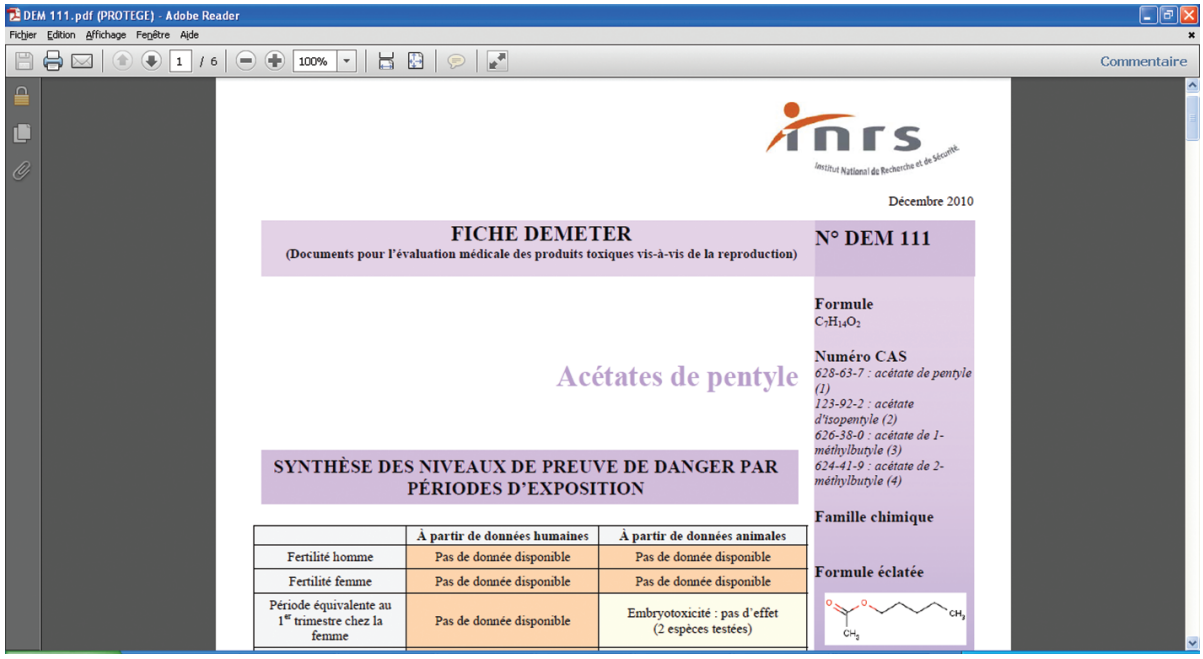
Quels outils ?

- Pour l'évaluation des dangers et des risques
- Pour l'aide à la décision d'aptitude

- Outils scientifiques
  - Recommandations professionnelles
    - Recommandations de la SFMT
  - Bases de données spécialisées
    - Demeter
    - Autres bases de données
  - Avis d'experts ou de centres spécialisés
    - INRS
    - Centres antipoison et de toxicovigilance
    - Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)
    - Consultations de pathologies professionnelles et de l'environnement

Demeter

INRS - L'INRS - Mozilla Firefox
Fichier Édition Affichage Historique Marque-pages Outils ?
www.inrs.fr/accueil/inrs.html
demeter inrs
Actualités Agenda Lettre d'information Presse Flux RSS English website Ma sélection
inrs
Santé et sécurité au travail
Rechercher OK
L'INRS Démarches de prévention Risques Secteurs d'activité Situations de travail Accidents et maladies Activités de recherche Produits et services
Accueil > L'INRS
L'INRS
La santé et la sécurité de l'Homme au travail
Dans une société dont les exigences en termes de santé et de sécurité augmentent, l'INRS est un acteur de référence au cœur du dispositif de prévention des risques professionnels. Pour assurer la santé et la sécurité de l'homme au travail, l'INRS apporte expertise, information, formation et assistance à tous les acteurs de la prévention. Il conduit également des programmes d'études et de recherche sur les risques professionnels
Un enjeu social et économique
Tout salarié est un jour confronté à un risque d'accident du travail ou de maladie professionnelle.
Prévenir et maîtriser les risques professionnels est pour les entreprises un enjeu crucial. Il y va de leur responsabilité, de leur image et de leur productivité.
Dans un environnement où la société est de plus en plus sensible à tout ce qui touche la santé, y compris au travail, la prévention des risques professionnels constitue aujourd'hui un véritable enjeu politique, économique et social.
Un acteur de référence, des réponses aux attentes du monde du travail
Préserver la santé et la sécurité et promouvoir le bien-être de l'Homme au travail, telles
Pour aller plus loin
Qui sommes-nous ?
Missions et actions
Organisation opérationnelle
Principaux thèmes de travail
Ouverture à l'international
Prévention en France
Vidéo
démarrer


DEM 111.pdf (PROTEGE) - Adobe Reader
Fichier Edition Affichage Fenêtre Aide
1 / 6
100%
Commentaire
inrs
Institut National de Recherche et de Sécurité
Décembre 2010
FICHE DEMETER
(Documents pour l'évaluation médicale des produits toxiques vis-à-vis de la reproduction)
N° DEM 111
Formule
$C_7H_{14}O_2$
Numéro CAS
628-63-7 : acétate de pentyle (1)
123-92-2 : acétate d'isopentyle (2)
626-38-0 : acétate de 1-méthylbutyle (3)
624-41-9 : acétate de 2-méthylbutyle (4)
Acétates de pentyle
Famille chimique
Formule éclatée
SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION
À partir de données humaines
À partir de données animales
Fertilité homme
Pas de donnée disponible
Pas de donnée disponible
Fertilité femme
Pas de donnée disponible
Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1er trimestre chez la femme
Pas de donnée disponible
Embryotoxicité : pas d'effet (2 espèces testées)

Demeter

DEM 111.pdf (PROTEGE) - Adobe Reader

Fichier Edition Affichage Fenêtre Aide

1 / 6 100% Commentaire

Acétates de pentyle

SYNTHÈSE DES NIVEAUX DE PREUVE DE DANGER PAR PÉRIODES D'EXPOSITION

	À partir de données humaines	À partir de données animales
Fertilité homme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Fertilité femme	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible
Période équivalente au 1er trimestre chez la femme	Pas de donnée disponible	Embryotoxicité : pas d'effet (2 espèces testées)
Période équivalente aux 2ème et 3ème trimestres chez la femme	Fœtotoxicité : pas de donnée disponible	Fœtotoxicité : baisse limitée de croissance pondérale (femelles uniquement)
	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible	Effet sur le développement post-natal : pas de donnée disponible
Allaitement ou exposition post-natale	Pas de donnée disponible	Pas de donnée disponible

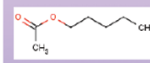
Légende: Pas d'effet — Pas d'évaluation possible — Preuves limitées d'un effet — Preuves suffisantes d'un effet

CLASSIFICATION CMR / VALEURS LIMITES

Numéro CAS
628-63-7 : acétate de pentyle (1)
123-92-2 : acétate d'isopentyle (2)
626-38-0 : acétate de 1-méthylbutyle (3)
624-41-9 : acétate de 2-méthylbutyle (4)

Famille chimique

Formule éclatée



Synonymes
(1) Acétate de n-pentyle, acétate d'amyle ;
(2) Acétate d'isoamyle ;
(3) Acétate de sec-pentyle, acétate de sec-amyle

Names / Synonyms
(1) Primary amyl acetate, n-pentyl acetate ;
(2) Isoamyl acetate, isopentyl acetate ;
(3) Sec-amyl acetate,

DEM 111.pdf (PROTEGE) - Adobe Reader

Fichier Edition Affichage Fenêtre Aide

3 / 6 100% Commentaire

DANGERS POUR LA REPRODUCTION

Principales données humaines

Références bibliographiques	Résultats
	Pas de donnée.

Synthèse des données humaines

Les effets de l'acétate de pentyle ne sont pas documentés dans l'espèce humaine.

Principales données animales

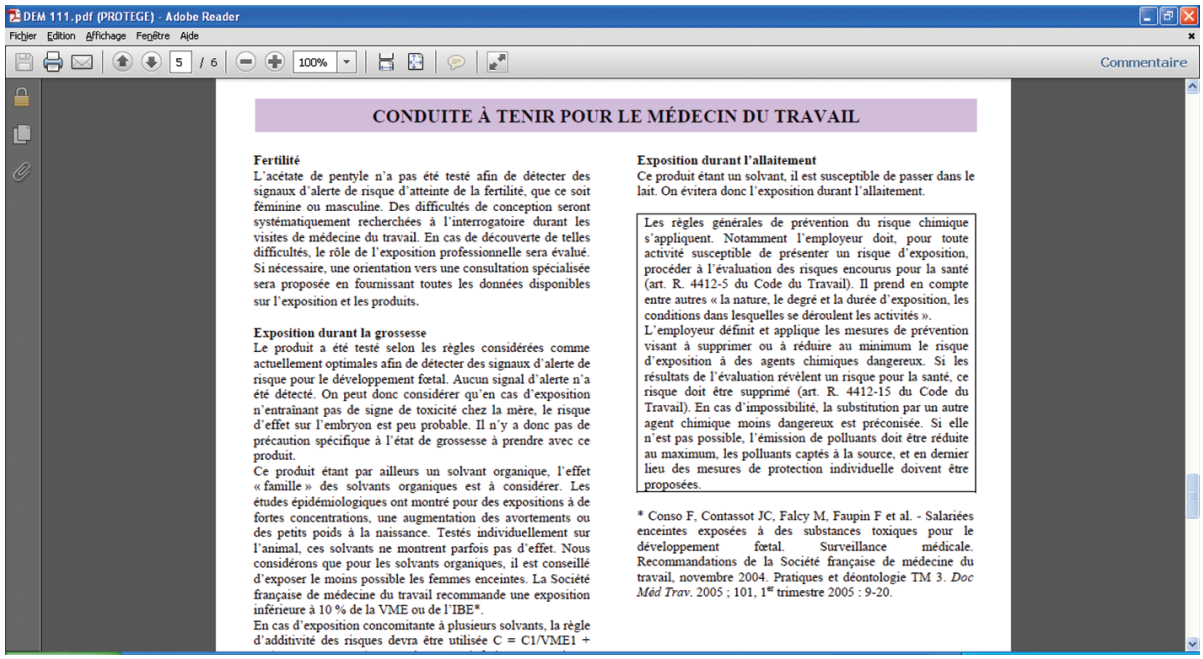
Références bibliographiques	Description des principaux effets observés
	Pas de donnée.

Synthèse des données animales

Les effets de l'acétate de pentyle sur la fertilité n'ont pas été étudiés chez l'animal.

Références bibliographiques	Protocole	
Chun JS, Neeper-Bradley TL - Developmental toxicity study of Primary Amyl Acetate Vapor in Fischer 344 Rats. Export : Bushy Run Research Center ; 1994 : 114 p (non publié).	*Étude :* développement prénatal *Voie d'exposition :* inhalation *Animal :* rat *Sexe :* femelle *Substance :* mélange des isomères acétate de pentyle et acétate de 2-méthylbutyle (pureté > 99 %)	*Doses :* 500, 1 000 et 1 500 ppm *Modalité de traitement :* 6 h/j *Traitement pendant la période de gestation :* j6-j15 *BPL :* oui *Méthode OCDE :* nd *Cotation Klimisch :* 1
	Description des principaux effets observés	

Demeter



DEM 111.pdf (PROTEGE) - Adobe Reader

Fichier Edition Affichage Fenêtre Aide

5 / 6 100% Commentaire

CONDUITE À TENIR POUR LE MÉDECIN DU TRAVAIL

Fertilité
L'acétate de pentyle n'a pas été testé afin de détecter des signaux d'alerte de risque d'atteinte de la fertilité, que ce soit féminine ou masculine. Des difficultés de conception seront systématiquement recherchées à l'interrogatoire durant les visites de médecine du travail. En cas de découverte de telles difficultés, le rôle de l'exposition professionnelle sera évalué. Si nécessaire, une orientation vers une consultation spécialisée sera proposée en fournissant toutes les données disponibles sur l'exposition et les produits.

Exposition durant la grossesse
Le produit a été testé selon les règles considérées comme actuellement optimales afin de détecter des signaux d'alerte de risque pour le développement fœtal. Aucun signal d'alerte n'a été détecté. On peut donc considérer qu'en cas d'exposition n'entraînant pas de signe de toxicité chez la mère, le risque d'effet sur l'embryon est peu probable. Il n'y a donc pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit.
Ce produit étant par ailleurs un solvant organique, l'effet « famille » des solvants organiques est à considérer. Les études épidémiologiques ont montré pour des expositions à de fortes concentrations, une augmentation des avortements ou des petits poids à la naissance. Testés individuellement sur l'animal, ces solvants ne montrent parfois pas d'effet. Nous considérons que pour les solvants organiques, il est conseillé d'exposer le moins possible les femmes enceintes. La Société française de médecine du travail recommande une exposition inférieure à 10 % de la VME ou de l'IBE*.
En cas d'exposition concomitante à plusieurs solvants, la règle d'additivité des risques devra être utilisée C = C1/VME1 +

Exposition durant l'allaitement
Ce produit étant un solvant, il est susceptible de passer dans le lait. On évitera donc l'exposition durant l'allaitement.

Les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Notamment l'employeur doit, pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition, procéder à l'évaluation des risques encourus pour la santé (art. R. 4412-5 du Code du Travail). Il prend en compte entre autres « la nature, le degré et la durée d'exposition, les conditions dans lesquelles se déroulent les activités ».
L'employeur définit et applique les mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition à des agents chimiques dangereux. Si les résultats de l'évaluation révèlent un risque pour la santé, ce risque doit être supprimé (art. R. 4412-15 du Code du Travail). En cas d'impossibilité, la substitution par un autre agent chimique moins dangereux est préconisée. Si elle n'est pas possible, l'émission de polluants doit être réduite au maximum, les polluants captés à la source, et en dernier lieu des mesures de protection individuelle doivent être proposées.

* Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. - Salariées enceintes exposées à des substances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la Société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. *Doc Méd Trav.* 2005 ; 101, 1er trimestre 2005 : 9-20.

Quels outils ?

- Pour l'évaluation des dangers et des risques
- Pour l'aide à la décision d'aptitude

- Outils scientifiques
  - Recommandations professionnelles
    - Recommandations de la SFMT
  - Bases de données spécialisées
    - Demeter
    - Autres bases de données
  - Avis d'experts ou de centres spécialisés
    - INRS
    - Centres antipoison et de toxicovigilance
    - Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)
    - Consultations de pathologies professionnelles et de l'environnement (En IdF : ReprotoxIF)

Est-ce que ça marche ?

Diméthylformamide

- Laborantine dans un laboratoire de contrôle de qualité d'un producteur d'objets en caoutchouc.
  - Utilise quotidiennement 50 à 150 mL de diméthylformamide
  - Aliquotes de quelques mL
  - Avec des gants, sous hotte
  - Pas de chauffage
- Pourra-t-elle continuer pendant sa grossesse ?

- Etiquetage
- R2

T - Toxique

R61 - Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant

- R1B

H360D - Peut nuire au fœtus

Pas d'exposition possible

- Si elle ne manipule plus directement le DMF, peut-elle rester dans le laboratoire ?

- Recommandations SFMT
  - Exposition possible si DMF_{atm} < 10 % VLEP et/ou MMF_u < 10 % VLB
  - DMF pas volatil
  - Donc préférer évaluation par biométrologie
  - Indicateur biologique : MMF urinaire
  - VLB : 20 mg/g créatinine

Exposition possible si concentration urinaire MMF fin de poste < 2 mg/g créatinine

Formaldéhyde

- Thanatopractrice, 23 ans
- Grossesse (12 sem aménorrhée)
- Utilise produits contenant formaldéhyde
  - Concentrations : 20-30 %.
- Utilise EPI (masque à cartouche, gants).
- Peut-elle poursuivre cette activité pendant la grossesse en respectant le port des EPI ?

- Réglementation
  - Pas classé pour effets sur le développement
- Données scientifiques ?
  - Cancérogène
  - Effets génotoxiques
- ⇛ Demeter ?
  - Très peu absorbé
    - En raison de sa réactivité
- Etudes disponibles des effets embryotoxiques, foetotoxiques, tératogènes et sur le développement post-natal
  - Pas de preuve d'effet

« Pas de précaution spécifique à l'état de grossesse à prendre avec ce produit »

Plomb

- Une vitrailliste de 25 ans a une plombémie de 250 µg/L et envisage de faire un premier enfant

Pas d'exposition pendant la grossesse Mais est-ce suffisant ?

- Réglementation
- R1

R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant

- R1A

R360D : Peut nuire au fœtus

Plomb

- Pas de fiche Demeter
- Recommandation SFMT, mais ne prend pas en compte données récentes sur toxicité du plomb
- ⇛ **Avis d'expert**
  - Cinétique d'élimination du plomb très lente
    - Demi-vie de 30-40 jours les premières semaines suivant l'arrêt de l'exposition
    - Puis 10-20 ans
    - Plombémie de 250 µg/L en début de grossesse
      ⇛ plombémie toujours > 100 µg/L en fin de grossesse
  - Effets du plomb aux faibles doses
    - Risques augmentés d'avortement, d'accouchement prématuré et de petits poids de naissance, même quand plombémie < 100 et 50 µg/L, respectivement
    - Passage de la barrière placentaire
    - A la naissance, Pbs de la mère et de l'enfant très voisines
    - Neurotoxicité ++ du plomb chez le jeune enfant
      - Effet sans seuil et durable
      - Réglementairement saturnisme infantile = Pbs ≥ 100 µg/L

Plomb

- Une vitrailliste de 25 ans a une plombémie de 250 µg/L et envisage de faire un premier enfant

- **La plombémie de la mère (et celle du fœtus) pendant la grossesse doi(ven)t être aussi faible(s) que possible**
  - < 100 µg/L, nécessairement
  - Si possible pas différente de celle de la population générale (P95 : 73 µg/L ; P50 : 25 µg/L)

Organiser le travail (ancien/neuf)
Pour que la plombémie soit basse avant le début de la grossesse
Pour qu'il n'y ait pas d'exposition pendant la grossesse
Si plombémie initiale élevée, chélation (avant grossesse) peut faciliter normalisation

Méthylmercure

- Entreprise extraction minerais
- Envoie personnels en mission dans pays Afrique de l'ouest
  - Missions de 3 à 9 mois
  - Jeunes femmes parfois concernées
  - Pendant le séjour au moins un repas de poisson par jour
  - Difficile de faire autrement
  - En fin de séjour, concentrations mercure dans le sang total généralement comprises entre 20 et 30 µg/L
  - Concentrations urinaire < 5 µg/g créatinine
- Les femmes jeunes peuvent-elles continuer à être envoyées en mission ?
- Si oui, faut-il recommander contraception pendant le séjour et jusqu'à quand au retour ?
- Réglementation
  - Pas classé dans l'UE pour ses effets sur le développement
- Pourtant preuves +++ d'effets tératogènes et foetotoxiques
  - En particulier, neurotoxicité +++
- ⇛ Demeter
  - Pas de fiche
- Autres bases de données
  - Très nombreuses informations
  - Difficile d'en tirer une synthèse opérationnelle
- ⇛ **Avis d'expert**

Méthylmercure

- Avis expert
- Nombreuses données épidémiologiques
  - Exposition pendant la grossesse et effets chez l'enfant
  - Avec corrélations doses effets
  - En particulier populations des Seychelles et des îles Faroe
  - Effets critiques : neurotoxicité (développement intellectuel)
  - En France métropolitaine
    - P95 mercure capillaire chez enfants 3-5 ans : 1,5 µg/g
    - P95 mercure capillaire chez adultes 18-39 ans : 1,61 µg/g
  - Rapport Hg cheveux/Hg sang total = 250

Méthylmercure

- Données épidémiologiques
  - Corrélations entre concentration capillaire ou sang total de mercure et performances dans divers tests psychométriques
  - Corrélation inverse entre mercure capillaire et QI semble sans seuil
    - Perte de 0,2 point par µg/g cheveux
- Seuil inférieur de l'intervalle de confiance à 95 % de la concentration entraînant des altérations des tests psychométriques chez 5 % des enfants : 10 µg/g cheveux
    - Soit environ 40 µg/L de sang total

Risque faible si Hg sang total ne dépasse jamais 30 µg/L
Essayer tout de même de limiter consommation poisson
Surveiller exposition pendant séjour et au retour
Plutôt avec mercure capillaire
Si possible grossesse seulement quand Hg capillaire < 3 ou 2 µg/g

Toluène

- Secrétaire dans un laboratoire d'anatomie pathologique
- Bureau séparé, mais contigu au laboratoire
- Pénètre de nombreuses fois dans le laboratoire, chaque jour, pour des séjours brefs
- Exposition indirecte au toluène
- Souhaite commencer prochainement une grossesse

- Réglementation
- R3

R63 : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant

- R2 CLP

H361d : Susceptible de nuire au fœtus

Recommandations SFMT ?

Demeter ?

- **Pas** de recommandation réglementaire concernant l'aptitude des femmes enceintes

Toluène

- Recommandations SFMT
  - Catégorie 3 (2 CLP)
  - ⇛ Limiter exposition: 10 % VLEP
  - Soit VL = 2 ppm

- Demeter
  - ↑ Risque fausse couche tardive
  - ↑ risque retard de croissance
  - ↑ risque troubles neurocomportementaux
  - Limiter exposition à 10 % VLEP ou mieux à VTR_{repro} proposée par OEHHA
    - Soit 0,3 ppm

Limiter l'exposition à 2 ppm (ou 0,3 ppm)

Perchloréthylène

- Femme de 35 ans
- Travaille dans un pressing artisanal
- Veut commencer une grossesse
- Ne fait pas de prédétachage
- Exposition exclusive au perchloréthylène

- Réglementation
  - Pas classé pour les effets sur le développement
- Augmentation du risque d'avortement chez femmes travaillant dans pressings

Recommandation SFMT ? Demeter ?

- Recommandations SFMT
  - Solvant organique
  - ↑ risque avortement
  - ⇛ 10 % VLEP soit 2 ppm ou
  - ⇛ 10 % VLB soit PCE_{sang} = 40 µg/L, 16 heures après la fin de poste, en fin de semaine

- Demeter
  - Expérimentalement, effets embryotoxiques et fœtotoxiques
  - Preuves limitées ↑ risques avortement et retard de croissance
  - ⇛ 10 % VLEP ou plutôt
  - ⇛ 1 % NOAEL , soit 1 ppm

Limiter exposition à 2 (ou 1) ppm
Ou
Vérifier que concentration sanguine < 40 µg/L, le vendredi matin, avant la prise de poste

Mélange de solvants

- Laborantine directement et indirectement exposée à éthanol, acétone, n-hexane
- Réglementation
  - Aucun agent classé pour ses effets sur le développement
- Recommandations SFMT et Demeter
  - Etudes épidémiologiques - Exposition pendant la grossesse aux solvants organiques
    - Risque modérément élevé d'avortement
      - RR : 1 à 2
      - Surtout si forte exposition
      - Facteurs de confusion : co-expositions, solvants chimiquement et toxicologiquement très divers
    - Risque modérément élevé de malformations
      - RR : 1 à 2
      - Surtout malformations SNC, arbre urinaire, tube digestif et fentes faciales
      - Mais également études négatives
      - Facteurs de confusion : co-expositions, solvants chimiquement et toxicologiquement très divers
- Effets sur le développement des solvants sont additifs
- ⇛ Proposition SFMT et Demeter
  - Concentration atmosphérique < 0,1 VME
    - $Ca_1/VME_1 + Ca_2/VME_2 + \ldots + Ca_n/VME_n < 0{,}1$
  - Concentration indicateur biologique < 0,1 VLB
    - $C_{IB1}/VLB_1 + C_{IB2}/VLB_2 + \ldots + C_{IBn}/VLB_n < 0{,}1$
- ⇛ Dans le cas de la laborantine
  - Mesurage exposition individuelle
  - $Acétone_{atm}$: 15 ppm (VME : 500 ppm)
  - $Éthanol_{atm}$: 10 ppm (VME : 1000 ppm)
  - 2,5-Hexanedione urinaire : < limite de détection (0,1 mg/g créat ; VLB : 5 mg/g créat)
- Exposition cumulée pondérée :
  - 15/500 + 10/1000 + 0,05/5 = 0,05

Cytostatiques

- Infirmière dans une unité d'hospitalisation à domicile.
- Administration de traitements anti-cancéreux quelques fois par mois
- Souhaite débuter une grossesse
- Peut-elle continuer à administrer ce type de médicament

- Pas d'étiquetage réglementaire
- Pas de fiche Demeter
- Pas d'avis SFMT
- ⇛ **Avis d'expert**

Cytostatiques

- Plusieurs molécules sont tératogènes
- Excès de risque d'avortement et d'accouchement prématuré chez professionnelles exposées
- Nombreux agents mutagènes
- Nombreux agents cancérogènes expérimentalement et chez malades traités
- Effets mutagènes et cancérogènes, considérés comme sans seuil
- Plusieurs études indiquent que les contaminations des soignants sont fréquentes
  - Etude INRS (4 cytostatiques) :
    - 1 649 prélèvements chez 242 personnes ;
    - 15,8 % des prélèvements positifs ;
    - 54 % participants avec prélèvements positifs.

Pas d'exposition pendant la grossesse

Gaz anesthésiques

- Deux cas d'avortement chez infirmières anesthésistes d'une clinique chirurgicale
- Plausibilité de l'origine professionnelle ?
- Peut-on laisser les jeunes femmes travailler au bloc pendant leur grossesse ?
- Anesthésiques utilisés : protoxyde d'azote, sévoflurane, desflurane

- Pas d'étiquetage réglementaire des anesthésiques dans l'UE
- Quelques fiches Demeter dont :
  - Protoxyde d'azote
  - Sévoflurane
- Règle des 10 % SFMT

Gaz anesthésiques

- **Protoxyde d'azote**
  - Demeter
    - Données cliniques et épidémiologiques difficilement interprétables (poly-exposition, postures, rayonnements ionisants, horaires…)
    - Résorptions fœtales chez la rate. NOAEL : 1000 ppm
    - Proposition d'appliquer un facteur d'incertitude de 100 (10x10)
    - **VTR_{DEV} : 10 ppm**
- **Sévoflurane**
  - Déméter
    - Pas de données de qualité sur les effets sur la reproduction
    - Effets critiques neurotoxiques : LOAEL 1000 ppm (homme)
    - Facteur incertitude 100 (10 interindividuel x 10 pour LOAEL au lieu NOAEL)
    - VLEP (Finlande et Suède) : 10 ppm ; ne prend pas en compte effets sur la reproduction
    - ⇛ appliquer un facteur 10 supplémentaire
    - **VTR_{DEV} : 1 ppm**
- **Desflurane**
  - Pas de fiche Déméter
  - ⇛ Consultation autres bases de données ou avis expert
    - Pas de donnée de qualité sur effets sur le développement
    - Effets neurotoxiques : LOAEL 4400 ppm (rat)
    - Facteur incertitude : (10 interespèces x 10 interindividuelle X 3 à 5 LOAEL au lieu de NOAEL)
    - ⇛ VLEP Suède Finlande : 10 ppm ; ne prend pas en compte effets sur la reproduction
    - ⇛ appliquer un facteur 10 supplémentaire
    - **VTR_{DEV} : 1 ppm**
- En cas de co-expositions simultanées :
  - **[Proto]/10 + [Sévo]/1 + [Des]/1 < 1**
- **Quid de l'origine professionnelle des 2 cas d'avortement ?**
  - Données disponibles pas assez précises pour avoir un avis
  - Nombreuses études indiquent excès de risque d'avortement associé à l'exposition professionnelle à des gaz anesthésiques pendant la grossesse
    - 3 méta-analyses indiquent risque relatif entre 1 et 1,5 mais statistiquement significatif
    - Mais interprétation difficile, car facteurs de confusion +++ (autres nuisances chimiques, rayonnements ionisants, horaires de travail, station debout prolongée, stress…)
  - Par ailleurs, avortement : évènement fréquent
    - Termine 15 à 25 % des grossesses
    - Nombreuses causes possibles

Conclusions

- 1 - Avec l'étiquetage, les recommandations de la SFMT et Demeter, on règle la plupart des problèmes
- 2 - Quand ces outils de base ne suffisent pas :
  - Utiliser d'autres sources d'information
  - Et/ou prendre un avis d'expert
- 3 - Information indispensable des femmes en état de procréer
  - Sur les effets sur le développement fœtal des agents chimiques auxquels elles sont exposées
  - Sur l'importance de signaler précocement leurs grossesses au médecin du travail
    - De signaler leur projets de grossesse en cas d'exposition à des substances à demi-vie longue
- 4 - Recommandation d'évaluation des risques, a priori, par le médecin du travail
  - Pour décider avec l'employeur des mesures à adopter en cas de grossesse
- 5 - Les données relatives aux grossesses doivent être enregistrées dans le dossier médical
- 6 - Les anomalies de la grossesse ou du développement fœtal dont ils ont connaissance, doivent être signalées par les médecins (du travail) à un organisme chargé de la toxicovigilance.

ReprotoxIF

Consultations

- **Repérage et prise en charge des situations d'expositions à des TOXiques pouvant aboutir à troubles de la REPROduction en région Ile de France**
- Consultations à Lariboisière - Fernand Widal et au CHU de Créteil dans le domaine de la reprotoxicité
  - Tout évènement indésirable survenu pendant la grossesse
    - Sans cause retrouvée
    - Dans le but de rechercher une exposition à des substances chimiques reprotoxiques
  - Toute suspicion d'exposition toxique autour de la grossesse
- Objectif : identifier expositions à potentiel toxique pour la reproduction dans le cadre d'une future grossesse.

ReprotoxIF

Motifs de consultation

- En l'absence d'autre cause et/ou si hypothèse toxique évoquée
  - Troubles de la fertilité
    - Oligo-Asthéno-Térato-zoospermie
    - Insuffisance ovarienne non liée à l'âge
  - Pathologies de grossesse
    - MFIU
    - Fausses couches à répétition
    - RCIU
    - Prématurité
    - Malformations

    …

Consultation

- CPPE
  - Auto-questionnaire pour les patientes en amont de la consultation
  - Consultations « longues »
    - Consultations « classiques » (ATCD, ex clinique)

      +
    - Curriculum laboris du couple
    - Recherche d'expositions toxiques professionnelles & environnementales
    - Identification des produits et recherche des compositions (BNPC)
    - Bibliographie
    - Dosages toxicologiques / enquête environnementale si besoin
- Conclusion
  - Avis sur l'imputabilité des troubles à l'exposition toxique
  - Evaluation de l'exposition
  - Préconisations pour limiter / supprimer l'exposition

Conclusions

ReprotoxIF

- En pratique :
  - Proposition de consultation
    - Tout évènement indésirable survenu pendant la grossesse
      - Sans cause retrouvée
      - Dans le but de rechercher une exposition à risque
    - Toute suspicion d'exposition toxique autour de la grossesse
- RDV
  - Coordonnées : jerome.langrand@aphp.fr
  - Centre antipoison / CPPE : 01 40 05 43 28

Merci de votre attention

Le projet Femmes Enceintes Environnement et Santé : Rôle des professionnels de la périnatalité dans la transmission de conseils aux futurs et jeunes parents

Camille GEAY et Mélie ROUSSEAU

Camille Geay - Mutualité Française Hauts-de-France : camille.geay@mutualite-hdf.fr

Mélie Rousseau et Marie-Amélie Cuny - APPA : melie.rousseau@appa.asso.fr et marieamelie.cuny@appa.asso.fr

1. PRÉSENTATION DU PROJET

1.1 Contexte

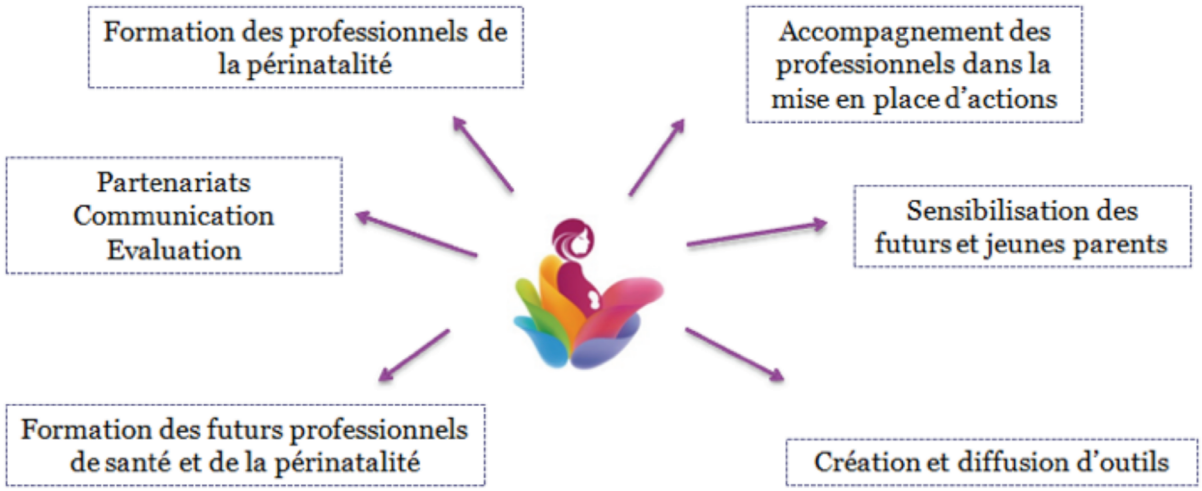
Face à la multiplication des études scientifiques attestant des liens entre environnement, santé et périnatalité, et en cohérence avec les Plans Santé Environnement national et régional (PRSE 2 et PNSE 3), la Mutualité Française Hauts-de-France et l'Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique (APPA) se sont mobilisées depuis 2011 autour d'un projet innovant : le projet « FEES - Femmes Enceintes, Environnement et Santé ». Ce projet a ainsi pour ambition de réduire les sources d'exposition aux polluants environnementaux et les risques sanitaires associés (infertilité, cancer, asthme, allergie...).

Une analyse de situation réalisée en 2011 a permis de confirmer l'hypothèse d'un besoin d'information sur la thématique ressenti par les professionnels de la périnatalité comme par les futurs et jeunes parents (enquête APPA, 2011).

C'est ainsi qu'est né le projet FEES dont l'objectif est de **diminuer l'exposition des femmes enceintes et des jeunes enfants aux polluants environnementaux présents dans l'air intérieur, l'alimentation et les cosmétiques.**

Les publics bénéficiaires de cette action sont donc les **futurs et jeunes parents** des Hauts-de-France, grâce à des actions de prévention mais aussi par l'intermédiaire des **professionnels de la périnatalité et de la santé.**

Ce projet se décline donc en plusieurs axes :



1.2 La formation des professionnels de la périnatalité

L'action a débuté par un diagnostic comprenant la mise en place de focus-groups auprès des femmes enceintes ainsi que des entretiens auprès des professionnels de la périnatalité. Cette analyse de situation avait mis en évidence le rôle clé des professionnels de la périnatalité, en particulier des sages-femmes, dans la transmission des conseils aux patientes. Ces professionnelles ont donc été dans un premier temps le public cible des formations mises en place tout en laissant la possibilité aux autres professionnels de la périnatalité d'y participer.

Objectifs des sessions de formation :

- Améliorer les connaissances des équipes sur le lien entre l'environnement et la santé de la femme enceinte et du jeune enfant ;
- Permettre aux professionnels de relayer les informations reçues.

La formation est composée de 3 à 4 demi-journées. Chaque demi-journée correspond à une thématique : air intérieur, alimentation, cosmétiques.

Une quatrième journée est proposée de manière facultative aux professionnels qui souhaitent aller plus loin dans la transmission des conseils. Cette session permet d'aborder les changements de comportements grâce à l'approche motivationnelle. Elle permet également d'aborder les représentations sociales et de mettre en pratique la transmission des conseils. Des animations à partir d'outils pédagogiques sont ainsi proposées lors de cette session.

Bilan 2012-2016 en Hauts-de-France :

- 88 modules de formation ;
- 537 professionnels de la périnatalité formés (environ 20% des sages-femmes en poste).

1.3 Accompagnements des professionnels

À la suite des formations, un accompagnement est proposé aux professionnels qui souhaitent mettre en place des actions. Chaque année, les demandes

d'accompagnements augmentent, en 2016, l'APPA et la Mutualité Française ont accompagnés plus de 30 professionnels dans leurs actions.

Il a pu s'agir de :
- Mise à disposition de plaquettes et affiches ;
- Accompagnement méthodologique ;
- Conférences Périnatalité et Santé Environnement ;
- Participation à une émission radio « Parcours Santé » ;
- Accompagnement de maternités pour la mise en place d'animations SE dans le cadre de la SMAM ;
- Participation à des groupes de travail...

Au cours de l'année, les professionnels sollicitent également les porteurs de projets pour de demandes d'informations complémentaires. Celles-ci font l'objet de réponses au cas par cas ou de veilles documentaires, diffusées via la newsletter par exemple.

1.4 Sensibilisation des futurs et jeunes parents

La Mutualité Française Hauts-de-France propose, dans le cadre du projet FEES, des ateliers de sensibilisation destinés aux futurs et jeunes parents. Ces ateliers permettent d'informer sur les liens entre environnement et santé. L'objectif est de partir des représentations et expériences des participants pour les amener à diminuer leur exposition aux polluants environnementaux.

Organisés en partenariat avec des CPAM et des centres hospitaliers, 40 ateliers « Mamans, Bébé, Environnement et Santé » ont pu être réalisés depuis 2013, soit 245 futurs et jeunes parents sensibilisés.

1.5 Création et diffusion d'outils

En 2013, trois fiches ont été créés (« fiches périnat' ») ainsi que trois affiches ont été créées, sur les trois thématiques : qualité de l'air intérieur, alimentation et cosmétiques. Ces outils sont mis à disposition des professionnels pour les aider dans la transmission des conseils aux patientes.

Dans ce même but, un kit pédagogique a été créé en 2015, il est disponible dans les réseaux de périnatalité et dans les structures porteuses de l'action.

En 2015, suite à la sollicitation du Conseil Départemental du Pas-de-Calais, un groupe de travail a été mis en place avec les professionnels du Département et les porteurs du projet pour créer deux nouveaux documents. Ainsi une page a été ajoutée dans le carnet de santé et une fiche a été ajoutée au dossier de maternité des futures mères.

En 2016, un nouvel outil a été conçu est testé « la plaquette 10 conseils » qui regroupe les principaux conseils à transmettre aux futurs et jeunes parents, elle comporte davantage d'illustrations et moins de texte que les précédentes. Cette plaquette sera diffusée en 2017.

1.6 Formation des futurs professionnels de santé

Depuis 2015, une sensibilisation est également proposée en formation initiale grâce à des partenariats avec les écoles de sages-femmes de Lille et les facultés de

médecine et de pharmacie de Lille 2 et prochainement avec l'école de puéricultrice du CHRU de Lille.

Ces différents partenariats ont permis d'aboutir fin 2016 à un bilan de **547 futurs professionnels sensibilisés en Hauts-de-France.**

1.7 Communication

Dès 2014, un site internet et une newsletter, ont été crées pour faire connaitre le projet mais également accompagner les professionnels formés.

En 2016, une page Facebook a été créée pour les futurs et jeunes parents dans le but de diffuser plus largement les conseils de prévention, vulgariser les informations scientifiques et communiquer sur les évènements organisés dans le cadre du projet et par des partenaires.

1.8 Déploiement

Depuis 2014 des sessions de formation sont également proposées aux professionnels d'**Ile-de-France**. Le format proposé comprend de deux demi-journées : une demi-journée « Qualité de l'Air Intérieur et Santé » et une demi-journée « Cosmétiques, Alimentation et Santé ». Les différents partenariats établis (CD IDF, Réseau de Santé Périnatal Parisien, RAMs, Conseil de l'ordre des Pédiatres, Association des pédiatres du sud de Paris, PMI CD 92 et CD93, Institut Mutualiste de Montsouris...) ont permis d'aboutir à un total de **113 professionnels formés** entre 2014 et 2016.

Des ateliers destinés aux futurs et jeunes parents sont également proposés dans le cadre du projet, mis en place et animés par la Mutualité Française Ile-de-France.

Des partenaires ont également été rencontrés en région **Centre-Val de Loire** pour le déploiement du projet sur ce territoire. Des sessions « Habitat, Air Intérieur et Santé » sont prévues en 2017.

2. ÉVALUATION DES IMPACTS AUPRÈS DES PROFESSIONNELS [1] : Présentation de quelques résultats et pistes d'analyses

2.1 L'évaluation à court terme

Suite à chaque formation, un questionnaire d'évaluation est soumis aux participants. Ceux-ci ont attribué une note de 3.6/4 concernant l'utilité de la formation dans leur pratique professionnelle. Ils sont satisfaits de la formation et soulignent notamment la qualité du contenu comme de l'animation, mettant particulièrement en avant le dynamisme du groupe et les échanges avec les formatrices.

Concernant l'apport de connaissances, les professionnels sont en mesure de restituer à court terme trois conseils principaux à transmettre à leurs patientes, les plus cités sont la vigilance quant aux choix des produits cosmétiques, l'importance de l'aération et du choix des ustensiles de cuisine. Les trois thématiques semblent donc avoir interpellées les professionnels.

1 Une évaluation globale et une évaluation auprès des futurs et jeunes parents ont également été réalisées.

L'évaluation à court terme avait également permis de savoir que 90% des professionnels seraient favorables à la mise à disposition d'outils dans leur réseau de périnatalité. Les professionnels, interrogés sur la possibilité de bénéficier d'un accompagnement méthodologique ou technique pour la mise en place d'actions, étaient 30 % à être intéressés par cette proposition.

2.2 L'évaluation à moyen terme

L'enquête réalisée à moyen terme a été axée sur la population des sages-femmes (53/55 personnes interrogée), initialement public-cible des formations. Une enquête qualitative a été mise en place, via des entretiens semi-directifs (de visu et téléphoniques), complétée par des questionnaires électroniques.

2.2.1 Réponse aux attentes des professionnels

Dans l'ensemble les professionnels ont été satisfaits des connaissances reçues, déclarant que les thématiques évoquées sont cohérentes avec leurs attentes et avec les questions des patientes. Si quelques professionnelles étaient déjà sensibilisées à certaines notions, elles précisent néanmoins que cela a conforté leurs pratiques même si quelques unes auraient aimé approfondir davantage certains points, elles précisent que *« pour une formation de prise de conscience et pour la plupart des gens c'est largement suffisant ».* Deux personnes ont regretté de ne pas avoir plus d'informations sur les produits à conseiller ou à déconseiller. Cependant, la philosophie du projet est de développer les connaissances mais aussi l'esprit critique afin que les personnes puissent déterminer par elles-mêmes quel produit utiliser ou non.

2.2.2 Enrichissement des connaissances des professionnels

Plus de 6 mois après la formation, il a été demandé aux professionnels de citer spontanément trois conseils retenus : près de 98 % des sages-femmes ont su les citer. Les conseils les plus souvent évoqués sont quasiment similaires à ceux cités à court terme même s'ils n'apparaissent pas dans le même ordre : Aération, ustensiles de cuisines, limitation des cosmétiques et choix des cosmétiques.

Les sages-femmes ont également été interrogées sur les conséquences des polluants sur la santé des femmes enceintes et des nouveau-nés. Plus d'une sage-femme sur deux (54 %) est en mesure d'en citer trois, les autres n'en citant qu'une ou deux. On constate que les sages-femmes ont des connaissances satisfaisantes sur les conséquences des polluants même si elles sont moindres par rapport aux connaissances sur les conseils. Cela peut résulter de l'orientation des formations : aborder la thématique par une approche positive ciblée sur les conseils afin d'éviter une communication anxiogène.

2.2.3 Transmission des conseils

La quasi-totalité des sages-femmes (96 %) dit transmettre davantage de conseils aux patientes depuis la formation. Les conseils abordés en formation semblent diffusés au minimum de manière occasionnelle par les sages-femmes. Quelques sages-femmes précisent ne les transmettre qu'en réponse aux sollicitations des patientes (en particulier les sages-femmes exerçant au bloc obstétrical).

Les principaux conseils évoqués dans les entretiens par les sages-femmes sont : le choix des cosmétiques, l'aménagement de la chambre de bébé et le fait d'éviter les

lingettes. Certains conseils sont transmis fréquemment par les professionnelles, voir systématiquement comme l'importance d'aérer, d'éviter le tabac dans le logement ou encore d'éviter les lingettes, tandis que les moins diffusés sont ceux liés aux risques d'intoxications au monoxyde de carbone), et à la température et l'hygrométrie.

Les situations qui semblent les plus propices à la transmission de conseils sont les cours de préparation à la naissance et le service de suites de naissance. Les sages-femmes ont également expliqué dans les entretiens que la préparation à la naissance semble être un moment privilégié pour transmettre les conseils : temps d'échange dédié à la prévention, patientes en attentes de conseils…

Pour certaines sages-femmes, les patientes sont souvent plus disponibles, plus à l'écoute avant la naissance de l'enfant qu'après, et n'ont pas encore acheté le matériel de puériculture pour la plupart. L'entretien du 4ème mois peut alors être une opportunité pour aborder certains conseils, cependant toutes les sages-femmes ne partagent pas cet avis, certaines considèrent qu'il y a déjà beaucoup d'informations à aborder lors de ce rendez-vous. Les suites de naissances sont l'occasion de transmettre facilement des conseils, mais certaines sages-femmes précisent que cela n'est pas possible pour toutes les patientes, notamment les primipares pour lesquelles il y a de nombreuses informations à transmettre sur un temps de plus en plus court.

Malgré la prédominance des cours de préparation à la naissance et des suites de naissances, on constate que les situations de transmission sont très variées : les consultations prénatales et postnatales sont également de bons vecteurs de transmission. Même le bloc obstétrical, plusieurs fois cité comme un frein, a permis de transmettre des conseils.

Les sages-femmes sont nombreuses à souligner l'utilité et l'importance de la documentation mise à disposition, du site internet FEES et de la newsletter dans la transmission des conseils. Cependant, un peu plus d'un tiers des sages-femmes ne les a pas utilisés pour des raisons pratiques : manque de temps, circonstances inappropriées, manque de place dans le cabinet… ou pour ne pas surcharger les femmes enceintes de documents.

Au-delà de savoir si les sages-femmes transmettent des conseils, l'évaluation a permis de comprendre comment les sages-femmes sensibilisent les futurs et jeunes parents. Les sages-femmes ont ainsi exploré diverses stratégies pour communiquer sur ces conseils. Elles ont utilisé les leviers proposés : la formation, les outils, la médiatisation mais ont également expérimenté les situations leur permettant de découvrir d'autres leviers comme le fait de transmettre en axant les conseils sur le nouveau-né ou en valorisant les expériences. Une sage-femme passe, par exemple, par l'intermédiaire du tabac pour aborder la pollution de l'air intérieur. Les sages-femmes insistent également sur la temporalité dans la transmission des conseils, notamment le fait d'accompagner la patiente dans son changement de comportement et de trouver les moments opportuns pour distiller les conseils.

2.2.4 Leviers et freins dans la transmission des conseils

Dans leur démarche de prévention en santé environnementale, plusieurs leviers ont aidé les sages-femmes. La formation a été citée comme un levier, les sages-femmes en reprennent des « phrases-clés », et sa valorisation comme « formation professionnelle », aussi bien par la hiérarchie qu'auprès des patientes, a également

aidé plusieurs sages-femmes. Le soutien des collègues a été cité par les sages-femmes ainsi que la médiatisation de certains sujets (cosmétiques, bisphénol, produits d'entretien...).

Une catégorie de frein a été évoquée de manière récurrente : les freins liés à l'environnement professionnel au sens large: le manque de soutien de la hiérarchie et des collègues, les habitudes de services, l'infrastructure ainsi que le manque de temps lié à la charge de travail.

D'autres freins ont pu être cités par les professionnels, notamment les discours contradictoires entre les différents professionnels de santé (pharmaciens, médecins…) qui nuisent à la crédibilité des propos des sages-femmes.

Les situations socio-économiques défavorables des patients sont également considérées comme des freins par les professionnels dans la transmission de conseils. Les professionnels le justifient par le coût de certains produits plus écologiques mais aussi par l'existence de problématiques « prioritaires » chez ces publics (logement insalubre, tabac, précarité énergétique) ou encore d'« un manque d'intérêt ». Certaines sages-femmes ont pu dépasser ce frein et au contraire, s'appuyer sur la situation pour amener les conseils en expliquant les économies engendrées par certains changements de comportements. Certains conseils, comme celui sur les lingettes, sont ainsi transmis très facilement aux patientes.

2.2.5 Investissement de la thématique par les professionnels

On constate des changements de comportements de la part des sages-femmes que ce soit à leur domicile ou sur leur lieu de travail.

85 % des sages-femmes interrogées indiquent avoir modifié leur vie personnelle suite à la formation en prêtant notamment plus attention aux choix des produits du quotidien, certaines précisent que la formation a provoqué un réel bouleversement et une remise en question du fonctionnement quotidien de la famille.

Un tiers des professionnels a changé de comportement concernant leur environnement.

Un tiers des sages-femmes a des projets en santé environnementale (groupes de travail, changement des produits d'entretiens, stands…).

Les évaluations ont pu mettre en évidence les échanges entre professionnels suite à la formation. Plus de 80 % des sages-femmes disent avoir échangé avec leurs collègues (formés ou non). Certains échanges vont au-delà des simples discussions car certains professionnels ont formalisé un temps de sensibilisation auprès de leurs collègues : sensibilisation de l'équipe d'aides-soignantes, conférences de restitution… Ces échanges peuvent également avoir pour but d'harmoniser les conseils donnés dans l'équipe.

3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Il ressort de cette évaluation que la formation correspond aux attentes des professionnels en termes de contenu comme en termes d'animation.

Les objectifs fixés dans le cadre du projet sont atteints : amélioration des connaissances des professionnels et transmission des conseils. Certains conseils sont largement diffusés, notamment concernant les cosmétiques, la chambre de bébé ou encore l'aération. Plusieurs hypothèses sont susceptibles d'expliquer cela : des demandes plus importantes de la part des parents (il s'agissait d'un des leviers évoqués), parce qu'ils touchent directement la grossesse ou qu'ils sont peu couteux. Un bémol peut être formulé sur certains conseils qui sont plus difficilement diffusés comme la prévention contre les intoxications au CO et la température conseillée dans l'habitat. En ce qui la température, on peut émettre l'hypothèse que ce conseil soit davantage attribué à la prévention de la Mort Inattendue du Nourrisson qu'à la qualité de l'air intérieur. L'interrogation persiste cependant pour les conseils liés au chauffage sur lesquels la formation insiste pourtant largement.

Si l'évaluation confirme la place stratégique de la sage-femme dans la transmission de conseils, elle a pu mettre en évidence des limites. Le contexte socio-économique, l'environnement professionnel ou encore les discours contradictoires entre professionnels constituent des freins sur lesquels il semble possible d'agir en diversifiant davantage les niveaux d'intervention de l'action : développement des partenariats, intervention dans les structures, diversification des professions cibles des formations...

L'étude des leviers a montré que deux des déterminants cités précédemment ont pu être considérés comme des leviers pour d'autres sages-femmes (gain financier avec les recettes naturelles, soutien de la hiérarchie et des collègues…) et que d'autres leviers ont pu être mis en évidence : valorisation de la formation, médiatisation, outils proposés...

Enfin il ressort de cette évaluation que des impacts positifs non planifiés ont pu être mis en évidence.

Le premier est la réflexion entamée par les sages-femmes autour de la transmission des conseils. Celles-ci ont exploré des stratégies de prévention qui s'inscrivent dans les critères de la promotion de santé : absence de jugement, accompagnement dans les étapes du changement de comportement, communication positive et non anxiogène, valorisation des expériences...

D'autre part, l'évaluation a permis de constater que les professionnelles ont été plus loin que la transmission des conseils, elles ont opéré des changements de comportements que ce soit à domicile ou sur le lieu professionnel. Certaines sages-femmes estiment que l'impact du conseil chez la patiente va en effet dépendre de l'intérêt et de la sensibilité du professionnel pour la thématique. On pourrait supposer qu'il s'agisse d'une « transition » pour ensuite relayer l'information.

Cette appropriation de la thématique est confirmée par les projets qu'ont les sages-femmes en santé environnementale.

Suite à ces différents constats et dans un souci d'amélioration de la qualité de l'action des pistes ont pu être explorées :

- Chaque réseau de périnatalité a été doté d'un kit pédagogique, régulièrement emprunté par les professionnels ;

- Le contenu de la session « outils » a été approfondi : travail sur les représentations sociales (précarité), approche motivationnelle du changement de comportement, mises en situation ;
- Des partenariats se sont développés pour améliorer l'homogénéisation et la cohérence des discours des différents professionnels : partenariat avec l'URPS Pharmaciens, avec les écoles de puéricultrices, échanges avec une association de médecin libéraux... ;
- Présentation du projet FEES dans le cadre de projets de recherches tel que le projet « 1000 jours pour la santé » de la FHU ;
- Ouverture plus large des formations aux autres professionnels de la périnatalité, organisation d'évènements : formations en soirées, colloque « Périnatalité et Santé Environnement »... ;
- Création de la page Facebook pour communiquer davantage aux futurs et jeunes parents et susciter des questionnements.

Par ailleurs, les demandes d'accompagnement sont de plus en plus fréquentes, 32 personnes en 2016. D'autres pistes sont à poursuivre, notamment travailler davantage en lien avec les acteurs du secteur social, considérer des déterminants supplémentaires dans l'action et aborder la prévention CO en session « outils ». Une réflexion sur la santé communautaire débute à ce propos, notamment concernant l'axe des ateliers pour les futurs et jeunes parents.

Le projet FEES bénéficie du soutien financier de l'ARS Hauts-de-France, du Conseil Régional Hauts-de-France, de la Mutualité Française Hauts-de-France et de l'Institut National du Cancer.

Ateliers nestings : comment informer les futurs parents ?

Delphine DUBOS

Sage-femme diplômée en 1999 à l'école de Grenoble
Exercice en libéral dans la région Rhône-Alpes
puis à partir de 2006 à la clinique Belledonne à Saint Martin d'Hères.
Formée aux ateliers Nesting au sein de la clinique par l'association WECF.
Animatrice d'atelier Nesting depuis 2010 au sein de la clinique.
Formée à la santé-environnementale à l'IFSEN à Saint Egrève en 2015.
Intervenante en santé-environnementale auprès des écoles sage-femme et écoles d'auxiliaires de puériculture de la région grenobloise.

Depuis 2010 au sein de la maternité de la clinique Belledonne, en région grenobloise, une démarche de sensibilisation des futurs parents à la santé-environnementale est réalisée à travers les ateliers « Nesting », outil créé par l'association internationale WECF.

Les parents sont invités à participer en petit groupe à un temps d'échange sur leur perception de leur environnement quotidien et les effets possibles sur leur santé et celle de leur enfant à venir. En présence de deux sages-femmes animatrices ils vont construire leurs propres alternatives et être accompagnés à penser et mettre en oeuvre des comportements plus favorables à leur santé.

Mougein Imprimeurs Tulle - R.C.S. B 825 680 119 - Adhérent IMPRIM'VERT®