



35^{ème} CONGRÈS
DE MÉDECINE
ET SANTÉ
AU TRAVAIL

Facteurs de risque environnementaux au travail et malformations congénitales

Dr Julie CHABANEIX-THOMAS

Service cardiologie congénitale fœtus à l'adulte

Groupe de travail registre anomalies congénitales en Nouvelle Aquitaine

CHU Bordeaux

université
de BORDEAUX



Inria
INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE MATHÉMATIQUE

Définition OMS:

« anomalies fonctionnelles ou structurelles (comprenant aussi les troubles métaboliques) présentes dès la naissance »



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partiellement est formellement interdite.

Diagnostic et Prise en charge:

- Anténatal/ postnatal
- La correction de la malformation (néonatale)
- Le suivi de la malformation (longitudinale)
- Les comorbidités (pulmonaires, digestives, rénales..)
- Le développement neuro-psychologique

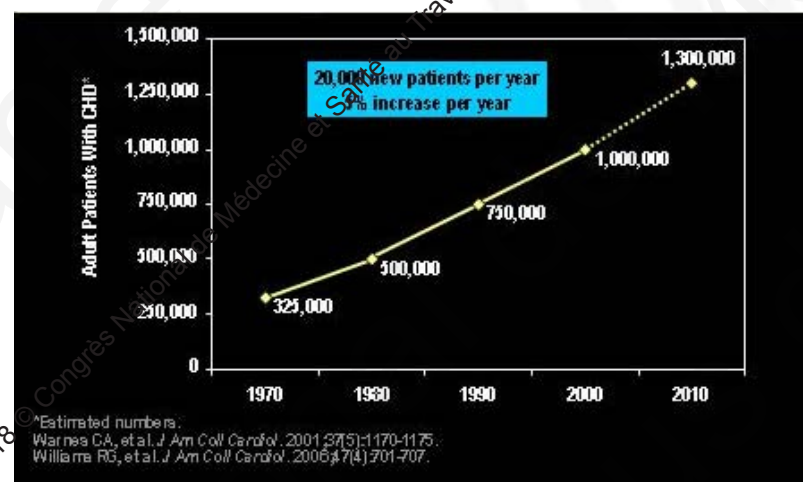
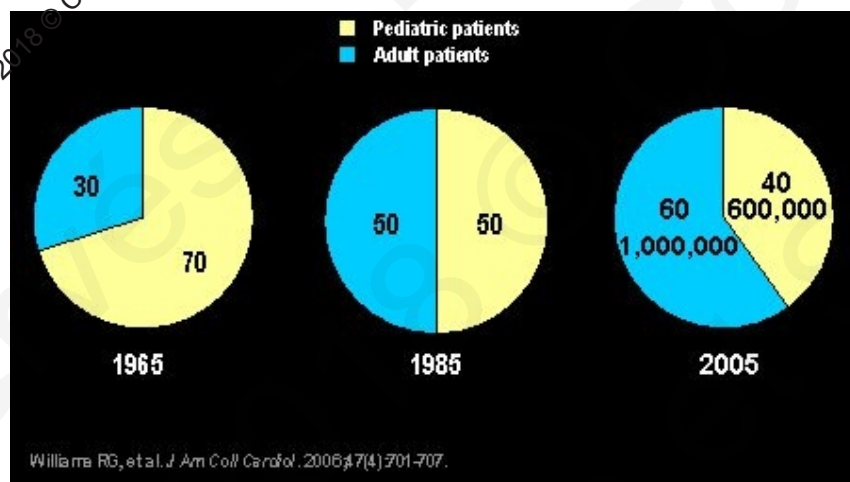
Etiologiques:

- 20% cas: cause connue (aneuploïdie...)
- 80% cas : cause restera indéterminée
- > part des facteurs environnementaux?

Prévention :

- Dans quelle mesure peut-on prévenir la survenue d'une Malformation? Dans le cadre professionnel?
- Dans quelle mesure peut-on améliorer le développement de ces enfants vulnérables?

- Cause majeure de mortalité mondiale
- 2010 : 270 000 décès d'enfants jusqu'à 28j (7% de la mortalité néonatale mondiale)
- Progrès considérables diagnostic et prise en charge
 - 1^{ère} cause de mortalité infantile dans pays développés (25% des décès néonataux en EUROPE)
 - Morbidité : incapacités et handicaps futurs





Pourquoi?

Anomalies primaires

Endogènes
Anomalies génétiques ou
chromosomiques
(20%)

Anomalies secondaires

Facteurs exogènes
Embryogénèse perturbée
Infectieuses, substances
exposition

Cause inconnue 80% des cas



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite sans la permission écrite de l'éditeur.

Non modifiables

Génétique

Caractéristiques
sociodémographiques
maternelles

Caractéristiques
sociodémographiques
paternelles

Potentiellement modifiables

Maladies maternelles et
thérapeutiques

Drogue, tabac, alcool

Expositions environnementales
maternelles et paternelles

Modifiables

Absence de supplémentation
vitaminique

Mettre en place **des actions de prévention**

Fraction attribuable d'Anomalies congénitales à des FDR modifiables
autour de 30 %

Wilson et al. 1998



Exposition environnementale unique,
précoce (gastrulation)
Déficit folate, exposition lithium, éthanol

Phénotype similaire :
anomalie Doppler ombilical,
diminution du poids fœtal,
anomalies cardiaques
structurelles et fonctionnelles

Supplémentation folate
très précoce

préviennent les malformations
cardiaques induites par
exposition alcool, lithium
ou homocystéine

- Notion de période à risque : periconceptionnelle
 - 3 mois avant la grossesse
 - 1^{er} mois de grossesse.
 - Études exposition 3 mois avant – 3 mois après conception

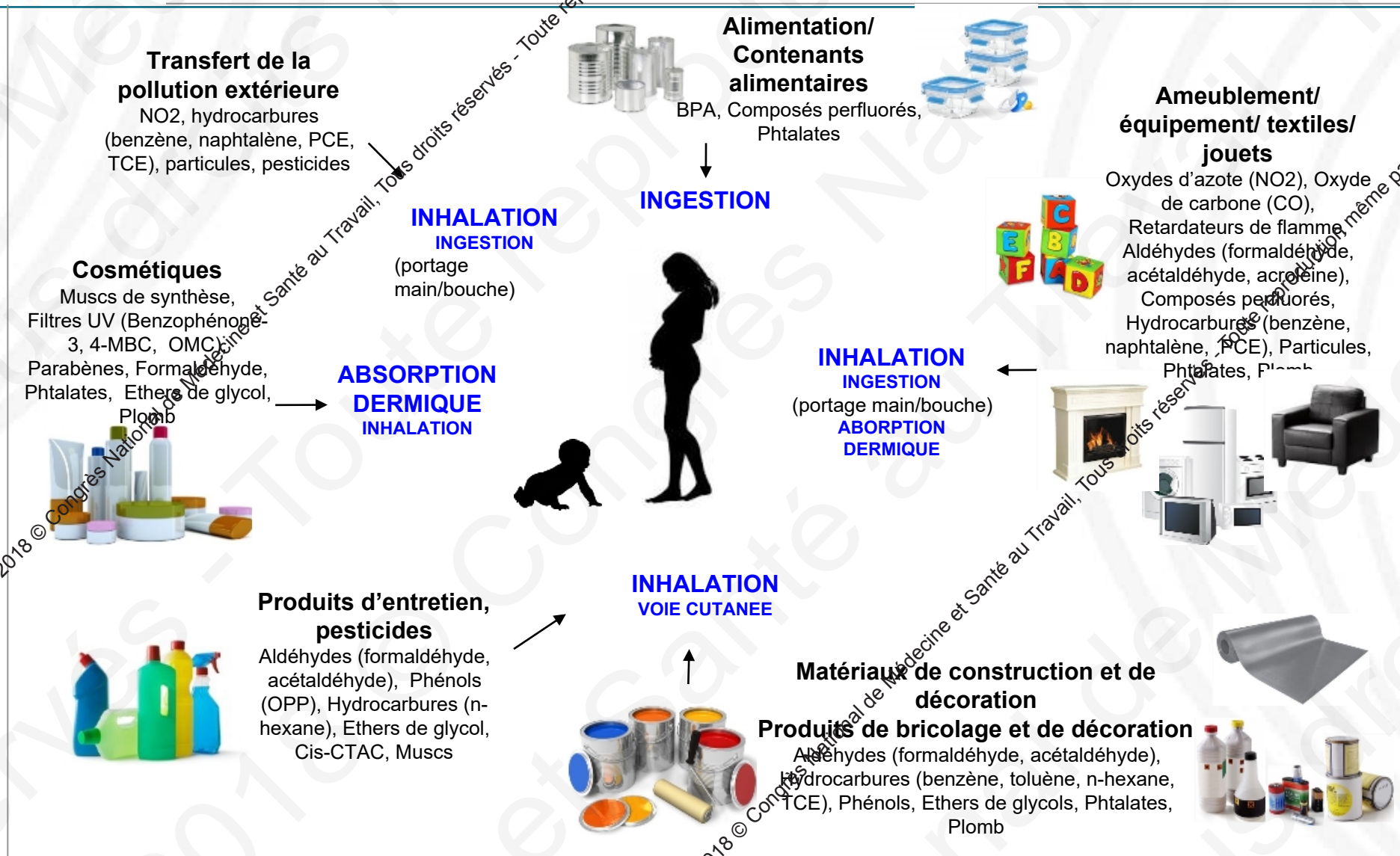


- Notion axe cœur-placenta
 - Développement du placenta et du cœur utilisant des molécules et gènes communs
 - Voies: métabolisme des folates, signaux Wnt
 - Anomalie précoce : stade gastrulation (15^{ème}-17^{ème} jour)
 - *Grossesse n'est pas encore connue de la patiente*
- Anomalies uro-génitales
 - Cryptorchidies :
 - descente testiculaire 1^{er} trimestre: descente abdominale, descente inguino-scrotale 3^{ème} trimestre androgènes-dépendants
 - Postulat: échec de descente testiculaire au 3^{ème} trimestre pourrait résulter d'une exposition anti-androgène
 - Hypospadias
 - Fermeture incomplète de l'uretère au cours du développement des OGE (entre 8 et 12 SA)
 - la fermeture urétérale est médiée par testostérone

Grano M, Circulation 2008
Clark J, Nat Methods 2011

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Schéma conceptuel d'exposition du fœtus et du jeune enfant à la pollution intérieure



1. Les facteurs eux-mêmes

- Co-facteurs pouvant influencer sur l'état de santé
 - Effet de santé peut être induit par plusieurs causes
- Absence de spécificité liés à l'environnement
- Co-exposition à de nombreuses substances (parfois mal connues)
 - Effets combinés scientifiquement difficiles à appréhender
- Difficulté dans la mesure de l'exposition
 - Décalage entre l'exposition au risque et le déclenchement d'une pathologie
 - Durée et fenêtre de l'exposition (grossesse, enfance, etc.)
 - Manque de précision sur l'exposition (exemple: exposition professionnelle aux solvants)

2. Individu : Différence de sensibilité individuelle (génétique, épigénétique, interaction gène-environnement)

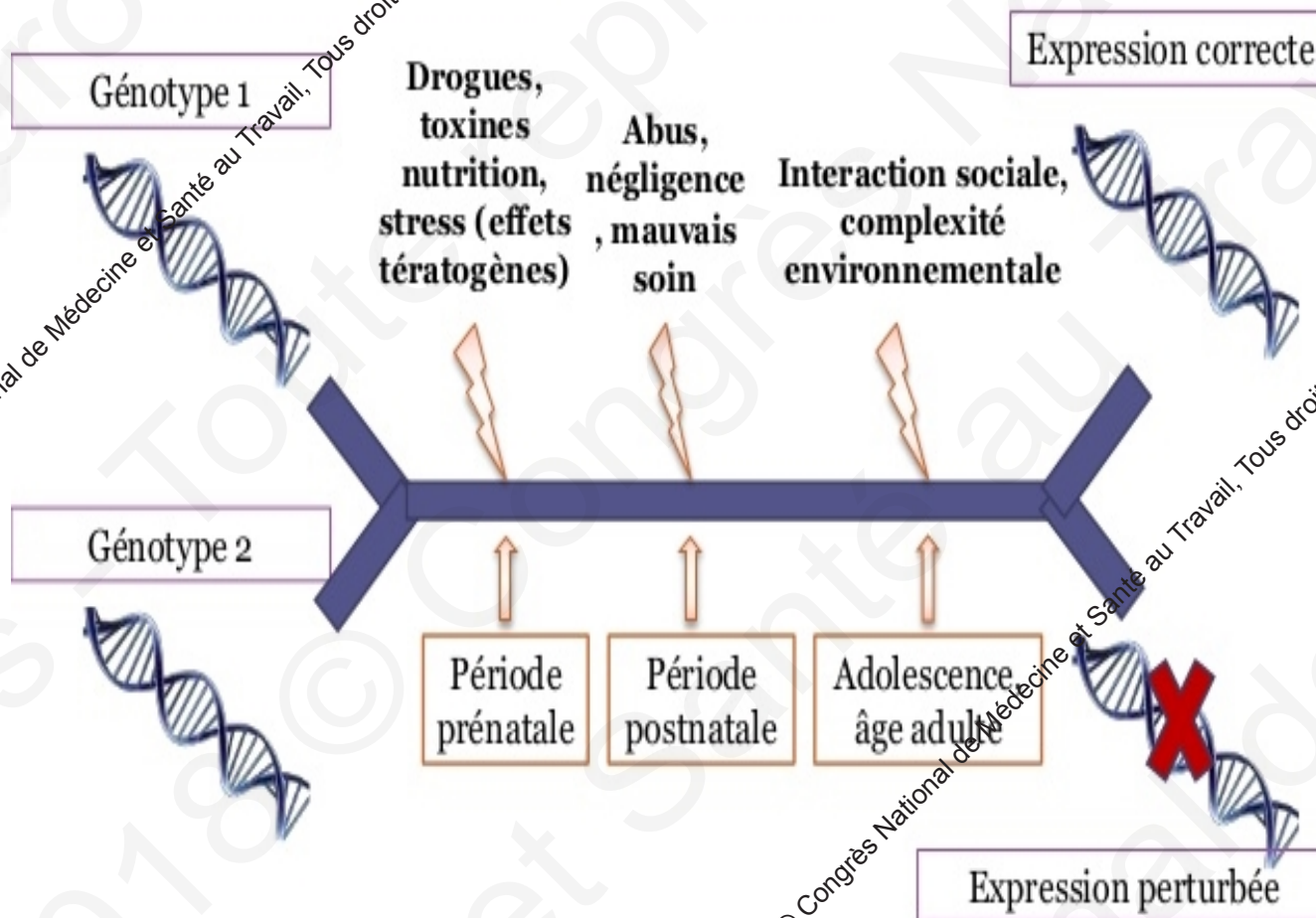
1. Transmission intergénérationnelle pour certaines substances (ex : distilbène)

1. Les MCC : événement rare, spécificité à un facteur?

- Recherche: suivi de cohorte (PELAGIE), modèles animaux +++

- Foster et al : revue critiques des études publiées de 2013-2014
- Représentations des anomalies par type :
 - Données robustes anomalie urogénitales masculines
 - hypospadias, cryptorchidies et distance ano-génitales
 - Données modestes
 - anomalies du tube neural,
 - Malformations cardiaques
 - Anomalies de paroi abdominale, gastroschisis, hernie diaphragmatique
 - Très peu de données
 - anomalies des membres,
 - fente palatine,
 - anomalies rénales
- Anomalies chromosomiques
 - Littérature grandissante démontrant le rôle des F. Environnementaux dans
 - Anomalies chromosomiques
 - Les lésions ADN
 - Les modifications épigénétiques

RELATION GÈNE – ENVIRONNEMENT



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

■ Marins de l'armée

- Étude Norvégienne (Mageroy et al 2006)
- Anomalies musculo-squelettiques, cardiaques, tumeurs
- Multi-expositions:
 - Vapeur d'huile, essence, diesel: OR: 4.5 (2.5-7.7)
 - Gaz d'échappement : OR=7.8 (4.6-13.1)
- Ne Fournit pas de données sur les mécanismes potentiels

QUELLES PROFESSIONS À RISQUE?

Catégories pro	article	expositions	malformations	OR	Mesure schéma
Coiffeurs	Ormond et al 2009	Sprays, phtalates	hypospadias	2.39 (1.40-4.17)	Matrice métier Cas témoin
Coiffeurs	Jorgensen et al 2013	phtalates, alkyphénols, COV	Cryptorchidies hypospadias	0.91 (0.77-1.08) 1.27 (0.90-1.79)	codes Registre naissance
Teinture cheveux	Kuehl and Loffredo 2003	teintures	Malformations cardiaques	3.7 (1.6–8.6)	Questionnaire Cas témoin
Coiffeurs Agents entretien Technicien labo	Morales-Suaves-Varela et al 2011	Pertubateurs endocriniens	Cryptorchidies Hypospadias	1.9 (1.1-2.7) 1.8 (1.0-3.0)	Cas témoin Matrice métier



QUELLES PROFESSIONS À RISQUE?

Catégories pro	article	expositions	malformations	OR	Mesure schéma
Usine	Cresci et al 2013	Industries chimiques, pesticides, site déchets	Malformations cardiaques	2.6 (1.6–4.2)	Cas témoin Questionnaire
Usine	Snijder et al. 2012	Expo paternelle: PCBs, phtalates, alkiphénols	CIV CAV Coarctation Ao	2.84; 1.37–5.92 4.22; 1.23–14.42 3.85; 1.17–12.67	Matrice Cas-témoin

QUELLES PROFESSIONS À RISQUE?

- ⇒ Toutes professions susceptibles de générer des expositions à des produits chimiques doit être considérer comme à risque pour le foetus de MC
- ⇒ Que ce soit la mère ou le père
- ⇒ Anticiper la grossesse ++++
- ⇒ Grossesse en cours : suivi « sensibilisé » sur les anomalies congénitales

■ Risque accru de malformations urogénitales en relation avec une exposition professionnelle aux pesticides:

- Mère: travaillant dans l'agriculture

- OR 3.47 (1.33-9.03) de cryptorchidies et hypospadias chez le fœtus

- Père: expositions professionnelles aux xénoestrogènes

- OR=2.98 (1.11 – 8.01) d'anomalies uro-génitales

- Fernandez et al 2007 (Études cas-témoins, Espagne)

- Tissu: placenta

- 50 cas/ 100 témoins

- OR 9.48 (2.43-37.0) pour des métabolites du DDT et lindane

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

- National Birth Defects Prevention Study

- Exposition professionnelle maternelle

Rocheleau et al. 2015

Classes de pesticides	Cardiopathie associée	RC [IC95 %]
Insecticides seuls	CIA ostium secundum	1,8 [1,3-2,7]
Insecticides et herbicides	Hypoplasie du cœur gauche	5,1 [1,7-15,3]
	Sténose de la valve pulmonaire	3,6 [1,3-10,1]
Insecticides, herbicides et fongicides	Tétralogie de Fallot	2,2 [1,2-4,0]

➤ Expertise collective INSERM 2013 « Pesticides – Effets sur la santé »

« il existe des preuves que les **expositions prénatales** à certaines **catégories de pesticides** (insecticides organochlorés ou organophosphorés en particulier) ou dans certaines circonstances (**exposition professionnelle maternelle**) pourraient avoir un impact sur la survenue de malformations congénitales »

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

■ The Baltimore-Washington Infant Study

- Etude cas-témoins 1987-1989

=> Pesticides et transposition des gros vaisseaux OR = 2,0 (1,2 – 3,3)

TABLE 5. Odds ratios for transposition of the great arteries and timing of pesticide exposure in relation to type of exposure in the Baltimore-Washington Infant Study, 1987–1989

Type of exposure	Exposure time period	No. of mothers exposed		OR*	95% CI*
		Cases (n = 66)	Controls (n = 771)		
Any pesticides	4–6 months before pregnancy	22	168	1.8	1.0, 3.4
	Critical period	29	209	2.1	1.2, 3.4
	4–9 months during pregnancy	19	195	1.2	0.7, 2.0
Insecticides	4–6 months before pregnancy	18	141	1.6	0.9, 2.9
	Critical period	21	179	1.5	0.9, 2.6
	4–9 months during pregnancy	16	163	1.1	0.7, 2.1
Rodenticides	4–6 months before pregnancy	4	8	6.1	1.8, 20.7
	Critical period	5	12	5.1	1.7, 14.9
	4–9 months during pregnancy	3	13	3.2	0.9, 14.9
Herbicides	4–6 months before pregnancy	5	13	4.7	1.6, 13.6
	Critical period	8	28	3.6	1.6, 8.2
	4–9 months during pregnancy	4	26	1.8	0.6, 5.4

■ Définition OMS 2002

"Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations".

= Groupe de produits chimiques unis par un mode d'action commun plus que par des caractéristiques structurales

= Pesticides et leur métabolites, phtalates, parabenes, bisphénol A, alkyphénols, métaux (cadmium) etc...

- Associations démontrées en milieu professionnel avec phtalates et bisphénol A

■ Mécanismes d'actions

- Anti-androgènes
- Stress oxydatifs

■ Malformations et expositions professionnelles phtalates

- Malformations cardiaques (Wang et al 2013)
 - Matrice emploi-exposition
 - Considérer Interaction gène-environnement
- Cryptorchidie
 - Cohorte française EDEN et PELAGIE (Chevrier et al 2012)
 - Pas d'association avec la cryptorchidie OR-0.3 (0.0-3.1)

• Hypospadias

- Ormond et al 2009 : OR 3.12 (1.04-11.46) (14 cas et 4 témoins)
- Pas d'association (Vrijheid et al 2003, Nassar et al 2010, Chevrier et al 2012)



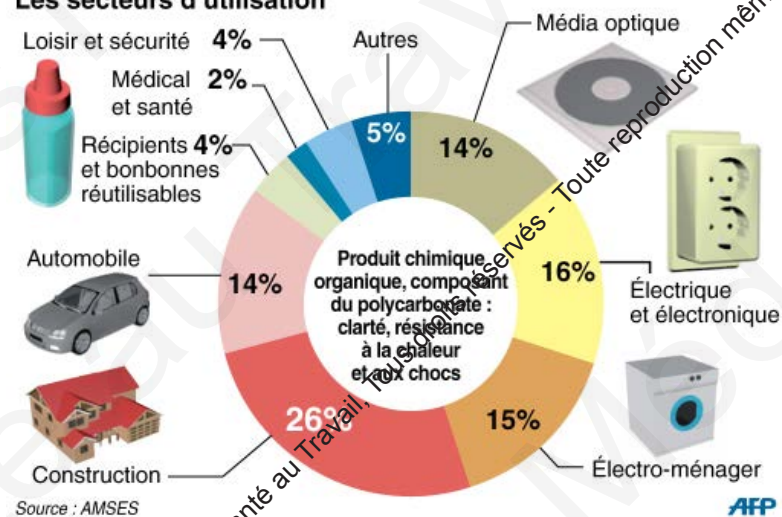
2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

- Les effets in utero sur le fœtus restent inconnus
- Miao et al 2011:
 - Exposition parentale au BPA au cours de la grossesse et anomalies de distance ano-génitale
 - DAG= marqueur du dvpt hormonosensible chez le rongeurs
 - 153 garçons (56 exposés vs 97 non exposés)
 - Association significative avec exposition maternelle $p < 0.01$

Bisphénol A

La France a interdit le 13 décembre le bisphénol A dans les contenants alimentaires, dès 2013 pour ceux destinés aux bébés et début 2015 pour les autres

Les secteurs d'utilisation



- Beaucoup d'études mais données évaluant les associations entre les expositions chimique spécifiques et les anomalies congénitales sont limitées
 - Les mécanismes sous tendant la survenue de malformation ne sont pas bien pris en compte
- Notion de **periode à risque**
 - 3 mois avant la conception
 - 7-9 mois de grossesse

levier fondamental pour Prévention en milieu professionnel
- Professions à risque:
 - Coiffeurs, agriculteurs, techniciens de laboratoire
 - Anticiper la grossesse!!!!
 - suivi de grossesse spécifique
- L'interaction gène-environnement (facteurs confondants: âge maternel)

- Merci de votre attention

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même pa