

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année : 2021/2022

N° : 95

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Diplôme d'État
Mention Médecine générale

PAR

Pierre-Yves PFLEGER

Né le 5 juin 1991 à STRASBOURG

Effets de la pollution de l'air chez la mère et le fœtus pendant la grossesse : une revue de littérature

Président de thèse : Pr Arnaud SAUER

Directeur de thèse : Dr Thomas BOURDREL

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année : 2021/2022

N° : 95

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Diplôme d'État
Mention Médecine générale

PAR

Pierre-Yves PFLEGER

Né le 5 juin 1991 à STRASBOURG

Effets de la pollution de l'air chez la mère et le fœtus pendant la grossesse : une revue de littérature

Président de thèse : Pr Arnaud SAUER

Directeur de thèse : Dr Thomas BOURDREL

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition FEVRIER 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)
- (1983-1989)
- (1989-1994)
- (1994-2001)
- (2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUDES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héliène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Haute pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAIS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncoologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspl : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale : pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CERUI A Héliène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DAL-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle de Biologie - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONA Christian P0166

Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Radiologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Remerciements

A Monsieur le Professeur Arnaud Sauer, vous me faites l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Deruelle, je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail en acceptant de participer à ce jury. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

A Madame le docteur Anne Berthou, je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail en acceptant de participer à ce jury. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

Un immense remerciement à Thomas Bourdrel, qui voilà bien des années auparavant, a accepté de me guider dans cette tâche. Je n'y serais arrivé sans toi, sans tes conseils, tes explications pour m'initier dans cette problématique vaste et complexe qu'est la pollution de l'air et tes multiples corrections de ce travail. Ton combat est juste et beau, je suis certain qu'il portera ses fruits un jour proche. Je ne doute pas que l'on se recroisera un jour sur les sentiers escarpés de la vallée de Munster.

A Manon, mon amie, mon amour, mon âme sœur. Tu es l'air que je respire, la lumière qui me fait grandir et la source de ma vie.

Tu m'as devancé de quelques jours, et je suis si fier de toi, Docteur Gateau. Je ne pourrai jamais te dire combien je te suis reconnaissant de ton aide sur ce travail de thèse. Sans toi, je n'y serais probablement jamais parvenu. Malgré quelques agacements (les tiens) et quelques cheveux blancs (les miens), nous serons finalement parvenus au bout de cette dernière étape, ensemble, comme toujours.

Je t'aime de tout mon cœur et de toute mon âme, et je n'ai qu'une hâte, celle de vivre de nouvelles aventures à tes côtés, agrémentées de surnoms toujours plus improbables, n'est-ce pas Lustucru.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu dans une confiance absolue. Je n'aurais imaginé avoir de meilleurs guides dans la vie. J'arrive finalement au bout de ce voyage, et l'homme que je suis n'a plus grand-chose à voir avec celui qui s'était lancé dans cette aventure voilà plus de dix ans. Il paraît que c'est le chemin traversé qui importe, plus que le but. Merci de l'avoir fait avec moi. Et merci de m'avoir donné le goût de la nature, et l'envie de la protéger.

A mon frère, dont la fougue et l'énergie ne se tariront jamais, bien au contraire. Nous avons toujours eu en commun bien plus que les apparences ne le laissent à présager, et je chéris chaque moment passé ensemble, bien que les événements les rendent plus rares. Tu es promis à un bel avenir, j'en suis certain. Continue de te laisser guider par ta bonté envers les autres, ton sens du voyage et de la rencontre. Nous suivrons ta carrière avec le plus grand intérêt.

A mes grands-parents, Bernard et Anne-Marie. Vous avez été de seconds parents pour moi. Je me souviendrais toujours de ces moments passés chez vous en rentrant de l'école primaire, des framboises au goût incomparable, des cocktails de mamie et des voyages au ski à vos côtés. Mes meilleurs souvenirs de famille resteront à jamais ces journées du 25 décembre passées tous ensemble autour des repas délicieux préparés par Hubert.

A mes grands-parents Henri et Jeanne, qui ne sont hélas plus parmi nous. J'aurais aimé apprendre à vous connaître davantage, surtout toi papy, peut-être étais-je trop jeune. Ton histoire de vie est unique, traversée par le tragique, et qui aboutit à la simplicité et la modestie qui t'étaient propre, avec la volonté du

travail de la terre, presque jusqu'au bout. Mamie, je referme les yeux, et revois encore ton regard malicieux. Ta gentillesse n'avait pas d'égale.

A mon Parrain Jacques, parti bien trop tôt. Je ne sais quel destin tragique t'a arraché à nous si jeune, mais la vie n'a jamais plus été la même sans toi. Je n'oublierai jamais ta malice ni ta bonté. Je te remercie tant de m'avoir initié aux secrètes beautés de la nature, à la recherche des champignons et aux joies du ski alpin dont tu étais passé Maître. Enfin, et évidemment, je te remercie de nous avoir fait découvrir Star Wars à Stéphane et moi lorsque nous étions tout petits.

Que la force soit avec toi, pour toujours.

A ma Marraine Marie-Laure, tu as hérité de la gentillesse et de la bienveillance de mamie Jeanne. Merci pour ton accompagnement toutes ces années, pour m'avoir souvent gardé quand j'étais plus petit et surtout pour ces merveilleux beignets et laëmeles tous les ans ! Merci à toi tonton Antoine, pour ta bonne humeur constante et ta joie, même dans les conditions difficiles. Bon courage à toi, nous sommes à tes côtés.

A mes cousins de Krauth, c'est toujours un plaisir de tous vous retrouver dans ces moments d'énergie folle et de bonne humeur entremêlée. Merci à Thomas pour ses pommes de terre, les meilleures de tout le Grand-Est (ce sont les parents de Manon qui le disent), merci à Caro pour les soirées jeux, à Laura pour sa bonne humeur et sa jovialité, à Florence et son écoute et son empathie, à Géraldine pour ses conseils lorsque je me suis lancé dans cette aventure et à Jérôme, une personne sur qui compter chez Dyson c'est toujours pratique ! Je vous suis reconnaissant à tous d'avoir si joyeusement accueillis Manon parmi nous. Enora, je te pardonne pour tous mes bateaux coulés.

Aux pièces rapportées, Simon, quel grand trublion tu es, j'espère que l'avancement sur la table de Noël se fera un jour ! Patrick, sacré gaillard, toujours de bonne humeur et aidant, j'espère bien que tu vas bientôt nous envoyer en l'air ! Raph, désolé pour tout ce sommeil perdu à cause de nos parties interminables. Olivier, ce fut un plaisir de te rencontrer.

Tatie Catherine, tonton Sébastien. Voilà bien longtemps que vous me soutenez avec bienveillance dans cette aventure. Merci de votre aide et votre soutien sans faille, Tatie merci pour ton écoute et ton empathie. Tonton, j'ai hâte de partir à nouveau à la recherche de champignons avec toi. Amélie et Thibaud, vous êtes des cousins et cousines fantastiques. Thibaud tu vas faire un carton sur TikTok.

A mes oncles et tantes, Dominique et Régine, Gérard et Béa, Joseph et Denise, merci pour votre bienveillance toutes ces années. J'ai hâte que l'on puisse tous se retrouver à nouveau.

A mes Beaux-parents préférés, Thierry et Christine, qui m'ont accueilli avec bienveillance dès le premier jour, forts d'une confiance inébranlable en leur fille. Merci de m'avoir fait découvrir cette magnifique région de France qu'est le Val de Loire, merci pour ces bons moments partagés autour de boissons à bulles, mais surtout merci d'avoir contribué à faire de Manon la femme formidable qu'elle est.

A mes trois fantastiques, Marc, Mathieu et Yann. Les gars, vous êtes les meilleurs. Voilà dix ans que nous nous connaissons, et même si parfois bien du temps passe sans que l'on soit tous réunis, nos liens ne s'émeussent pas. Marc, petit fripon tout blondinet que tu es, c'est toujours un plaisir de trinquer avec toi, et de songer aux prochaines blagues à faire. A quand le prochain Biergarten ? Toujours en avance sur nous, te voilà déjà père de famille, et quelle chance tu as. Louise a définitivement bien choisi.

Mathieu, derrière ce sourire qui jamais ne s'éteint se cache un cœur pur et plein de bonté, quoique saupoudré de malice. C'est un privilège d'être ton ami, et je ne compte plus les heures passées à rire avec toi, que ce soit en classe, en sorties ou dans un bar. Astrid, on ne pourrait rêver meilleur compagnon que celui à tes

côtés, tu as bien de la chance. Tu as été source d'inspiration et d'admiration pour nous ces derniers mois, et nous vous souhaitons à tous deux le meilleur pour la suite, vous l'avez bien mérité.

Yann, figure emblématique de notre groupe, teintée de mysticisme. Les années passant, des légendes naquirent à ton encontre, bien souvent infondées mais toujours si amusantes. Tu as toujours été un compagnon des plus précieux, depuis l'option de médecine environnementale en 2^{ème} année qui a permis notre rencontre, aux cours d'histologie et leurs tabourets source de discorde. S'en sont suivis les nombreux stages d'externes puis nos débuts de rookies à Colmar où nous nous sommes bien serrés les coudes. Je suis heureux d'avoir traversé toutes ces aventures à tes côtés.

Julie P. avec toi aussi nous avons traversé toutes ces années d'études, de stage, de rire et de bonne humeur. Tu as toujours été une alliée précieuse devant chaque difficulté rencontrée. Je n'aurais jamais pensé te voir devenir urgentiste, mais tu t'épanouies clairement dans ce domaine. Je te confierai ma vie sans hésiter.

Arthur et Victor, quel beau duo vous avez formé dès les premiers instants. Vous êtes le plus beau cas de Bromance qu'il m'ai été donné de voir. Merci pour toutes ces heures de fun et de rigolades, sans vous les débuts d'interne auraient été bien plus moroses. Surtout, ne changez pas.

Bastien, l'homme à l'éternelle bonne humeur, et un sens de la fête inépuisable, merci à toi aussi pour tous ces bons moments partagés. William, l'homme le plus gentil de la Terre, et c'est bien vrai. Tu es un formidable médecin, plein d'humanité. Hâte de découvrir le ciné concert avec toi !

Thomas, JD et Arnaud, les gars, merci pour les séjours au ski, les bières en rebords de terrasse et les week-end improbables. Thomas, garde toujours un peu de ce brin de folie qui t'habites, et on refait des concours d'anecdotes Star Wars quand tu veux ! JD ton sens de la gratte est des plus impressionnants, Arnaud, encore pardon pour le basilic.

Charlotte, nous en avons aussi traversé des aventures ensemble ! Mathieu me dit combien tu brilles chaque jour dans ton travail, nous n'avions jamais douté qu'il en serait ainsi. Les révisions en D4 resteront toujours de bons souvenirs grâce à toi.

Noémie, quel roc tu auras été dans nos heures les plus sombres ! De cette entraide est née une belle amitié et bien de souvenirs heureux. Vive Mister et Miss Magic ! Arnaud, grand gaillard ! Sacré farceur que tu es, j'ai été très honoré de participer à ton voyage en Croatie, merci pour cette belle aventure.

Julie T. le titre de meilleure monitrice d'escalade te revient sans hésiter, en plus d'être une amie formidable. Nous n'avons qu'une hâte, celle de repartir en falaise avec toi, nos baudriers sont prêts. Christian, toujours bienveillant et de bonne humeur, jamais le dernier lorsqu'il s'agit de boire une bière, ne change pas. Nous avons hâte de célébrer votre mariage avec vous !

JB, mon grand, toujours de bons moments passés avec toi. Aventurier de l'extrême, il n'est pas de sommet qui te fasse peur. Profite bien de ta famille !

Aurore Kauffmann, il y a tant de choses à dire sur ton personnage ! Témoin privilégiée d'un amour naissant, alliée fidèle et indéfectible, tu es une force de la nature et surtout une fantastique amie. Mon dernier semestre n'aurait pas eu la même saveur sans toi.

Ben, quel incroyable ami tu es devenu. Réunis par plusieurs passions communes, au grand dam de ces dames, notre amitié a instantanément éclaté au grand jour. Il est bientôt temps de retourner au lego store ! Nous savons toujours pouvoir compter sur vous, qu'il s'agisse de déplacer quelques canapés (un pour chaque bras de Ben) ou simplement passer des bons moments entre amis. Merci à vous deux.

Chloé, amie sincère, confidente et protectrice de Manon, je te remercie pour toutes ces fois où tu as veillée sur elle. Je dois bien l'avouer lors de notre première rencontre, je n'en menais pas large. Mais derrière ces airs parfois tumultueux se cachent une amie au cœur d'or, sur qui nous pourrions toujours compter. Mais vas-y mollo sur les smashes s'il te plaît.

Victor, sacré Victor, ces séances ciné avec Ben sont toujours de bons moments, remercions Marvel de continuer à nous divertir toujours aussi bien ! Aussi adroit avec une raquette de badminton qu'un fibroscope ! Respect !

Sarah, chère amie, depuis notre rencontre à Haguenau, nous en avons tous deux fait du chemin ! Elle est loin la jeune interne qui faisait ses premiers pas en soins de néonate. Te voilà aussi devenue docteur, et une fantastique pédiatre à n'en pas douter. Les séances d'escalade sont toujours des plus plaisantes à tes côtés !

Et que dire d'Alexandre, ce petit personnage haut en couleurs, véritable bout en train de tous les jours et en même temps un homme au cœur énorme et un médecin impliqué. J'ai toujours espoir de te retrouver dans la vallée avec moi ! Merci pour tous ces moments de rires et de joie, chers troubadours de l'amour !

Jeannette, toute une légende, on croirait que le destin te joue bien des tours, mais tu t'en sors toujours, ta gentillesse est ta force. Ne change surtout pas. Tes patients auront bien de la chance de t'avoir.

Émilie et Louis, ce fut un plaisir de célébrer avec vous votre mariage l'an passé, vous êtes un couple magnifique. Merci pour toutes ces coupes de champagne partagées. Louis, allons fêter ça en famille au café ! Bon vent pour la suite, je vous souhaite tout le meilleur du monde.

AJ, petite fée alsacienne, merci d'avoir dit du bien de moi à Manon en premier lieu. Du besch ebs ! Merci d'avoir veillée sur elle, de ton aide précieuse pour les cadeaux. Et encore désolé si je prenais trop de temps dans la douche les matins. Il faudra quand même un jour régler cette histoire de prononciation du mot mênelé.

Niels, sacré personnage que tu es, tantôt lunaire, tantôt introspectif, ce fut un honneur de faire ta connaissance. Préviens-moi lorsque tu publieras tes mémoires.

A Fred, mon ami d'enfance, que j'aimerais revoir plus souvent. Alex, j'aurais aimé partager ce moment avec toi. Tu es parti bien trop tôt. J'espère que tu es en paix là où tu te trouves désormais.

Merci à Georges L. de m'avoir toujours fait rêver, dès le plus jeune âge.

Encore un grand merci à tous ceux que je n'ai pas cités et qui ont croisé ma route à un moment ou à un autre, que ce soit à l'hôpital, au cabinet ou tout simplement dans la vie de tous les jours.

Merci à mes professeurs, chefs de service, praticiens, médecins généralistes, collègues infirmiers, AS et ASH avec qui nous avons travaillé à un moment donné. Un merci tout particulier à Fabien Chazerand, mon premier maître de stage, qui m'a fait découvrir la vallée de Schirmeck, transmis sa passion de la médecine générale et permis de faire mes premiers remplacements.

On est riche de ses rencontres, et chacune a quelque chose à nous apprendre.

Table des matières

1	Introduction.....	25
2	Points de repère	29
2.1	Au niveau mondial.....	29
2.2	Au niveau Européen	30
2.3	Au niveau national.....	33
3	Les polluants de l'air.....	35
3.1	Définition de la pollution de l'air	35
3.2	Les particules en suspension dans l'air ou poussières : PM10, PM 2,5 et PM<0,1	35
3.2.1	Définition.....	35
3.2.2	Origine et composition.....	36
3.2.3	Détail des sources d'émissions des particules en France	40
3.2.4	Impact sur la santé.....	40
3.2.5	Valeurs recommandées des particules fines selon l'OMS.....	41
3.3	Les Oxydes d'Azote (NOx).....	42
3.3.1	Définition.....	42
3.3.2	Sources d'émission.....	42
3.3.3	Impact environnemental et sanitaire.....	42
3.3.4	Valeurs recommandées d'émission de NO2 selon l'OMS.....	43
3.4	Les Composés Organiques Volatils (COV)	43
3.4.1	Définition.....	43
3.4.2	Origine et sources d'émission.....	44
3.4.3	Impact environnemental et sanitaire.....	44
3.5	Les Hydrocarbures Aromatisés Polycycliques (HAP)	45
3.5.1	Définition et origine	45
3.5.2	Détail des sources d'émissions	46
3.5.3	Impact sanitaire	47
3.6	L'ozone O3.....	47
3.6.1	Définition et chimie de l'ozone stratosphérique	47
3.6.2	Impact environnemental et sanitaire.....	48
3.6.3	Valeurs d'émission d'O3 recommandées selon l'OMS.....	48
3.7	Le Dioxyde de Soufre SO2.....	49
3.7.1	Définition et origines.....	49
3.7.2	Impact environnemental et sanitaire.....	49
3.7.3	Valeurs d'émission de SO2 recommandées par l'OMS	49
3.8	L'ammoniac (NH3)	50
3.8.1	Définition et origine	50
3.8.2	Impact environnemental et pollution acide	50

3.8.3	Impact sanitaire	51
3.8.4	Perspectives d'avenir	51
3.9	Les métaux lourds.....	52
3.9.1	Définition.....	52
3.9.2	Origine.....	52
3.9.3	Physiologie et impact sanitaire.....	53
3.9.4	Évolution des émissions	53
3.10	Le Monoxyde de Carbone (CO)	54
3.10.1	Définition et origine.....	54
3.10.2	Évolution des émissions.....	55
4	<i>Surveillance de la qualité de l'air en France</i>	56
4.1	Deux types d'exposition à la pollution de l'air.....	56
4.2	Pics de pollution	56
4.3	Système de surveillance de la qualité de l'air	57
5	<i>Revue de Littérature systématique</i>	59
5.1	Critères de sélection des articles	59
5.2	Recherche bibliographique.....	59
5.3	Sélection des articles	59
5.4	Analyse des articles	60
5.5	Tableau récapitulatif des articles étudiés et des principaux résultats.....	60
6	<i>Principaux résultats issus de la revue de littérature.....</i>	73
6.1	Généralités concernant les études à propos de l'impact de la pollution de l'air.....	73
6.2	Principaux mécanismes pathologiques liés à la pollution de l'air	75
6.3	Mise en évidence de particules d'origine exogène au niveau du placenta	76
6.4	Modifications génétiques, épigénétiques et longueur des télomères	80
6.5	Survenue d'un syndrome inflammatoire	85
6.6	Troubles du métabolisme glucidique.....	92
6.7	Troubles de la fonction thyroïdienne.....	96
6.8	Troubles hypertensifs et pré-éclampsie au cours de la grossesse	101
6.9	Impact sur la croissance foetale et risque de prématurité.....	105
6.10	Impact sur la survenue de mort in utéro	117
6.11	Anomalies congénitales et pollution de l'air.....	132
7	<i>Discussion.....</i>	135
8	<i>Effets survenant après la naissance</i>	140
8.1	Effets sur le développement cérébral du fœtus.....	140

8.2	Effets sur l'asthme et les maladies allergiques	141
8.3	Effets sur les cancers.....	144
9	<i>Perspectives d'avenir au niveau européen</i>	<i>146</i>
10	<i>Qualité de l'air à Strasbourg.....</i>	<i>148</i>
10.1	Dispositif de surveillance de la qualité de l'air à Strasbourg.....	148
10.2	La problématique de la pollution industrielle à Strasbourg	149
10.3	Le trafic routier à Strasbourg	151
10.4	La problématique de la combustion de bois et de biomasse	152
10.5	Perspectives d'avenir pour l'air de Strasbourg	154
10.6	Le projet Femmes Enceintes Environnement et Santé (FEES)	154
11	<i>Conclusion.....</i>	<i>156</i>
12	<i>Annexes</i>	<i>159</i>
13	<i>Bibliographie de la revue de la littérature</i>	<i>163</i>
14	<i>Bibliographie</i>	<i>165</i>

Liste des tableaux

<u>Tableau A</u> : critères de sélection des articles.....	59
<u>Tableau B</u> : recherche documentaire et sélection des articles pour réaliser la revue de la littérature.....	60
<u>Tableau C</u> : tableau récapitulatif de la revue la littérature.....	61

Liste des figures

Figure 1 : Source de polluants atmosphériques dans l'Union Européenne en 2017.....	30
Figure 2 : Recommandations de l'OMS concernant les émissions de quatre des principaux polluants en 2021..	31
Figure 3 : Niveaux corporels atteints par les particules fines.....	36
Figure 4 : Structure de particule ultrafine issue de la combustion d'un moteur diesel.....	36
Figure 5 : Formation de particules fines secondaires.....	38
Figure 6 : Formation des particules fines secondaires issues des épandages agricoles.....	39
Figure 7 : localisation des cohortes de naissance incluses dans l'étude ESCAPE.....	110
Figure 8 : Association entre les niveaux hebdomadaires de NO ₂ au cours de la grossesse et le changement du nombre de naissances viables.....	122
Figure 9 : Impact de l'exposition au NO ₂ au cours de la grossesse et survenue d'asthme, d'eczéma et de rhinite allergique.....	143
Figure 10 : Nombre d'années de vie en bonne santé perdues à cause de la pollution de l'air dans le monde (Annexe 1)	159
Figure 11 : Normes de qualité de l'air de l'Union Européenne (Annexe 2)	160
Figure 12 : Différences entre les normes de l'EU et les lignes directrices de l'OMS (Annexe 3)	160
Figure 13 : Schéma explicatif des acteurs impliqués dans la pollution de l'air, réalisé par le ministère de la transition écologique (Annexe 4)	161
Figure 14 : Évolution des émissions des principaux polluants depuis 2000 en France (Annexe 5)	162

Glossaire

AAE : Agence Européenne de l'Environnement

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

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AOSV : Aérosols organiques volatiles secondaires

ARN : Acide RiboNucléique, variantes : ARN messenger ou micro-ARN

AVC : Accident vasculaire cérébral

BC : Black Carbon

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CD : Cluster de différenciation

CH3 : groupement méthyl

CIM : Classification internationale des maladies

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CO : Monoxyde de Carbone

COV : Composés Organiques Volatiles

CRP : Protéine C-réactive

CSR : combustible solide de récupération

dB : décibels

DLM : modèles de distribution

ECAT : Carbone Élémentaire Attribuable au Trafic routier (Carbone élémentaire étant un synonyme de Black Carbon)

ELISA : technique d'immunoabsorption par enzyme liée

ENVIRONAGE : ENVIRonnemental influence ON AGEing in early life

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

ERN : Espèces Réactives de Nitrogène

ESCAPE : European Study of Cohorts for Air Pollution Effects

FEES : Femmes Enceintes Environnement et Santé

GAJ : Glycémie à jeun

GCO : Grand Contournement Ouest

GIEC : Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'évolution du Climat

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HELLP syndrome : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet (hémolyse, élévation des enzymes hépatique, faible taux plaquettaire)

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voir Orale

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

LCSQA : laboratoire central de la surveillance de la qualité de l'air

MIU : Mortalité in utéro

MPEC : Macrophages placentaires au cytoplasme enrichi

NEA : Naitre En Alsace

NHS : National Health Service (service de santé Britannique)

NH₃ : ammoniac

NH₄NO₃ : nitrate d'ammonium

(NH₄)₂SO₄ : sulfate d'ammonium

NO : monoxyde d'azote

NO₂ : Dioxyde d'azote

NO_x : Oxydes d'azote

O₃ : ozone

OCDE : Organisation de coopération et de développement économique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PM < 0,1 : particules de diamètre inférieur à 0,1 micromètre aussi appelé particules ultrafines

PM_{2,5} : particules de diamètre inférieur à 2,5 micromètres, aussi appelé particules fines

PM₁₀ : particules de diamètre inférieur à 10 micromètres

ppb : parties par million

PTEN : gène tumor suppressor phosphatase et tensin homologue

PUF : particules ultrafines

RR : Risque Relatif

SA : semaines d'aménorrhées

SO₂ : dioxyde de soufre

T1, T2, T3 : 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse

T3 : Triiodothyronine

T4 : thyroxine

TAS : Tensions Artérielle Systolique

TAD : Tension Artérielle Diastolique

TBG : thyroxine binding globuline

TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TSH : Thyroestimuline

TT4 : taux total de thyroxine

TDAH : Trouble de déficit de l'attention, avec ou sans hyperactivité

UE : Union Européenne

USA : États-Unis d'Amérique

ZFE : Zone à Faibles Émissions

1 Introduction

L'air que nous respirons est un bien commun, que nous partageons tous, que ce soit en tant qu'être humain, espèce animale ou végétale. Un carburant essentiel à tous les êtres vivants, précieux et indispensable à notre vie, résultant d'une multitude d'échanges, aboutissant à un équilibre incroyablement complexe.

Mais comme bien souvent, nous ne prenons conscience de la fragilité et de l'extrême importance de cet équilibre que lorsque l'on commence à le perdre. Cela est d'autant plus vrai, que cet air que nous respirons n'a ni couleur ni odeur, qu'il n'est ni palpable ni visible.

Pourtant, cette entité vitale qui nous entoure est plus que jamais sujette à des bouleversements, pouvant impacter directement notre environnement et notre santé. Depuis l'ère de la révolution industrielle, jamais la composition de notre atmosphère et de l'air que nous respirons n'aura été plus déséquilibrée, plus mise à mal et altérée, du fait d'une industrialisation galopante, de la densification du trafic routier et de l'agriculture intensive. Et certaines de ces modifications s'en ressentent quotidiennement.

On ne se souvient que trop bien de ces images de villes envahies de brumes d'air pollué, et où les habitants portaient déjà des masques FFP2, bien avant l'arrivée de la Covid. Ou encore, de celles d'écosystèmes dégradés par des pluies acides alors même qu'ils se situent à des lieux de toute source de pollution.

De ce fait, de fortes concentrations de polluants peuvent entraîner une diminution de croissance des végétaux et des forêts, un appauvrissement des écosystèmes exposés ainsi qu'une dégradation de la qualité des sols. C'est notamment le cas pour la pollution liée aux dépôts d'azote par le phénomène d'eutrophisation modifiant l'environnement exposé.

Concernant le cas de l'agriculture, cette activité est à la fois impactant et impactée par ces phénomènes. Impactant tout d'abord, car elle est la principale source d'émission d'ammoniac et donc de dérivés azotés dans l'atmosphère. Impactée ensuite, du fait de la modification des sols et des milieux pouvant de ce fait altérer la production et la qualité des récoltes.

Mais ces effets ne s'arrêtent pas à la nature et à notre environnement, ils touchent l'homme également.

Le lien entre pollution de l'air et troubles cardiovasculaires est plus qu'établi, et ce depuis de nombreuses années. Il a été maintes fois prouvé qu'une exposition chronique à la pollution de l'air était considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Cela est également vrai lors de la survenue de pic de pollution, où la survenue d'Accident Vasculaire Cérébrale (AVC), d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque est plus importante.

Ainsi, de précédentes études épidémiologiques ont montré qu'une augmentation de l'exposition à long terme en particules fines de taille inférieure à 2,5 μm (PM_{2,5}) était associée à une augmentation de mortalité cardiovasculaire de 11%. Une telle association est également retrouvée avec l'exposition au dioxyde d'azote (NO₂). L'exposition à la pollution de l'air et au trafic routier est associée à une augmentation du risque d'athérosclérose, ainsi que de calcification des artères coronaires et de l'aorte.

Il est intéressant de constater que cette augmentation du risque cardiovasculaire est d'autant plus vraie, même pour des expositions inférieures aux normes européennes, soulignant l'absence d'effet seuil de cette exposition, notamment pour la pollution aux particules fines et ultrafines (1).

Au niveau biologique, de multiples études mettent en évidence la survenue de réaction de stress oxydatif prédominant au niveau vasculaire à l'origine d'une inflammation systémique et d'une dysfonction endothéliale sous l'effet de l'exposition à la pollution de l'air.

La formation de radicaux libres est également à l'origine d'une activation des monocytes, entraînant des phénomènes d'athérogénèse, ainsi que la formation de thrombus, du fait d'une augmentation de facteurs procoagulants et activateurs des plaquettes (2), (3).

De même, le lien entre pollution de l'air et l'aggravation de maladies respiratoires chroniques, comme l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est établi de manière formelle. D'après des études plus récentes encore, il semble même qu'une exposition chronique à la pollution de l'air favoriserait la survenue d'asthme de novo, chez l'enfant comme chez l'adulte (4).

L'exposition à la pollution a été reconnue comme cancérigène en 2013 notamment du fait de son lien de causalité établi avec la survenue du cancer du poumon, mais aussi du cancer de la vessie et des voies urinaires. Des liens entre d'autres types de cancer sont également en cours d'étude (5).

Actuellement, des études concernant le lien entre pollution et d'autres aspects de la santé humaine sont en cours. Par exemple, il semblerait que l'exposition chronique à la pollution de l'air ambiant favoriserait la survenue et l'aggravation de démence, comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, survenant notamment dans les suites d'AVC ou d'insuffisance cardiaque. (6)

Autre exemple, il semble également se dessiner un lien entre la survenue de troubles du spectre autistique, de troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDHA), et l'exposition à la pollution de l'air au cours de la grossesse et des premières années de vie (7).

Mais qu'en est-il de nos futurs enfants ? Que se passerait-il si l'on se rendait compte que la pollution de l'air impacte non seulement la santé des individus y étant exposés, mais également celle des enfants à naître ? Que certains des effets de cette pollution touchent directement la croissance et le développement des fœtus, et même que certaines particules en suspension dans l'air, notamment parmi les plus nocives pour l'être humain, puissent venir directement au contact du placenta ?

De plus en plus d'études analysent les liens concernant les effets survenant au cours de la grossesse et l'exposition à la pollution de l'air. Ainsi, si l'on découvre des associations plutôt attendues, comme une élévation de la tension artérielle chez la mère exposée à la pollution de l'air, la survenue plus fréquente de fausses-couches, de naissances prématurées ou avec un petit poids à terme, d'autres effets sont plus méconnus.

Dans une récente étude de janvier 2021, la présence de particules ultrafines issues de dérivés de la pollution de l'air et notamment du trafic routier a pu être mise en évidence dans les macrophages placentaires lors de l'analyse au microscope à transmission d'électrons et à haute résolution, prouvant pour la première fois la translocation possible de particules exogènes depuis l'air inhalé par la mère jusqu'au contact du fœtus (8).

C'est tout l'enjeu de cette thèse, réalisée sous la forme d'une revue de littérature systématique des effets de la pollution de l'air sur le fœtus et sa mère, au cours de la grossesse.

Ainsi, nous allons tout d'abord apporter quelques éléments de repérage à propos de l'impact de la pollution de l'air au niveau mondial, européen et national. Puis nous détaillerons les différents polluants mis en cause ainsi que leurs origines et les effets qu'ils peuvent entraîner.

Ensuite, nous détaillerons la revue de littérature réalisée et les résultats que nous en avons retiré. Enfin, après la discussion de ces résultats et la mise en relation avec des études récentes, nous évoquerons la situation réglementaire concernant la pollution de l'air dans l'Union Européenne ainsi que l'état de la qualité de l'air à Strasbourg.

2 Points de repère

2.1 Au niveau mondial

La qualité de l'air constitue donc un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, puisqu'il s'agit de l'une des principales causes de décès prématurés, pourtant modifiable si des actions gouvernementales plus strictes étaient mises en place.

En 2019, on estime à près de 6,7 millions de décès prématurés dans le monde liés à la pollution de l'air extérieur, principalement du fait de l'exposition aux particules fines, d'un diamètre de 2,5 micromètres (PM_{2,5}) ou particules ultrafines (PM_{< 0,1}), de taille inférieure à 0,1µm, plus dangereuses pour la santé (9). En 2019, plus de 91% de la population mondiale vivait dans des lieux où les normes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) quant à la qualité de l'air n'étaient pas respectées, et les seuils limites d'exposition à différents types de polluants fréquemment dépassés (10).

Bien que la problématique de pollution de l'air extérieur soit un problème global, ce sont les pays moins développés qui en payent le plus lourd tribut car près de 91% de ces décès surviennent dans des pays à revenu faibles ou intermédiaires (surtout en Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental).

Selon une estimation de l'OMS, 58% de ces décès prématurés seraient liés à des causes cardiovasculaires, notamment du fait d'infarctus du myocarde et d'AVC. On estime que la santé cardiovasculaire et respiratoire à court et moyen terme, est inversement proportionnelle au niveau de pollution atmosphérique.

18% des décès seraient liés à des infections aiguës des voies respiratoires et des exacerbations de BPCO tandis que 6% seraient liés à la survenue de cancer du poumon (10).

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'OMS a mené une étude en 2013 concluant au caractère cancérigène de la pollution de l'air extérieur, en particulier concernant sa composante particulaire ; particules de taille inférieure à 10 µm (PM₁₀), PM_{2,5} et PM_{<0,1}, qui est associée à une incidence accrue de cancer du poumon. Dans les faits, les effluents d'échappement de moteur diesel sont considérés comme cancérigènes, de façon établie pour l'homme (groupe 1), tandis que ceux issus des moteurs à essence sont considérés comme potentiellement cancérigènes (groupe 2B).

Une connexion entre la pollution atmosphérique et l'augmentation du nombre de cas de cancers des voies urinaires et de la vessie est également établie (11).

Par ailleurs, outre la pollution de l'air extérieur, la fumée domestique représente également un grave risque sanitaire, puisque cette pollution intérieure touche près de 3 milliards de personnes dans le monde, principalement du fait d'un chauffage au bois, et de cuisson au feu de bois. Ces activités utilisant du combustible en général à base de biomasse, de fuel ou de charbon, sont parmi les plus vectrices de particules fines, de métaux lourds ou d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP)(12).

L'OMS a récemment revu à la baisse les seuils d'émission des principaux polluants de l'air comme le NO₂ ou les particules fines afin d'inciter encore davantage à la lutte contre la pollution de l'air (cf figure 1).

RECOMMANDATIONS OMS

		Seuil de référence de 2005	Seuil de référence de 2021
Particules PM _{2.5}	Année	10 µg/m ³	5 µg/m ³
	24 heures	25 µg/m ³	15 µg/m ³
Particules PM ₁₀	Année	20 µg/m ³	15 µg/m ³
	24 heures	50 µg/m ³	45 µg/m ³
Ozone O ₃	Pic saisonnier	- µg/m ³	60 µg/m ³
	24 heures	100 µg/m ³	100 µg/m ³
Dioxyde d'azote NO ₂	Année	40 µg/m ³	10 µg/m ³
	24 heures	- µg/m ³	25 µg/m ³

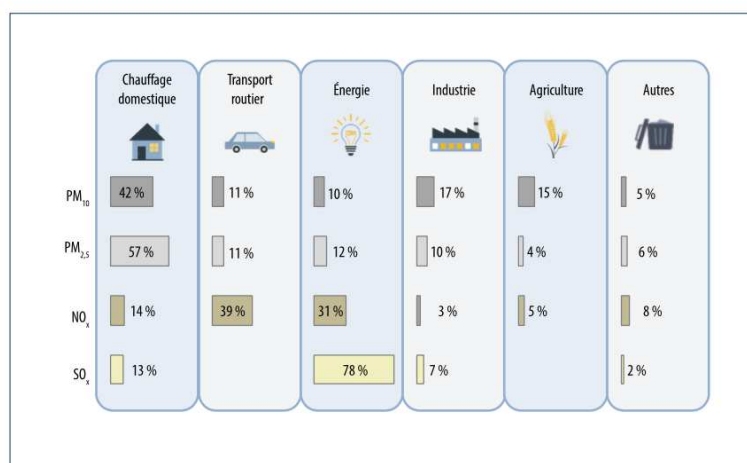
Figure 1 : Recommandations de l'OMS concernant les émissions de quatre des principaux polluants en 2021

2.2 Au niveau Européen

A ce jour, l'OMS considère la pollution de l'air comme le principal facteur de risque environnemental pour la santé en Europe, puisqu'elle provoque plus de 1000 décès prématurés par jour, soit un chiffre dix fois supérieur à celui des décès liés à des accidents de la route.

On estime qu'en Europe la perte d'années de vie en bonne santé est d'environ 7 mois du fait des problèmes liés à la pollution de l'air. Cette perte d'espérance de vie en bonne santé peut aller jusqu'à plus de 2 ans dans des pays comme la Bulgarie, la république Tchèque ou la Lettonie. En France, elle se situe environ autour de 6 mois (Annexe 1).

En Europe, les principales sources de polluants atmosphériques en 2017 étaient dominées par le chauffage domestique, les émanations industrielles et agricoles (cf figure 2).



Source des données: AEE, *Air quality in Europe — 2017 report*, 2017, p. 22.

Figure 2 : Source de polluants atmosphériques dans l'Union Européenne en 2017.

D'un point de vue législatif, c'est actuellement la directive sur la qualité de l'air ambiant 2008/50/CE datant du 21 mai 2008 qui définit les normes de qualité de l'air au niveau de l'espace européen. Celle-ci complète la directive 2004/107/CE du 14 décembre 2004 concernant les émissions d'arsenic, de cadmium, de mercure, de nickel et de HAP déjà établie (13).

Elle encadre les concentrations des différents polluants atmosphériques par des seuils de tolérabilité et de dangerosité, ainsi que des objectifs de diminution d'émissions pour certains d'entre eux, au niveau européen et pour chaque pays.

Un rapport spécial de la cour des comptes européenne sur la pollution de l'air de 2018, ayant réalisé un audit sur les actions de l'Union Européenne (UE) sur les vingt dernières années, finit par conclure que malgré une

diminution globale des émissions, l'amélioration de l'impact sur la santé humaine n'a pas eu l'effet escompté (14).

En effet, les normes encadrant les émissions de polluants atmosphériques établies par l'UE il y a près de 20 ans sont nettement moins strictes que celles de l'OMS, et surtout sont insuffisamment contraignantes pour les pays qui ne les respectent pas. Par exemple, les normes encadrant les émissions de dioxyde de soufre (SO₂) en Europe sont encore nettement supérieures à celles recommandées par l'OMS (Annexe 2 et 3).

Dans les faits, les états membres de l'UE ont pour obligation de mettre en œuvre des mesures afin de limiter les émissions de polluants atmosphériques. Ces mesures sont détaillées pour chaque pays par l'intermédiaire d'un plan d'action, en général pour les quatre ou cinq années à venir.

Ces mesures peuvent avoir plusieurs formes, comme par exemple une modification des législations afin de diminuer l'émission de certains polluants depuis des sources industrielles, du trafic routier ou d'épandages agricoles. Elles passent également par une modernisation des installations de traitement de déchets ou de prise en charge des produits issus d'industries polluantes. Un autre aspect des mesures passe par une modernisation des systèmes de surveillance de l'état de l'air ambiant, avec la mise en place de capteurs dans les zones urbaines et industrielles afin d'obtenir des mesures les plus proches des conditions réelles.

Les données recueillies par les états membres sont envoyées tous les ans en septembre à l'Agence Européenne de l'Environnement (AAE), qui est une commission chargée d'évaluer la conformité des mesures prises par les états à la directive sur l'air ambiant.

Les états membres ont donc obligation de moyens, mais pas obligation de résultats. En effet, si les concentrations mesurées dépassent les normes européennes, le plan d'action doit être révisé, des mesures d'adaptation doivent être mises en place et présentées à l'AAE. Mais il n'y a pas de réelles mesures coercitives ou concrètes qui puissent être imposées aux états membres.

Ce n'est que lorsqu'il est manifeste qu'un pays européen manque à ses obligations, et après une période de dialogue, que des mesures coercitives peuvent être engagées à son encontre de la part de la Cour de Justice de l'UE. Mais ces procédures sont de très longues durées ; 6 à 8 ans en moyenne, aboutissant en général à une

révision de plan national des émissions, et plus rarement à des sanctions financières. Même dans ces cas, les états membres sont autorisés à faire appel de ces décisions, retardant encore davantage leurs applications.

Ainsi, bien que globalement la qualité de l'air en Europe s'améliore (diminution des émissions au niveau européen d'Oxydes d'Azote (NOx) de 56%, de SO₂ de 89% et de PM_{2,5} de 26% entre 2000 et 2015), les effets sur la santé tardent à se faire sentir, du fait d'une action insuffisante de la part des états membres, y compris de la France. Ce sont principalement les pays d'Europe de l'Est qui sont le plus exposés aux troubles liés à la pollution de l'air. En 2013, la Commission Européenne estimait le coût sanitaire total de la pollution atmosphérique entre 330 et 940 milliards d'euros par an.

2.3 Au niveau national

Au niveau de la France, on estime à environ 48 000 le nombre de décès prématurés annuels liés à la pollution de l'air, soit 9% de la mortalité en France, et une perte d'espérance de vie à 30 ans pouvant dépasser deux ans dans les régions concernées. A ce jour, près de 30% de la population française est atteinte d'une allergie respiratoire (13).

Toutes les conséquences environnementales et humaines de la pollution de l'air ont un coût, pouvant se chiffrer en dizaine de milliards d'euros chaque année en France. Selon les études nationales ou européennes (rapport en 2016 de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économique)), leur coût se situerait entre 20 et 98 milliards d'euros par an en France (15).

Une grande partie de ces coûts serait attribuable à la mortalité liée à l'exposition à la pollution de l'air, ainsi qu'à la prise en charge de l'asthme, dont la part attribuable à la pollution de l'air est difficilement mesurable. Concernant les pathologies, on retrouve la prise en charge des exacerbations de BPCO, les pneumopathies aiguës et la prise en charge des cancers du poumons et des voies urinaires.

Bien sûr, lors des épisodes de pollution sévère, on note également une hausse des hospitalisations en rapport avec ces pathologies.

Des études nationales sont en cours afin d'estimer au mieux le coût global de l'exposition à la pollution de l'air, à chaque type de polluant, notamment avec le programme PRIMEQUAL piloté par le ministère de

l'environnement. Ce programme vise à apporter aux décideurs et gestionnaires les bases scientifiques et outils afin d'agir pour améliorer la qualité de l'air et diminuer l'impact de la pollution de l'air sur la santé.

Les deux directives européennes précédentes encadrant les émissions de polluants dans l'atmosphère sont transposées dans le droit français par l'article R 221-1 du code de l'environnement et par l'arrêté du 19 avril 2017 relatif au dispositif national de surveillance de la qualité de l'air ambiant.

Actuellement, la France est visée par deux procédures pré-contentieuses relatives au non-respect de la directive européenne concernant la qualité de l'air ambiant 2008/50/CE :

- un contentieux relatif aux NOx, datant du 24 octobre 2019 pour dépassement persistant des valeurs limites horaires et annuelles de NO2 dans douze territoires français.
- un contentieux relatif aux émissions de particules fines datant d'avril 2015, et ayant succédé à une mise en demeure en février 2013 suite à des taux d'émissions de particules fines supérieurs aux normes dans 10 zones françaises (principalement des grandes villes) (13).

3 Les polluants de l'air

3.1 Définition de la pollution de l'air

La pollution de l'air correspond à une modification de la composition de l'air par la survenue de polluants ayant un impact néfaste sur la santé humaine et l'environnement. Elle est constituée d'un mélange hétérogène de particules et de gaz.

Deux origines concourent à ce phénomène, l'une naturelle, par l'effet d'éruptions volcaniques, de nuages de sable, d'incendies de forêt par exemple. Et l'autre du fait de l'activité humaine, par le biais du transport routier, des industries, de l'agriculture et du chauffage résidentiel principalement (Annexe 4).

On classe ainsi ces polluants en deux catégories, les polluants primaires, qui sont directement émis d'une source de pollution, et les polluants secondaires, qui sont le fruit de transformation physico-chimiques dans l'atmosphère.

3.2 Les particules en suspension dans l'air ou poussières : PM10, PM 2,5 et PM<0,1

3.2.1 Définition

Cette famille de polluants de l'air contient les particules de diamètre inférieur à 10 micromètres (PM10), les particules fines (PM<2,5) et les particules ultrafines (PM<0,1). C'est un ensemble très hétérogène, du fait de leurs origines diverses et surtout de leur taille.

Ces particules sont donc classées selon leur taille en 3 catégories (cf figure 3) :

- PM10 : particules de diamètre inférieur à 10 micromètres, ce sont les plus grandes. Elles sont retenues au niveau des voies nasales et des voies aériennes supérieures.
- PM2.5 : particules de diamètre inférieur à 2,5 micromètres, aussi appelées particules fines. Elles pénètrent plus profondément dans l'organisme, notamment jusqu'au niveau des alvéoles pulmonaires.
- PM<0.1 : particules de diamètre inférieur à 0.1 micromètre, aussi appelées particules ultrafines (PUF). Ce sont les plus petites particules en suspension dans l'air et sont capables de franchir certaines barrières biologiques (notamment placentaire ou hémato-encéphalique).

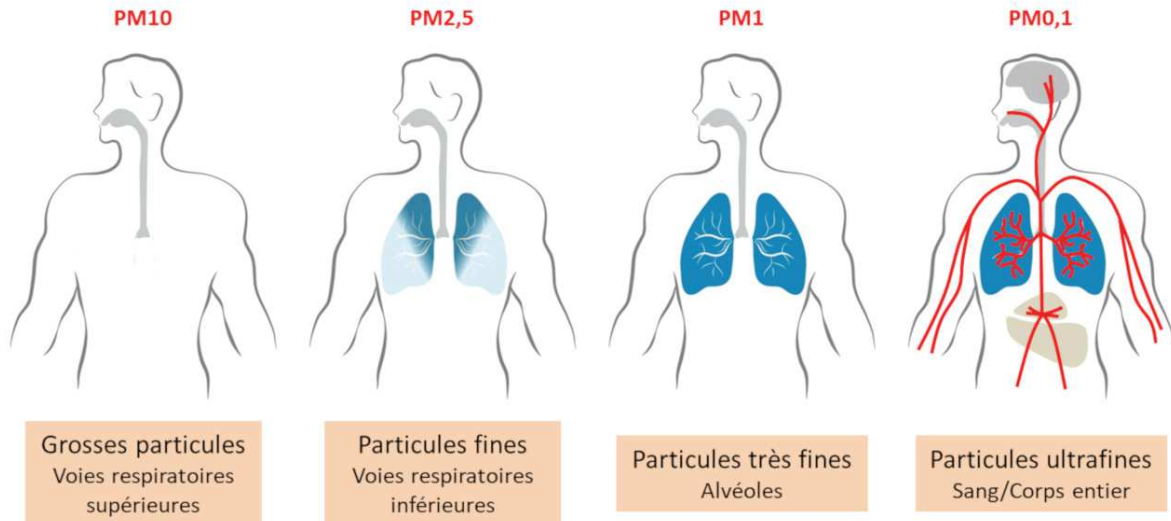


Figure 3 : Niveaux corporels atteints par les particules fines

3.2.2 Origine et composition

3.2.2.1 Les particules primaires

Les particules primaires, sont directement émises dans l'atmosphère, soit suites à des phénomènes naturels (érosion des sols, feux de forêts, éruptions volcaniques, pollens, nuages de sable) ou, plus majoritairement, liées à des phénomènes de combustion (diesel, bois, fioul, charbon, incinération...), survenant lors des activités industrielles ou domestiques, et les transports. Ce sont majoritairement des PM_{2,5} et PM_{<0,1}.

L'une des principales sources de particules ultrafines est représentée par les particules de combustion issues du trafic routier.

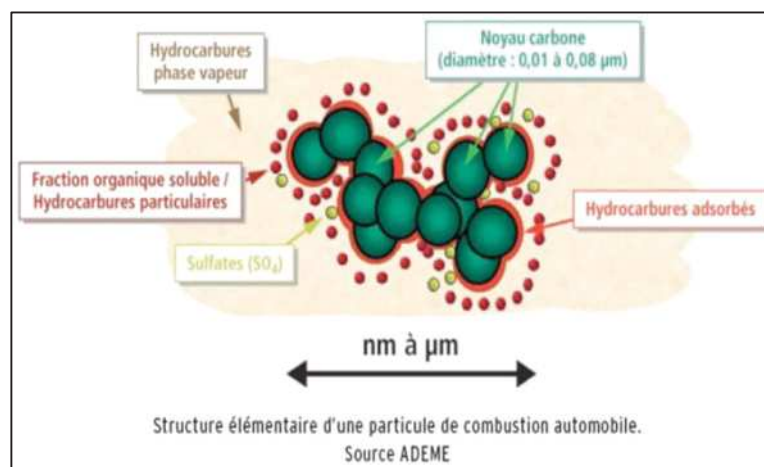


Figure 4 : Structure de particule ultrafine issue de la combustion d'un moteur diesel

L'illustration ci-dessus (figure 4) montre la structure d'une particule ultrafine issue d'un moteur diesel. Elle est constituée d'un noyau de carbone pur, aussi appelé black carbon dans la suite de ce travail. La surface de ces particules est recouverte de molécules toxiques comme les HAP, des métaux lourds ou des sulfates dont nous parlerons ultérieurement.

Du fait de leur plus petite taille, et de leur potentiel rôle de transporteur d'éléments toxiques, ces particules sont considérées comme parmi les plus dangereuses pour la santé humaine. Ce type de particules est majoritaire en hiver.

Mais ces particules primaires peuvent également avoir d'autres origines : il s'agit de poussières issues des activités agricoles (émises lors du travail de la terre), les poussières provenant des déserts, des embruns marins riche en sels.

Par exemple, les particules de désert sont de plus grande taille (PM10 et PM2,5 en général), essentiellement constituées de minéraux, oxydes de silice, oxyde de fer, carbonate de calcium, et sont peu constituées de carbone. Ainsi de par leur taille et leur composition, elles sont considérées comme moins dangereuses que les particules primaires carbonées issus de phénomènes de combustion.

Malgré cela, ces particules sont capables de se déplacer sur des milliers de kilomètres et donc potentiellement d'absorber d'autres composés plus toxiques, des éléments pathogènes infectieux (comme la grippe aviaire) ou radioactifs comme le césium.

Enfin, deux autres types de particules fines primaires sont également retrouvés : ce sont des particules issues des phénomènes de freinage des véhicules et de l'usure des embrayages, d'une taille comprise entre 1 et 2,5 μ m et constitués principalement d'oxydes de fer et de cuivre. Ces particules sont fréquemment retrouvées dans l'air contenu dans le métro souterrain.

Le dernier type de particule est émis suite à l'usure des pneus (principalement des PM10 et des HAP issus du caoutchouc) et du mâchefer des revêtements des routes.

3.2.2.2 Particules secondaires

Les particules secondaires se forment dans l'atmosphère à la suite de réactions physico-chimiques, mettant notamment en relation des composés gazeux comme le dioxyde de soufre, les oxydes d'Azote, ou les composés organiques volatils, ainsi que parfois certaines particules primaires.

Il s'agit essentiellement de COV émis sous forme gazeuse et qui suite à des réactions chimiques dans l'atmosphère vont passer à l'état solide sous la forme de particules en suspension dans l'air. Ces COV, peuvent avoir plusieurs origines ; humaine ou naturelle. Du fait de ces modifications chimiques, la nature ou les effets des particules produites sont moins bien connus pour le moment et constituent un large domaine de la recherche scientifique sur ce sujet (cf figure 5).

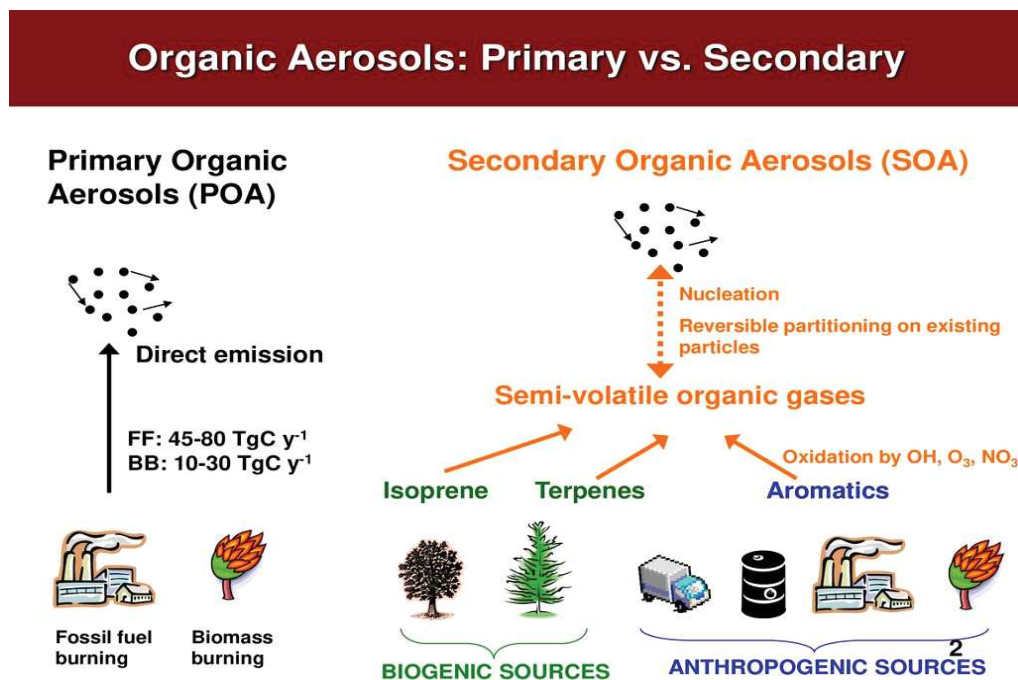


Figure 5 : Formation de particules fines secondaires
secondary organic aerosols = particules fines secondaires, primary organic aerosol = particules primaires

Les particules secondaires peuvent également avoir une autre origine, liée à l'agriculture (cf figure 6). En effet, lors des épandages agricoles d'engrais azotés, de l'ammoniac est libéré dans l'atmosphère sous forme de gaz.

Il s'ensuit alors une réaction atmosphérique entre l'ammoniac (NH_3) présent et des oxydes d'azote issus du trafic routier ou avec du dioxyde de soufre issu de phénomènes de combustion (fioul et charbon). La réaction entre ces différents gaz va alors aboutir à la formation de particules fines de nitrate d'ammonium (NH_4NO_3) ou de sulfate d'ammonium ($(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$).

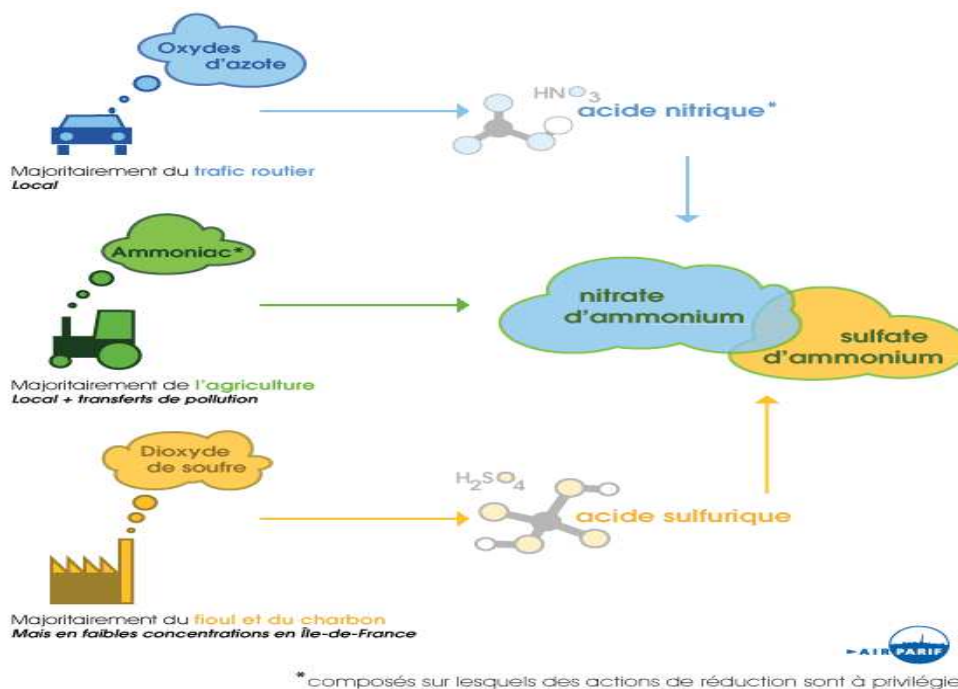


Figure 6 : Formation des particules fines secondaires issues des épandages agricoles

Il s'agit donc dans ce cas de particules fines d'origine secondaire puisque issues d'une transformation physico-chimique dans l'atmosphère. Ces particules ont en général une taille comprise entre 10 et $2,5 \mu\text{m}$, et sont capable de rester en suspension dans l'atmosphère durant plusieurs jours, et de se déplacer sur plusieurs centaines de kilomètres. Elles sont également capables d'absorber d'autres substances à leur surface comme des pesticides, des pollens ou des virus.

Cependant, ces particules fines secondaires d'origine agricole sont considérées comme moins toxiques que les particules fines carbonées.

3.2.3 Détail des sources d'émissions des particules en France

- PM10 : en 2019, quatre secteurs se partagent les émissions de PM10 : le secteur résidentiel et tertiaire (32%), l'industrie (28%), les activités agricoles avec principalement les activités d'élevage et de labours (25%) et les transports, échappements de combustible brûlés, usure des freins et pneus, poussières de route (15%).

A noter tout de même que depuis les années 2000, les émissions de PM10 ont chuté de 51%, surtout grâce à l'arrêt de l'exploitation de mines à ciel ouvert et à l'amélioration des techniques de dépoussiérage dans l'industrie (16).

- PM2,5 : en 2019 toujours, près de 50% des émissions sont issues du secteur résidentiel/tertiaire, principalement du fait du chauffage au bois. Puis vient l'industrie avec 20% des émissions, et les transports (17%). On retrouve enfin un apport moins conséquent provenant de sources naturelles comme les embruns marins, les poussières issues de l'érosion des sols, d'origine désertique ou volcanique.

Depuis 2000, les émissions de PM2,5 ont chuté de 61% suite à de multiples efforts, notamment l'amélioration des performances des appareils de combustion de biomasse, qui en sont fortement pourvoyeurs (17), (cf Annexe 5).

3.2.4 Impact sur la santé

Les effets de ces particules sur la santé sont principalement de deux types :

- Ceux liés à leur taille, et cela concerne principalement les PM2,5 et les particules ultrafines, puisqu'elles sont capables de pénétrer très profondément dans l'organisme, jusqu'au niveau des alvéoles pulmonaires et s'y déposent par sédimentation ou de passer à travers la circulation sanguine pour les particules ultrafines.
- De plus, elles peuvent jouer un rôle de transporteur en portant à leur superficie des composés divers, allant de mélanges de métaux lourds cancérigènes, à des composés allergènes ou toxiques. Parmi ces

composés cancérigènes, on note surtout les HAP ainsi que des métaux lourds, dont certains sont considérés comme cancérigènes.

Ainsi ces particules sont non seulement capables de pénétrer très profondément dans le corps humain mais en plus de véhiculer des substances hautement néfastes pour l'organisme. Leur effet, notamment pour les PM 2,5, a déjà été démontré dans le déclenchement de crises d'asthme, d'exacerbation de BPCO, de survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC, notamment lors des pics de pollution. Ces effets sont principalement constatés chez des sujets atteints préalablement de maladies respiratoires chroniques ou de comorbidités cardio-vasculaires.

L'un des éléments essentiels concernant les polluants de type particulaire, et qui leur confère une dangerosité plus grande encore que les autres est l'absence démontrée d'un seuil en dessous duquel ces éléments ne sont pas dangereux pour la santé.

En d'autres termes, ces particules en suspension dans l'air sont nocives, quelque que soit leur quantité, et leur dangerosité ne fait que croître selon leur concentration dans l'air que nous respirons.

De plus, il semblerait que les particules ultrafines présentent une surface plus importante que les autres pour transporter certains métaux ou HAP à leur surface et donc augmenter leur dangerosité. A noter également qu'elles ne sont pas mesurées en routine par les stations de surveillance de la qualité de l'air. Il n'existe donc pas de normes nationales ou européennes les concernant pour le moment.

3.2.5 Valeurs recommandées des particules fines selon l'OMS

Objectif de qualité pour les PM10 : 30µg/m³ en moyenne annuelle

Valeurs limites pour les PM10 :

- 15 µg/m³ en moyenne journalière, à ne pas dépasser plus de 35 jours par an
- 45 µg/m³ en moyenne annuelle

Quant aux PM 2,5, il n'y a pas encore de réglementation française en vigueur. L'Union Européenne a fixé un objectif de qualité à 20µg/m³ en moyenne sur l'année, tandis que l'OMS recommande une valeur de 5 µg/m³ en moyenne annuelle, ou de 15µg/m³ en moyenne sur 24 heures.

Depuis 2015, la valeur limite contraignante de la concentration annuelle en Europe est de 25µg/m³.

3.3 Les Oxydes d'Azote (NOx)

3.3.1 Définition

Cette famille de dérivés d'oxydes d'azote comprend principalement deux composés : le monoxyde d'azote NO et le dioxyde d'azote NO₂. Ils sont présents dans l'air sous forme gazeuse.

3.3.2 Sources d'émission

Ils ont pour origine principale l'activité humaine : ils sont principalement émis par la combustion de carburant, notamment diesel, et sont donc majoritairement émis par le secteur des transports (63% en 2019). Vient ensuite l'industrie à hauteur de 20% puis l'agriculture (18).

Sur la période 2000 à 2019, les émissions de NOx ont chuté de près de 56%, principalement du fait du renouvellement du parc automobile et la mise en œuvre de nouvelles directives européennes. Cependant, les émissions liées au diesel sont toujours problématiques.

3.3.3 Impact environnemental et sanitaire

Ces composés vont avoir deux types d'effets néfastes :

- Sur la santé humaine :

Dans l'air, le monoxyde d'azote (NO) se combine à l'oxygène pour former du dioxyde d'azote (NO₂), qui est un gaz irritant pouvant pénétrer profondément dans les voies respiratoires.

Il favorise ainsi la survenue de crises d'asthme en majorant une hyperréactivité bronchique préalable, et chez les enfants un accroissement de la sensibilité bronchique aux infections pulmonaires.

- Sur l'environnement :

Les oxydes d'azote, dans des conditions climatiques et d'ensoleillement particulières, sont capables d'agir comme précurseurs à d'autres polluants. En effet, dans certaines conditions, ils sont capables de réagir avec des COV dans la couche basse de l'atmosphère (troposphère) pour aboutir à la production d'Ozone (O₃).

Ils peuvent également réagir avec le NH₃ pour conduire à la production de particules secondaires (cf figure 6).

Ces composés produits ont pour principaux effets d'entraîner une acidification des milieux du fait de retombées acides, pouvant déclencher des chutes de feuilles ou d'aiguilles dans les forêts ou d'influencer les écosystèmes aquatiques.

Les NO_x ont également pour effet d'entraîner une eutrophisation des milieux naturels, c'est-à-dire un apport de dérivés azotés en excès dans les milieux naturels aboutissant à une perte de biodiversité.

3.3.4 Valeurs recommandées d'émission de NO₂ selon l'OMS

Valeurs recommandées du NO₂ : 10µg/m³ en moyenne annuelle, 25µg/m³ durant 24 heures et 200µg en moyenne horaire

3.4 Les Composés Organiques Volatils (COV)

3.4.1 Définition

Cette famille de polluants regroupe un grand nombre de substances volatiles, pouvant aisément diffuser dans l'air et donc dans l'atmosphère. Ils sont naturellement présents sous forme de gaz. Il existe également des COV semi-volatils, c'est-à-dire qu'ils peuvent exister à la fois sous forme de gaz et sous forme de particules en suspension dans l'atmosphère. C'est par exemple le cas des HAP dont nous allons parler juste après.

A la différence des COV semi-volatils, comme les HAP, qui peuvent passer de l'état gazeux à l'état solide (particulaire) sans modification de leur structure, les COV doivent subir des transformations de type oxydation pour pouvoir passer de l'état gazeux à l'état particulaire, comme nous pouvons le voir sur la figure 5. Ces réactions de photo-oxydation catalyseront également la transformation de COV en ozone.

3.4.2 Origine et sources d'émission

Les principaux COV sont notamment le Formaldéhyde, le Toluène, l'Acétone, le Benzène, que l'on retrouve dans le domaine industriel, le plus souvent sous forme de solvant organique, comme les peintures, vernis ou encre. On les retrouve également dans des aérosols utilisés comme dispersant ou agents de nettoyage. Certaines de ces substances, comme notamment le benzène, le Butadiène ou le Formaldéhyde sont cancérigènes.

Les gaz d'échappement des véhicules routiers libèrent des COV, qui une fois émis dans l'atmosphère vont contribuer à la formation d'aérosols organiques volatiles secondaires (AOSV, qui sont donc des particules fines secondaires) qui vont croître jusqu'à une taille d'environ 300nm. Comme ils se forment à la suite de leur échappement du véhicule, ils ne sont donc pas filtrables.

Au niveau planétaire, 90% des émissions de COV sont d'origine naturelle, liée au métabolisme de certains végétaux, ou de sources naturelles provenant de zones géologiques riches en charbon ou gaz. Les 10% restants proviennent de l'activité humaine. En 2015, on retrouve trois principaux secteurs d'émission de COV :

- 46% pour le secteur tertiaire/résidentiel : avec l'utilisation de solvants à usage domestique (colles, dissolvants, peintures)
- 36% pour le secteur industriel, principalement lié à l'usage de peintures
- 8% lié au transport routier.

Concernant les émissions de benzène (C₆H₆), celui-ci est majoritairement émis par le secteur résidentiel (chauffage au bois) 54% et les transports (30%). Sur la même période (2000-2018), on note une baisse de 75% des émissions (19).

3.4.3 Impact environnemental et sanitaire

Les COV ont un triple impact sur la santé, tout d'abord en agissant en tant que précurseur à la formation d'O₃, en combinaison avec les NO_x. Ensuite, en tant que produit toxique agissant directement sur la santé, avec notamment le cas du benzène ou du formaldéhyde, reconnu comme agent cancérigène, et faisant l'objet d'une

réglementation renforcée. Et enfin, en tant que précurseurs de particules fines secondaires sous forme d'aérosols secondaire (comme montré sur la figure 5). Par exemple, le benzène émis par les véhicules essence et diesel est considéré comme un facteur de risque de leucémie.

Ensuite, sur le plan environnemental, les COV, en plus de favoriser la production d'ozone nocif (s'accumulant dans la troposphère et donc favorisant l'effet de serre en captant les rayonnements infrarouges émis par la surface de la Terre), jouent un rôle dans nombre de réactions physico-chimiques dans l'atmosphère et perturbant ainsi les équilibres établis.

3.5 Les Hydrocarbures Aromatisés Polycycliques (HAP)

3.5.1 Définition et origine

Ce sont des constituants naturels du charbon et du pétrole. Ils proviennent également de la combustion incomplète de substances organiques comme les carburants, le bois (biomasse) ou le tabac. Enfin, on en trouve dans certains solvants, dégraissants ou produits de remplissage de réservoirs d'automobiles.

Les HAP sont des composés semi-volatils qui pourront donc en fonction de leur poids moléculaire, de la pression et de la température ambiante, coexister à la fois sous la forme de gaz et sous forme solide, et entrer ainsi dans la composition des particules fines de combustion.

C'est pourquoi on les retrouve en général liés aux particules issues de phénomènes de combustion (PM₁₀ et PM_{2.5}) mais surtout à la surface des particules ultrafines (PM_{<0,1}). Ces particules sont également parfois appelées carbone organique. Ils peuvent ainsi être présents dans l'air, l'eau ou l'alimentation.

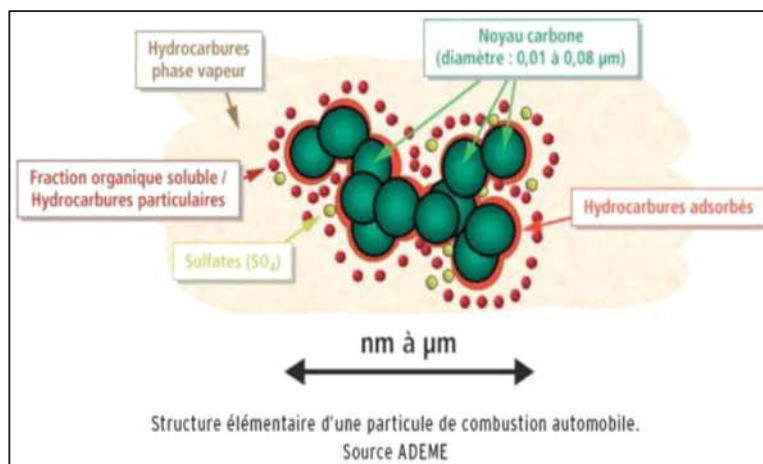


Figure 4 Bis : Molécules de HAP (en rouge) présentes sur la surface de particules ultrafines

La principale source d'exposition aux HAP, pour un patient non-fumeur, est l'alimentation. La contamination des aliments se fait par dépôts atmosphériques pour les végétaux, ou accumulation progressive dans les organismes (poissons, viandes, œufs ou produits laitiers) qui sont ensuite ingérés par l'homme, ou lors de la préparation d'aliments par fumaison.

La seconde source d'exposition aux HAP est l'air ambiant, principalement par la fumée de tabac et les gaz d'échappement des véhicules thermiques, surtout diesels, le chauffage au bois et certains procédés industriels comme l'incinération (cf figure 4bis).

3.5.2 Détail des sources d'émissions

Il s'agit d'abord du secteur résidentiel/tertiaire à hauteur de 59%, principalement du fait du chauffage au bois, puis viennent les secteurs des transports routiers, surtout lié au diesel (15%) et de l'industrie (15%). Globalement, les émissions de HAP sont plus importantes en hiver, du fait d'une consommation de bois plus importante (20).

Toujours sur la période 2000-2019, on note une baisse des émissions de HAP de l'ordre de 54%, principalement dans le secteur résidentiel, du fait d'un large renouvellement des installations de chauffage.

3.5.3 Impact sanitaire

Sur le plan de la santé, ils provoquent des irritations, une diminution de la capacité respiratoire et des nuisances olfactives. Un grand nombre de HAP sont considérés comme cancérogènes, avérés ou fortement suspectés, principalement le benzène et le benzo-(a)pyrène. Les HAP sont également associés à des effets néfastes de la pollution de l'air sur le système cardiovasculaire et neurologique.

Le benzo-(a)pyrène est une substance cancérogène avérée, et se trouve dans un bon nombre de mélanges de HAP en proportion relativement constante (10%). Enfin, comme les métaux lourds, les HAP sont de puissants perturbateurs endocriniens. Leur présence à la surface de certaines particules fines explique donc comment certains effets de l'exposition à la pollution de l'air peuvent se recouper avec ceux de perturbateurs endocriniens, notamment pour des pathologies comme le diabète ou des troubles thyroïdiens.

3.6 L'ozone O₃

3.6.1 Définition et chimie de l'ozone stratosphérique

L'ozone est un gaz indispensable à la vie humaine puisqu'il se concentre naturellement dans la stratosphère (2ème couche de l'atmosphère après la troposphère, de 12 à 50 km au-dessus du sol), où il a un rôle protecteur, absorbant ainsi la quasi majorité des rayonnements ultra-violets, principalement les UVB de 24 à 300nm. En effet, plus de 97% de ces rayons sont absorbés par l'ozone stratosphérique, rendant ainsi la vie sur Terre possible. Une exposition chronique à ces rayonnements par UVB est le principal facteur pourvoyeur de développement de mélanome, cancer cutané hautement métastatique et de pronostic sombre. Il faut noter que les UVB ont tout de même un rôle utile à l'organisme humain puisqu'ils permettent la transformation de la provitamine D en vitamine D active.

Cependant, lorsque l'ozone se condense dans la partie inférieure de l'atmosphère (troposphère, de 0 à 12 km au-dessus du sol) son action est alors tout autre puisqu'il va alors se mettre à capter les rayonnements cette fois-ci infrarouges favorisant ainsi le phénomène d'effet de serre et donc de réchauffement climatique. Il a également des effets directs sur la santé des individus devenant nocif pour l'être humain ainsi que les animaux notamment du fait de son caractère oxydant.

Naturellement, la chimie de l'ozone atmosphérique fonctionne autour d'un équilibre entre des réactions de photolyse (dégradation du dioxygène O_2 en deux atomes distincts d'oxygène O : $O_2 \rightarrow O + O$ sous l'effet du rayonnement solaire). Puis l'un de ces atomes d'oxygène seul va venir se combiner à un atome de dioxygène O_2 formant ainsi une molécule d'ozone : $O + O_2 \rightarrow O_3$.

Cette réaction fonctionnant également à l'inverse, un équilibre est naturellement atteint. Cependant, du fait de l'émission de NO_x , et de COV dans l'atmosphère, cet équilibre peut être rompu, et lors de conditions d'ensoleillement et de températures particulières suite à la réaction de ces deux composés, un excès d'ozone est alors observé.

Il s'agit de ces fameuses alertes aux pics d'ozone, survenant principalement en été lors des périodes sèches de situations anticycloniques calme avec des vents insuffisants, comme tout particulièrement les épisodes de canicule.

3.6.2 Impact environnemental et sanitaire

L'ozone est donc considéré comme un polluant secondaire, ayant des effets directs sur la santé puisqu'il est pourvoyeur d'irritations de l'appareil respiratoire et des muqueuses oculaires, et se révèle associé à une augmentation de la mortalité lors des pics de pollution. C'est un gaz incolore présentant une odeur âcre.

Sur l'environnement, outre l'effet de serre précédemment cité, l'ozone agit également en tant que perturbateur de la photosynthèse et l'oxydation de certains matériaux comme des textiles ou du caoutchouc.

3.6.3 Valeurs d'émission d'O3 recommandées selon l'OMS

Valeurs recommandées : concentration maximale de $100\mu g/m^3$ en moyenne sur 8 heures et une concentration moyenne de $60\mu g/m^3$ lors des pics saisonniers (calculée à partir de la concentration moyenne quotidienne maximale sur huit heures au cours des six mois consécutifs où la pollution est la plus élevée).

3.7 Le Dioxyde de Soufre SO₂

3.7.1 Définition et origines

Il s'agit d'un gaz incolore, appartenant à la famille des oxydes de soufre.

Le dioxyde de soufre est produit à partir de la combustion d'énergies fossiles contenant du soufre (fioul, charbon, gazole) ainsi que dans certains procédés industriels utilisant des produits à base d'oxydes de soufre (production d'acide sulfurique, de pâte à papier, raffinage de pétrole). Des oxydes de soufre peuvent également être libérés de manière naturelle lors notamment d'éruptions volcaniques.

En France, 80% des émissions de SO₂ sont issues du domaine industriel. Globalement depuis les années 1980, ses émissions ont chuté suite à la baisse de consommation des énergies fossiles et le développement d'énergies renouvelables. Plus récemment, la part de SO₂ dans les combustibles et carburant a davantage été limitée, diminuant encore leur taux d'émission. On estime une baisse des émissions de plus de 90% sur la période 2000 à 2019 (21).

3.7.2 Impact environnemental et sanitaire

Sur le plan médical, le SO₂ provoque des irritations des voies respiratoires, des muqueuses oculaires et de la peau, entraînant notamment de la toux, une gêne respiratoire ou des crises d'asthme.

Au niveau environnemental, le SO₂ est pourvoyeur de pluies acides en se transformant en acide sulfurique. On peut également penser au « Grand Smog » qui toucha Londres en 1952. Une immense brume brunâtre épaisse appelé smog recouvrit alors la capitale Britannique durant plus de quatre jours, nuage composé en grande partie de SO₂ lié au chauffage par charbon, alors majoritaire à cette époque.

3.7.3 Valeurs d'émission de SO₂ recommandées par l'OMS

Valeurs recommandées de SO₂ : 40µg/m³ en moyenne par 24 heures, et 500µg/m³ moyenne sur 10 minutes, au risque d'une altération des fonctions respiratoires en cas de concentration supérieure à cette limite.

3.8 L'ammoniac (NH₃)

3.8.1 Définition et origine

Les émissions d'ammoniac sont issues à 94% de l'activité agricole, et contribuent à la formation de particules fines secondaires ainsi qu'à l'eutrophisation des sols et l'acidification des milieux (cf figure 6bis).

Il s'agit d'un composé azoté utilisé en agriculture comme agent fertilisant pour les cultures. Lors des épandages, une partie de cet ammoniac se volatilise et diffuse dans l'atmosphère (29.5% des quantités d'ammoniac produites en 2016). La principale origine provient des déjections animales en grande quantité, notamment dans les élevages bovins et porcins (56.5%).

3.8.2 Impact environnemental et pollution acide

Lors d'émissions en excès, l'ammoniac peut alors entraîner une eutrophisation locale des milieux touchés, et donc une altération de l'écosystème. Il peut également se recombinaison dans l'atmosphère avec des oxydes d'azote (NO_x) ou de soufre formant ainsi des particules fines de nitrate d'ammonium ou de sulfate d'ammonium.

L'ammoniac et ses dérivés contribuent ainsi de manière importante aux pics de pollution aux particules fines, survenant au printemps lors des périodes d'épandage de fertilisants ou d'effluents d'élevage (lisier de porc).

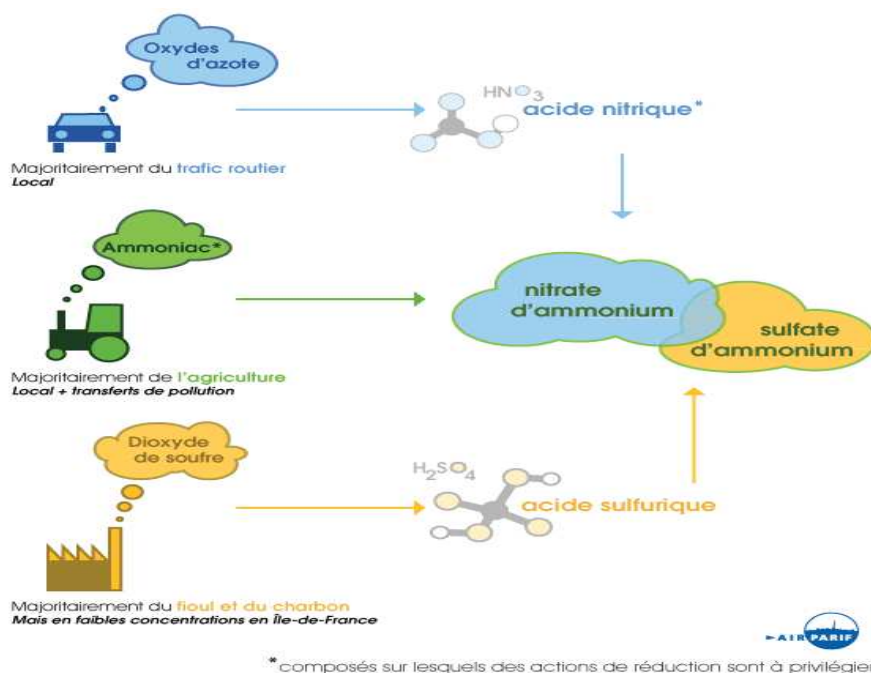


Figure 6 bis : Formation des particules fines secondaires issues des épandages agricoles

L'ammoniac NH_3 est surtout le principal contributeur au phénomène de pollution acide, qui entraîne des retombées au sol de composés acidifiants ou acides sous l'effet des vents et des précipitations. Ce phénomène est connu depuis la fin des années 1960 lorsqu'une acidification de lacs canadiens ou scandinaves a été mise en évidence, bien qu'ils soient très éloignés de toute source de pollution atmosphérique, montrant donc le caractère global de ce phénomène.

Cette pollution acide modifie les équilibres chimiques des milieux naturels et porte donc atteinte à la faune et à la flore aquatique aboutissant à une dégradation des écosystèmes. Cette acidification des sols et des eaux peut également augmenter le risque d'intoxication par Aluminium du fait d'une contamination des eaux de source, et au Plomb suite à une corrosion accrue des canalisations.

Elle entraîne également un appauvrissement des sols en minéraux tels que le calcium, potassium, magnésium qui sont nécessaires à la nutrition des végétaux (eutrophisation), ainsi que sur l'accélération de l'érosion des sols, notamment calcaires et des constructions.

3.8.3 Impact sanitaire

Au niveau médical, l'ammoniac en excès est un gaz irritant avec une odeur soufrée caractéristique (jaune d'œuf vieilli) provoquant suffocation et irritation oculaire. A très haute dose, il peut être mortel.

Cependant l'impact sanitaire du NH_3 est principalement lié à son rôle de percuteur de particules fines, entraînant la formation de nitrate d'ammonium et de sulfate d'ammonium. Rappelons que ces particules fines d'origine agricole sont cependant considérées moins toxiques que les particules fines carbonées.

3.8.4 Perspectives d'avenir

A ce jour, l'ammoniac NH_3 est le principal contributeur, à hauteur de 64% en 2019, au phénomène d'acidification des milieux, suivi ensuite par les oxydes d'azote NO_x à 28%. Globalement, l'ensemble des émissions acides a baissé de 55% entre 1990 et 2019, principalement sous l'effet de la baisse d'émission des SO_2 (-90%) et de NO_x (-56%). Cependant les émissions de NH_3 n'ont que faiblement baissé sur cette même période, (-8,5%), elles sont stables depuis 2006, les activités agricoles (engrais et élevage) restant toujours la principale source d'émission de ce polluant(22), (annexe 5).

En 2014, la France était le premier pays européen émetteur de NH₃ avec 708 kilotonnes émises dans l'atmosphère, majoritairement lors des épandages d'engrais agricole au printemps. Actuellement, un ensemble de réglementations internationales sont mises en place afin de réduire les émissions de NH₃. Au niveau français, l'objectif est de réduire de 13% les émissions à l'horizon de l'année 2030. Cette réduction d'émission passera principalement par une meilleure gestion et une valorisation de l'azote contenus dans les effluents d'élevage et les fertilisants agricoles.

3.9 Les métaux lourds

3.9.1 Définition

« Un métal lourd désigne tout composé d'antimoine, d'arsenic, de cadmium, de chrome hexavalent, de cuivre, de plomb, de mercure, de nickel, de sélénium, de tellure, de thallium et d'étain, ainsi que ces matériaux sous forme métallique, pour autant qu'ils soient classés comme substances dangereuses ». Il s'agit d'une définition établie par les instances européennes et retenu pour le droit Européen et celui des états membres.

Il s'agit d'une famille d'éléments métalliques naturels dont la masse volumique est supérieure à 5000kg/m³.

3.9.2 Origine

La plupart des métaux lourds retrouvés dans l'atmosphère sont des éléments de la croûte terrestre mis en suspension dans l'air à la suite d'éruptions volcaniques ou de feux de forêt par exemple. Cependant, pour nombre d'entre eux, l'activité humaine a fortement augmenté leur présence.

L'origine humaine de ces particules provient principalement de trois sources :

- Celle liée aux activités métallurgiques : extraction minière, aciérie, transformation manufacturière. Ils sont utilisés quotidiennement pour des matériaux de construction, la production d'acier inoxydable, la production de munitions, ou de matériel médical...
- Celle liée à des phénomènes de combustion (production énergétique ou incinération de déchets) ; rejet sous forme de cendres ou de fumées.
- Celle liée au transport et au trafic routier (gaz d'échappement)

3.9.3 Physiologie et impact sanitaire

Une grande majorité de ces éléments est nécessaire à faible dose à la croissance de la vie animale et végétale, comme par exemple le Fer, Zinc, Nickel, Chrome, Sélénium... Leur absence pouvant conduire à des carences, puisqu'ils font partie des oligo-éléments. Cependant, certains de ces métaux lourds n'ont aucune utilité pour l'organisme, et ne sont donc que purement nocifs, nous parlons ici surtout du Plomb, du Mercure, et du Cadmium (surtout rejetés par le secteur de l'industrie).

Les métaux lourds peuvent pénétrer dans notre organisme de deux manières, tout d'abord par inhalation et passage par les voies respiratoires, essentiellement au moyen des particules fines qui véhiculeront à leur surface ces polluants. Mais ils peuvent aussi être absorbés au niveau du tube digestif par l'alimentation lorsque la chaîne alimentaire est contaminée.

En effet, ces métaux lourds ont la capacité de s'accumuler progressivement dans les organismes, qu'ils soient animaux ou végétaux. Ainsi, au cours d'une même chaîne alimentaire, aboutissant souvent à l'homme en dernier lieu, les doses de métaux lourds absorbés sont cumulées, et donc d'autant plus dangereuses et peuvent avoir des effets toxiques à court ou à long terme.

Chez l'homme, ils affectent le système nerveux, les fonctions rénales, hépatiques ou respiratoire. De nombreux métaux lourds, comme par exemple le mercure, ont également des effets de perturbateurs endocriniens. D'autres métaux lourds sont considérés comme sont cancérigènes (le cadmium, l'arsenic, le nickel et le chrome hexavalent par exemple).

3.9.4 Évolution des émissions

Pour certains d'entre eux, on note des tendances à l'amélioration sur ces vingt dernières années :

- Concernant le Cadmium, on note une baisse de 82% des émissions, grâce notamment à des améliorations dans le domaine de la sidérurgie et dans le traitement des usines d'incinération.
- Les émissions de Mercure ont également baissé de 76% sur la même période suite à la mise en conformité progressive des usines d'incinération des ordures ménagères, à l'intensification du tri sélectif et à la limitation d'utilisation de ce composé.

- Pour le Nickel, les émissions ont diminué de 85% suite à une consommation moins importante de fioul dans le secteur de l'industrie et la mise en place de dépoussiéreurs dans les aciéries électriques.
- Enfin concernant l'Arsenic, les émissions sont également à la baisse de 67 % sur la période 2000-2019, également grâce à la mise en place de plus nombreux et plus efficaces dépoussiéreurs et d'électrofiltres dans les aciéries (23).

A propos des émissions de Plomb, le transport routier reste le premier émetteur en 2019. Bien que l'utilisation de plomb tétraéthyle dans les essences ait été interdite depuis l'année 2000, et s'est tout de même traduite par une baisse des émissions de 91% à l'époque, l'apport issu du transport routier reste stable sur les dernières années. Heureusement, les émissions totales de Plomb ont tout de même chuté de 61% sur la période 2000-2019 principalement grâce à des efforts réalisés dans le secteur tertiaire (dépoussiéreuses, meilleures performances des appareils de chauffage au bois).

3.10 Le Monoxyde de Carbone (CO)

3.10.1 Définition et origine

Il se forme principalement lors de la combustion incomplète de matières organiques, comme le fioul, charbon, bois ou autres carburants. Trois quarts des émissions sont issues du secteur industriel et résidentiel/tertiaire, notamment par le biais du chauffage au bois, surtout lorsqu'il est en foyer ouvert.

Du fait d'une conformation particulière, le CO possède une très forte affinité pour l'hémoglobine, et lorsque sa concentration dans l'air est élevée, il est capable de se fixer sur les molécules d'hémoglobine à la place de molécules d'oxygène et donc d'entraîner des symptômes d'hypoxie, de céphalées et pouvant aller jusqu'à des pertes de connaissance. Une hospitalisation de courte durée pour administration d'oxygénothérapie et surveillance, voire traitement par caisson hyperbare dans les cas les plus graves peuvent parfois être nécessaires.

Des épisodes d'intoxication locale au monoxyde de Carbone peuvent ainsi être observés lorsque des installations de chauffage défectueuses ou obsolètes sont encore utilisées et peuvent rejeter du CO en excès

dans l'air ambiant. Ces épisodes ont lieu principalement en hiver. Pour cette raison un entretien fréquent et un contrôle de ces installations est plus que nécessaire.

3.10.2 Évolution des émissions

Les émissions de CO dans l'atmosphère sont principalement liées au transport. Celles-ci ont baissé depuis 1973 pour le transport routier grâce à la progression des normes environnementales, et l'introduction du pot d'échappement catalytique sur les véhicules à essence depuis 1993 et diesel depuis 1997. Pour les autres modes de transport, notamment fluvial, les émissions ont continué de croître jusqu'en 2004 suite à une hausse du trafic, puis ont ensuite baissé. Globalement, sur la période 2000 à 2019, on note une baisse de près de 64% en France (24).

Voici donc les principaux polluants que nous retrouvons dans l'atmosphère, il s'agit également pour la plupart de ceux étudiés dans les diverses études contenues dans cette revue de littérature. Cependant, certains sortent du lot car ils sont plus problématiques que d'autres, notamment en raison d'un dépassement fréquent des normes de qualité de l'air quotidiennes ou annuelles.

Il s'agit principalement des Oxydes d'Azote NO_x, des particules en suspension dans l'air PM₁₀ et PM_{2,5}, ainsi que de l'ozone.

4 Surveillance de la qualité de l'air en France

4.1 Deux types d'exposition à la pollution de l'air

On distingue deux formes d'exposition à la pollution de l'air atmosphérique :

- Une exposition chronique, quotidienne, directement en lien avec notre lieu d'habitation, la proximité d'industries ou de voies routières d'importance. C'est pour ce mode d'exposition que sont calculés des seuils d'exposition moyens annuels.
- Une exposition aiguë, on parle alors de pic ou épisode de pollution. Ces épisodes se définissent par la survenue d'une quantité trop élevée d'un ou plusieurs polluants, pouvant présenter un risque à court terme pour la santé ou l'environnement. Cela survient lorsque les seuils d'exposition horaire ou journaliers sont dépassés.

Il peut y avoir plusieurs raisons à la survenue d'un épisode de pollution, comme par exemple un apport massif d'une pollution sous l'effet du vent (poussières de sable) ou à l'augmentation saisonnière des émissions en lien avec certaines activités notamment agricoles ou liées au chauffage au bois en hiver.

Les conditions météorologiques jouent également un rôle primordial, puisque lors de certaines situations stables où il n'y a que peu de vent, ou lorsque l'air froid plaque les polluants à proximité de leur zone d'émission, on constate une accumulation de polluants chimiques dans l'air. Cela est particulièrement vrai en Alsace, et surtout à Strasbourg, du fait de sa situation géographique particulière, enclavée entre la Forêt Noire et les Vosges.

On rappellera également l'effet des fortes chaleurs et de fort ensoleillement en été favorisant la formation d'ozone.

4.2 Pics de pollution

Ainsi des épisodes de pollution sont souvent retrouvés à certains moments de l'année. En hiver, du fait d'un chauffage par bois favorisant les émissions de particules fines et des conditions météorologiques stables et froides.

A partir de la fin du mois de février jusqu'au mois d'avril, saison des épandages agricoles, fortement pourvoyeur d'émission d'ammoniac, se transformant ensuite en nitrate d'ammonium dans l'air avec des polluants issus du trafic routier.

Et enfin, les épisodes de pollution à l'ozone en été.

4.3 Système de surveillance de la qualité de l'air

C'est le ministère de la transition écologique qui est en charge de la surveillance de la qualité de l'air, qui finance et élabore le dispositif de surveillance. Pour se faire, il se base sur deux types d'agence, l'une nationale et la seconde au niveau local :

- Le laboratoire central de la surveillance de la qualité de l'air (LCSQA), assure au niveau national la coordination technique du dispositif de surveillance. Il centralise les données recueillies par les agences ou associations locales et assure une coordination technique.
- Des Associations Agréées de la Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA) réalisent les mesures des différents types de polluants de manière continue dans chaque région de France et transmettent les relevés au laboratoire de surveillance central. Ces associations sont agréées par le ministère de l'environnement.

Les équipements techniques et les sites de mesure de ces associations reposent sur les préconisations techniques du laboratoire central, en vue de répondre aux obligations nationales et européennes.

Ainsi dans chaque région, les associations agréées de surveillance de la qualité de l'air informent en temps réel la population quant à la qualité de l'air atmosphérique par le biais de l'indice ATMO, gradé de 1 à 10, avec un code couleur (25). Ces mêmes agences informent le public lors des épisodes de pics de pollution.

Au niveau national, des cartes d'observation et de prévision de la qualité de l'air concernant les émissions d'ozone et de dioxyde d'azote sont réalisées à l'aide du système de prévision *Prev'air*, outil alimenté en partie par les résultats des mesures provenant des associations locales.

Ces systèmes de prévisions et de modélisation sont réalisés afin d'anticiper des pics de pollution avant qu'ils ne surviennent. Certaines de ces cartes d'observation sont aussi réalisées au niveau européen et mondial.

Enfin, il convient de mentionner un dernier outil, celui de la *vigilance atmosphérique*. Il s'agit d'une carte de France permettant de visualiser en temps réel les départements présentant des épisodes de pollution et les mesures préfectorales en cours (26).

Maintenant que les différents éléments et acteurs impliqués dans la problématique de la pollution de l'air ont été présentés nous allons aborder la revue de littérature avec le détail des articles étudiés et les principaux résultats retenus.

5 Revue de Littérature systématique

5.1 Critères de sélection des articles

Les critères de sélection pour réaliser cette revue de la littérature sont précisés dans le tableau A.

Critères d'inclusion :

- Articles de revues scientifiques ;
- Traitant des effets de la pollution de l'air chez la mère et le fœtus pendant la grossesse ;
- Population : femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse ;
- Écrit en français ou en anglais ;
- Publiés entre 2010 et 2021 ;
- Entièrement accessibles en ligne.

Critères de non-inclusion :

- Articles traitant de l'impact du tabagisme au cours de la grossesse
- Articles traitant de l'impact des perturbateurs endocriniens au cours de la grossesse
- Articles traitant des conséquences chez l'enfant d'une exposition à la pollution de l'air pendant la grossesse

Tableau A : critères de sélection des articles

5.2 Recherche bibliographique

Nous avons recherché les données publiées en interrogeant deux bases de données bibliographiques :

- Pubmed/medline
- EM premium

Nous avons utilisé pour notre recherche les mot-clés suivants : « *pregnancy* » et « *air pollution* ». Nous avons choisi volontairement une recherche élargie afin de ne pas méconnaître une partie du sujet de cette thèse.

5.3 Sélection des articles

Dans un premier temps, nous avons effectué un premier tri d'articles à partir des notices bibliographiques, en fonction du titre et du résumé.

Dans un second temps, nous avons considéré les références bibliographiques de cette première sélection d'articles, en excluant les publications déjà retenues.

Le tableau B résume les étapes de la recherche documentaire pour réaliser notre revue de la littérature.

Interrogation des bases de données bibliographiques :

- Bases de données
 - Pubmed/medline : n=232
 - EM premium : n = 935
- Premier tri effectué à partir du titre et du résumé
- Application des critères d'inclusion
- Première sélection d'articles à inclure (S1), n=8

Remontée des filières bibliographiques :

- Considération des références bibliographiques de S1, à l'exception des publications déjà retenues
- Application des critères d'inclusion
- Deuxième sélection d'articles à inclure (S2), n=12

Sélection finale des publications à inclure :

- Articles retenus : S1 + S2, n=20

n= nombre de références bibliographiques

Tableau B : recherche documentaire et sélection des articles pour réaliser la revue de la littérature

5.4 Analyse des articles

Chaque article a été analysé puis rédigé selon les règles du modèle Prisma. Ainsi pour chaque article nous avons attribué un identifiant unique (S) correspondant à la référence de l'article, décrit l'étude et formulé les principaux résultats en rapport avec notre sujet ainsi que les polluants étudiés.

Les articles ont été classés selon un aspect commun de la problématique de l'impact de la pollution de l'air au cours de la grossesse.

5.5 Tableau récapitulatif des articles étudiés et des principaux résultats

Chacun des articles étudiés a été intégré dans ce tableau selon son ouvrage de référence, la date de parution et le nom de l'auteur. L'objectif principal de chaque étude, les méthodes utilisées ainsi que les polluants étudiés y ont également été rapportés. Enfin, les principaux résultats de chaque étude y ont été résumés.

<u>Auteur, Ouvrage, Pays, Année, Référence</u>	<u>Objectif</u>	<u>Méthode</u>	<u>Type de polluant</u>	<u>Résultat et discussion</u>
<p>Hannelore Bové et al., <i>Nature</i>, Belgique, 2019 S(1)</p>	<p>Mettre en évidence la présence de nanoparticules (Black Carbon) au niveau de la face fœtale du placenta</p> <p>Les particules de Black Carbon sont considérées comme des nanoparticules dérivées des phénomènes de combustion, notamment d'origine routière</p>	<p>Détection de particules de Black Carbon incluses dans les macrophages placentaires par méthode d'émission de lumière blanche sous l'effet d'une illumination pulsée</p> <p>Les particules carbonées émettent un signal en retour à cette illumination pulsée qui va être analysé</p> <p>Analyse sur des échantillons placentaires prélevés lors de la délivrance</p>	<p>PM<0,1 (Black Carbon)</p>	<p>-Mise en évidence de particules de BC au niveau de la face maternelle et fœtale du placenta</p> <p>-La barrière placentaire n'est donc pas imperméable</p> <p>-Phénomène présent sur tous les échantillons analysés (délivrance à terme ou pré-terme)</p> <p>-La quantité de BC retrouvée est proportionnelle à la distance entre la résidence et les axes routiers</p>
<p>Norrice M.Liu et al., <i>Science of The Total Environment</i>, Royaume-Uni 2021 S(2)</p>	<p>Mettre en évidence la présence de particules issues de la pollution de l'air au niveau de macrophages placentaires</p>	<p>Mesure de l'exposition moyenne aux PM10 et PM 2,5 au cours de la grossesse, analyse sur placenta récupérés à la délivrance</p> <p>Analyse des échantillons au microscope optique et électronique à haute résolution pour recherche de macrophages placentaires enrichis (MEPC) contenant des particules exogènes sous forme d'inclusions noires</p> <p>Puis analyse par spectroscopie rayons X et résonance magnétique pour</p>	<p>PM10 PM 2,5</p>	<p>-1% des macrophages étudiés présentent des inclusions noires</p> <p>-Mise en évidence de présence de particules magnétiques d'origine exogène (carbone, Silice, phosphore, calcium, fer...) dans le cytoplasme de macrophages placentaires</p> <p>-Le profil des particules retrouvées dans ces macrophages est compatibles avec celui des particules issues du trafic routier et des combustions fossiles (profil proche de celui des macrophages pulmonaires)</p> <p>-La majorité des phénomènes de phagocytose ont lieu au niveau du syncytiotrophoblaste</p>

		identification du type de minéral et de la quantité incorporés		
Janssen et al., <i>Particle and Fibre Toxicology</i> , Belgique 2013 S(3)	Étude de l'association entre l'exposition aux PM 2,5 au cours de la grossesse et le degré de méthylation de l'ADN placentaire	<ul style="list-style-type: none"> -Étude de cohorte rétrospective sur 240 paires mère-enfant, Cohorte « ENVIRONAGE » -Estimation du taux d'exposition aux PM 2,5 à l'adresse de résidence selon mesures par stations de surveillance et modélisation temporo-spatiale satellitaire -Recueil de tissu placentaire à la délivrance - Estimation du taux de méthylation de l'ADN placentaire par mesure des taux de 5'-méthyl-déoxycytidine et déoxycytidine -Analyse statistique par modèles de régression multiples 	PM 2,5	<ul style="list-style-type: none"> -Mise en évidence d'une hypométhylation de l'ADN placentaire sous l'effet de l'exposition au PM 2,5, aux deux premiers trimestres -Diminution du taux de méthylation de l'ADN de 2,19% pour une élévation de concentration de PM 2,5 de 5µg/m3 -Fenêtre de sensibilité plus importante dans la période entourant la nidation (de 6 à 21j) -Pas d'association retrouvée pour une exposition au T3, ou exposition combinée à O3, NO2, tabac
N.D Saenen et al., <i>Clinical Epigenetics</i> , Belgique 2019 S(4)	Revue de littérature concernant les altérations placentaires induites par la pollution de l'air	Revue de littérature de plusieurs articles basés sur la cohorte ENVIRONAGE en Belgique	PM 2,5	<ul style="list-style-type: none"> -Association entre l'exposition prénatale à la pollution de l'air avec stress nitrosatif et altérations épigénétiques (notamment modification de séquences promotrices de gènes contrôlant le rythme circadien et systèmes de réparation de l'ADN) -Altération de l'expression de MicroARN (jouent un rôle de régulateurs post transcriptionnels) -Diminution de contenant de l'ADN mitochondrial

				placentaire -Association entre exposition aux PM 2,5 et réduction de longueur des télomères au niveau placentaire
Pei-Chen Lee et al., <i>Epidemiology</i> , États-Unis 2011 S(5)	Étude du lien entre pollution de l'air et survenue d'un syndrome inflammatoire biologique au cours de la première partie de la grossesse	Étude de l'association entre l'exposition aux polluants de l'air et l'élévation de la CRP chez des femmes enceintes de moins de 22 semaines aménorrhées Étude rétrospective aux USA sur 1696 femmes enceintes Mesure du taux de CRP sur prélèvement sanguin Estimation de l'exposition moyenne de la pollution de l'air au cours de la grossesse au lieu de résidence selon stations de mesure	PM10 PM2,5 CO NO2 SO2 O3	-L'exposition aux PM10, PM2,5 et à l'ozone O3 est associé à une augmentation de la CRP en début de grossesse -Pour une élévation en PM10, de 9,2µg/m3 on note un OR de 1,41 de survenue de syndrome inflammatoire -Pour une élévation en PM2,5 de 4,6µg/m3, l'OR est de 1,47 -Pour une élévation en O3 de 7,9 ppb, on note un OR de 1,49 -Absence de lien avec l'exposition au CO, NO, SO et tabac, ni avec l'obésité -L'association concernant l'O3 est surtout forte durant l'été (ensoleillement)
Yan Qi et al., <i>Environment International</i> , États-Unis 2019 S(6)	Analyse des perturbations du métabolome du sérum maternel par l'exposition à la pollution de l'air liée au trafic routier	Recueil de données et analyse d'échantillons de sérum maternel chez 160 sujets à mi-terme Estimation de l'exposition à l'adresse de résidence par modèles statistiques (CALINE4) Double analyse du sérum maternel par spectroscopie de masse : méthode par interaction hydrophilique (Hilic) et chromatographie	CO Nox PM 2,5	-181 caractères métaboliques sont associés à la pollution de l'air selon la méthode Hilic -251 sont associés selon la méthode C18 -6 métabolites associés plus spécifiquement au trafic routier : Sérine, Créatinine, L-Histidine, Myo-Inositol, acide linoléique, acide heptadecanoïque - 24 voies métaboliques, dont 9 liées au métabolisme des lipides et du stress oxydatif (acide linoléique, vitamine E) sont associées à l'exposition à la pollution de l'air

		C18		<p>-D'autres font partie de voies liées aux processus inflammatoires (acide arachidonique, écosanoïdes)</p> <p>-Tendance globale à favoriser des processus pro-inflammatoires</p>
<p>Mei-Chun Lu et al., <i>Environmental Research</i>, Taiwan 2017 S(7)</p>	<p>Étudier les effets entre l'exposition aux particules fines, PM2,5 et les indicateurs du test d'hyperglycémie provoqué par voie oral (HGPO)</p>	<p>Étude rétrospective entre mars 2006 et décembre 2014, sur 3589 femmes enceintes, sans antécédent de diabète gestationnel connu.</p> <p>Test réalisé en 2 parties :</p> <p><u>-1^{ère} partie : Pré-test :</u> apport de 50g de sucre chez femmes entre 24 et 28SA non à jeun, si après 1h, on note une glycémie > 140mg/dL, alors admission pour le test complet</p> <p><u>-2^{ème} partie : test complet :</u> avec apport de 100g de sucre après 8 heures de jeun, et mesure du taux de glycémie à jeun, à 1h, 2h et 3h après l'apport.</p> <p>Diagnostic de diabète gestationnel posé si pré-test positif et deux valeurs au moins sont supérieures aux seuils (cf texte)</p>	<p>PM 2,5</p> <p>Exposition moyenne : de 40,3 à 43 µg/m³</p>	<p>-Association positive entre exposition aux PM2,5 et élévation de la glycémie lors des tests de HGPO, surtout pour les phases à jeun et à 1h après l'apport</p> <p>-L'exposition chronique aux PM2,5 au 2^{ème} trimestre semble majorer cet effet</p> <p>-Confirmation d'un lien probable entre exposition aux PM2,5 et survenue de troubles de l'homéostasie glucidique,</p> <p>-Probablement en favorisant une insulino-résistance, comme déjà confirmée chez l'adulte</p> <p>-Il n'a pas été retrouvé d'association positive pour un exposition de courte durée (< 15 jours d'exposition)</p>
<p>Choe Seung-Ah et al ; <i>Environmental Research</i>,</p>	<p>Étude de l'association entre l'exposition au PM2,5 et NO2 et la survenue de</p>	<p>Étude épidémiologique rétrospective : analyse des registres de naissance de 2008</p>	<p>-PM2,5, exposition moyenne : 12 +/- 2,5 µg/ m³ au</p>	<p>-Survenue de diabète gestationnel au cours de 17 065 grossesses, sur les 256 372 étudiées, soit un risque de survenue 6,7%</p>

<p>New-York City, 2019 S(8)</p>	<p>diabète gestationnel</p>	<p>à 2010 selon l'exposition estimée en PM2,5 et NO2</p> <p>256 372 naissances étudiées, sur 41 hôpitaux new-yorkais (grossesse simple, mères non fumeuses et sans antécédent de diabète gestationnel)</p> <p>Estimation de l'exposition au PM2,5 et NO2 selon les données de la New York City Community Air Survey</p> <p>Étude de l'association : survenue diabète gestationnel et exposition à la pollution selon méthode de régression logistique</p>	<p>T1 et 11,9µg/m3 au T2</p> <p>-NO2, exposition moyenne : 27,9 +/- 6,3 ppb au T1</p>	<p>-Association positive entre l'exposition au PM2,5 et la survenue de diabète gestationnel au T2, (OR 1,06%) mais association négative au T1 (OR 0,99%)</p> <p>-Résultats de l'exposition au PM2,5 au T1 plus faibles et inconstants selon les modèles d'étude (modèle simple polluant ou multivarié)</p> <p>-Inversement, association positive entre l'exposition au NO2 au T1 (OR 1,05%) mais pas au T2 (OR 1,02%)</p> <p>-Plusieurs facteurs de risque sont mis à jour : âge maternel plus élevé, faible niveau socio-économique, surpoids, pas d'accès aux systèmes de soins</p>
<p>Amaia Irizar et Al ; <i>Environmental Resarch</i>, Espagne, 2021, S(9)</p>	<p>-Étude de l'association entre les niveaux totaux de thyroxine T4 (TT4) chez les nouveaux nés et l'exposition hebdomadaire en PM 2,5 et NO2 au cours de la grossesse</p> <p>-Recherche de fenêtres de sensibilité à cette exposition</p>	<p>Étude de cohorte prospective basée sur une population de 463 paires mère-enfant (cohorte INMA recrutée en Espagne de 2006 à 2008).</p> <p>Mesure quotidienne des niveaux de PM 2,5 et NO2 par trois sites d'analyse, dont deux mobiles puis estimation de l'exposition moyenne et hebdomadaire au cours de la grossesse</p> <p>Mesure des niveaux de thyroxine totaux (TT4) à J2 après la naissance (équivalent</p>	<p>PM 2,5 NO2</p>	<p>-Association positive entre l'exposition aux PM 2,5 et les niveaux de TT4 à la naissance, avec risque d'erreur β(95%) significativement positif (modèle un polluant comme multipolluant)</p> <p>-Globalement cette exposition à tendance à entrainer une augmentation de niveaux de TT4</p> <p>-Pas de résultats significatifs par rapport à l'exposition au NO2</p> <p>-Mise en évidence de trois périodes de sensibilité :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Période périconceptionnelle (semaine 1 à 4), association négative

		test de Guthrie) Analyse statistique par modèles de régression multivariés et modèles DML (hebdomadaires).		2. Semaines 12 à 17, association positive 3. Semaines 31 à 37, association positive -Globalement, cette association semble être plus forte plus l'exposition aux PM 2,5 est tardive au cours de la grossesse.
<u>Auteur, Ouvrage, Pays, Année, Référence</u>	<u>Objectif</u>	<u>Méthode</u>	<u>Type de polluant</u>	<u>Résultats et discussion</u>
Clara G. Sears et al ; <i>Environment International</i> , États-Unis 2018 S(10)	Évaluation de l'association entre la pollution de l'air et sonore liées au trafic routier avec la tension artérielle maternelle et les désordres hypertensifs en cours de grossesse	Étude rétrospective sur la cohorte HOME, 370 binômes mère-enfant étudiés, Ohio, Cincinnati Mesure de l'exposition aux PM 2,5 et ECAT par 24 sites de surveillance, puis après recueil d'échantillons, analyse gravimétrique pour déterminer les concentrations en PM 2,5 et ECAT. Mesure de la TAS et TAD chez femmes enceintes au-delà de 20 SA, signes de pré-éclampsie ou d'éclampsie dans le recueil des données	PM 2,5 et ECAT (équivalent du Black Carbon, marqueur dont l'origine est attribuable au trafic routier notamment Diesel)	-Association positive entre une augmentation de l'exposition au Black Carbon et la TAS en fin de grossesse (T3) -Absence d'association entre l'exposition conjointe en pollution de l'air et sonore avec une augmentation de la tension artérielle maternelle ou la survenue de désordres hypertensifs en cours de grossesse -Absence d'association entre la pollution sonore et quelque complication hypertensive -Dans cette étude, la population socio-économique plus faible était plus exposée à la pollution de l'air et sonore, et donc présentait davantage une élévation de la TAS en fin de grossesse
Marie Pedersen et al ; <i>Epidemiology</i> Danemark,	Évaluation des associations entre l'exposition à la pollution de l'air et pollution sonore lié au trafic routier et les troubles	Étude rétrospective sur une cohorte danoise de 72 745 mères de 1996 à 2002 Caractéristiques cliniques et de suivi	NO2 (exposition basse)	-Association significativement positive entre les expositions isolées en NO2 et sonores avec une augmentation des risques de survenue de pré-éclampsie précoces ou modérées et de troubles

2017, S(11)	hypertensifs au cours de la grossesse	de grossesse issus des registres médicaux nationaux Estimation de l'exposition au NO2 à l'adresse de domicile par modèle de dispersion AirGIS suite à des mesures quotidiennes Analyse statistique par modèles de régression logistique		hypertensifs -Augmentation de 7% du risque de pré-éclampsie et de troubles hypertensifs pour une augmentation de l'exposition au NO2 de 10µg/m3 -Augmentation du risque de pré-éclampsie de 10% pour une augmentation de 10dB de pollution sonore annuelle et de 8% pour des troubles hypertensifs -Lien plus fort concernant l'exposition au NO2
Edith H. van den Hooven et al ; <i>Environmental Health Perspectives,</i> Pays-Bas, 2012, S(12)	Évaluation de l'association entre l'exposition maternelle aux PM 10 et NO2 avec les caractéristiques de croissance fœtale par surveillance échographique par examen trimestriel	Étude prospective sur une cohorte de 7 772 mères Mesures quotidiennes horaires de l'exposition aux PM 10 et NO2 et estimation de l'exposition trimestrielle à l'adresse de domicile par modèles de dispersion spatio-temporels Examen échographique à chaque trimestre avec mesure des caractéristiques de croissance et estimation du poids fœtal Analyse par modèles de régression linéaires multivariés	PM 10 NO2	-L'exposition au NO2 et PM 10 au T2 et T3 est inversement associée à la croissance fœtale et le poids à la naissance - L'exposition aux PM10 est associée à une baisse de 3,6g du poids à la naissance pour une augmentation de 1µg/m3, tandis que l'exposition au NO2 est associée à une baisse de poids de 3,4g pour la même augmentation. -L'exposition aux PM10 est également associée à la survenue de naissances prématurées (OR 1,40) et de plus petite taille (OR 1,38).
Olivier Laurent et al ; <i>Environmental Health</i>	Étude du lien entre prématurité et exposition à différents	Étude cas-témoin sur 442 314 naissances prématurées 2 témoins appariés	PM 2,5 PM<0,1	-Augmentation du risque de survenue de prématurité pour une exposition moyenne au cours de la

<p><i>Perspectives,</i> États-Unis, 2016, S(13)</p>	<p>constituants de la pollution de l'air, dont les particules ultrafines PM<0,1</p>	<p>pour 1 cas</p> <p>Mesure et estimation des concentrations en polluants par modèles statistiques</p> <p>Analyse de l'association entre chaque polluant et le risque de survenue de prématurité</p> <p>Analyse également selon les sources de PM<0,1 et PM 2,5 et selon certains de leurs composants</p>	<p>NO2 O3</p>	<p>grossesse aux PM 2,5 (OR 1,133), NO2 (OR 1,096) et O3 (OR 1,079)</p> <p>-Le trafic routier (essence et diesel) est la source d'émission principale de PM<0,1 et PM 2,5 liée à l'augmentation du risque de prématurité. Vient ensuite le domaine agro-alimentaire.</p> <p>-Le nitrate, l'ammonium, les aérosols organiques secondaires sont les éléments constituant des PM2,5 associés à l'augmentation du risque de prématurité. Viennent ensuite le Black Carbon et HAP</p>
<p>Marie Pedersen et al ; <i>The Lancet Respiratory Medicine,</i> Union Européenne, 2013 S(14)</p>	<p>Évaluation de l'impact de l'exposition maternelle au cours de la grossesse à la pollution de l'air sur le poids de naissance, et périmètre crânien</p> <p>Étude ESCAPE</p>	<p>Étude de cohorte prospective sur 74 178 mères issues de 14 pays de l'UE</p> <p>Estimation de l'exposition de chaque femme à l'adresse de domicile au cours de la grossesse par modélisation</p> <p>Analyse par modèles de régression logistique</p>	<p>PM 10 PM 2,5 BC NO2 NOx (Niveaux faibles)</p> <p>Certains polluants n'ont pas été mesurés selon le Pays</p>	<p>-Toutes les polluants sont significativement associés à une augmentation du risque de petit poids à la naissance</p> <p>-Même pour des concentrations annuelles inférieures aux seuils européens</p> <p>-L'augmentation de 5µg/m3 de la concentration moyenne en PM 2,5 au cours de la grossesse est associée à une augmentation du risque de petit poids à la naissance de 18%</p> <p>-Augmentation du risque de petit poids à la naissance pour l'exposition aux PM10 de 16%, pour celle au NO2 de 9% et pour celle du trafic routier de 6%</p> <p>-Association entre l'exposition à tous les polluants et une réduction du PC</p> <p>-22% des cas de faible poids à la naissance pourraient être</p>

				évités en cas de diminution de la concentration en PM 2,5 de 10µg/m ³ au cours de la grossesse.
Michelle L. Bell ; <i>Epidemiology</i> États-Unis, 2010, S(15)	Étude des interactions entre l'exposition aux PM _{2,5} et leurs différents constituants avec leur impact sur la croissance fœtale	Mesure quotidienne de la concentration en PM _{2,5} et analyse de leur constitution élémentaire Estimation des profils de composition des PM _{2,5} selon leurs sources d'origine (Méthode factorisation par PMF) 76 788 naissances étudiées Analyses par régression linéaires	PM 2,5 (Sources et constituants)	-Association entre la masse totale de PM _{2,5} et le risque de faible poids à la naissance -Association positive pour toutes les sources d'exposition, mais significative que pour les poussières de route -Analyse particulière : Les poussières de route, (Silicium et Nickel) sont associés à une augmentation du risque de plus petit poids à la naissance. -Idem pour l'exposition au Black Carbon et au Zinc (éléments issus des moteurs thermiques) et du Vanadium et Nickel (issus de la combustion de pétrole) -L'exposition au T3 aux produits de combustion du pétrole (Vanadium et Nickel) et Black Carbon est plus particulièrement associé à une augmentation du risque de plus petit poids à la naissance que durant le reste de la grossesse
Smith et al ; <i>Environment International</i> , Londres, 2020, S(16)	Analyse du lien entre l'exposition à la pollution de l'air et sonore liées au trafic routier au cours de la grossesse avec la survenue de naissances prématurées ou de mort in utéro	581 774 naissances et mort in utéro étudiées, dans la région de Londres Recueil des données de naissance prématurée, mort in utéro et leur cause selon registres médicaux de la NHS Estimation de l'exposition aux	PM 10 PM 2,5 O3 (ozone) Polluants liés au trafic routier (NO _x , PM _{2,5} gaz d'échappement et poussières)	-Une exposition à de hauts niveaux d'ozone au T1 et T2 est associée à une augmentation du risque de prématurité de 15% ainsi que du risque de mort in utéro de 17% au T1 et 20% au T2 -Mortalité en cours de grossesse liée à des phénomènes d'asphyxie (22%) -L'augmentation de

		différents polluants au cours de la grossesse à l'adresse maternelle	routières)	l'exposition aux PM2,5 liés aux poussières de routes lorsque ajusté à celle de l'O3 est également associé à la survenue de prématurité (3%) et mort in utéro (7%) -Pas d'associations pour les autres polluants
Kioumourtzoglou et al ; <i>Epidemiology</i> , États-Unis et Israël, 2019, S(17)	Étude de l'impact de l'exposition au NO2 sur la survenue de perte de grossesse Recherche d'une période de vulnérabilité du fœtus à cette exposition au NO2	Étude bicentrique : Boston (68 969 naissances) et Tel-Aviv (95 053) Appariement de chaque grossesse étudiée par semaine de développement et taux hebdomadaire de l'exposition au NO2 Dédution de l'impact de l'exposition au NO2 au cours de la grossesse selon l'infléchissement du taux de naissances viables	NO2 (marqueur du trafic routier)	-Association entre l'augmentation de l'exposition au NO2 entre la 10 ^{ème} et la 20 ^{ème} semaine de développement avec une réduction du taux de naissances viables -Pic de vulnérabilité autour de la 16 ^{ème} semaine de développement -Boston 15 ^{ème} semaine : pour une augmentation de 10 ppb en NO2, on note une décroissance du taux de naissance viable de 13% (RR : RR = 0.87) -Tel-Aviv 16 ^{ème} semaine : pour une augmentation du taux de NO2 de 10 ppb, on note une décroissance du taux de naissance viable de 18% (RR = 0.82) -Forte similarité des résultats pour les deux lieux d'étude
Ha Sandie et al ; <i>Fertility and sterility</i> , États-Unis, 2018, S(18)	Étude du lien entre la perte de grossesse et l'exposition à la pollution de l'air	Étude prospective et multicentrique sur 344 grossesses, avec début du suivi en période pré-conceptionnelle Assignation d'une exposition aux polluants à l'adresse maternelle au cours de la grossesse et période pré-conceptionnelle par utilisation de système	CO, NOx, NO2, O3, PM10, PM2,5 +constituants des particules fines : BC, AOC, ASO4,	-Une augmentation de l'exposition moyenne en PM2,5 et à l'ozone au cours de la grossesse est associée à une augmentation du risque de perte de grossesse -Augmentation du risque de 13% pour l'exposition aux PM2,5, et de 12% pour celle à l'ozone pour une augmentation de l'exposition d'un interquartile -L'exposition à des composés

		<p>de modélisation (CMAQ)</p> <p>Analyse statistique par test de chi-deux, et estimation de Hazard Ratio par test de régression linéaire de Cox</p>	<p>ANH4, ANO3</p>	<p>sulfatés (ASO4) est également associé à une augmentation du risque de fausse couche</p> <p>-Pas de résultats significatifs pour une exposition courte (inférieure à deux semaines) ou durant les deux semaines précédents une fausse couche.</p> <p>-L'exposition chronique au cours de la grossesse semble plus délétère que des expositions aiguës</p>
<p>Keita Ebisu a Et al ; <i>Environmental Research</i>, États-Unis, 2018, S(19)</p>	<p>Étude du lien entre les causes de mortalité in utéro (MIU) et l'exposition aux PM2,5 selon leur composition et source d'origine</p>	<p>Étude cas-témoins : 1 cas de mort in utéro pour 5 naissances viables</p> <p>Au total : 5377 MIU et 26 885 naissances incluses</p> <p>Analyse selon la masse totale de PM2,5, leur constitution et leur source d'origine (méthode PMF)</p> <p>Estimation de l'exposition à l'adresse maternelle par modélisation temporo-spatiale</p>	<p>PM2,5</p>	<p>-Principales causes de mortalité in utéro : complications obstétricales, puis complications maternelles et malformations congénitales</p> <p>-Augmentation de la mortalité fœtale par troubles de la croissance fœtale liée à l'exposition à la masse totale de PM2,5, aux poussières de sol et route ainsi qu'au sulfate d'ammonium</p> <p>-Augmentation de la mortalité fœtale par complications obstétricales liée à l'exposition à la masse totale de PM2,5, aux poussières de route et sol, au sulfate et nitrate d'ammonium et aux émissions de véhicules</p> <p>-Augmentation de la mortalité par malformations congénitales liée à l'exposition aux poussières de route et sol</p> <p>-Absence de lien avec la mortalité in utéro par complications maternelles</p> <p>-Certains composants des PM2,5 ne sont pas liés à une</p>

				augmentation de la mortalité foetale.
<p>Anna Schembari et al ;</p> <p><i>Environmental Health Perspectives,</i></p> <p>Espagne,</p> <p>2014</p> <p>S(20)</p>	<p>Étude du lien entre la pollution de l'air à Barcelone et la survenue d'anomalies congénitales</p> <p>Étude Cas-témoin</p>	<p>Cohorte de cas espagnols issus de banque de donnée européenne de malformations congénitales (EUROCAT)</p> <p>2247 cas pour 2991 témoins recrutés entre 1994 et 2006</p> <p>Estimation de l'exposition à la pollution de l'air par modèle de dispersion spatiale et modèle spatio-temporel</p> <p>Analyse statistique par modèles de régression logistiques</p>	<p>NOx, NO2, PM10, PM2,5 et Carbone élémentaire</p>	<p>-Association entre une augmentation de 12,2µg/m³ de l'exposition au NO2 et une augmentation du risque de coarctation de l'aorte et de défauts du système digestif</p> <p>- Une augmentation de 3,6µg/m³ en PM<10 est associée à une augmentation du risque de défauts de la paroi abdominale</p> <p>Cependant, possible surestimation de ces résultats du fait des analyses statistiques</p> <p>-Il s'agit davantage de tendances que de liens formellement établis</p> <p>-Lien entre exposition au NO2 et coarctation de l'aorte cohérent avec le reste de la littérature</p>

Tableau C : tableau récapitulatif de la revue la littérature

6 Principaux résultats issus de la revue de littérature

6.1 Généralités concernant les études à propos de l'impact de la pollution de l'air

La plupart des articles étudiés concernent des études épidémiologiques de cohorte, soit prospectives, soit rétrospectives, observationnelles, généralement sur plusieurs années.

Les données à propos du suivi médical des mères et des caractéristiques des enfants à la naissance sont en général issues de bases de données locales, détenues dans les hôpitaux où ont eu lieu le suivi et l'inclusion dans les études. Il faut bien entendu un accord écrit de la mère avant de pouvoir l'y inclure. Il s'agit donc en général de cohorte concernant une paire mère-enfant. Certaines de ces cohortes, comme par exemple ENVIRONAGE, sont retrouvées dans de multiples études.

Elles regroupent de multiples informations, concernant l'âge de la mère, les pathologies associées, le tabagisme, le lieu de résidence, la proximité avec des axes routiers ou d'autres sources de pollution... Y figurent également le suivi de la grossesse, avec les événements intercurrents survenus, jusqu'à l'accouchement et ses modalités. Puis on retrouve les caractéristiques des enfants à la naissance : sexe, poids, taille, complications survenues lors de l'accouchement.

La cohorte *ENVIRONAGE*, pour ENVIRONnemental influence ON AGEing in early life, va nous servir de fil conducteur puisque cette population a été étudiée dans de multiples investigations dont nous parlerons par la suite. Il s'agit d'une cohorte Belge de 258 paires mère-enfant recrutés de Février 2010 à Janvier 2012 dans l'hôpital Sud-Est de Limburg en Belgique (27). Cette province Belge a été choisie comme lieu d'investigation car elle présente des zones urbaines, semi-urbaines et rurales comparables en termes de densité de population ainsi que d'exposition à la pollution de l'air. Des échantillons de placentas maternels ont également été collectés à la naissance. La surveillance des enfants se poursuit encore à ce jour.

Concernant l'étude de l'exposition aux différents types de polluants atmosphériques, les données proviennent en général de deux types de sources. Tout d'abord, il faut savoir que dans chaque zone urbaine étudiée sont placées une ou plusieurs stations de mesure des polluants atmosphériques. Les données de ces stations sont recueillies par des agences gouvernementales de surveillance de la qualité de l'air. Comme nous

l'avons vu plus haut, en France, les données sont recueillies au niveau local par des agences agréées qui les transmettent ensuite au niveau national au Laboratoire Central de la Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA).

Les données concernant les mesures des taux de différents polluants atmosphériques sont ainsi disponibles pour des travaux de recherche scientifique et entrent également dans le cadre de la surveillance des émissions au niveau national et européen.

De nouvelles techniques se développent actuellement avec notamment une estimation des émissions et de la répartition des différents polluants atmosphériques par analyse et suivi satellitaire.

Une fois les données locales de taux de polluants atmosphériques obtenues, des modèles mathématiques et statistiques permettent d'estimer l'exposition des populations aux différents polluants selon leur lieu de résidence et au cours du temps. Ces modèles d'estimation sont donc dits spatio-temporels dans les articles suivants.

Le principe sous tendu est que nous sommes tous plus ou moins exposés à la pollution de l'air, où que nous soyons. Il y a l'exposition au travail, en cours de trajet et surtout au domicile. Puisque nous sommes présents la majorité du temps à notre domicile, c'est l'exposition aux différents polluants de l'air à l'adresse de résidence qui est en général estimée par ces modèles. Mais il s'agit également là de l'un des principaux biais de ce genre d'étude.

L'un des déterminants majeurs de la diffusion des polluants sont bien évidemment les conditions météorologiques, notamment le vent, les précipitations et la température. Ces paramètres vont moduler les quantités de polluants émises dans l'air, et surtout la direction et la distance de leur diffusion comme par exemple celles émises depuis une centrale à charbon ou suite à un incendie de forêt.

Cela est un peu moins vrai concernant la pollution liée au trafic routier qui est principalement locale, majoritairement dans les deux cent mètres autour des grands axes routiers.

Ainsi les territoires étudiés sont modélisés sous formes d'aires d'exposition, en général sous forme de zones carrées de 10 à 20km² permettant de visualiser l'exposition à un polluant particulier pour une zone donnée au cours du temps, ainsi que de mesurer l'exposition globale pour la durée de la grossesse ou au cours de certains trimestres.

En général, ces modélisations représentent l'exposition à l'un des polluants à la fois, dans certains cas des modèles combinés de deux polluants sont créés.

Mais cela illustre un second biais de ce genre d'étude épidémiologique puisque dans les faits, c'est bien à l'ensemble de ces éléments polluants auxquels nous sommes soumis au même instant, et qui sont donc potentiellement capables d'interagir entre eux.

Un dernier point concerne le changement de résidence principale des mères au cours de la grossesse, pouvant être considéré comme un autre biais au cours de ce type d'étude. Une étude américaine réalisée dans le Connecticut en 2017 par l'équipe de Warren et Al. (28) sur près de 8800 femmes enceinte a montré que la mobilité et le changement de résidence maternel en cours de grossesse n'a que peu d'impact sur les effets de l'exposition aux PM10.

En effet, sur cette cohorte, moins de 10% seulement des mères ont changé de résidence en cours de grossesse, et la plupart du temps dans un rayon de moins de 10 km par rapport au logement précédent, d'où une exposition globalement inchangée aux polluants étudiés.

6.2 Principaux mécanismes pathologiques liés à la pollution de l'air

L'exposition à la pollution de l'air dans la vie prénatale entraîne principalement 3 effets en partie responsables des multiples pathologies obstétricales et néonatales dont nous avons précédemment parlé.

Certains de ces effets sont concomitants, et se potentialisent les uns les autres :

- Stress oxydatif : l'exposition à la pollution de l'air (notamment la pollution particulaire) entraîne la formation de radicaux libres de l'oxygène, appelées Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) capable de créer des lésions au niveau de l'ADN pouvant ainsi entraîner la survenue de mutations, de dérégulation de l'expression de certains gènes, voire même d'en empêcher leur expression. Des dommages au niveau de protéines (ARNm, microARN ...) ou de lipides membranaires peuvent également être constatés entraînant des lésions cellulaires directes ou la formation d'autres composés.

- Dysfonction endothéliale : le contact avec des particules issues de la pollution de l'air entraînent une dysfonction endothéliale aboutissant généralement à des phénomènes de vasoconstriction.

Cet effet survient notamment par le biais de réactions de stress oxydatif au niveau des cellules endothéliales, consommant des molécules d'oxyde d'azote (NO) habituellement disponibles afin d'entraîner une vasodilatation. L'effet vasoconstricteur peut donc avoir lieu du fait de leur absence.

Par ailleurs, l'activation de certaines voies métaboliques sous l'effet de l'exposition à plusieurs composés de la pollution de l'air aboutit à la formation de médiateurs pro-inflammatoires et vasoconstricteurs comme les prostaglandines ou l'acide linoléique.

- Stress nitrosatif : il s'agit d'un équivalent du stress oxydatif mais concernant le métabolisme de l'oxyde d'azote, aussi appelé acide nitrique NO sous sa forme biologique. Sa synthèse a lieu au niveau des cellules endothéliales où il a un rôle de régulateur de la pression artérielle en favorisant la vasodilatation, ou dans les macrophages pour un rôle bactéricide. Elle se fait à travers la transformation de l'arginine en citrulline, deux acides aminés.

Du fait d'une exposition à la pollution de l'air, une partie de ce NO disponible et d'anions superoxyde vont être transformés en Espèces Réactives de Nitrogène (ERN), qui tout comme dans le cas du stress oxydatif, vont être capable d'entraîner des dommages au niveau membranaire des cellules, de protéines intracellulaires ou de lésions directement sur l'ADN.

Ces lésions de l'ADN pouvant conduire à des phénomènes de carcinogenèse sont également parfois directement médiés par les polluants tels que les métaux lourds ou les HAP qui ont une toxicité directe et une action mutagène-cancérigène via leur récepteur cytosolique.

6.3 Mise en évidence de particules d'origine exogène au niveau du placenta

Si le lien entre pollution de l'air et l'impact sur la croissance et le développement du fœtus humain est suspecté et étudié depuis plusieurs années maintenant, l'effet direct de certains polluants est plus difficile à démontrer. Ce n'est que très récemment que l'on a pu mettre en évidence le passage direct de certains

polluants atmosphériques jusqu'au niveau du placenta, et donc possiblement jusqu'au niveau du fœtus humain.

Cette hypothèse avait déjà été étudiée et confirmée sur des modèles animaux et in vitro dans de multiples études précédemment (29).

En effet, dans le premier article étudié S (1), en 2019, l'équipe du Dr Bové a réussi à démontrer la présence de particules de Black Carbon (BC), qui ne sont ni plus ni moins que des particules de suie au niveau de la face maternelle et fœtale du placenta. Le black carbon correspond principalement au noyau central des particules de combustion qui est constitué d'atomes de carbone (cf figure 4, le BC étant représenté en vert). Il provient essentiellement des véhicules diesel, de la combustion du bois et du charbon, mais aussi des activités d'incinération par exemple.

Le Black Carbon, aussi appelé carbone élémentaire, est fréquemment utilisé comme marqueur de la pollution particulaire issue du trafic routier diesel, le BC n'étant que très peu émis par les véhicules essence. Celui-ci étant en effet formé lors de phénomènes de combustions liés à l'utilisation de carburants. Les particules de BC peuvent avoir une taille variable de l'ordre de quelques micromètres à une taille infra-micrométrique et donc parfois considérés comme des particules ultrafines.

Cette étude a été menée en Belgique sur un sous ensemble de la cohorte ENVIRONAGE dont nous avons parlé précédemment. Des échantillons de placenta ont été recueillis lors de la délivrance, sur les faces maternelle, fœtale et au cœur du placenta, et ont été analysés par méthode d'illumination pulsée.

Dans les faits, cette méthode utilise une émission laser pulsée de l'ordre des femtoseconde, dirigée sur l'échantillon de placenta. Les particules carbonées, dont le Black Carbon inclus dans ces échantillons, va émettre en retour un signal spécifique, appelé White Light signal (lumière blanche) qui va être analysé et permettre la mesure de la quantité de BC présent et de sa répartition dans le tissu étudié.

Dans cette étude, il a été **mis en évidence des particules de BC sur tous les échantillons de placenta étudiés**, qu'ils soient délivrés pré-terme ou à terme.

Par ailleurs, l'étude d'une partie de la population portant sur 10 échantillons différents issus de mères résidant dans des zones faiblement (quantité moyenne de BC de $0,95 \times 10^4$ particules/mm³) et fortement exposées

(quantité moyenne de $2,09 \times 10^4$ particules/mm³) à la pollution particulaire permet de montrer un effet de **proportionnalité** entre **l'exposition à la pollution de l'air issue du trafic routier** et la **quantité de black carbon retrouvée au niveau placentaire**.

En effet, on note une augmentation de $0,45 \times 10^4$ particules par mm³ au niveau placentaire pour une augmentation de l'exposition au BC de $0,5 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ dans l'air ambiant, soit une augmentation de près de 35%. Il existe donc bien une relation proportionnelle entre l'exposition au BC, donc à la pollution de l'air lié à la proximité du trafic routier, et la quantité de BC directement retrouvée dans les macrophages placentaires.

Ces éléments semblent montrer qu'en dépit des idées reçues, la barrière placentaire n'est donc pas totalement imperméable, et certainement pas aux éléments particulaires de la pollution de l'air. Et que certains de ces éléments sont potentiellement capable de perturber le déroulement normal de la gestation, qui plus est en agissant durant l'une des périodes les plus critique de celle-ci.

Dans l'article S(2), l'objectif de l'équipe du Dr Liu était de montrer la présence de particules issues spécifiquement de la pollution de l'air incluses dans des macrophages placentaires appelés (MEPC). Ce sont des macrophages au cytoplasme enrichi, qui visuellement au microscope optique, se présentent sous la forme d'inclusions noires intra-cytoplasmiques correspondant à des éléments exogènes phagocytés par les macrophages.

Comme expliqué précédemment, l'exposition moyenne aux PM₁₀ et 2,5 est estimée au domicile des mères incluses dans l'étude, une partie du placenta est prélevée lors de la délivrance, puis des échantillons sont analysés au microscope optique et électronique à haute résolution.

Le résultat est qu'environ **1% des macrophages étudiés** sur ces prélèvements **présentent ces inclusions noires**. D'un point de vue purement morphologique, ces inclusions noires sont semblables à celles pouvant être retrouvés dans les macrophages des cellules pulmonaires, ils sont simplement présents en plus faible quantité. L'aspect au niveau électronique est compatible avec celui de particules ultrafines.

Il est intéressant de noter que la grande majorité des phénomènes de phagocytose se fait dans la région du syncytiotrophoblaste. Il s'agit de la partie la plus externe du placenta, directement en contact avec le sang maternel et donc lieu des premiers échanges fœto-maternels.

Une analyse par spectroscopie à énergie dispersive par rayons X et par résonance magnétique a également été réalisée sur plusieurs de ces échantillons, retrouvant la présence de particules dites « exogènes », sous forme d'agrégats de 5 à 100nm de diamètre.

Ce type de **particules** n'est **présent** que dans certaines cellules du **syncytiotrophoblaste** et de par leur composition chimique ne sont pas naturellement présents dans l'organisme. L'hypothèse de l'équipe est que ces particules soient donc issues de l'environnement extérieur maternel, puis aient été absorbées dans l'organisme, jusqu'à diffuser dans la circulation sanguine et entrer en contact avec la face maternelle du placenta.

Ces agrégats sont principalement composés de Carbone, Silice, Fer, Phosphore, Calcium, Chromium, et plus rarement de Titane, Cobalt, Zinc ou Cerium. La plupart de ces éléments métalliques sont absents des cellules placentaires lorsqu'elles ne présentent pas ces inclusions noires cytoplasmiques (MEPC).

De plus, le profil de ces diverses particules est également retrouvé au niveau des macrophages pulmonaires, plus encore au contact des éléments issus de la pollution de l'air, confirmant une nouvelle fois la translocation possible de particules depuis l'air respiré jusqu'au système sanguin et placentaire.

L'origine de ces particules a pu être déterminée en comparant par spectrométrie le spectre des particules retrouvées au niveau de ces inclusions noires placentaires et ceux émis par diverses sources de pollution. Ainsi, par comparaison **l'origine prédominante** de ces particules semble être liée à la pollution liée au **trafic routier et à la combustion d'énergie fossile**.

En effet, les particules le plus fréquemment retrouvées se présentaient sous la forme d'un noyau de carbone (noyau de black carbon dont nous avons parlé plus haut) associé en périphérie à divers éléments particuliers liés aux phénomènes de combustion :

- Des particules liées à des additifs apportés aux carburants et huile moteur : phosphore, calcium, silice, aluminium, titane, chromium

- D'autres liées aux gaz d'échappement et lubrifiant d'huile : Fer et Calcium
- Phosphore et Silice sont également liés aux gaz d'échappement de véhicules Diesel

70% de ces éléments minéraux sont liées à des noyaux de carbone, 13% à des composés organiques volatils ou sulfatés. Par ailleurs, on retrouve également dans les émissions issues du trafic routier des oxydes d'azote ainsi que des HAP, notamment le benzo-a-pyrène fortement cancérigène.

Il faut cependant noter que le trafic routier n'est pas la seule origine de cette pollution particulière majoritairement composée de carbone, de métaux et d'hydrocarbures. Les feux de cheminés, les émissions liées à la cuisine, la fumée de cigarette ainsi que les émissions issues des industries métallurgiques y contribuent également.

Ainsi, ces deux études très récentes parviennent à mettre en évidence de manière concrète la translocation de particules exogènes issues de la pollution de l'air jusqu'à la circulation sanguine et directement au contact du fœtus à travers le placenta.

6.4 Modifications génétiques, épigénétiques et longueur des télomères

De récentes recherches se penchent également sur les interactions possibles entre l'exposition à la pollution de l'air et la modification du génome ou de son expression au cours de la grossesse. Ainsi certaines de ces études ont analysés les répercussions possibles de cette exposition sur les mécanismes épigénétiques.

L'épigénétique désigne les processus régulant l'activité des gènes, sans affecter leur séquence d'ADN. Elle se caractérise également par la possibilité d'un effet transgénérationnel, c'est-à-dire que certains effets issus de ces processus peuvent se transmettre à la descendance. De plus, ces processus sont réversibles.

Cette régulation fait principalement appel à deux mécanismes :

- La méthylation de certaines séquences d'ADN, qui consiste à ajouter des groupements méthyles (CH₃) en certains zone de l'ADN. Globalement, une faible méthylation de l'ADN favorise l'activité des gènes et à l'inverse une forte méthylation a tendance à inhiber leur activité.
- La modification des histones : l'ADN est naturellement plus ou moins enroulé autour de protéines d'histones. Selon l'état d'enroulement des brins d'ADN autour de ces molécules, certains gènes sont plus accessibles et donc plus actifs que d'autres.

L'étude des [articles S \(3\) et S \(4\)](#) montre un lien important entre exposition aux polluants de l'air, notamment les PM 2,5 et la régulation de l'expression de gènes, de la modification de la méthylation de l'ADN ainsi que d'altérations survenant au niveau des télomères. Ces effets ont été constatés au niveau des cellules placentaires, et résultent directement de l'effet de l'exposition à la pollution de l'air particulaire.

En effet, les particules d'un diamètre inférieur à 2,5µm sont capables de réaliser un passage à travers la barrière alvéolo-capillaire pulmonaire et donc de se retrouver dans la circulation sanguine. Comme nous l'avons vu plus haut, ce même type de particules va circuler jusqu'au niveau placentaire et passer cette barrière pour aller potentiellement jusqu'au fœtus.

Au contact du placenta, ces particules vont provoquer, du fait de leur toxicité, la formation de radicaux libres d'oxygène et de nitrogène aboutissant à la mise en place d'un stress oxydatif et nitrosatif. Dans l'étude de N.D.Saenen ([article S4](#)), deux types de molécules ont été utilisées comme marqueurs attestant de la survenue de phénomène de stress oxydatif.

Il s'agit du 3-nitrotyrosine qui augmente au niveau placentaire de 35% lorsque l'exposition aux PM_{2,5} augmente de 25%. De même, une augmentation de l'exposition au black carbon de 25% est associé à une augmentation du taux de cette molécule de 13%.

La seconde molécule utilisée et mesurée comme marqueur de stress oxydatif au niveau mitochondrial est le 8-hydroxy-2'déoxyguanosine. Celle-ci est dosée au niveau du cordon ombilical, et semble majorée lors d'une exposition plus particulièrement aux PM₁₀.

Du fait de ces deux types de stress cellulaire, des lésions dans l'ADN placentaire vont se faire. Selon la localisation de ces lésions, on observe plusieurs types de conséquences :

- Des **modifications de site promoteurs de méthylation** si les lésions ont lieu en certaines séquences spécifiques CpG (succession de base cytosine et guanine) entraînant ainsi une perturbation des enzymes méthyltransférases :

Ainsi on observe une association entre exposition aux PM_{2,5} et une tendance globale à l'**hypométhylation** de l'ADN placentaire, surtout aux deux premiers trimestres de grossesse.

Dans les faits, on note une diminution du taux de méthylation de l'ADN de 2,19% pour une élévation de concentration de PM_{2,5} de 5µg/m³. Cela est d'autant plus vrai en début de grossesse puisque les valeurs de cette **association sont plus fortes** dans la période entourant la **nidation** du fœtus dans l'endomètre, c'est-à-dire **entre 6 et 21 jours de développement**.

En effet, il semblerait que les modèles de méthylation de l'ADN se développent très tôt chez le jeune fœtus, notamment au stade blastocèle.

Il a été mis en évidence une dérégulation plus importante de séquences promotrices de gènes intervenant dans la régulation du rythme circadien ainsi que des gènes suppresseurs de tumeur comme par exemple p53 qui a tendance à être moins exprimé.

Il n'a pas été retrouvé d'association entre une hypométhylation de l'ADN placentaire et une exposition au 3^{ème} trimestre ou lors d'une exposition combinée au tabac, à l'ozone ou au dioxyde d'azote.

- **Une altération de l'expression des microARN :**

Ceux-ci jouent un rôle dans la régulation post transcriptionnelle des gènes en s'appariant à certains ARN messagers qu'ils vont alors inhiber, ou entrainer la traduction en protéines. Dans cette étude, 6 microARN ont été étudiés, certains ayant un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, de l'apoptose, ou de processus inflammatoires.

Par exemple, l'exposition aux PM 2,5 au premier trimestre est associée à une majoration de l'expression du microARN 20a au niveau placentaire, tandis que la même exposition au 2^{ème} trimestre est associée à une diminution de l'expression des microARN 21a, 146a et 222. De même, l'expression du microARN 21 est favorisée au premier semestre de développement sous l'effet de l'exposition aux PM 2,5 tandis que la relation est inverse au deuxième semestre.

Il semblerait que l'une des cibles fréquentes des microARN présentant une susceptibilité à l'exposition aux PM 2,5 soit un gène suppresseur de tumeur appelé PTEN (tumor suppressor phosphatase et tensin homologue).

- **Une diminution de contenant global de l'ADN mitochondrial placentaire :**

Dans la cohorte ENVIRONAGE, il a été mis en évidence une baisse de 23,6% du contenant de l'ADN mitochondrial placentaire lorsque l'exposition au PM 2,5 au troisième trimestre s'élève de 10µg/m³. De plus, de récentes études ont mis en évidence un lien entre dysfonction mitochondriale et survenue de maladies cardiovasculaire ou neurodégénératives (30).

- **Une réduction de la longueur des télomères au niveau placentaire :**

De nombreuses études récentes s'intéressent au rôle des télomères dans la régulation du cycle cellulaire et du vieillissement du corps humain. L'évolution habituelle est le raccourcissement de la longueur des télomères au cours de la vie, mais il semblerait que ce raccourcissement puisse être influencé par des facteurs extérieurs, notamment la pollution de l'air.

Or il apparait dans de récentes études que des télomères de taille raccourcie soient des facteurs de risque de développer certaines pathologies comme le diabète, des maladies cardio-vasculaires ou respiratoires (31), ainsi que certains types de cancer.

En 2017, suite à l'étude de la cohorte ENVIRONAGE, il a été mis en évidence une diminution de la longueur des télomères lors d'une exposition aux PM 2,5 durant la grossesse, plus particulièrement entre les 15^{èmes} et 27^{èmes} semaines de gestation.

Ainsi, il a été estimé qu'une augmentation de l'exposition aux PM_{2,5} de 5µg/m³ était associée à une réduction de longueur des télomères de 7,1% lorsque l'exposition a lieu au 2^{ème} trimestre, et de 13,2% pour une exposition durant toute la grossesse.

De même, dans une étude de 2015 menée par Esmée Bijmens en Belgique chez des jumeaux (32), il a été mis en évidence une diminution de la longueur des télomères placentaires à mesure que le lieu de résidence est proche d'un axe routier d'importance. A nouveau, la mesure des télomères a été effectuée sur des prélèvements de tissus placentaires recueillis à la naissance. Une telle association a également été prouvée pour une exposition au cadmium.

Bien que le rôle exact des télomères dans la régulation du cycle biologique cellulaire et du vieillissement du corps humain soit encore en grande partie inconnu, il semblerait que la longueur des télomères placentaires joue un rôle dans son évolution et son vieillissement. Ces modifications placentaires en cours de grossesse peuvent donc avoir des répercussions sur celle-ci, ainsi que le développement du nourrisson dans les premiers âges de la vie.

Un raccourcissement de la longueur des télomères a souvent été observé dans des cas de pré-éclampsie ou de retard de croissance intra utéro, soulignant l'implication possible de ce processus dans ces pathologies.

L'hypothèse biologique sous tendue est la grande sensibilité des régions télomériques aux radicaux libres issus du stress oxydatif induit par l'exposition à la pollution de l'air. En effet, celles-ci sont des séquences TTAGGG répétées plusieurs milliers de fois et donc susceptibles d'être modifiées par l'action de radicaux libres, pouvant ainsi aboutir à leur raccourcissement et donc à une accélération du vieillissement cellulaire placentaire pouvant impacter le déroulement de la grossesse.

L'exposition à la pollution de l'air au cours de la grossesse, principalement au cours des deux derniers trimestres, semble également impacter la longueur des télomères de certaines cellules présentes au niveau du cordon ombilical (33).

Ainsi, ces deux travaux nous montrent à quel point le système biomoléculaire de régulation de l'expression des gènes et des télomères peut être sensible à différents facteurs environnementaux, surtout lors des premières phases de développement embryonnaire.

Il semblerait que cette période de grande sensibilité soit liée à la mise en place progressive des modèles de méthylation lors de ces phases de développement. Cela sous-tend alors une réponse adaptative du placenta face aux facteurs environnementaux présents pouvant impacter directement le déroulement de la grossesse et la vie future du nouveau-né.

6.5 Survenue d'un syndrome inflammatoire

Depuis plusieurs années, l'exposition à la pollution de l'air est suspectée d'entraîner au long terme l'apparition d'un syndrome inflammatoire. Tout d'abord localement au niveau des alvéoles pulmonaires directement en contact avec les éléments polluants de l'air.

Ainsi, divers modèles animaux ont été étudiés afin de comprendre ce lien entre syndrome inflammatoire et pollution de l'air. Chez des souris exposées à des vapeurs émanant de combustion de diesel et de particules ultrafines carbonées, des réactions inflammatoires au niveau pulmonaire ont été observées de manière importante, pouvant entraîner des lésions au niveau de l'ADN, sans que le facteur pro-inflammatoire TNF α (Facteur de nécrose tumorale alpha) soit impliqué (34).

De plus, toujours chez l'animal, dans une étude publiée en 2016 par l'équipe du Dr Yi Liu, en Chine, il a été mis en évidence une augmentation de réactions de pro-inflammatoires et d'une hypercoagulabilité avec formation de thrombus vasculaires au niveau du placenta chez des rates enceintes exposées à de faibles doses de PM_{2,5} (15mg/kg en instillations intratrachéales) (35).

Chez l'homme, le lien entre pollution de l'air et inflammation systémique est également étudié depuis plusieurs années. Un lien plus particulier entre exposition de l'air extérieur et notamment aux PM₁₀ et PM_{2,5} avec la survenue d'une production plus importante de facteurs pro-inflammatoires comme les interleukines IL-6 et IL-8 a été démontré (36). Cependant, le lien avec une exposition à l'air intérieur n'a pu être établi.

Il a déjà été mis en évidence un lien direct entre pollution de l'air, notamment lors d'épisodes de pollution plus aigus, et la survenue d'AVC ou d'infarctus du myocarde. Ces conséquences cliniques gravissimes sont l'effet de multiples interactions dans l'organisme comme nous l'avons vu précédemment, mais sont principalement liées à une inflammation systémique et une dysfonction endovasculaire.

De multiples marqueurs inflammatoires sont étudiés comme par exemple la CRP (Protéine C-réactive), IL6, TNF α , le taux de fibrinogène, la numération de leucocytes, bien que le lien direct entre l'exposition à la pollution de l'air et certains de ces marqueurs soit plus difficile à établir clairement.

Ce n'est pas le cas de la CRP, qui est fréquemment retrouvée à des niveaux plus élevés que la normale chez des populations exposées à la pollution de l'air (37), chez l'animal comme chez l'homme. Il en va de même au cours de la grossesse.

Dans cette optique, dans une première étude datant de 2011 aux États-Unis ([article S \(5\)](#)), l'équipe du Dr Lee s'est attelée à étudier le lien entre l'exposition de femmes enceintes en début de grossesse (sous 22 SA) à la pollution de l'air à l'adresse de résidence, et la survenue d'un syndrome inflammatoire.

Sur une cohorte de 1696 femmes en début de grossesse, enrôlées de 1997 à 2001 dans l'état de Pennsylvanie, il a été estimé l'exposition à plusieurs polluants de l'air au cours de la grossesse, sur la base de relevés de stations de mesure dans la région. L'âge maternel était compris entre 14 et 44 ans, elles furent suivies jusqu'à l'accouchement.

A ainsi été estimé l'exposition moyenne aux PM10, PM2,5, monoxyde de carbone CO, dioxyde d'azote NO2, dioxyde de soufre SO2, et en ozone O3.

Le marqueur utilisé pour mettre en évidence un potentiel syndrome inflammatoire fut la CRP, dosée sur des prélèvements sanguins maternels par méthode de détection ELISA (technique d'immunoabsorption par enzyme liée), avec un seuil de positivité de 8 ng/mL. En moyenne, les prélèvements étudiés furent recueillis à 10 SA.

Ce seuil a été retenu car plusieurs études précédentes avaient pu mettre en évidence un lien entre syndrome inflammatoire avec une CRP supérieure à ce seuil et un sur-risque de naissance prématurée. Cependant, du fait d'un nombre insuffisant de naissances prématurées (99 sur 1696 naissances) la puissance statistique était insuffisante pour étudier cette association.

Ainsi, une élévation du syndrome inflammatoire (concentration de CRP > à 8ng/ml) a été mise en évidence chez près de 14,38% (244 cas) de la population étudiée.

Globalement, une **association positive entre la survenue d'un syndrome inflammatoire en début de grossesse** et pollution de l'air a pu être mise en évidence pour **l'exposition particulière aux PM10 et PM 2,5** ainsi qu'à **l'ozone**, principalement lorsque l'exposition a eu lieu au cours du premier trimestre.

Dans les faits, pour une élévation de la concentration de PM10 de 9,2µg/m³, on retrouve une augmentation du risque de survenue d'un syndrome inflammatoire (CRP > 8ng/ml) avec un Odd ratio à 1,41.

De même pour une élévation de la concentration de PM 2,5 de 4,6µg/m³, on retrouve un OR à 1,47. Enfin pour une élévation en ozone O₃ de 7,9 ppb, on note une élévation de l'OR à 1,49.

Il n'a pas été mis en évidence de lien avec l'exposition au CO, NO₂, SO₂ ou un surpoids. Par ailleurs, l'association concernant **l'exposition à l'ozone** présente une particularité puisqu'elle est **plus forte au cours de l'été**, (d'avril à septembre), saison propice à sa formation.

Cette première étude montre bien le lien entre la survenue d'un syndrome inflammatoire au cours des premières étapes de la grossesse et l'exposition à la pollution de l'air, surtout particulaire et à l'ozone. Il est probable que ce syndrome inflammatoire soit au moins en partie lié à la survenue de complications au cours de la grossesse, et notamment de naissances prématurées.

Une récente étude canadienne publiée en octobre 2021 semble confirmer cette observation (38). Il s'agit d'une étude prospective de cohorte retrouvant également un lien entre l'exposition aux particules fines (PM_{2,5}) avec la mise en évidence d'une élévation modérée du taux de CRP au cours du troisième trimestre de grossesse

(valeur médiane à 16,7mg/L) et ce même pour une durée d'exposition plutôt courte (entre 15 et 30 jours d'exposition). Cependant, cette même exposition ne semble pas affecter les taux plasmatiques d'interleukines 6 ou 8 ni de TNF α . De plus, l'exposition à l'ozone n'a pas été étudiée dans cet article.

Sur le plan métabolique, l'équipe du Dr Yan Qi, en Californie aux États-Unis en 2019 a mené une étude sur le métabolome de 160 femmes enceintes ([article S \(6\)](#)). Le métabolome est l'ensemble des métabolites retrouvés au niveau du sérum sanguin. Ils ont cherché à étudier les changements survenant dans le métabolome maternel selon l'exposition à la pollution de l'air et plus précisément au trafic routier.

Ainsi, 160 échantillons de sérum sanguin maternel ont été recueillis chez des femmes enceintes en milieu de grossesse, et l'exposition au CO, Nox et PM 2,5 a été estimée à leur adresse de résidence par modélisation. La population étudiée a été choisie spécifiquement du fait de leur lieu de résidence dans la vallée centrale de Californie, région particulièrement connue pour présenter un haut taux de pollution particulaire dans l'air. Les échantillons ont été séparés en 4 groupes selon leur niveau d'exposition aux polluants de l'air.

Une analyse du métabolome à haute résolution a ensuite été réalisée par méthode de spectrométrie de masse afin d'obtenir une cartographie complète des métabolites présents dans le sérum maternel. Une double analyse a été effectuée, l'une par une méthode de chromatographie basée sur les interactions hydrophiliques (Hilic) (ion positifs), et la seconde par chromatographie aux colonnes de C18 (ions négatifs).

Les cartographies du métabolome des sujets étudiés furent alors comparées à ceux de populations contrôles, qui ne furent pas soumises à de hauts niveaux de pollution de l'air.

Avec la méthode Hilic, 4038 marqueurs métaboliques ont été mis en évidence, dont 181 sont associés à l'exposition à ces marqueurs de pollution routière. Tandis qu'avec la méthode C18, 4957 marqueurs ont été étudiés, dont 251 sont associés à la pollution de l'air.

Parmi tous ces métabolites, 6 sont plus particulièrement associés à l'exposition au trafic routier : Sérine, acide linoléique et acide heptadecanoïque qui sont retrouvés en quantités plus faibles, tandis que la Créatinine et le Myo-inositol sont retrouvés en quantité plus élevée du fait de cette exposition.

De plus, 24 voies métaboliques sont également associées à l'exposition à la pollution de l'air, dont 9 sont liées au métabolisme des lipides (activation ou production de novo d'acides gras, métabolisme des glycophospholipides...) et du stress oxydatif. Cela signifie que le fonctionnement de ces voies métaboliques est modifié sous l'effet de cette exposition.

Parmi ces voies métaboliques, certaines ont été plus particulièrement étudiées afin d'éclaircir les mécanismes possibles aboutissants à ces modifications. Il s'agit de la voie de l'acide linoléique, de l'acide arachidonique et de la vitamine E, qui présentent toutes les trois un rôle dans la régulation des phénomènes inflammatoires.

- **La voie de l'acide linoléique** (pro-inflammatoire) :

Il s'agit d'un acide gras polyinsaturé appartenant aux oméga-6, constitué de 18 atomes de carbone, d'une fonction acide carboxylique et de deux doubles liaisons.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'effet des particules issues de la pollution de l'air liée au trafic routier entraîne la formation de radicaux libres via un stress oxydatif. Ces espèces réactives de l'oxygène vont interagir avec les parois membranaires des cellules, et notamment entraîner l'activation de l'enzyme phospholipase A2.

Celle-ci va entraîner une hydrolyse des phospholipides constituant les membranes cellulaires, aboutissant à la formation d'acides gras polyinsaturés et de lysophospholipides, favorisant la production d'acide linoléique et d'acide arachidonique.

Du fait d'une double liaison carbonée, ces deux acides vont pouvoir être oxydés par lipo-oxygénation en acide 9-hydroperoxyoctadécadiénoïque (9-HPODE) et en acide 13-HPODE. Ceux-ci vont ensuite être transformés en acide 9-hydroxyoctadécadiénoïque (9-HODE) et 13-HODE qui sont tous deux des marqueurs de stress oxydatifs touchant les lipides.

Ainsi dans cette étude, sous l'effet de l'exposition à la pollution de l'air liée au trafic routier, la quantité de marqueurs de stress oxydatif (13-HODE) est augmentée pour les populations les plus exposées, tandis que la quantité d'acide linoléique et de facteurs intermédiaires est diminuée car consommée.

De même, l'un des dérivés de l'acide linoléique, l'acide gamma-linoléique, métabolite anti-inflammatoire pouvant notamment inhiber la synthèse de leucotriène B4, est également diminuée.

- La **voie de l'acide arachidonique** (pro-inflammatoire) :

Il s'agit d'une deuxième voie métabolique qui voit son activité modifiée par l'exposition à la pollution de l'air dans cette étude.

L'acide arachidonique est également un acide gras poly-insaturé oméga-6, présent principalement dans les phospholipides membranaires. Il est un métabolite intermédiaire intervenant dans plusieurs voies métaboliques régulant des phénomènes pro-inflammatoires et de vasodilatation.

Une fois libéré des membranes cellulaires, il peut être transformé :

- en écosanoïdes puis en leucotriène sous l'effet de lipo-oxygénases
- en prostaglandines par l'action de cyclo-oxygénases.

Dans cette étude, plusieurs marqueurs intermédiaires pro-inflammatoires appartenant à cette voie ont été retrouvés en quantité augmentée sous l'effet de l'exposition à la pollution de l'air.

Les leucotriènes ainsi que les prostaglandines sont tous des deux médiateurs fortement pro-inflammatoires, et qui sont notamment retrouvés en quantité augmentée dans des pathologies telles que la pré-éclampsie ou des cas de prématurité.

En effet, une augmentation des prostaglandines au cours de la grossesse peut entraîner des phénomènes de contraction utérine et de vasodilatation. Des anomalies placentaires ainsi que des perturbations du flux sanguin utérin sont également suspectées d'être liées à ces modifications de voies métaboliques des prostaglandines.

Mais les effets des modifications du métabolisme des prostaglandines ne semble pas se limiter à des troubles obstétricaux. En effet, cette étude du métabolome maternel corrobore également une précédente étude sur le sujet animal, réalisée par la même équipe, qui montrait également, sur des souris exposées au NO₂, une perturbation du métabolisme des prostaglandines, et notamment des cyclooxygénases, responsables d'une aggravation de troubles neurologiques semblables à ceux d'une maladie d'Alzheimer (39).

- Le métabolisme de la **vitamine E**

Le métabolisme de la vitamine E est également associé au phénomène de stress oxydatif mais pour une autre raison que les précédents, puisqu'il joue davantage un rôle protecteur contre celui-ci.

La vitamine E, incluant les tocophérols et les tocotriénols, sont des anti-oxydants liposolubles et agissent donc comme des agents protecteurs contre le stress oxydatif au niveau des membranes cellulaires. Cependant, dans cette étude, on rapporte une baisse de l'activité du métabolisme de la vitamine E lors d'une exposition à la pollution de l'air.

Un autre métabolite, l'histidine, qui possède également une action anti-inflammatoire et protectrice contre le stress oxydatif, voit aussi son activité diminuée dans ce contexte.

Ainsi ces données suggèrent la survenue de modifications du métabolome du sérum maternel sous l'effet de l'exposition à certains facteurs de pollution de l'air. Ces facteurs polluants semblent pouvoir agir directement sous la forme de radicaux libres ou indirectement en favorisant la survenue de stress oxydatif et d'inflammation systémique.

L'une des principales cibles de ces radicaux libres semble être les membranes cellulaires phospholipidiques.

Il semblerait donc que certaines voies métaboliques pro-inflammatoires sont activées (acide linoléique et acide arachidonique) sous l'effet de la pollution de l'air tandis que d'autres voies anti-inflammatoires (vitamine E) sont inhibées.

Ces deux études suggèrent donc que l'exposition à la pollution de l'air au cours de la grossesse peut entraîner des modifications de plusieurs voies métaboliques en faveur de processus pro-inflammatoires et aboutir à la survenue d'un faible syndrome inflammatoire biologique durant la grossesse.

6.6 Troubles du métabolisme glucidique

S'il était depuis longtemps suspecté que la pollution de l'air, notamment particulaire, pouvait favoriser la survenue de diabète de type 2, principalement en induisant une insulino-résistance, de plus en plus d'études semblent le confirmer (40). Cela semble d'autant plus vrai pour des régions géographiques où les taux d'exposition aux polluants sont relativement élevés.

Par exemple, dans une étude suisse de 2014 (41), il a été mis en évidence une association positive entre l'exposition chronique aux PM10 et NO2 et la survenue de diabète chez l'adulte (OR de 1,40 pour l'exposition au PM10 et OR de 1,19 pour celle au NO2), et ce même à des concentrations inférieures aux seuils maximums d'exposition.

Concernant la grossesse, plusieurs études commencent à se pencher sur la question, et un consensus semble se former autour d'un lien également entre pollution de l'air et troubles du métabolisme glucidique au cours de la grossesse, principalement pour une exposition aux SO2, Nox et Ozone (42), ainsi que la survenue de diabète gestationnel.

Cependant, l'impact d'une exposition aux particules fines n'a encore que peu été étudié, notamment pour les PM 2,5, dont les résultats s'avèrent parfois discordants.

La définition de l'OMS du diabète gestationnel englobe deux entités différentes :

- Soit une anomalie de la tolérance glucidique qui apparaît au cours de la grossesse, souvent à partir de 24 SA, et qui disparaîtra ensuite après l'accouchement.
- Soit un diabète préexistant à la grossesse, en général de type 2 et méconnu jusqu'à lors et qui se révèle à ce moment-là (43).

On estime qu'environ 15% des diabètes gestationnels seraient en fait des diabètes de type 2 méconnus.

Plusieurs complications peuvent survenir chez le fœtus : macrosomie (poids à la naissance supérieur à 4kg) avec risque de difficultés lors de l'accouchement, comme une dystocie des épaules par exemple, hypoglycémies à la naissance, détresse respiratoire et encore survenue de diabète à l'âge adulte.

De même, chez la mère, le diabète gestationnel semble également favoriser la survenue de pré-éclampsie, de rupture prématurée des membranes, d'accouchement prématuré ou par césarienne.

Ce diabète peut être transitoire mais est généralement considéré comme un facteur de risque de survenue d'un diabète définitif par la suite. On estime que le risque de développer un diabète de type 2 après avoir présenté un diabète gestationnel est sept fois supérieur à celui de la population générale (44).

Aux États-Unis, la prévalence de diabète gestationnel est de 6 à 7% en 2014, avec de fortes disparités selon les catégories socio-culturelles, les origines ethniques ou le surpoids notamment. En France, la prévalence est de 8% en 2012, elle est en constante augmentation depuis les années 1980.

C'est dans cette optique que l'équipe de Mei-Chun Lu s'est engagée dans une étude rétrospective en 2017 à Taiwan ([article S \(7\)](#)), qui consistait à analyser les modifications des résultats glycémiques du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) selon l'exposition aux PM 2,5.

Le test HGPO est utilisé fréquemment lors des suivis de grossesse en cas d'antécédent de diabète gestationnel chez une patiente, ou de glycémies à jeun élevées sur les bilans de contrôle chez des femmes présentant des facteurs de risques de diabète gestationnel.

En France, il consiste en l'apport de 75g de sucre par voie orale chez des femmes enceintes entre 24 et 28 SA à jeun. La glycémie est alors mesurée à jeun, puis 1 et 2 heures après l'administration de sucre. En cas de glycémie supérieure à certaines valeurs seuils (0,92g/L à jeun, 1,80g/L après 1 heure, 1,53g/L après 2 heures), on diagnostique alors un diabète gestationnel, entraînant une modification du régime alimentaire pour la suite de la grossesse ainsi qu'un suivi accru.

Dans cette étude monocentrique, 3589 femmes ont été enrôlées, toutes vivants dans différents quartiers à Chiayi City, Taiwan. Aucune n'avait d'antécédent de diabète gestationnel. L'Indice de Masse Corporel (IMC) moyen était de 26,3.

Le recrutement avait eu lieu en deux phases, tout d'abord, un pré-test avait été réalisé, consistant en l'administration de 50g de sucre chez des patientes non à jeun, entre 24 et 28 SA. Si une heure après l'administration, la glycémie mesurée était supérieure à 140mg/L, la patiente était incluse dans l'étude complète.

Ensuite, chez des patientes à jeun depuis au moins 8 heures, on apportait 100g de sucre puis on mesurait la glycémie à jeun, après une, deux et trois heures de test. Le diagnostic de diabète gestationnel était alors posé si les chiffres de glycémies sont par deux fois supérieures aux valeurs seuils définies (GAJ > 0,95mg/dL, glycémie à 1h >180mg/dL, à 2h >150 mg/dL, à 3h > 140mg/dL). (GAJ : Glycémie à jeun)

L'exposition aux PM 2,5 avait alors été estimée selon les relevés d'une station de mesure au centre de la ville, et calculée selon chaque trimestre de développement. La concentration chronique moyenne au cours d'une grossesse variait entre 40,4 et 43 µg/m³. Plusieurs covariables comme la présence d'autres polluants, la météo ou la saisonnalité ont été prises en compte dans les études statistiques.

On peut cependant y voir l'une des limites potentielles de cette étude, puisque les mesures des taux de pollution n'ont été effectuées que par une seule station de surveillance situé au centre de la ville, là où plusieurs stations auraient pu mesurer avec plus de précisions les variations d'exposition selon les différents quartiers.

Les analyses statistiques montrent une **association positive entre l'exposition chronique aux PM 2,5 et une élévation des taux de glycémies lors des tests, principalement lors des mesures effectuées à jeun et 1 heure après l'administration de sucre.**

L'exposition aux PM_{2,5} durant le 2^{ème} trimestre semble majorer cet effet. Il est également intéressant de noter que cette association n'est pas retrouvée pour une exposition de courte durée, c'est-à-dire inférieure à 15 jours.

Il est donc probable que l'exposition aux PM 2,5 entraîne un trouble de l'homéostasie glucidique en favorisant l'insulino-résistance. Ce phénomène semble encore aggravé au cours de la grossesse, puisque physiologiquement un état d'insulino-résistance est déjà présent, et peut donc potentiellement favoriser la survenue d'un diabète gestationnel.

Cependant, le mécanisme aboutissant à une perturbation de l'homéostasie glucidique n'est pas encore clairement élucidé.

Pour poursuivre dans ce domaine, nous allons ensuite nous intéresser à l'étude menée en 2019 par l'équipe de Seung-Ah Choé et al ; à New York City ([Article S8](#)).

Dans cette étude épidémiologique rétrospective portant sur 256 372 naissances survenues entre 2008 et 2010 dans 41 hôpitaux de New York, l'équipe a étudié l'association entre l'exposition aux PM 2,5 et NO₂, avec la survenue de diabète gestationnel. Seules des grossesses uniques, chez des mères non fumeuses et sans antécédent de diabète gestationnel furent étudiées.

Grace à des relevés obtenus par 150 sites de mesures, les expositions au PM 2,5 et NO₂ ont été estimées à l'adresse de résidence maternelle par modèles d'exposition spatio-temporels établis par la New York City Community Air Survey, et ce pour chaque trimestre étudié.

Les analyses statistiques ont été menée au cours du premier et deuxième trimestre. Le diagnostic de diabète gestationnel devant logiquement être posé avant le troisième trimestre, il n'a pas été réalisée d'analyse lors de ce celui-ci.

Une analyse séparée a été réalisée pour chaque polluant, puis une analyse multivariée en tenant compte de plusieurs facteurs confondants (météo, autres polluants ...) a été réalisée par la suite.

Les résultats de cette étude montrent la survenue de 17 065 cas de diabète gestationnel sur les 256 372 grossesses analysées, soit un risque de 6,7% de développer un diabète gestationnel. Ce risque était plus élevé chez des mères plus âgées, en surpoids ou obèses, ou de plus faible niveau socio-économique. La difficulté d'accès au système de soins est également un facteur de risque.

Concernant les PM_{2,5}, l'association entre l'exposition et la survenue de diabète gestationnel était négative au T1 (OR 0,99%) mais positive au T2 avec un OR de 1,06%. Cependant, lors d'analyses multivariées sur l'exposition aux PM_{2,5} au premier trimestre, ces résultats furent non représentatifs.

Inversement, l'exposition au NO₂ est positivement associée à la survenue de diabète gestationnel au premier trimestre (OR 1,05%) mais pas au second (OR 1,02% mais résultat non significatif).

Ainsi, comme plusieurs autres études par le passé, celle-ci semble montrer un **lien entre l'exposition au PM_{2,5}** plus particulièrement au **2^{ème} trimestre**, et **l'exposition au premier trimestre au NO₂ et la survenue de diabète gestationnel**.

Bien que les résultats d'études précédentes soient parfois disparates quant à la période d'exposition exacte aux différents polluants (PM_{2,5} et SO₂) (45), ou leur impact direct sur la survenue d'un diabète gestationnel (46), il est probable que la pollution de l'air y joue un rôle, en lien avec plusieurs autres facteurs de risques plus habituellement connus.

Dans une récente étude menée en Espagne et publiée en septembre 2021, les auteurs retrouvent également un lien probable entre ces polluants avec des troubles de l'homéostasie glucidique, mais aussi une élévation du taux de cholestérol au cours de la grossesse (47).

6.7 Troubles de la fonction thyroïdienne

Un impact de la pollution de l'air sur la fonction thyroïdienne est suspecté depuis plusieurs années, bien que les résultats d'études précédentes soient quelques peu discordants pour le moment (48). Or cette fonction joue un rôle crucial dans le développement notamment neurologique du fœtus.

En effet, en cas d'hypothyroïdie congénitale, des troubles du développement au niveau neurologique, osseux ou hépatique peuvent être observés, ainsi qu'un risque d'hyperbilirubinémie. C'est pour cette raison qu'un dépistage précoce au troisième jour de vie est réalisé chez le nouveau-né (test de Guthrie) et qu'une surveillance de la thyroïdine (TSH) est réalisée chez la mère en cours de grossesse.

Le contrôle de la fonction thyroïdienne est réalisé par la TSH sécrétée par l'hypophyse, qui stimule la sécrétion de précurseur thyroxine (T₄) par la glande thyroïde et sera ensuite activée par déiodisation au niveau de multiples tissus, comme le thymus, le foie, les reins ou les muscles squelettiques, et se retrouvera ainsi en forme active dite triiodothyronine (T₃) dans le sang.

Chez le fœtus, les niveaux de T3 et T4 dépendent du stock maternel durant le premier trimestre de grossesse. Puis il commence à devenir progressivement autonome au cours du deuxième trimestre. La grande majorité des hormones thyroïdiennes chez le fœtus est constituée de T4, dont plus de 99% sont liés à la thyroxine binding globuline (TBG), protéine de liaison de la thyroxine.

Les causes de dysfonction thyroïdienne chez le fœtus peuvent être multiples : anomalies congénitales, déficience en iode, processus auto-immun, exposition à des facteurs environnementaux notamment pollution de l'air ou perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A, les phtalates, le biphenyl polychlorés ... Dont certains sont parfois retrouvés sur la surface de certaines particules fines.

Certaines de ces molécules sont capables de perturber la synthèse des hormones thyroïdiennes notamment en agissant par compétition avec des ligands naturels de certains récepteurs protéiques.

C'est dans cette optique que l'équipe espagnole du Dr Amaia Irizar s'est lancée dans des travaux afin d'étudier le lien entre l'exposition moyenne et hebdomadaire en PM 2,5 et NO2 au cours de la grossesse et les niveaux totaux de T4 (TT4) chez le nouveau-né ([Article S9](#)). Le niveau de TT4 comprend la part de Thyroxine T4 libre et celle liée aux protéines de transport (TBG).

Par ailleurs, le second objectif de cette étude était de mettre en évidence des périodes de sensibilité de la fonction thyroïdienne du fœtus à cette exposition aux polluants. Il s'agit de la première étude européenne sur ce sujet.

Pour cela, ils se sont basés sur une cohorte prospective de 638 binômes mère-enfant issus de la province de Gipuzkoa dans le pays Basque du nord de l'Espagne, d'une surface de 519 km², avec une population totale de 88 000 habitants environs. Cette cohorte prospective fait partie d'un projet nommé INMA (*INfancia y Medio Ambiente*) destinée à étudier les effets de la pollution de l'air sur la santé des enfants espagnols. Cette région d'Espagne a été choisie car elle présente une forte densité d'industries de métallurgie réparties sur le territoire, ainsi qu'un trafic routier évalué entre 10 000 à 40 000 véhicules par jour.

Le recrutement a été réalisé entre 2006 et 2008 selon plusieurs critères d'inclusions : mères âgées de plus de 16 ans, grossesse naturelle, sans antécédents de trouble thyroïdien ou problème de fertilité. Le recueil des

données a été réalisé par un premier rendez-vous au début du suivi, puis un second en cours de grossesse, un troisième au troisième trimestre, puis un dernier à la naissance.

Un questionnaire rempli par les mères en cours de suivi ont également permis de recueillir les données sociodémographiques.

Quant à l'exposition aux PM 2,5 et NO₂, des mesures quotidiennes ont été réalisées par trois stations de mesures, dont deux d'entre elles furent mobiles. C'est-à-dire que leur localisation changeait toutes les deux semaines afin d'affiner les mesures. Par ailleurs, ces données furent complétées et harmonisées avec celles du réseau de surveillance de la qualité de l'air du gouvernement.

Il est intéressant de noter que dans cette étude, grâce notamment à des mesures quotidiennes et une exposition estimée de manière hebdomadaire, l'impact d'un changement de lieu de résidence en cours de grossesse a pu être pris en compte.

Les niveaux de T4 totaux, donc T4 libre et liée au TBG, sont mesurés 48h après la naissance, par prise de sang au niveau du talon des nouveaux nés (test de Guthrie).

Enfin, l'analyse statistique a été réalisée par modèles de régression linéaires multivariés pour un modèle avec chaque polluant isolément, puis associés. Cette analyse a été menée pour une exposition moyenne au cours de la grossesse ainsi que pour une exposition hebdomadaire.

Grâce aux niveaux hebdomadaires de NO₂ et PM_{2,5}, des modèles de distribution (DLM) ont été établis, afin de considérer les effets de ces expositions sur les niveaux de TT4 et de tenter de mettre en évidence des périodes de sensibilité plus importante à l'action de ces polluants.

Finalement, suite aux recueils incomplets de certaines données, seules 467 paires mère-enfant ont été analysées. L'exposition globale en particules fines et en NO₂ était considérée comme modérée au cours de la grossesse.

Concernant **l'exposition moyenne aux PM 2,5** au cours de la grossesse, les analyses statistiques montrent globalement une **association positive avec les niveaux de TT4 à la naissance**. Ce résultat est valable dans l'analyse avec un seul polluant isolé (PM_{2,5}) ou l'analyse multipolluant.

Dans les faits, on note que le niveau de TT4 augmente de 0,206 $\mu\text{g}/\text{dL}$ pour une augmentation de l'exposition aux PM_{2,5} de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Plus précisément, cette association semble plus forte en **fin de grossesse**, notamment à partir de la 27^{ème} semaine de développement.

Les analyses semblent donc montrer que l'exposition aux PM 2,5 favorise une augmentation du niveau de TT4 à la naissance. Cependant, concernant l'exposition au NO₂, il n'est pas retrouvé d'association avec les niveaux de TT4 à la naissance.

L'une des hypothèses expliquant ces constats serait l'action indirecte des PM_{2,5} qui entrainerait une augmentation des niveaux de TBG, la protéine de liaison de la T4. Cela aboutirait à une diminution de la fraction de T4 libre sanguine, puisque cette hormone serait davantage liée à son transporteur, mais pourtant à une augmentation du niveau de T4 total.

Afin de mieux comprendre les mécanismes biologiques qui sont en jeu, un dosage des TBG, qui n'est malheureusement pas réalisé en routine, serait nécessaire. Cette étude montre donc principalement une modification du métabolisme sans qu'une conséquence clinique ne puisse être démontrée.

Deux facteurs confondants ont également été mis en évidence, car associés également à une élévation des niveaux de TT4 à la naissance, il s'agit d'accouchements survenant durant la période hivernale ou suite à un accouchement par voie instrumentale, peut-être du fait d'un stress plus intense pour le nouveau-né à la naissance pouvant impacter les niveaux de T4.

Enfin, concernant l'analyse hebdomadaire de l'exposition aux PM 2,5 avec les modèles DLM, trois fenêtres de sensibilités semblent se dégager :

- La période péri-conceptionnelle, soit entre la première et quatrième semaine de grossesse
- Entre les semaines 12 à 17
- Et entre les semaines 31 à 37.

Concernant ces fenêtres d'exposition mises en évidence, plusieurs points sont intéressants à détailler :

- Pour la première période mise en évidence, celle concernant la **période conceptionnelle** allant de la semaine 1 à 4, **l'association étudiée est négative** :

Ce qui semble indiquer que l'exposition aux PM_{2,5} entraîne une diminution de TT4 chez le nouveau-né, mais cela est en contradiction avec le résultat de l'analyse globale de cette association au cours de la grossesse totale.

Cela peut s'expliquer par le fait que la circulation placentaire ne se mette en place qu'à partir de la dixième semaine de développement environ. Au tout début de la grossesse, les effets des particules fines semblent donc ne pas s'appliquer directement sur le fœtus mais principalement chez la mère, qui est alors encore seule source d'hormones thyroïdiennes pour le fœtus.

Une compensation de la fonction thyroïdienne maternelle au cours de ce premier mois de développement semble se faire, afin de s'adapter aux effets de l'exposition aux PM_{2,5}, mais peut être de manière insuffisante.

- Puis pour les périodes de **12 à 17 semaines de développement, et de 31 à 37 semaines**, cette **association devient positive**, il y a donc une **interaction entre l'exposition aux PM_{2,5} et l'augmentation des niveaux totaux de T4 à la naissance**.

On retrouve donc un inversement de l'association par rapport au premier mois de développement à partir du moment où la **circulation placentaire est en établie**. Cela suggère que l'action plus ou moins directe des PM_{2,5} commence à se faire à ce moment-là sur la fonction thyroïdienne fœtale.

L'établissement de la circulation sanguine placentaire semble donc être une étape clé dans ce mécanisme, puisqu'elle semble permettre aux PM_{2,5} d'entrer en contact du fœtus et d'entraîner une perturbation du métabolisme thyroïdien, notamment d'une augmentation du taux total de T4, possiblement en entraînant une majoration du taux de TBG, protéine transporteur de la T4.

Par ailleurs, les effets de cette association semblent plus importants en fin de grossesse, suggérant un impact possible de cette exposition aux PM 2,5 sur les fonctions thyroïdiennes maternelle et fœtale de manière concomitante.

6.8 Troubles hypertensifs et pré-éclampsie au cours de la grossesse

Dans l'article S (10), l'équipe du Dr Sears s'est intéressée à l'analyse de l'impact conjoint de la pollution de l'air particulaire et de la pollution sonore issue du trafic routier aux États Unis. Pris séparément, l'exposition au NO2 et la pollution sonore ont déjà été associées avec des risques de troubles hypertensifs au cours de la grossesse, et notamment de pré-éclampsie (49).

Mais si les deux phénomènes ont déjà été étudiés isolément par le passé, il s'agit de la première étude à le faire conjointement, du moins par rapport à l'exposition aux PM 2,5.

L'objectif de ce travail était donc d'étudier l'association entre l'exposition aux PM 2,5 et la pollution sonore liée au trafic routier sur la tension artérielle maternelle et la survenue de troubles hypertensifs en cours de grossesse (hypertension gravidique, pré-éclampsie ou éclampsie).

Ces pathologies sont parmi les plus fréquentes en cours de grossesse, et notamment parmi les principales causes de décès comme le montre une méta-analyse de 2014 de l'OMS, où les troubles hypertensifs sont considérés comme responsables de près de 14% des décès maternels (50).

On estime que des troubles hypertensifs en cours de grossesse peuvent survenir dans 3 à 9% des cas tandis que la survenue de pré-éclampsie ou d'éclampsie peut toucher 1 à 4% des grossesses.

L'intérêt de cette étude est d'utiliser un marqueur particulier nommé ECAT (pour Carbone Élémentaire Attribuable au Trafic routier, notamment diesel). Cette technique est semblable à la détection du Black Carbon issu du trafic routier dont nous avons déjà parlé.

Cette étude se base sur une cohorte de binômes mère-enfant, établie de 2003 à 2006 dans l'état de l'Ohio aux États-Unis, près de Cincinnati, alors établie dans le cadre de l'étude HOME (Health Outcomes and Mesures of the Environment). Les données ont été recueillies dans douze hôpitaux ou cliniques de la région

avec les critères d'inclusions suivants : âge maternel supérieur à 18 ans, VIH négatif, absence d'antécédent d'épilepsie, de trouble thyroïdien, de diabète, de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de cancer actif, et le fait de vivre dans des logements établis avant 1978.

Ainsi, 468 femmes enceintes sont enrôlées, mais seules 370 seront incluses après avoir écarté les naissances doubles, celles ayant présenté des anomalies congénitales ou par perte de certaines données.

L'exposition aux PM 2,5 a été mesurée par 24 sites de surveillances répartis sur le territoire, puis des échantillons ont été prélevés sur lesquels des analyses par gravimétrie ont été réalisées afin de déterminer les concentrations aux PM 2,5 et des différents métaux associés.

Puis par analyse croisée du profil des constituants des particules fines mesurées et des profils de constituants de la pollution de l'air issus des différentes sources de pollution de la région, un marqueur spécifique de la pollution issu du trafic routier a été mis en évidence (ECAT ou black carbon).

Quant à la pollution sonore, l'exposition auditive moyenne a pu être estimée grâce à un modèle d'estimation créé par le département des transports américain, le Transportation Noise Mapping Tool, prenant en compte la proximité des habitations avec les routes, la densité du trafic routier, et le type de combustible utilisé, ainsi que bon nombre d'autres facteurs. Le modèle utilisé par cette étude se base sur des données recueillies en 2014.

Pour les analyses, un cut-off à 35dB a été décidé, afin de séparer les populations en deux groupes de niveau d'exposition.

Enfin, par analyse des dossiers médicaux, ont été relevées les mesures de tension artérielle systolique (TAS) et tension artérielle diastolique (TAD) à partir de 20 semaines de développement. Les deux valeurs les plus hautes relevées au cours du suivi ont été utilisées dans l'analyse.

Cela concorde avec les critères diagnostiques de dépistage de l'hypertension gravidique posés par le collège américain des obstétriciens et des gynécologues nécessitant deux mesures soit de TAS supérieure ou égale à 140 mmHg, ou de TAD supérieure ou égale à 90 mmHg après 20 semaines de grossesse à deux reprises.

Une adaptation des chiffres tensionnels mesurés a été réalisée pour les femmes présentant une HTA sous médication précédant la grossesse. La survenue de pré-éclampsie, d'éclampsie ou de HELLP syndrome

(hémolyse, élévation des enzymes hépatique, faible taux plaquettaire) a également été relevée suite à l'analyse des dossiers médicaux.

Après l'accouchement, près de 9% des personnes incluses dans l'étude ont présentées des troubles hypertensifs au cours de la grossesse. La concentration médiane en ECAT était de 0,37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ au cours de la grossesse, sans qu'il n'y ait de différences selon le type de quartier, qu'il soit plus populaire ou aisé.

Concernant la pollution sonore, la médiane d'exposition était de 47 dB, avec cette fois ci une proportion à une pollution sonore plus importante dans les quartiers au niveau socio-économique plus faibles.

Cependant, concernant l'analyse principale de cette étude, il n'est pas retrouvé de relation linéaire entre l'exposition à la pollution sonore et en ECAT avec les mesures de tensions artérielles maternelles.

La seule **association statistiquement significative** retrouvée dans cette étude montre un lien entre **l'exposition isolée en ECAT (black carbon) à partir de 20 semaines de développement et l'augmentation de la tension artérielle systolique en fin de grossesse.**

Dans les détails, une augmentation d'un interquartile de l'exposition à l'ECAT entraîne une augmentation de 1,6 mmHg au troisième trimestre, augmentation ramenée à 1,9 mmHg pour l'analyse ajustée avec la pollution auditive liée au trafic routier.

Pour continuer sur ce sujet, nous pouvons nous intéresser à l'étude de l'équipe précédemment citée du Dr Pedersen, [article S \(11\)](#), publiée un an avant la précédente, et qui déjà étudiait les liens entre l'exposition à la pollution de l'air en NO₂ et sonore liée au trafic routier au Danemark.

Il s'agit également d'une étude rétrospective basée sur une cohorte de 72 745 mères établie de 1996 à 2002 au Danemark. Les données sociodémographiques ont été recueillies suite à des questionnaires téléphoniques et les données médicales et de suivis de la grossesse grâce aux dossiers médicaux des patientes et selon le codage de la Classification Internationale des Maladies (CIM) 10^{ème} version.

Son objectif est d'estimer les associations isolées puis conjointes de l'exposition au NO₂ et en pollution sonore liée au trafic routier avec la survenue de troubles hypertensifs en cours de grossesse ou de pré-éclampsie. La

pré-éclampsie est définie par l'apparition d'une hypertension artérielle survenue après la 20^{ème} semaine de développement avec une protéinurie.

Cette étude s'est davantage focalisée sur la survenue de pré-éclampsie ou de HELLP syndrome par rapport à la précédente en séparant les divers stades de survenue de la maladie, comme par exemple une pré-éclampsie précoce survenant avant 34 semaines de développement.

La physiopathologie de la pré-éclampsie n'est que partiellement comprise pour l'heure, mais il semble que la conjonction de troubles de la formation du placenta, de lésions au niveau des vaisseaux sanguins, de phénomènes inflammatoires et de stress oxydatifs ainsi que de changements immunologiques soient en cause et puissent aboutir à une augmentation de la tension artérielle et le développement de pré-éclampsie.

Comme nous l'avons vu auparavant, plusieurs de ces phénomènes peuvent être reliés à des effets de la pollution de l'air, il est donc légitime de penser que celle-ci puisse avoir un lien sur la survenue de pathologies telle que la pré-éclampsie.

Sur les 72 745 grossesses étudiées, la prévalence de pré-éclampsie était de 3% et celle d'hypertension gravidique de 1%. La médiane d'exposition au NO₂ était de 11,5µg/m³ durant le premier trimestre, tandis que la pollution sonore médiane était de 57,5dB.

Chaque exposition prise isolément, en NO₂ et en pollution sonore, était significativement associée à une augmentation du risque de survenue de pré-éclampsie, principalement pour des formes précoces (avant 34 semaines de développement) ou des formes modérées (sans atteinte viscérale grave), ainsi que pour la survenue d'hypertension gravidique.

Dans les analyses multivariées ajustées, la force des associations est légèrement diminuée, sauf pour l'association entre l'exposition au NO₂ et la survenue de pré-éclampsie modérée.

Ainsi, il a été observé une **augmentation de 7%** de risque de **survenue de pré-éclampsie** pour une **augmentation de 10µg/m³ de l'exposition au NO₂**. De même, une augmentation de 10 dB de pollution sonore liée au trafic routier est associée à une augmentation de 10% du risque de survenue de pré-éclampsie.

Ces associations ont été principalement mises en évidence avec la survenue de **formes précoces ou modérées** de pré-éclampsie, sans lien formel avec des formes plus sévères.

L'analyse de ces deux articles semble donc tendre vers un impact de la pollution de l'air liée au trafic routier (NO₂ et PM_{2,5} avec le marqueur black carbon) sur la survenue d'élévation de la tension artérielle maternelle et de formes de pré-éclampsie modérée ou précoce.

6.9 Impact sur la croissance fœtale et risque de prématurité

De plus en plus d'études s'intéressent au lien entre exposition à la pollution de l'air et son possible impact sur la croissance fœtale, et notamment la survenue de retard de croissance intra-utérin, de petit poids à la naissance et de naissances prématurées. Par le passé les résultats de ces études pouvaient parfois être disparates, comme notamment dans une étude française réalisée par l'équipe du Dr Barba-Vasseur (51), étude cas-témoin sur le lien entre pollution de l'air et sonore avec la survenue de naissances prématurées à Besançon et Dijon où il n'avait alors pas été retrouvé de lien significatif. Dans ces villes, l'exposition à la pollution de l'air avait alors été estimée faible à modérée.

Cependant, un lien clair entre la survenue de ce type de pathologie et l'exposition à la pollution de l'air semble émerger, comme nous allons l'observer avec l'étude de plusieurs articles sur ce sujet.

Tout d'abord, dans un article daté de 2012, [article S \(12\)](#), l'équipe du Dr Van den Hooven aux Pays-Bas s'est attachée à étudier le lien entre l'exposition aux PM₁₀ et NO₂ et les caractéristiques de croissance fœtale par examens échographiques trimestriels dans une étude prospective.

La population étudiée consistait en une cohorte de 7 772 mères, recrutée de 2001 à 2005 à Rotterdam.

L'exposition aux PM₁₀ et en NO₂ a été modélisée à partir de relevés issus de sites de surveillance puis appliquée aux lieux de résidence des patientes incluses dans l'étude.

Dans le cadre de cette analyse, l'exposition a été séparée en quatre périodes : la première allant du moment de la conception jusqu'à l'examen échographique du premier trimestre, puis celle allant de la conception à l'échographie du deuxième trimestre, après vient celle allant de la conception à l'échographie du troisième trimestre et enfin celle allant de la conception jusqu'à l'accouchement.

Des échographies fœtales ont donc été réalisées à chaque trimestre. Lors de celle du premier trimestre, c'est la longueur crânio-caudale du fœtus qui a été mesurée, tandis que pour les deuxièmes et troisièmes trimestres, on a mesuré la longueur du fémur de chaque fœtus ainsi que le périmètre crânien.

De même, la circonférence abdominale a également été mesurée, afin d'estimer le poids fœtal grâce à la formule Hadock. Grâce à ces mesures, des courbes de croissance longitudinales ont été réalisées pour chaque fœtus ainsi que l'estimation de l'âge gestationnel selon les déviations standards.

Les caractéristiques des nouveaux-nés et les éventuelles complications lors de l'accouchement ont été obtenus grâce aux dossiers médicaux hospitaliers ainsi que lors d'une visite de contrôle survenant dans les deux premiers mois de vie.

Les complications ont été décrites de la sorte : prématurité (naissance avant 37 SA), petit poids à la naissance (poids inférieur à 2,500g) et petite taille à la naissance (inférieur au 5^{ème} percentile).

La concentration moyenne aux PM10 au cours de la grossesse fut de 30,3 μ g/m³ et celle au NO₂ fut de 39,8 μ g/m³. Il est retrouvé une diminution du périmètre crânien au troisième trimestre de 0,18mm pour une augmentation de 1 μ g/m³ de l'exposition aux PM10 et de 0,12mm pour une augmentation de 1 μ g/m³ en NO₂.

L'exposition au NO₂ est inversement associée à la longueur du fémur fœtal au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de manière significative.

L'exposition aux PM10 est associée à une baisse de 3,6g du poids à la naissance pour une augmentation de 1 μ g/m³, tandis que l'exposition au NO₂ est associée à une baisse de poids de 3,4g pour la même augmentation.

Cette étude a également comparé l'exposition maternelle au tabac face à celle à la pollution de l'air. En effet, pour des mères présentant un tabagisme actif, on note une diminution du poids du nouveau-né de 146g en

moyenne, tandis que pour l'exposition aux PM 10, celle-ci est de 46g, et pour celle au NO2 on retrouve une baisse de 61g à la naissance.

L'exposition aux PM10 à des niveaux élevés est associée à des risques de survenue de prématurité allant jusqu'à 40% pour les populations les plus exposées (OR 1,40 à 95%, CI : 1,03, 1,89) ainsi que la survenue d'une plus petite taille à la naissance (OR 1,38 à 95%, CI : 1,00, 1,90)

Il n'a pas été retrouvé de lien entre l'exposition au NO2 et la survenue de complications à la naissance dans cette étude.

Ainsi, suite aux analyses multivariées de cette étude, les résultats suggèrent que **l'exposition au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre aux PM10 et NO2 est inversement associée à la croissance foetale et le poids du nouveau-né à la naissance.**

De plus, concernant **l'exposition aux PM10**, celle-ci est également **associée à la survenue de naissances prématurées et de plus petite taille à la naissance.**

Pour continuer sur ce sujet, nous nous penchons sur l'article S (13), datant de 2016 où l'équipe d'Olivier Laurent, du programme de santé publique en Californie a cherché à étudier le lien entre survenue de naissances prématurée et l'exposition à la pollution de l'air.

Pour rappel, une naissance est dite prématurée lorsqu'elle survient avant 37 semaines d'aménorrhées. Il s'agit d'une cause majeure de mortalité et morbidité infantile, ainsi que de multiples troubles du développement.

L'intérêt de cette étude est double : tout d'abord parce qu'il s'agit de l'une des premières à s'intéresser à la différence d'impact des particules fines selon leur origine et leur composition et ensuite car c'est la première à prendre en compte l'impact des particules ultrafines (PM<0,1µm) sur ce sujet.

Il est également intéressant de rappeler que la nature et la composition des particules fines et ultrafines peut varier selon les saisons, les conditions météorologiques et surtout selon leur origine et n'est pas seulement cantonnée aux émissions du trafic routier.

De même, l'intérêt grandissant pour les particules fines et ultrafines explique ce choix, puisque que comme nous l'avons vu plus haut dans cette étude, celles-ci sont capables de franchir la barrière placentaire et d'y entraîner des effets potentiellement néfastes.

Il s'agit d'une étude cas-témoins. Le recueil des informations a été réalisé par analyse des certificats de naissances survenus en Californie de Janvier 2001 à Décembre 2008.

Ainsi, sur une population initiale totale de 4 385 997 enfants, et après application des critères d'inclusion, ce sont 442 314 enfants nés prématurément qui sont inclus. Pour chaque enfant inclus, un appariement de deux cas contrôle (enfants nés après 37 SA dans la même période de de 2001 à 2008) a été réalisé.

Une nouvelle fois, des modélisations spatio-temporelles d'exposition aux différents polluants (PM_{2,5} ; NO₂ et O₃) ont été établies sur la base de relevés issus de sites de surveillance.

Dans ce cas précis, une analyse plus poussée a été réalisée par utilisation d'un modèle créé par l'Institut Californien de Technologie afin d'estimer les concentrations quotidiennes et la masse totale des PM_{2,5} et PM_{<0,1} ainsi que de plusieurs particules qui peuvent leur être associées.

Concernant l'analyse des résultats, sur la totalité des naissances étudiées au cours de cette période, 11,43% sont survenues prématurément.

Dans les analyses avec un seul polluant, et pour une exposition moyenne au cours de la grossesse, **l'exposition aux PM_{2,5}, au NO₂ et à l'O₃ étaient significativement associés à l'augmentation du risque de survenue de naissances prématurées.**

Dans les faits, pour une augmentation de 6,45µg/m³ de la masse totale des PM_{2,5}, l'Odd Ratio ajusté associé à la survenue d'une prématurité est de 1,133, (95% IC : 1.118, 1.148), donc une augmentation du risque de 13%.

Une augmentation de 11,53ppb de la concentration en O₃ est associée à une augmentation du risque de prématurité de 9,6% (OR 1,096 avec 95% IC : 1.085, 1.108). Enfin, pour une augmentation de la concentration de 9,99 ppb en NO₂, le risque augmenté est de 7,9% (OR de 1,079 avec 95% IC : 1.065, 1.093).

Dans les modèles combinant une exposition simultanée à deux polluants, ces associations restent valables dans tous les cas sauf un, celui entre l'exposition au NO₂ ajustée à l'exposition à la masse totale de PM_{2,5}.

Concernant l'analyse selon les sources d'émissions en PM_{<0,1} et PM_{2,5}, ce sont les **émissions issues du trafic routier essence** (9 à 11% d'augmentation du risque) puis **diesel** (6 à 8%) et celles issues de la cuisson de la viande au niveau des industries agro-alimentaire (4-7%) qui sont les **plus associées au risque de survenue de naissances prématurées**.

Enfin, à propos de la composition des PM_{2,5}, une analyse a également été menée afin d'estimer le lien entre certaines particules présentes à leur surface et la survenue de prématurité.

Il en résulte que les **associations les plus fortes** étaient retrouvées avec les particules de **nitrate d'ammonium** (11-14%) présents initialement sous forme gaz NO_x et NH₃, transformés ensuite en particules fines secondaires (figure 5). Viennent ensuite la présence **d'hydrocarbures aromatiques polycycliques** (HAP) et de sulfates.

Ainsi, dans cette étude cas-témoin, plusieurs polluants primaires et secondairement formés sont associés avec une augmentation du risque de prématurité à la naissance.

Concentrons-nous maintenant sur une autre étude, financée par l'Union Européenne et qui s'intéresse à l'impact de la pollution de l'air sur le poids des nouveaux nés. Il s'agit de l'article S (14) présentant l'étude European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE), dirigée par l'équipe de Marie Pedersen.

L'étude ESCAPE a en effet réuni les données issues de 14 études de cohortes menées dans 12 pays européens différents depuis une quinzaine d'années et dans le but d'évaluer les effets de la pollution de l'air sur la population européenne (cf figure 7).

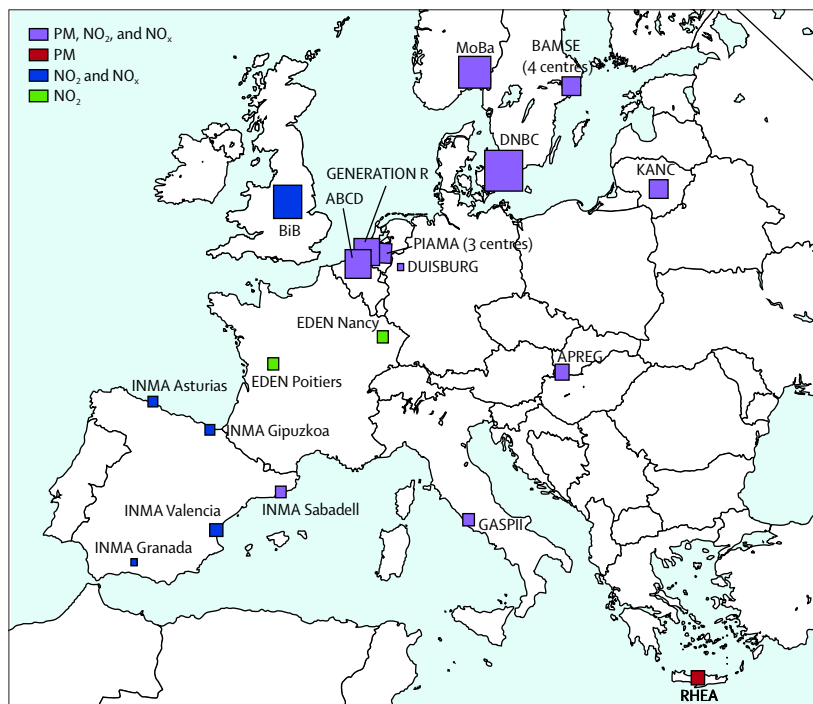


Figure 1: Location of birth cohorts

Figure 7: localisation des cohortes de naissance incluses dans l'étude ESCAPE.

Pour rappel, un petit poids à la naissance est défini par l'OMS comme un nouveau-né présentant un poids inférieur à 2,500g à la naissance. Les enfants avec un petit poids à la naissance sont généralement considérés comme présentant un plus grand risque de mortalité et de morbidité que des enfants avec un poids de naissance dans les normes.

C'est également un facteur de risque dans la survenue de complications par la suite, comme l'asthme dans l'enfance ou d'une dysfonction pulmonaire chez l'adulte.

La population étudiée est issue de 14 pays de l'UE, dont la France, portant sur 74 178 binômes mère-enfants, recrutés de Février 1994 à Juin 2011 et dont les informations concernant le suivi de la grossesse et du nouveau nés étaient connues grâce aux bases de données d'ESCAPE.

La concentration moyenne annuelle à l'adresse de résidence est estimée par l'utilisation de modèles de dispersion temporels et spatiaux (Land-Use regression model) à partir des mesures de surveillance réalisées dans chaque pays. Le trafic routier dans un rayon de 100m autour des résidences a également été pris en compte.

Il a ainsi été estimé les concentrations annuelles en PM10, PM2,5, Nox et NO2 auxquelles étaient soumises les mères incluses dans l'étude. A noter également qu'une prise en compte de l'impact spécifique du Black Carbon a été réalisé dans cette étude.

En France, deux sites ont été pris en compte : Nancy et Poitiers, mais il n'avait été réalisé que des mesures de concentration en NO2.

Passons maintenant aux résultats de l'étude : 4,2% des cas étudiés ont présenté un petit poids à la naissance soient 3087 enfants. Les enfants nés prématurément ont été exclus de l'étude afin d'éviter un biais quant à un poids de naissance plus faible du fait d'une naissance prématurée.

L'exposition moyenne aux PM 2,5 au cours de la grossesse était de 16,5µg/m³. Globalement, les concentrations en PM 2,5 et PM10 étaient plus faibles dans les pays du Nord de l'Europe bien que les niveaux de pollution de l'air relevés au cours de cette période soient estimés faibles à modérés.

Le résultat majeur de cette étude est que le **risque de survenue de petit poids à la naissance est significativement associé à l'exposition aux PM 10, PM 2,5 et NO2 ainsi qu'au trafic routier**. La perte de poids est estimée entre 1 et 10g à la naissance.

Concernant les particules fines, une augmentation de 5µg/m³ de la concentration moyenne en PM 2,5 au cours de la grossesse est associée à une augmentation du risque de petit poids à la naissance de 18% (OR] 1.18, 95% CI 1.06–1.33). Cette association est d'autant plus forte chez des mères fumeuses, de faible niveau socio-économique ou qui ont donné naissance à des garçons.

Mais l'un des éléments très important également mis en évidence dans cette étude est que même pour une **population exposée à une concentration en particules fines inférieure aux seuils européens** (limite annuelle en PM2,5 de 25µg/m³), **ce risque reste présent**.

Ainsi, même pour des populations exposées à des concentrations annuelles en PM 2,5 inférieurs à 20µg/m³, une augmentation du risque de petit poids à la naissance de 41% est retrouvée pour une augmentation de seulement 5µg/m³ (OR 1.41, 95% CI 1.20–1.65).

Il s'agit là de la première étude au niveau européen à mettre en évidence un tel risque de survenue de troubles de la croissance fœtale alors même que les niveaux d'exposition sont en deçà des valeurs limites fixées par l'UE.

Cela illustre également **l'absence d'effet seuil** quant à l'exposition à certains polluants de l'air. En clair, quel que soit le niveau d'exposition aux PM_{2,5}, des effets néfastes peuvent survenir.

Concernant l'exposition aux PM₁₀, celle-ci est associée à une augmentation du risque de faible poids à la naissance de 16%, celle au NO₂ de 9%, pour des augmentations de 10 µg/m³ et celle liée au trafic routier de proximité de 6% pour une augmentation de 5000 véhicules par jour.

De plus, l'exposition de chaque polluant étudié est associée à une **faible diminution du périmètre crânien** (inférieure à 1 cm).

Les auteurs se sont également intéressés à la part de cas de faible poids à la naissance qui pourraient être évités en cas de diminution de 10µg/m³ de la concentration moyenne en PM_{2,5} au cours de la grossesse. Dans cette hypothèse, une réduction de près de **22% du nombre de cas pourraient être évités**, soit chez près de 145 enfants.

Ainsi, cette étude fut l'une des premières en Europe à mettre en évidence un lien direct entre l'exposition à la pollution de l'air ambiant et la survenue de troubles de la croissance fœtale, même à des concentrations inférieures aux normes européennes en vigueur.

Elle montre également qu'une part non négligeable de cas de faible poids à la naissance pourraient être évités en cas de réduction des concentrations de ces polluants, notamment en PM_{2,5}.

Avant ce travail européen, une précédente étude américaine avait été réalisée en 2010 ([article S15](#)), et concernait également le lien entre l'exposition aux PM_{2,5} avec un plus faible poids à la naissance.

Dans cette étude, l'équipe du Dr Bell s'est attachée à étudier l'impact des PM_{2,5} sur la croissance fœtale selon leurs sources d'origine et selon les constituants de ces particules.

Ainsi, l'exposition aux PM 2,5 a été estimée selon deux critères ; leur composition élémentaire (Zinc, Cuivre, Plomb ...) ainsi que leur source d'émission. Les mesures quotidiennes ont été réalisées par 4 stations de surveillance réparties sur le territoire du Connecticut et du Massachussets de 2000 à 2004.

Les sources de PM2,5 étudiées sont les moteurs thermiques, les poussières de route et de sols, les phénomènes de combustion de pétrole liés aux industries, le sources de sel et les sources locales.

La composition des constituants des PM2,5 a été obtenue par l'utilisation de filtres, de méthode de fluorescence par rayons-X et par réflectance optique pour la mesure du Black Carbon. Afin d'estimer chaque jour la part de chaque constituant des PM2,5 émise selon leur source d'origine, une méthode de factorisation appelée PMF (Positive Matrix factorization) a été appliquée.

Cette méthode permet ainsi d'estimer quotidiennement la quantité des différents constituants des particules fines et d'établir des profils de composition pour chaque source d'émission. De plus, le profil de l'exposition des mères au cours de la grossesse à cette pollution a pu ainsi être établi.

Les expositions ont été analysées de manière hebdomadaire et sur la totalité de la grossesse afin d'éviter des biais d'échantillonnage dans les mesures. Des analyses secondaires ont ensuite été menées sur la totalité de la grossesse ainsi que sur chaque trimestre en particulier.

Les données démographiques des mères incluses dans l'étude sont obtenues à partir des dossiers médicaux du suivi de grossesse, de même que le poids des enfants à la naissance. Au total 76 788 naissances ont été étudiées.

Afin de préciser le profil de l'exposition à la pollution aux particules fines de chaque mère et leur potentiel impact, les auteurs ont identifié pour chaque source des éléments « traceurs ». Ainsi, des éléments comme le Zinc, le Cuivre, le Plomb, le Black carbon, le Bromure et le Potassium sont davantage issus des moteurs thermiques et donc du trafic routier. A noter cependant que l'impact des carbonés organiques tels que les HAP n'ont pas été pris en compte dans cette analyse.

Les éléments cristallins (Silicium, Aluminium, Titanium, Manganèse, Calcium, Fer) et le Barium sont plus particulièrement issus des poussières de route, puisqu'ils proviennent de l'utilisation des embrayages et freins des véhicules. Le Vanadium et le Nickel sont principalement issus de la combustion de pétrole, tandis que le Chlorure est associé aux sources salées et le Soufre et Sodium lié aux sources régionales.

Dans cette étude, le Black Carbon et le Souffre sont les principaux constituants des PM_{2,5} étudiés, toutes sources confondues. En termes de proportion, ils correspondent entre 86 et 90% des éléments constitutifs des PM_{2,5} issus des moteurs thermiques, des poussières de route et de la combustion de pétrole, et près de 56% des éléments issus des poussières de route.

L'exposition maternelle la plus importante est celle liées aux émissions des véhicules routiers.

On retrouve plusieurs résultats intéressants :

- Lors de l'étude de l'exposition au cours de la totalité de la grossesse, l'analyse principale retrouve une **augmentation du risque de plus petit poids à la naissance pour l'exposition globale aux PM_{2,5}**.
- Au niveau de l'analyse selon les sources d'émissions de particules, toutes **les sources de PM_{2,5}** sont également **associées à une augmentation du risque de plus faible poids à la naissance**, mais cette association n'est **significative que pour les poussières de route**.

Une analyse de chaque composant élémentaire au cours de la grossesse a également été réalisée :

- Pour certains éléments constitutifs des émissions des moteurs thermiques, on retrouve que l'augmentation de l'exposition d'un interquartile en **Zinc** augmente le risque de plus **petit poids à la naissance** de 12%. Cette augmentation est de 13% pour l'exposition au **Black carbon**.
- Il en va de même pour les constituants tels que la **Silicium** (10%), l'**Aluminium** (11%), le **Vanadium** (8%) et le **Nickel** (11%), respectivement des marqueurs des poussières de route et du pétrole.

La perte de poids estimée est comprise entre 2 et 7g pour une exposition globale au cours de la grossesse. Il n'y a pas de lien entre un plus petit poids à la naissance et l'exposition à des sources de sel ou de sulfure.

Une analyse de l'exposition à ces éléments aux différents trimestres de grossesse a également été réalisée :

- **L'exposition au 3^{ème} trimestre aux produits de combustion du pétrole (Vanadium et Nickel) et au Black Carbon est plus particulièrement associée à une augmentation du risque de plus petit poids à la naissance** que durant les deux premiers trimestres.

Les auteurs soulignent également que parmi tous les polluants de l'air surveillés, la pollution particulaire est la seule qui soit définie non pas par sa constitution chimique mais uniquement par sa taille, alors même que les effets sur l'organisme peuvent grandement varier selon leurs constituants.

A travers ces quelques études, nous voyons bien que le lien entre l'exposition à la pollution de l'air, notamment aux particules fines, est liée à la survenue de troubles de la croissance fœtale. Bien qu'il arrive que les résultats de certaines études par rapport à certains polluants soient parfois discordants, ce lien est actuellement clairement validé par la communauté scientifique.

Il semblerait également que ce soit une exposition au cours du troisième trimestre de grossesse qui soit le plus impactant sur la croissance fœtale.

Ainsi, ces résultats semblent en concordance avec de plus récents travaux, comme ceux de l'équipe de Zana Percy aux États-Unis publiés en 2019 qui ont également observé une association entre une augmentation de l'exposition aux PM_{2,5} au cours du troisième trimestre de grossesse et l'augmentation du risque de faible poids à la naissance (52). Cette association était la plus forte pour une exposition entre la 30^{ème} et la 35^{ème} semaine de développement.

Le troisième trimestre de grossesse est une période de croissance rapide du fœtus, en terme de poids et de taille. Il semblerait donc que les effets de la pollution de l'air au cours de cette période viennent plus particulièrement perturber la croissance fœtale.

À la lueur de ces différentes études, il semblerait que ce soit davantage l'exposition chronique à la pollution de l'air au cours de la grossesse qui soit plus impactant, plutôt que des épisodes d'expositions aigus.

Cependant, une récente étude issue du projet ELEFANT réalisée à Tianjin en Chine apporte de nouvelles perspectives. Le projet ELEFANT consiste en une étude longitudinale réalisée en Chine afin d'étudier l'impact de facteurs environnementaux sur la santé humaine au cours de la vie.

Cette étude retrouve une augmentation du risque de naissance prématurée, de petit poids à la naissance ou de plus faible taille à la naissance, et ce même pour des expositions intenses et de courte durée aux PM_{2,5} au cours de la grossesse ou en période pré-conceptionnelle (53).

Ainsi, cette étude montre une augmentation du risque de prématurité supérieur à 10% pour une exposition aux particules fines élevée (supérieure au 90^{ème} percentile) durant une période d'au moins 4 jours au cours du premier trimestre. Elle retrouve également une augmentation du risque de plus faible poids à la naissance de 6,23% pour la même exposition aux particules fines.

De plus, on constate que l'incidence croissante des feux de forêts et les émanations qui en découlent peuvent également impacter le cours de la grossesse. En effet, une récente étude réalisée au Brésil montre un lien entre une exposition intense mais de courte durée à la pollution particulaire issue des feux de forêts au cours du premier trimestre de grossesse avec une augmentation du risque de faible poids à la naissance.

Dans cette étude cas-contrôle, les auteurs ont analysé les relevés des feux de forêts survenus au Brésil de 2000 à 2018 et croisé ces données avec les registres de naissance de plus de 1,5 Millions d'enfants nés sur cette période.

Ainsi, ils ont montré qu'une augmentation de 100 épisodes de feux de forêts est associée à une augmentation du risque de faible poids à la naissance lorsque l'exposition à ces émanations a eu lieu au cours du premier trimestre de grossesse (54).

La poursuite du réchauffement climatique risque d'entraîner de plus en plus fréquemment ce genre de phénomène. Il s'agit là d'un nouvel exemple montrant à quel point les dommages liés au changement climatique peuvent atteindre l'environnement tout autant que les Hommes.

Un dernier champ de recherche des études récentes cherche à affiner le type exact de polluant ou de particule qui est le plus néfaste pour le fœtus en croissance, afin d'alerter au mieux les gouvernements et l'Union Européenne dans le but de changer les réglementations en vigueur qui semblent être dépassées.

6.10 Impact sur la survenue de mort in utéro

Comme nous venons de le voir dans plusieurs articles, la pollution de l'air, et plus particulièrement la pollution particulaire, semble jouer un rôle prépondérant dans la survenue de troubles de la croissance fœtale et de naissances prématurées.

La continuité logique de ces phénomènes est donc l'implication possible de la pollution de l'air dans la survenue de mort in utéro. C'est ce que nous allons étudier dans les articles à venir.

Nous commençons par [l'article S \(16\)](#), écrit par l'équipe de Rachel B. Smith, et qui s'est penchée sur les interactions entre la pollution de l'air et sonore liées au trafic routier avec la survenue de naissances prématurées et de mort in utéro.

Cette étude est intéressante, car il s'agit de la première à tenter d'établir un lien entre certains facteurs de la pollution de l'air et les différentes causes de mort in utéro.

Par ailleurs, elle tente d'estimer plus précisément les effets des particules fines liées au trafic routier, notamment en séparant celles issues des phénomènes de combustion de celles émises lors de l'utilisation des freins ou de pneus, ainsi que de l'émission de poussières de route.

Au Royaume-Uni et au Pays de Galles en 2016, 8,1% des naissances survenaient prématurément et le taux de perte de grossesse était de 4,4 pour 1000 naissances. Selon les critères britanniques, une mort in utéro est définie comme l'absence de signes vitaux chez le fœtus au-delà de 24 semaines de développement. La prématurité est définie comme la naissance avant 37 SA.

La population étudiée est issue de la région de Londres et sa périphérie, avec un recrutement réalisé de 2006 à 2010. Durant cette période, 687 147 naissances viables ou mort in utéro ont été enregistrées, dont 581 774 ont été incluses dans cette étude. Les caractéristiques de la population étudiée proviennent des registres médicaux de la NHS (National Health Service).

A nouveau des modèles d'exposition à ces différents facteurs de pollution de l'air sont établis suite à des mesures sur sites et utilisation de logiciels afin de créer un modèle de dispersion temporo-spatial.

Dans cette étude, on a séparé les polluants en deux groupes :

- Les polluants primaires, qui sont tous liés au trafic routier : NO₂, Nox, PM_{2,5} liés aux échappements des véhicules et les PM_{2,5} liés à l'usure des freins, des pneus ou des poussières de route.
- Les polluants secondaires : l'ozone O₃, qui comme nous l'avons vu, est issu de transformations secondaires dans l'atmosphère en période de fort ensoleillement.

Leur concentration ont été estimées pour chaque trimestre de grossesse ainsi que pour la gestation totale. Les effets de la météo et les épisodes d'exposition plus intenses ont également été pris en compte, notamment du fait des propriétés particulières de l'ozone.

A propos des résultats de cette étude, sur l'ensemble de la population étudiée on retrouve 5,83% de naissances prématurées et 0,58% de mort in utéro. La mobilité maternelle en cours de suivi est estimée à 16%.

Ainsi, on trouve que pour une **augmentation de l'exposition à l'ozone (O₃)** d'un interquartile au **premier trimestre** (17,6µg/m³) et au **deuxième** (19,1µg/m³), le **risque de survenue de naissance prématurée** est **augmenté de 15%** (OR 1,15, 95% IC : 1.11, 1.18).

Concernant le **risque de mort in utéro, celui-ci est augmenté de 17%** (OR 1.17 95% IC : 1.07, 1.27) pour une augmentation d'un interquartile de **l'exposition à l'O3 au premier trimestre** et de **20%** (OR 1.20 95% CI: 1.09, 1.32) pour la même augmentation de **l'exposition au 2^{ème} trimestre**.

L'étude des associations uniques concernant les autres polluants (PM10, PM 2,5, NOx) ne donnent pas de résultats significatifs (OR<1) dans ce travail, ce qui est plus discordant avec le reste de la littérature actuelle.

De même, l'étude des effets de la pollution sonore sur la survenue de naissances prématurées ou de mort in utéro ne retrouve pas de résultats significatifs, en dehors d'une faible élévation du risque de prématurité (1 à 2%) lorsque ces études sont ajustées à celles des autres polluants.

Seule l'exposition à la part de **PM2,5 attribuée aux poussières de route** (particules mises en suspension par l'utilisation des freins ou de pneus) est, après ajustement avec les effets de l'ozone, **associée à l'augmentation du risque de naissances prématurées de 3%** (OR 1.03, 95% IC : 1.01, 1.05) et de **mortalité in utéro de 7%** (OR 1.07, 95% IC : 1.01, 1.13).

L'exposition aux PM10 et PM 2,5 semble également être plus en lien avec la survenue de mort in utéro liées à des malformations congénitales, mais sans que les résultats ne soient significatifs.

Cette étude semble donc montrer un lien entre l'augmentation de l'exposition à l'Ozone en début de grossesse et l'augmentation du risque de survenue de naissances prématurées ou de mort in utéro.

D'un point de vue physiologique, l'ozone agirait en entraînant des phénomènes de stress oxydatif, une réponse inflammatoire systémique et immunitaire qui aboutirait à une augmentation du risque de prématurité et de mort in utéro, notamment suite à des perturbations de l'apport en oxygène.

Dans le même ordre d'idée, nous nous intéressons à l'article du Dr Kioumourtzoglou, [article S \(17\)](#). Elle et son équipe se sont également penchés sur l'étude des interactions entre l'exposition au NO2, issu du trafic routier, et l'augmentation du risque de mort in utéro.

Cette étude est intéressante à plus d'un titre. Tout d'abord, elle étudie simultanément deux populations, l'une à Boston, aux États-Unis, et la seconde à Tel-Aviv, en Israël. Ces deux populations n'ont pas été choisies au

hasard. Bien que présentes sur deux continents différents, elles sont globalement soumises aux mêmes conditions de pollution liées au trafic routier.

Ensuite, on note une approche novatrice dans ce domaine d'étude : l'équipe n'a pas utilisé les relevés issus des dossiers médicaux afin de quantifier le nombre de perte de grossesse. A la place, ils ont analysé par semaine, le nombre de naissances viables et ainsi estimé le lien entre l'infléchissement de la courbe des naissances, avec l'exposition hebdomadaire des patientes au NO₂ au cours de la grossesse.

Ainsi, il s'agit donc d'une estimation indirecte du nombre de perte de grossesse selon l'infléchissement des courbes de naissances viables à Boston et Tel-Aviv. L'hypothèse de travail de départ, étant que plus une exposition au NO₂ est importante au cours de la grossesse, plus le nombre de naissances viables se retrouve diminué.

De plus, cette analyse hebdomadaire permet de rechercher une éventuelle fenêtre de vulnérabilité du fœtus à l'exposition au NO₂.

L'idée générale sous tendue par cette approche permet de prendre en compte la survenue de fausses couches précoces, alors qu'elles ne sont habituellement pas relevées dans les dossiers médicaux puisqu'un suivi n'a pas encore pu être mis en place. L'incidence de survenue d'une interruption spontanée précoce de grossesse est en général estimée entre 20 et 30% par grossesse (55).

De nombreuses études sur ce sujet auraient donc tendance à sous-estimer l'impact de la pollution de l'air au cours des phases précoces de la grossesse puisqu'elles n'étudient la survenue de mort in utero qu'à partir du début du suivi obstétrical, en général à partir du 3^{ème} mois de grossesse, mais pas plus tôt au cours de la gestation.

Il s'agit donc d'une étude bicentrique, l'un est à Boston, (le Beth Israel Deaconess Medical Center), aux États-Unis, où ont été répertoriées toutes les naissances viables de Janvier 2000 à Décembre 2013 ainsi que les caractéristiques maternelles, du suivi de grossesse et du lieu de résidence.

Trois à cinq stations de mesures de l'Agence de Protection Environnementale du gouvernement américain ont réalisé quotidiennement des relevés du taux de NO₂, permettant d'estimer des moyennes hebdomadaires d'exposition des patientes incluses dans l'étude.

L'autre centre d'étude est situé dans le district de Tel-Aviv, avec inclusion de toutes les naissances viables d'Avril 2010 à Décembre 2013. L'exposition au NO₂ a été estimée par utilisation d'un modèle de dispersion temporel basé sur les données de stations de mesures réparties sur le territoire.

L'équipe est alors partie du principe que le nombre total de naissance pour chaque semaine incluse dans l'étude correspond au nombre de naissances viables moins celles qui sont perdues au cours de la grossesse.

Pour l'analyse, les grossesses ont été regroupées selon leur semaine de début de développement (date des dernières règles plus deux semaines). Ces groupes ont également été séparés selon leur pays d'origine. Pour un même groupe, l'exposition au NO₂ est estimée par semaine tout au long de la grossesse.

Ainsi, dans l'hypothèse que la pollution de l'air affecte la viabilité de la grossesse, une tendance entre une augmentation du taux d'exposition de NO₂ à certaines périodes de développement et une diminution du taux de naissances viables devrait être observé.

Il a donc été analysé 68 969 naissances viables à Boston, sur 736 semaines d'études, et 95 053 naissances à Tel-Aviv durant 191 semaines. L'exposition au NO₂ était globalement comparable dans les deux sites : concentration moyenne à Boston de 17,9 ppb et Tel-Aviv de 16,8 ppb.

Comme attendu, une exposition plus forte en NO₂ à certaines périodes de la grossesse est associée à une diminution du nombre de naissances viables.

Grâce à cette analyse hebdomadaire, on se rend compte que c'est durant la période comprise **entre la 10^{ème} et la 20^{ème} semaine** de gestation que **l'association entre l'exposition au NO₂ et la réduction du nombre de naissances viables est la plus forte (cf figure 8).**

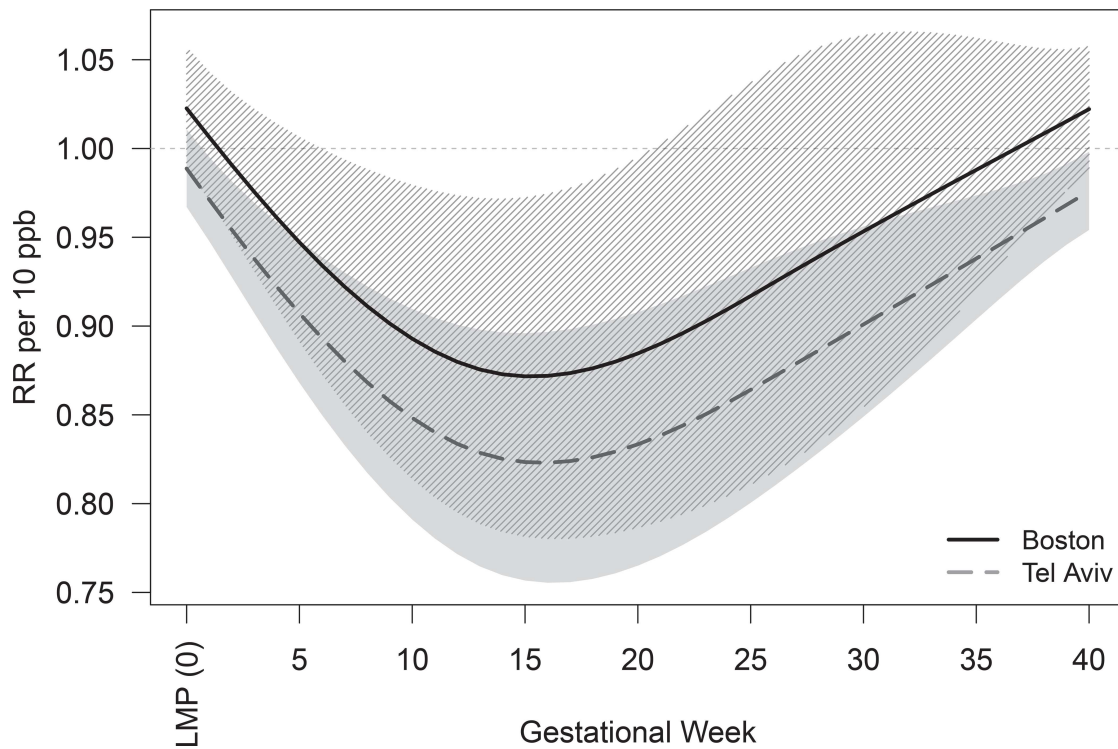


Figure 8 : Association entre les niveaux hebdomadaires de NO₂ au cours de la grossesse et le changement du nombre de naissances viables. (Les zones grisées représentent les intervalles de confiance.)

Dans les faits à Boston, l'association est la plus importante pour une exposition au NO₂ au cours de la 15^{ème} semaine de développement. Ainsi, pour une augmentation de 10 ppb en NO₂ au cours de cette semaine, on observe une décroissance du taux de naissances viables de 13% (RR = 0.87 (95% IC : 0.78–0.97)).

De même pour Tel-Aviv, l'association semble la plus forte au cours de la 16^{ème} semaine de développement, où pour une augmentation du taux de NO₂ de 10 ppb, on note une décroissance du taux de naissances viables de 18% (RR = 0.82 (95% IC : 0.76–0.90)).

Ainsi, malgré deux régions urbaines différentes, les résultats obtenus sont sensiblement proches. Il semble qu'une augmentation de l'exposition au NO₂ au cours de la première moitié de la grossesse, et plus particulièrement entre la 10^{ème} et la 20^{ème} semaine de développement, soit associée à une réduction du taux de naissance viable.

D'un point de vue physiopathologique, les auteurs émettent une hypothèse afin d'expliquer cette fenêtre de sensibilité qui se détache autour de la 16^{ème} semaine de développement. Ils supposent que l'établissement progressif de la circulation placentaire et donc de l'augmentation de la pression en oxygène dans le sang fœtal entre la 12 et la 16^{ème} semaine de développement rende le fœtus plus sensible aux phénomènes de stress oxydatif maternels pouvant être induit par le NO₂, et donc aboutir à certaines conséquences pathologiques.

Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre une augmentation de l'exposition au NO₂ plus tard au cours de la grossesse et une diminution du nombre de naissances viables.

Enfin, il semblerait que l'exposition au NO₂ en tout début de grossesse, notamment durant les quinze premiers jours, ne semble pas avoir d'impact quelconque sur son déroulement. Cela sous tendrait que l'exposition au NO₂ n'aurait pas d'impact sur le phénomène de conception directement.

Par ailleurs, les résultats de cette étude semblent corroborer ceux de précédents travaux, notamment celui de l'équipe du Dr Warren, qui en 2018, étudiait l'impact de la pollution aux PM₁₀ mais cette fois sur la survenue de plus petit poids à la naissance (28).

Cette étude, également menée aux États-Unis, retrouvait aussi une **fenêtre de vulnérabilité du fœtus à l'exposition aux PM₁₀ au deuxième trimestre**. Dans les faits, une augmentation du taux de PM₁₀ entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaine de développement est associée à une **augmentation du risque de survenue d'un plus petit poids de naissance**.

A nouveau, l'hypothèse de conséquences de phénomènes de stress oxydatifs, induits par la pollution de l'air, est posée. La pollution particulaire perturberait le métabolisme des mitochondries maternelles qui pourrait par la suite entraîner indirectement des troubles de la croissance fœtale.

L'équipe du Dr Warren, quelques années plus tôt en 2013 (56), avait déjà tenté de mettre en évidence une période de sensibilité du fœtus à la pollution de l'air, cette fois-ci à l'ozone.

Et c'est à nouveau une période au 2^{ème} trimestre qui est retrouvée, bien que les données de l'exposition à l'ozone soient moins fiables que celles des deux études précédemment citées. Ainsi, c'est pour une augmentation de la concentration en ozone entre les 20^{èmes} et 23^{èmes} semaines de développement qu'est associé une augmentation du risque de plus petit poids à la naissance.

L'ensemble de ces analyses semblent donc tendre vers une période de plus grande sensibilité du fœtus à la pollution de l'air à partir du 2^{ème} trimestre, et plus particulièrement entre la 15^{ème} et la 20^{ème} semaine de développement.

Cette période semble correspondre à la fin de la mise en place de la circulation placentaire, et les phénomènes consécutifs à la pollution de l'air (inflammation et stress oxydatif principalement) pourraient donc perturber à plus ou moins long terme la croissance fœtale.

En 2018, aux États-Unis, ont été publiés les résultats issus d'une étude prospective et multicentrique menée au Michigan et au Texas à propos du lien entre la pollution de l'air et la survenue de mort in utero [article S \(18\)](#).

L'intérêt de celle-ci, est que le recrutement des patientes a été réalisé en amont du début de la grossesse. En effet, dans cette étude prospective, ce sont des couples avec un désir de grossesse qui ont été inclus, dans une cohorte appartenant à l'étude LIFE (Longitudinal Investigation of Fertility and Environment).

Une phase de pré-recrutement a été tout d'abord réalisée, avec un suivi des couples durant un an. Puis lorsqu'une grossesse a débuté, ils ont été définitivement inclus dans l'étude. Au total, de 2005 à 2009, ce sont 344 couples qui l'ont intégré.

Une fois intégrés à l'étude, la survenue de grossesse devait être confirmée par réalisation d'un test de grossesse Clearblue Easy. Il n'a cependant pas été réalisé de dosage sanguin de BétaHCG afin de confirmer la grossesse.

Il était également demandé aux patientes de tenir un journal de suivi avec les résultats des tests successifs et la survenue de leurs menstruations, ainsi que leurs habitudes de vie, leur consommation de tabac, de caféine et de vitamines.

La survenue d'une perte de grossesse était définie par le résultat négatif d'un test de grossesse urinaire après réalisation d'un premier test positif ou d'une confirmation clinique.

L'exposition à la pollution de l'air a été obtenue par mesures horaires en Monoxyde de Carbone CO, en Oxyde d'Azote NO_x, en Dioxyde d'Azote NO₂, en Ozone O₃, en particules PM₁₀ et PM_{2,5} ainsi qu'en dioxyde de Soufre SO₂.

De plus, l'équipe a pris en compte un certain nombre de composés pouvant constituer une partie des particules fines (PM_{2,5}) et ultra-fines : Black Carbon, des composés organiques (AOC), des composés sulfatés (ASO₄), des composés d'ammonium (ANH₄), et des composés de nitrate (ANO₃). La composition de ces éléments dans la structure des particules fines est détaillée plus longuement dans le chapitre 3.2.

L'exposition aux polluants des mères à leur adresse de domicile est ensuite estimée par l'utilisation de logiciels de modélisation, en prenant en compte les facteurs météorologiques et les caractéristiques photochimiques de certains polluants comme l'ozone.

Au niveau des résultats, 97 pertes de grossesse ont été identifiées, soit 28% des grossesses étudiées. Globalement, les fausses couches sont principalement survenues chez des femmes plus âgées, avec un plus faible niveau d'éducation, un IMC supérieur à 25, de plus hauts niveaux de consommation de tabac ou de café au cours de la grossesse. L'exposition aux polluants de l'air au cours de l'étude est estimée à des niveaux faibles à modérés.

Parmi tous les polluants étudiés, les analyses statistiques montrent que **l'exposition chronique** au cours de la grossesse à **l'ozone O₃ et PM_{2,5} est associée à une augmentation du risque de perte de grossesse**. Ainsi, pour une augmentation de l'exposition moyenne en ozone d'un interquartile au cours de la grossesse, on note une augmentation du risque de fausse couche de 12% (HR : 1.12, 95% IC : 1.07–1.17).

Pour la même augmentation de l'exposition aux PM_{2,5}, le risque de survenue d'une perte de grossesse est augmenté de 13% (HR : 1.13, 95% IC : 1.13–1.24).

Ainsi, une augmentation de l'exposition d'un interquartile aux PM_{2,5} et en ozone est équivalent à une augmentation du risque de fausse couche de 9%. En d'autres termes, près de neuf des quatre-vingt-dix-sept pertes de grossesses survenues dans l'étude auraient pu être évitées si les niveaux de PM_{2,5} et en ozone étaient restés stables.

Les résultats quant aux autres polluants ne sont pas significatifs, notamment pour l'exposition au NO₂.

Afin d'affiner l'impact de la pollution particulaire, dont les composés peuvent être grandement variables, des études concernant certains de ces éléments ont également été menées. Et il semble que ce soit l'exposition aux **composés sulfatés** (ASO₄), présents sur les PM_{2,5} qui soit principalement liée à **l'augmentation du risque de perte de grossesse** (HR : 1.58, 95% IC : 1.07–2.34).

Les résultats concernant les autres éléments ne sont pas significatifs.

Par ailleurs, des analyses spécifiques concernant des expositions aiguës à la pollution de l'air, durant des périodes de deux semaines, ont été menées. Mais aucun résultat significatif n'a été obtenu.

Une étude durant les deux semaines précédentes la survenue d'une perte de grossesse a également été menée sans non plus aboutir à de résultats concluants. De même, l'exposition au cours des deux dernières semaines de grossesse n'est pas non plus liée à la survenue de perte de grossesse.

L'ensemble de ces éléments nous montre plusieurs choses. Tout d'abord, comme nous l'avons vu, ce sont les expositions à l'ozone, aux PM_{2,5} et au NO₂ qui semblent liées à l'augmentation du risque de perte de grossesse.

Ensuite, de par leur nature d'agrégats variables, certains composants des PM_{2,5} semblent également plus dangereux que d'autres pour la santé humaine et du fœtus, ici les composés sulfatés.

Et pour finir, il semble que ce soit davantage une **exposition chronique à la pollution** de l'air au cours de toute la grossesse qui soit **liée à la survenue de perte de grossesse ou de naissances prématurées**, et plus particulièrement au cours des **deux premiers trimestres**.

Enfin, afin de tenter de relier plus précisément les impacts organiques sur la grossesse de certains polluants de l'air, nous allons nous intéresser à cet article de Keita Ebisu, publié en 2018 ([article S19](#)) en Californie aux États-Unis. Cette équipe américaine a tenté de relier les causes de mortalité in utéro selon l'exposition aux particules fines, en les classant de par leur origine et leur composition afin d'identifier ceux qui ont un impact sur la survenue de mort in utéro.

Il faut tout d'abord rappeler que le taux de mortalité in utéro aux États Unis en 2013 était de 5,96 pour 100 000 naissances, soit l'un des taux les plus élevés parmi les pays développés. C'est d'ailleurs l'une des raisons qui explique le grand nombre d'études réalisées sur l'impact de la pollution de l'air sur la santé humaine aux États-Unis, et notamment en Californie car en certains endroits l'air y est particulièrement de mauvaise qualité.

Concernant le lien entre mortalité in utéro et exposition aux PM_{2,5}, bien que ce lien soit possible et même probable comme nous l'avons vu dans plusieurs des articles précédents, cette association n'est pas toujours présente selon les études.

Cela peut s'expliquer par plusieurs aspects : tout d'abord car la composition des PM_{2,5} est variable selon les sources d'origines, les conditions météorologiques et les régions étudiées. Cependant certains composants de ces PM_{2,5} comme les dérivés d'ammonium ou le black carbon semblent plus dangereux que d'autres.

Ensuite, les raisons qui aboutissent à une perte de grossesse sont nombreuses et intriquées, et l'exposition à la pollution de l'air n'est probablement qu'une partie des facteurs responsables. Identifier formellement une source d'origine ou un type de composant des PM_{2,5} en lien avec une cause de mortalité in utéro est donc délicat.

Ce sont donc plutôt des liens possibles entre une source ou un type de composants de PM_{2,5} et une cause de mortalité in utéro qui seront recherchés dans cette étude.

Il s'agit d'une étude cas-témoins dont le recrutement a été mené de janvier 2002 à décembre 2009. Les données concernant toutes les morts in utéro (donc survenant à partir de 20 semaines de gestation) en Californie durant cette période ont été recueillies à partir des bases de données du service de santé de l'état de Californie, de même que les caractéristiques maternelles et les coordonnées géographiques du lieu de résidence.

Les causes de mort in utéro ont été séparées en cinq groupes :

- Malformations congénitales
- Troubles fœtaux (affections respiratoires et cardio-vasculaires périnatales, infections dans la période périnatale, affections hématologiques du nouveau-né, affections périnatales liées à l'appareil digestif, anomalies endocriniennes et métaboliques transitoires du nouveau-né)
- Troubles de la croissance fœtale (retard de croissance intra-utérin)
- Complications maternelles (infection materno-fœtale, pré-éclampsie ...)
- Complications obstétricales (complications liées à l'accouchement, placenta prævia, décollement placentaire, affection du cordon ombilical, chorio-amniotite...).

Cette catégorisation des causes de mort in utéro est basée sur la CIM10. Les cas de mort in utéro survenus au cours de l'étude mais n'ayant pu être intégrés dans l'un de ces cinq groupes n'ont pas été pris en compte dans les analyses.

L'hypothèse de travail initial était que chaque cause de mort in utéro était associée à un facteur de risque différent.

Concernant l'exposition aux PM_{2,5}, les données furent recueillies par 8 sites de mesures répartis sur le territoire californien, dont les mesures furent réalisées tous les trois ou six jours. L'analyse des PM_{2,5} a été séparée en trois parties, l'une concernant la masse totale des particules, la seconde selon leurs constituants et la dernière selon leurs sources d'origine.

Au total ce sont près de vingt constituants différents de PM_{2,5} qui ont été étudiés : Aluminium, ion Ammonium NH₄⁺, Calcium, Choline, Cuivre, Carbone élémentaire, Fer, Magnésium, Nickel, ion Nitrate NO₃⁻, HAP, Potassium, ion Potassium K⁺, Silicium, Sodium et ion Sodium Na⁺, ion Sulfate SO₄⁻, Titanium, Vanadium et Zinc.

Le choix de ces constituants comme objets d'analyse repose sur les résultats de multiples études antérieures et de revues de littérature.

Ensuite, la modélisation de la part attribuable de chaque constituant de PM_{2,5} aux différentes sources d'émissions étudiées a été réalisée en utilisant une méthode de factorisation par matrice positive (PMF), méthode déjà utilisée dans d'autres études (article S15 notamment). Ainsi, pour chaque source d'émission de particules fines est estimé le type de particules rejetées et leur composition.

Cinq sources d'émissions ont été étudiées :

- Combustion par biomasse
- Nitrate d'ammonium (NH₄NO₃)
- Sulfate d'ammonium ((NH₄)₂SO₄)
- Les émissions de particules liées au trafic routier, ce qu'on appelle poussières de route ou de sol (particules issues de l'utilisation des pneus, freins, poussières déplacées par le passage de véhicules)
- Les émissions directement liées au trafic routier (combustion des moteurs).

Ainsi, certains marqueurs sont reliés plus spécifiquement à certaines sources d'exposition. Par exemple, les marqueurs des gaz d'échappement issus du trafic routier sont : Black Carbon, Fer, Zinc. Ceux liés aux poussières de route et de sol sont : Aluminium, Fer, Silice, Titanium. Le Carbone organique (HAP) est le marqueur lié à la combustion de biomasse.

Ensuite par modélisation spatio-temporelle, il a été attribué des niveaux d'exposition aux mères incluses dans l'étude selon la masse totale de PM_{2,5}, leur source d'origine et leurs constituants par rapport à leur lieu de résidence.

Afin de mener les comparaisons, c'est une étude cas versus témoins qui a été réalisée. Ainsi, chaque cas de mort in utéro a été associé à 5 cas de naissance viable (contrôle). De ce fait, dans l'exemple d'une mort in utéro survenue à 33 semaines de développement, l'exposition de ce cas sera comparée chez les témoins à une même durée d'exposition de 33 semaines.

Enfin d'un point de vue statistique, ce sont des analyses par régression logistique qui ont été menées, de même que des analyses de sensibilité.

Au total, ce sont 5377 cas de mort in utéro et 26 885 naissances viables qui ont été incluses dans l'étude. D'un point de vue épidémiologique, la survenue de mort in utéro était plus fréquente chez des mères plus âgées (>40 ans), d'origine caucasienne et de plus faible niveau socio-économique.

Les causes de mort fœtale sont dominées en premier lieu par les causes obstétricales, puis viennent ensuite les complications maternelles et les malformations congénitales. A noter cependant qu'un grand nombre (1621 cas soit près de 30%) de morts fœtales n'ont pas pu être attribuées à une cause précise. L'âge moyen de survenue de cas de mort in utéro était de 24,7 semaines de développement.

Au niveau des résultats de l'étude, par rapport à la **survenue de mort in utéro liée à des troubles de la croissance fœtale**, on note un lien avec **l'exposition globale aux PM2,5**. Ainsi, pour une augmentation de l'exposition de la masse totale en PM2,5 d'un interquartile, on note une augmentation du risque de mort in utéro de 23% (OR 1,23 ; 95% IC : 1.06, 1.44).

De même, une augmentation de l'exposition au cours de la grossesse d'un interquartile aux **poussières de route et au sulfate d'ammonium** sont associés également à une augmentation du risque de mort fœtale par **troubles de la croissance fœtale**, respectivement de 25% (OR : 1.25 (95% IC : 1.10, 1.42) et 45% (OR : 1.45 (95% IC : 1.18, 1.78).

Concernant la composition des particules fines, plusieurs éléments sont également associés à une augmentation du risque de survenue de mort fœtale suite à des **troubles de la croissance**. Par exemple, des associations positives sont retrouvées pour l'exposition aux Cuivre, Carbone élémentaire, Fer, Potassium et ion Potassium, ion ammonium NH₄⁺, ion nitrate NO₃⁻, ion sulfate SO₄⁻, Titanium, Vanium et Zinc.

Pour les cas de mort in utéro liées à des **complications obstétricales**, des associations positives ont été retrouvées pour de nombreux éléments : on note une augmentation du risque de mort fœtale de 13% pour une augmentation de l'exposition d'un interquartile en masse totale de **PM2,5** (OR 1,13 ; 95% IC : 1.03, 1.24).

Il en va de même pour **l'exposition aux poussières de route et de sol** (OR : 1.12 (95% IC : 1.03, 1.21) ou de celle liée aux **émissions de véhicules à combustion** (OR : 1.18 (95% IC : 1.07, 1.30) lorsqu'elles augmentent d'un interquartile.

De même, les expositions au **sulfate d'ammonium** (OR : 1.26 (95% IC : 1.12, 1.43) et au **nitrate d'ammonium** (OR : 1.09 (95% IC : 1.01, 1.17) sont également associées à l'augmentation de risque de mort in utéro par complications obstétricales.

Enfin, **l'exposition aux poussières de route et de sol**, composées majoritairement d'aluminium et de silicium, **est associée** à une augmentation du risque de mortalité foetale liés à des **malformations congénitales** (OR 1.18 ; IC : 1.05, 1.33) ou à des **troubles foetaux** (OR 1.32 ; IC : 1.11, 1.58).

A noter qu'il n'a pas été observées d'associations concernant les décès liés à des complications maternelles, bien qu'il s'agisse de l'une des principales causes de mortalité in utéro au cours de cette étude.

Ainsi à la vue de ces résultats bruts, **l'impact de l'exposition aux PM2,5 globale semble davantage se faire sentir sur la croissance foetale et la survenue de complications obstétricales.**

Il semble donc que l'effet de l'exposition aux PM2,5 semble favoriser la survenue de mort in utéro par des troubles de la croissance foetale, des complications obstétricales, et dans une moindre mesure de troubles foetaux et de malformations congénitales, mais ne semble pas liée à ceux survenant suite à des complications maternelles.

Elle semble également indiquer que certains éléments constituant des PM2,5 ne sont pas associés à la survenue d'une augmentation de risque de mortalité in utéro.

Pour finir, les auteurs ont tenté de comprendre les interactions physiopathologiques possibles concernant les complications obstétricales observées et l'augmentation du risque de mort in utéro.

Dans les faits, l'exposition à la pollution de l'air entraîne des réactions de stress oxydatif, pouvant entraîner une prolifération du nombre de cellules sanguines au niveau du cordon ombilical, notamment de lymphocytes T, comme cela a été mis en évidence dans une étude menée en 2016 par l'équipe de Novack et al (57).

Dans cette étude, il a été estimé qu'une augmentation de la concentration aux PM_{2,5} dans la période immédiate précédant l'accouchement, pouvait entraîner une prolifération des cellules au niveau du cordon ombilical. Les données ont été recueillies par densitométrie optique et ELISA d'un marqueur nommé MTT, présent à la surface de lymphocytes T. L'hypothèse sous tendue est que cette augmentation de cellules au niveau du cordon ombilical soit responsable de nouvelles réactions inflammatoires, de lésions au niveau de l'ADN mitochondrial ou d'une hypercoagulabilité pouvant avoir des conséquences cliniques et notamment une mort in utéro.

De plus, une étude Australienne publiée en 2021, montrait qu'une exposition supérieure à la normale aux particules fines est associée à une augmentation du taux de cellules dendritiques plasmacytoïdes au niveau du cordon ombilical (58).

Les résultats de ces deux études tendent donc à montrer que la concentration des lymphocytes et cellules dendritiques **au niveau du cordon ombilical peuvent être influencés par la pollution de l'air ambiant**, et ce même pour des courtes durées d'exposition à la pollution de l'air.

6.11 Anomalies congénitales et pollution de l'air

De plus en plus d'études se penchent sur le lien que la pollution de l'air peut jouer sur la survenue d'anomalies congénitales aux conséquences cliniques parfois lourdes.

Ainsi en 2014, l'équipe du Dr Schembari s'est penchée sur le lien entre l'exposition à la pollution aux particules fines et aux dérivés azotés NO_x et NO₂ à Barcelone et la survenue d'anomalies congénitales ([article S20](#)).

Du fait de sa géographie particulière, d'un trafic routier très intense et d'un parc automobile encore fortement constitué de Diesel (50%), Barcelone est l'une des villes présentant l'air le plus pollué en Europe.

Il s'agit d'une étude cas témoin, dont le recrutement a été effectué de 1994 à 2006. Les cas ont été recrutés à partir d'une base de données européenne regroupant des enfants porteurs de malformations congénitales (EUROCAT). Les témoins recrutés étant des enfants nés à Barcelone durant la même période mais indemne de malformation congénitale.

Dans cette étude, les cas sont considérés comme des nouveaux nés, des fœtus morts in utéro ou des grossesses interrompues pour raisons médicales dont le diagnostic de malformation congénitale a été confirmé par diagnostic anténatal et dont au moins l'une des malformations présentées est incluse dans la banque de donnée de l'EUROCAT et selon la CIM10.

L'estimation de l'exposition maternelle à la pollution de l'air au lieu de résidence fut estimée par un modèle de dispersion spatial créé dans le cadre de l'étude européenne ESCAPE dont nous avons déjà parlé précédemment.

Une analyse par modèle de dispersion temporo-spatial a également été réalisé. Il a ainsi été estimé l'exposition aux PM10, PM2,5, Black carbon, NOx, et NO2.

D'un point de vue statistique, la population étudiée a été divisée en 18 sous-groupes, chacun correspondant à une malformation congénitale retrouvée. L'analyse évaluant le lien entre l'exposition à la pollution de l'air et l'augmentation du risque de survenue de certaines malformations congénitales a été réalisée à l'aide de modèles de régression logistique.

Passons maintenant aux résultats de l'étude. Que ce soit pour le modèle spatial ou spatio-temporel, une **augmentation** d'un interquartile (12,2µg/m³) de **l'exposition au NO2** est associée à une augmentation du **risque de coarctation de l'aorte** (OR= 1.15; 95% IC : 1.01, 1.31) et de **défauts du système digestif** (OR = 1.11; 95% IC : 1.00, 1.23).

De même, une augmentation de l'exposition au **PM10** d'un interquartile, soit de 3,6µg/m³, est associée à une augmentation du risque de **défauts de la paroi abdominale** (OR = 1.93; 95% IC : 1.37, 2.73).

Plusieurs autres associations positives sont retrouvées dans des modèles pris isolément mais sans cohérence globale des résultats, par exemple une association entre l'exposition au PM10 et la transposition des gros vaisseaux sanguins.

Cependant, du fait de multiples analyses statistiques, dont certaines réalisées sur des populations restreintes, il existe un risque de surestimation des résultats observés, de l'aveu des auteurs.

Ainsi les résultats de cette étude semblent plutôt suggérer certaines associations mais qui nécessitent une plus large étude afin de les confirmer. A noter cependant que le résultat concernant l'association entre l'exposition au NO₂ et le risque de coarctation de l'aorte est cohérent avec des résultats d'études précédentes.

Les résultats d'une étude chinoise publiée fin 2021 semblent également montrer une relation entre l'exposition au premier trimestre aux particules fines et ultrafines, ainsi qu'au NO₂, avec la survenue de malformations cardiaques congénitales, principalement au niveau du septum atrial et ventriculaire (59).

7 Discussion

De l'analyse des articles précédents, plusieurs éléments importants semblent se dessiner.

L'un des premiers éléments à souligner est le caractère quasi universel de l'action de la pollution de l'air puisqu'il touche chacun de nous. En effet, comme nous l'avons vu, des effets plus ou moins directs sont mis en évidence à travers de nombreux mécanismes et cibles dans le corps humain, et qui plus est au cours de la grossesse, période qui voit cohabiter deux êtres dans un environnement immunologique bien particulier.

Si la translocation de particules fines et ultrafines jusqu'au fœtus est de plus en plus démontrée, leur potentielle action sur l'expression de certains gènes au niveau placentaire est clairement novatrice et de confirmation scientifique récente ([articles S1 et S2](#)). De ce fait, une modification de l'architecture du placenta peut avoir des répercussions tout au long de la grossesse, si ce n'est aboutir à une interruption prématurée de celle-ci ([articles S3 et S4](#)).

Les effets sur le métabolisme fœtal et celui de la mère au cours de la grossesse semblent également nombreux. Ainsi, l'exposition aux particules fines et au NO₂ est associée à des perturbations de l'homéostasie glucidique et favorise la survenue de diabète gestationnel ([articles S7 et S8](#)).

Des perturbations du métabolisme thyroïdien sont de découverte beaucoup plus récente, puisqu'il avait été mis en évidence pour la première fois une association entre l'exposition aux PM_{2,5} et une augmentation du taux total de T4 à la naissance ([article S9](#)).

Enfin, d'un point de vue clinique, les effets chez le fœtus les plus fréquemment associés à l'exposition à la pollution de l'air sont la survenue de troubles de la croissance fœtale ([articles S12, S14 et S15](#)), de naissances prématurées ([articles S13 et S16](#)) et même de mort in utero ([articles S16, S17, S18 et S19](#)).

Le rôle des différents polluants dans l'apparition de malformations congénitales est encore mal connu, mais un lien entre une exposition au NO₂ et la survenue de coarctation de l'aorte est fréquemment retrouvé. De même, cette exposition semble également liée à la survenue de défauts du système digestif comme des perforations ou sténoses ([article S20](#)).

Chez la mère, l'effet de l'exposition à la pollution de l'air sur la survenue de troubles tensionnels, principalement en fin de grossesse, et surtout de la survenue de pré-éclampsie semble établi ([articles S10 et S11](#)). Des données indiquant également un lien avec une augmentation du risque de complications obstétricales semblent également émerger ([article S19](#)).

D'un point de vue physiopathologique, une majorité des effets néfastes provoqués par la pollution de l'air sont le fruit de phénomènes inflammatoires, de vasoconstriction ou de stress oxydatif aux niveaux de la circulation maternelle, du placenta ou du fœtus directement.

La mise en évidence d'un syndrome inflammatoire modéré mais persistant en début de grossesse est un phénomène de plus en plus démontré sous l'effet de l'exposition à la pollution de l'air. Dans l'étude réalisée par l'équipe du Dr Pei-Chen Lee, une faible élévation du taux de CRP est constatée en début de grossesse, principalement sous l'exposition aux particules fines et à l'ozone ([article S5](#)).

Certains des éléments présents dans la pollution de l'air, notamment sur les particules fines ont également une action de perturbateur endocrinien, comme les métaux lourds ou les HAP, qui peuvent aussi perturber le développement normal du fœtus.

De plus, on se rend compte que des effets cliniques et la formation de pathologies avérées se manifestent bien des années après une exposition survenue au cours de la grossesse. On peut notamment souligner les modifications épigénétiques qui peuvent avoir un effet transgénérationnel, et donc s'appliquer aux descendants des individus exposés, comme ce peut être le cas suite à l'exposition au distilbène ([article S4](#)).

Si l'exposition chronique à la pollution de l'air semble la plus impactante, notamment sur la croissance fœtale, de nouvelles données tendent à montrer que même des expositions aiguës et intenses peuvent entraîner des effets sur le déroulement de la grossesse.

Des fenêtres de sensibilité du fœtus à certains types de polluants semblent se dégager progressivement. L'exposition à la pollution de l'air (PM2,5, NO2 et ozone) au cours des deux premiers trimestres semble davantage associée à l'augmentation du risque de prématurité et de mort in utero ([article S16, S17 et S18](#)).

Le retentissement sur la croissance fœtale semble débuter à partir de la période du 2^{ème} trimestre de développement. En effet, cette période correspond à la fin de la mise en place de la circulation placentaire. Du fait de l'augmentation de la circulation du flux sanguin entre la mère et le fœtus, celui-ci peut devenir plus sensible aux phénomènes de stress oxydatifs liés à la pollution de l'air.

C'est probablement l'une des raisons pour laquelle l'exposition au troisième trimestre est associée plus particulièrement à des troubles de la croissance et de la taille fœtale. De même, une exposition au cours des deux derniers trimestres de grossesse semble pouvoir jouer un rôle dans la régulation de la longueur des télomères.

Concernant l'exposition à la pollution, on peut décrire deux types de sources principales. Les sources fixes et continues, comme les industries et le trafic routier, qui sont globalement stables et prévisibles au cours du temps. Et les sources plus sporadiques, comme des incendies ou des nuages de sable dégageant énormément de particules et de poussières dans l'atmosphère, sur des périodes plus condensées.

Mais dans la vie quotidienne, il semble que la majeure source de pollution de l'air pour les femmes enceintes soit celle liée au trafic routier. Malheureusement c'est également celle qui est à l'origine du plus grand nombre d'éléments polluants défavorables à la grossesse, comme le NO2, les particules fines et les HAP.

Il est également important de noter certaines limites de ce genre d'études épidémiologiques. Comme nous l'avons vu, dans la plupart des études, la mesure ou l'estimation de l'exposition à la pollution de l'air des femmes enceintes est réalisée à partir de l'adresse du domicile.

Les expositions en polluants, mesurées ou estimées, ne tiennent donc pas compte de l'exposition réelle lors des trajets en voiture ou sur le lieu de travail notamment, et qui pourraient donner lieu à des modifications des niveaux d'exposition.

Dans la grande majorité des études, bien que les expositions en polluants soient mesurées en plusieurs lieux précis, une modélisation de cette exposition est réalisée par des logiciels informatiques et statistiques afin de donner un aperçu de l'exposition aux différents polluants à travers le territoire étudié et au cours du temps. Cependant, ces mêmes outils de modélisation peuvent montrer certaines limites, notamment du fait d'une possible variation rapide de l'exposition à certains polluants dans certaines conditions.

Ainsi, l'avenir des études épidémiologiques traitant de l'exposition à la pollution de l'air semble davantage se tourner vers des marqueurs d'exposition individuels tel que le black carbon, dont la présence peut désormais être directement mesurée dans les urines, comme ce fut pour la première fois le cas dans une étude réalisée en 2017 à Strasbourg par l'équipe du Dr Tim Nawrot (60).

Enfin, nous pouvons également rappeler l'absence d'effet de seuil face à la pollution de l'air, puisque quel que soit le niveau d'exposition, des effets néfastes peuvent être observés.

Après l'analyse de plusieurs de ces études, il en ressort que les polluants les plus étudiés sont généralement les particules fines (PM₁₀ et PM_{2,5}) ainsi que le NO₂. Si l'analyse de ces polluants est cohérente dans l'analyse de leur impact sur les pathologies cardiovasculaires, neurologiques ou métaboliques, elle peut parfois se révéler insuffisante dans le cadre gynécologique.

Comme nous l'avons vu, la translocation de certaines particules ultrafines (PM_{<0,1}) peut se faire au travers du placenta et donc jusqu'au contact du fœtus. Une prise en compte systématique de ce type de pollution serait recommandée afin d'étudier plus clairement leur répercussion sur la croissance du fœtus et le déroulement de la grossesse.

Cela est d'autant plus vrai que ces particules ultrafines sont les plus à même de transporter en leur surface des éléments parmi les plus dangereux pour la santé humaine, notamment les HAP.

De plus, la mesure des concentrations en particules ultrafines n'est pratiquement pas réalisée de manière routinière ni même encadrée par des normes légales. Un encadrement législatif de ces émissions serait nécessaire afin de mieux appréhender cette problématique et d'apporter aux populations des mesures de prévention et de protection. Cette législation devrait également tenir compte de la toxicité diverse des constituants de ces particules fines.

La prise en charge de la pollution de l'air est compliquée à plus d'un titre puisqu'il s'agit d'une problématique environnementale pour laquelle les solutions individuelles ou médicamenteuses sont très peu efficaces voire nulles. L'essentiel de la prise en charge se fait par des mesures de prévention et des actions globales de santé publique, de la part des états et de l'Union Européenne.

La rénovation thermique des bâtiments et systèmes de chauffage, la mise en place de filtres plus efficaces sur les centrales à biomasse et la transition progressive vers des véhicules électriques sont des pistes importantes dans la lutte contre la pollution de l'air.

Au niveau individuel, on peut conseiller aux femmes enceintes de ne pas résider trop près d'axes routiers d'importance (environ 200m) lorsque cela est possible, et d'éviter de s'exposer trop longtemps en extérieur lors des pics de pollution.

8 Effets survenant après la naissance

Malheureusement les effets de la pollution de l'air ne se limitent pas à des troubles au cours de la grossesse. En dehors du cadre de cette revue de littérature, nous allons maintenant aborder succinctement quelques effets qui peuvent survenir après la naissance.

8.1 Effets sur le développement cérébral du fœtus

Un nombre croissant d'études semblent démontrer un lien entre une exposition à la pollution de l'air, principalement aux particules fines, et le développement de troubles du spectre autistique. Par exemple, une étude nationale américaine datant de 2015 s'intéressait au lien entre l'exposition aux PM10 et PM2,5 au cours de la grossesse et la survenue de troubles du spectre autistique dans l'enfance (61).

Il s'agit d'une étude cas témoin dont le recrutement a été réalisé au cours des années 1990 à 2000 chez des mères infirmières diplômées d'état. Les enfants étaient suivis au cours de leur croissance et pour chaque cas d'enfant présentant un trouble de spectre autistique était apparié un enfant non atteint. Les concentrations moyennes en PM10 et PM2,5 étaient estimées par une modélisation spatio-temporelle et reliées aux adresses maternelles.

Les résultats de cette étude mettent en évidence une **augmentation du risque d'apparition d'un trouble du spectre autistique** dans l'enfance dans le cas d'une **exposition élevée aux PM2,5 au cours de la grossesse**, et plus particulièrement au **troisième trimestre**. Il n'est pas retrouvé d'association significative avec l'exposition aux PM10.

Dans les faits, on note une augmentation de 57% (OR 1,57 ; 95% IC : 1.22, 2.03) du risque de survenue d'un trouble de spectre autistique dans l'enfance pour une augmentation de l'exposition aux PM2,5 d'un interquartile (4,42µg/m³) au cours de la grossesse.

Il est probable que l'exposition aux particules fines même après la naissance puisse continuer à perturber le développement cérébral chez l'enfant.

Par ailleurs, le lien entre l'exposition au NO2 et la survenue de troubles du spectre autistique a également été étudié mais sans montrer d'association statistiquement significative. Cependant, dans une méta-analyse de

2014 regroupant 6 cohortes européennes, dont l'une française (cohorte EDEN), **l'exposition au NO₂** au cours de la grossesse est **associée à un retard de développement psychomoteur** au cours de l'enfance, quelle que soit la région d'Europe étudiée (62).

De même, dans une revue de littérature datant de 2015, un lien fort entre **l'exposition aux HAP au cours de la grossesse** et une **baisse du quotient intellectuel global**, ainsi que des **troubles du développement verbal ou psychomoteur** a été retrouvé dans 5 études différentes (63). Comme nous l'avons détaillé auparavant, les HAP et certains métaux entrant dans la composition des particules fines ont également un rôle de perturbateur endocrinien, et peuvent donc potentiellement influencer sur la survenue de troubles du spectre autistiques.

Certains effets de la pollution de l'air sont même visibles directement par l'imagerie. Dans une étude de cohorte publiée en 2018, des chercheurs ont étudié l'effet de l'exposition à la pollution aux particules fines sur la morphologie même du cerveau (64).

Ainsi, chez des enfants âgés de 6 à 10 ans exposés aux particules fines durant la grossesse, il a été mesuré l'épaisseur interne des cortex préfrontaux par IRM. Et les résultats montrent une **diminution significative de l'épaisseur corticale préfrontale en cas d'exposition aux particules fines durant la grossesse**, même pour une concentration en particules fines considérée comme moyenne (20,2µg/m³).

Une telle diminution de l'épaisseur du cortex préfrontal est corrélée à certains troubles comportementaux comme l'addiction ou l'hyperactivité. Il n'y a cependant pas de lien avec le volume global du cerveau.

Enfin, concernant le lien entre l'exposition à la pollution de l'air (NO₂ ou particules fines) durant la grossesse avec les troubles de l'attention et de l'hyperactivité, les résultats des études sont pour le moment inconstants (65).

8.2 Effets sur l'asthme et les maladies allergiques

L'impact de la pollution de l'air sur la gravité et la fréquence des troubles respiratoires chez l'adulte n'est plus à démontrer, notamment sur la maladie asthmatique qui est en constante progression depuis des années.

Cependant, on commence à se rendre compte que l'exposition du fœtus à la pollution de l'air au cours de la grossesse majore également le risque de survenue d'asthme au cours de l'enfance.

Une étude publiée en 2015 et réalisée aux États-Unis se penchait justement sur le lien entre l'exposition aux particules fines au cours de la grossesse et la survenue d'asthme avant 6 ans (66).

Les auteurs ont estimé les expositions quotidiennes aux PM_{2,5} à l'adresse maternelle par modélisation temporo-spatiale basée sur des mesures satellitaires. Puis une analyse séparant l'exposition par semaine a ensuite été réalisée afin de tenter d'identifier une fenêtre de sensibilité plus importante à ce polluant, méthode comparable à celle utilisée dans [l'article S \(17\)](#).

Les résultats de ces analyses montrent une **augmentation du risque de développer un asthme chez l'enfant de moins de 6 ans** lors d'une **augmentation de l'exposition aux particules fines au cours de la grossesse**, et plus particulièrement **entre les semaines 16 à 25 de développement**. Étonnement, cette association n'est retrouvée que pour des **garçons**. Les auteurs supposent que cette différence s'explique par un développement pulmonaire et une libération de surfactant plus tardifs chez le fœtus masculin.

Cette période particulière de la grossesse correspond à la fin de la phase de développement des poumons, notamment de la formation des voies aériennes, des épithéliums et la différenciation des pneumocytes. Les épithéliums commencent à sécréter certains immunomodulateurs comme les interleukines IL-25 et IL-33, et leur perturbation par les polluants pourrait augmenter la susceptibilité à l'apparition d'asthme durant l'enfance.

L'exposition au NO₂ au cours de la grossesse semble également majorer le risque d'asthme au cours de l'enfance. Une étude cas-contrôle menée en Colombie Britannique sur 3 842 enfants montre que pour chaque augmentation de **l'exposition au NO₂** au cours de la grossesse de 10µg/m³ est associé une augmentation du **risque de survenue d'asthme au cours de l'enfance de 10%** (OR1.10 ; IC 95% 1.05–1.15) (67).

De plus, il semble que l'asthme ne soit pas la seule pathologie respiratoire qui puisse être reliée à la pollution de l'air. En effet, il semblerait que l'exposition au cours de la grossesse aux polluants comme les particules fines, le monoxyde de carbone ou l'ozone soient associés à une majoration du risque de **tachypnée transitoire du nourrisson et de syndrome de détresse respiratoire néonatale** (68).

Par ailleurs, l'exposition au NO₂ au cours de la grossesse est également associée à une augmentation du risque de **rhinite allergique** et d'**eczéma** chez l'enfant de moins de 6 ans comme le suggère cette étude chinoise de 2016 (69), et ce pour des expositions spécifiques à certains trimestres (cf figure 9).

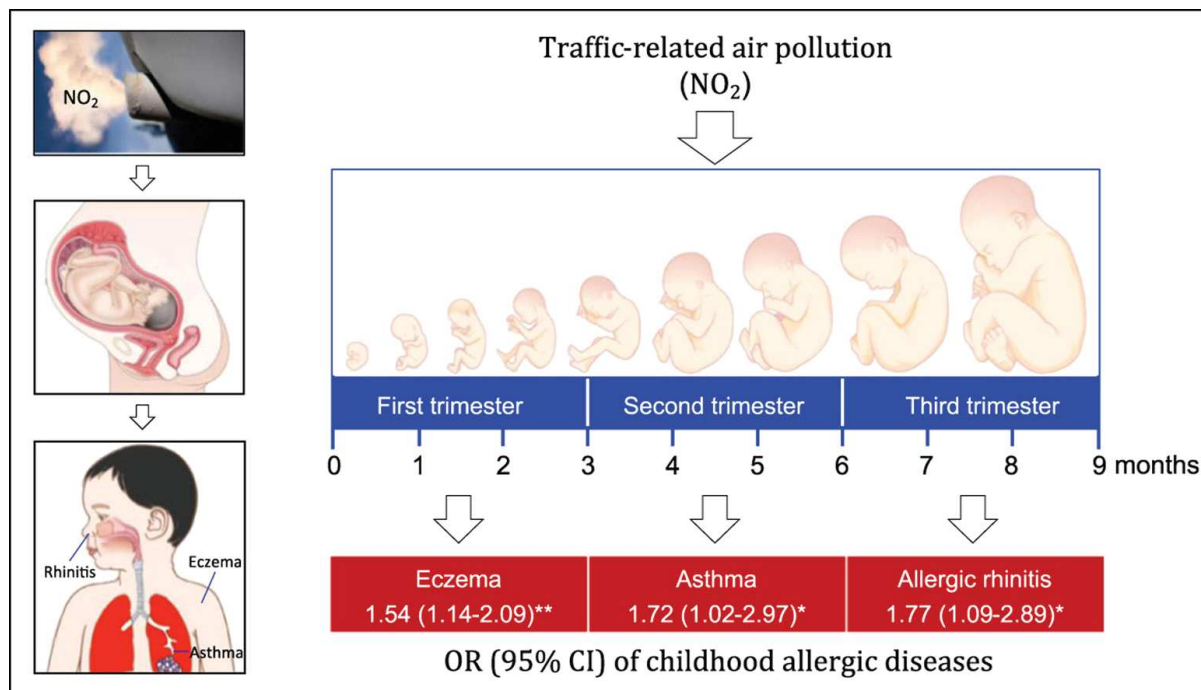


Figure 9 : Impact de l'exposition au NO₂ au cours de la grossesse et survenue d'asthme, d'eczéma et de rhinite allergique

Enfin, pour terminer dans le registre atopique, nous nous intéressons à la dermatite atopique. Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique de la peau qui débute en général au cours de l'enfance, touche entre 10 et 30% des enfants et dont la prévalence ne cesse de croître à travers le monde.

Il semblerait que le risque de dermatite atopique durant l'enfance soit également corrélé aux polluants du trafic routier (NO₂ et PM₁₀), et notamment pour une exposition au cours du premier trimestre de grossesse.

En effet, comme le montre cette étude coréenne publiée en 2018, une augmentation de l'**exposition au NO₂ et aux PM₁₀ au cours du premier trimestre** de grossesse entraîne une **majoration du risque de survenue de dermatite atopique dans l'enfance de 35% et de 21% respectivement** (70).

A l'inverse, le fait de résider à proximité d'espace verts (dans un rayon de 200m autour du domicile) permet de diminuer ce risque de dermatite atopique.

8.3 Effets sur les cancers

Il est maintenant clairement reconnu depuis plusieurs années que certains composants de la pollution de l'air comme les HAP ou le benzène sont considérés comme des agents cancérigènes chez l'adulte. Mais davantage de travaux tendent à montrer que l'exposition à certains polluants au cours de la grossesse favorisent également la survenue de cancers chez l'enfant. La leucémie aiguë lymphoïde (LAL) est semble-t-il le cancer en lien avec la pollution de l'air le plus fréquent.

Par exemple, dans cette étude canadienne de 2016 réalisée par l'équipe du Dr Lavigne, les auteurs ont étudié les liens entre l'exposition maternelle aux NO₂ et PM_{2,5} au cours de la grossesse et de la première année de vie des enfants avec l'apparition de cancers pédiatriques (71).

Si une précédente étude avait déjà démontré un lien possible entre l'exposition au NO₂ et l'augmentation du risque de survenue de LAL, cette étude fut la première à s'intéresser également à l'effet des particules fines.

Il s'agit donc d'une étude de cohorte rétrospective réalisée dans la province de l'Ontario au Canada, et dont le recrutement s'est effectué de 1998 à 2012. Plus de 2 350 898 naissances ont été intégrées à l'étude et l'exposition aux polluants a été estimée selon les modalités habituelles.

Le choix de ces polluants comme sujets d'étude s'explique par la volonté d'étudier la pollution liée au trafic routier (NO₂) et à la pollution dans un cadre plus global mais complexe (PM_{2,5}).

Au total, 2044 cas de cancers pédiatriques avant 6 ans ont été retrouvés, répartis en 13 types de cancers. Les principales pathologies retrouvées sont les LAL (849 cas), les astrocytomes (208), les neuroblastomes (162), et les néphroblastomes (211).

Ainsi, **l'exposition aux particules fines** est associée à une **augmentation du risque de survenue d'astrocytomes**, et plus particulièrement pour une exposition au cours du **premier trimestre** de grossesse. Dans les faits, on note une augmentation du risque de survenue d'un astrocytome de 38% (HR 1.38 ; IC 95% : 1.01, 1.88) pour une augmentation d'un interquartile (3,9µg/m³) de l'exposition aux PM_{2,5} au cours de la grossesse.

Ce risque est même augmenté à 40% (HR 1.40 IC 95% : 1.05–1.86) pour une augmentation de 4µg/m³ de l'exposition aux PM_{2,5} au cours du premier trimestre de développement.

L'exposition au NO₂ au cours du premier trimestre de la grossesse est associé à un **sur-risque de survenue de LAL** au cours de l'enfance (HR = 1.20 ; IC 95% : 1.02–1.41) et ce pour une augmentation de l'exposition de 13,3ppb.

L'une des hypothèses concernant la pathogénicité des particules fines serait que du fait de leur faible taille, celles-ci puissent passer la barrière hémato-encéphalique après inhalation et donc entraîner des dommages cérébraux par lésions oxydatives et possiblement favoriser la survenue d'astrocytomes. En effet, tout comme le virus SARS Cov2, les particules ultrafines sont capables de migrer le long du nerf olfactif et ainsi atteindre les régions cérébrales.

Par ailleurs, **l'exposition aux HAP** durant la grossesse semble favoriser la survenue de cancers solides chez l'enfant. Ainsi, de nouvelles études semblent montrer un lien avec l'augmentation du risque de survenue de **médulloblastome** (72) et de **neuroblastome** (73) chez des enfants de moins de 6 ans.

9 Perspectives d'avenir au niveau européen

Cela fait maintenant près de 20 ans que l'Europe a pris conscience de l'importance de la gestion de la qualité de l'air sur son territoire, et même si les efforts réalisés semblent parfois encore insuffisants, certains résultats commencent à être encourageants.

Ainsi, entre 2018 et 2019, le nombre de décès liés à la pollution aux particules fines (PM2,5) a baissé de 10%, grâce principalement aux efforts entrepris par les États-membres concernant l'amélioration de la qualité de l'air, mais également à des conditions météorologiques favorables et une diminution de l'activité humaine du fait de la pandémie de Covid 19.

Cependant, ce sont tout de même près de 307 000 décès prématurés dans l'Union Européenne en 2019 qui sont liés à la pollution aux particules fines, selon un récent rapport de l'Agence Européenne de l'Environnement (74). Mais le plus inquiétant est que selon ce même rapport, la moitié de ces vies pourraient être préservées si les États-membres de l'UE avaient tout simplement respecté les objectifs de qualité de l'air fixés par l'OMS, et non pas ceux de l'Union, moins sévères et peu contraignants.

Les causes cardiaques (infarctus du myocarde ou poussées d'insuffisance cardiaque aigüe) ainsi que les AVC restent les causes les plus fréquentes de décès prématurés lié à la pollution de l'air. Viennent ensuite ceux liés aux maladies pulmonaires et aux cancers du poumon et faisant ainsi de la pollution de l'air la principale menace environnementale pour la santé des européens.

Si on compare le nombre de décès prématurés liés à la pollution aux particules fines, on en compte près de 29 800 en France, 23 000 en Espagne, 49 900 en Italie et 53 800 en Allemagne. L'Europe de l'est reste toujours la région d'Europe la plus touchée avec plus de 39 300 décès prématurés en Pologne mais pour une population de 38 Millions d'individus, soit moitié moins que l'Allemagne.

Ce même rapport estime que le nombre de décès prématurés liés à la pollution à l'ozone était de 16 800 en 2019, avec une baisse de 13% sur l'année passée. De même, le nombre de décès prématurés liés à la pollution au dioxyde d'azote a baissé de près de 25% sur la même période, avec un total de décès à travers l'Union Européenne de 40 400.

Cependant, ce même rapport rappelle qu'en septembre 2021, la plupart des pays membres de l'Union présentaient des émissions en polluants encore au-delà des limites de l'OMS ou de l'Union Européenne.

On peut rappeler que l'Union Européenne s'était fixée comme objectif de réduire d'au moins 55% le nombre de décès prématurés liés à la pollution aux particules fines d'ici 2030. Au rythme actuel, cet objectif devrait être atteint en 2032.

Selon l'OMS, au niveau mondial, la pollution de l'air reste responsable de près de 7 millions de décès prématurés par an, un niveau proche de ceux liés au tabagisme ou de la mauvaise alimentation.

10 Qualité de l'air à Strasbourg

Nous pouvons également nous pencher sur la problématique de la qualité de l'air dans l'Eurométropole de Strasbourg.

Du fait de son climat, d'un important axe de trafic routier et de sa géographie particulière, Strasbourg fait partie des villes les plus polluées de France. On estime que près de 500 décès prématurés par an survenant dans l'agglomération de Strasbourg sont liés à la pollution de l'air (75). De même, le cout des dépenses de santé est estimé pour une métropole de la taille de Strasbourg d'environ 268 millions d'euros, soit près de 955€ par habitant et par an.

En mars 2015, lors d'un épisode aigu de pollution, Strasbourg était même devenue la ville présentant l'air le plus pollué de France, devançant Paris. A l'époque, une tribune signée par plus de 120 médecins Strasbourgeois avait alors été diffusée afin d'alerter la population et demander des mesures fortes de la part de la mairie et de la Préfecture (76).

Malgré des améliorations relatives de la qualité de l'air au niveau de l'agglomération Strasbourgeoise, il reste encore de nombreux points à améliorer. On distingue principalement trois problématiques liées à la qualité de l'air sur l'eurométropole de Strasbourg, mais tout d'abord nous allons nous pencher sur le dispositif de surveillance de la qualité de l'air.

10.1 Dispositif de surveillance de la qualité de l'air à Strasbourg

Actuellement, les opérations de surveillance de la qualité de l'air sont réalisées par l'agence ATMO Grand Est, une agence à but non lucratif agréée par le ministère chargé de l'environnement et composée de plus de 80 personnes. Elle dispose d'outils de surveillance, de modélisation et d'information de la population (77).

Grâce à plus de 355 analyseurs en continu répartis dans 80 stations de mesures sur tout le territoire du Grand Est, l'agence surveille quotidiennement les quantités de monoxyde et dioxyde d'azote NO et NO₂, de dioxyde de soufre SO₂, de monoxyde de Carbone CO, d'ozone O₃, de particules fines et très fines (PM₁₀ et PM_{2,5}).

De même, elle dispose de 60 stations de prélèvements, qui récupèrent les composés de l'air sur des supports fixes et sont ensuite analysés en laboratoire afin de mesurer les autres polluants comme les HAP, le benzène ou des métaux lourds. Cependant ces analyses sont plus sporadiques.

Enfin, ATMO Grand Est dispose également de points de mesure mobiles (camions ou cabines de mesures) afin de s'adapter aux variations de concentrations des polluants au cours de la journée ou selon les conditions météorologiques.

Les données de concentration des différents polluants sont alors analysées selon les conditions météorologiques quotidiennes et permettent, par l'utilisation de logiciel de modélisation, de représenter la qualité de l'air dans un territoire donné, et ce jour après jour sous la forme d'une carte dynamique.

Ainsi, chaque jour, une carte prévisionnelle est établie représentant la spatialisation des indices de la qualité de l'air dans une région donnée. Par exemple pour Strasbourg, elle permet de calculer un indice global calculé en fonction des concentrations en quatre polluants (NO₂, PM₁₀, O₃ et SO₂), ainsi que des estimations plus détaillées notamment quartiers par quartiers.

Ces cartographies sont produites à l'aide de la plateforme de modélisation Prévision'Air.

Cependant, certains polluants fréquents, comme les PM_{2,5}, ne sont donc pas toujours inclus dans ces représentations. De même, la répartition des stations de mesure sur le territoire n'est pas aussi équilibrée qu'elle devrait l'être, ce qui peut poser problème, en particulier pour mesurer les émissions d'origine industrielles.

10.2 La problématique de la pollution industrielle à Strasbourg

On ne le sait pas forcément, mais Strasbourg est l'une des villes Françaises parmi les plus exposées aux risques industriels ainsi qu'à la pollution qui en découle. On dénombre d'ailleurs huit usines classées Seveso, dont sept classées de haut risque dans l'agglomération Strasbourgeoise, toutes situées au niveau du port aux pétroles, dans le quartier de la Robertsau (78). Des fuites d'hydrocarbures ont déjà été plusieurs fois rapportées par les riverains.

La classification Seveso a été instaurée à la suite d'un accident industriel survenu en Lombardie en Italie en 1976 où un nuage de dioxine s'était répandu dans les environs après l'explosion d'une usine chimique. Dès lors, en 1982, une directive européenne a été instaurée afin de maîtriser les dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses. La dernière révision de la directive date de 2015.

Ces industries sont donc soumises à un régime de surveillance stricte ainsi qu'à des plans de prévention des risques technologiques et des protocoles de réaction en cas d'incidents.

Pour en revenir à notre sujet, les stations d'ATMO Grand-Est sont normalement placées de manière homogènes en ville comme en campagne, ainsi qu'à proximité des axes routier afin d'obtenir une estimation globale de la qualité de l'air. Cependant, ATMO ne possède pas de stations de surveillance proche des zones industrielles.

En effet, certaines des industries les plus polluantes de Strasbourg, comme au niveau du port du Rhin, bénéficient du régime de l'auto-surveillance. Autrement dit, ce sont ces mêmes industries qui sont responsables d'auto-contrôles et qui déclarent elles-mêmes leurs émissions de polluants. Ce qui peut aboutir à une sous-estimation de la pollution industrielle dans cette région de Strasbourg.

De plus, ATMO Grand-Est n'a pas le droit d'installer une station de mesure à proximité de telles industries, et ne peuvent donc se baser que sur les déclarations des exploitants eux-mêmes.

Ce procédé d'auto-surveillance, ainsi que d'autres procédés comme l'absence de mesure des émissions lors de fonctionnements dégradés (maintenance, redémarrage) de certaines industries sont pointées du doigt dans un récent rapport de la cour des comptes publié en Juillet 2020, qui demande une intensification des contrôles préfectoraux dans ce type d'industrie (79).

Enfin, l'un des derniers problèmes concernant les émissions industrielles à Strasbourg est le fait qu'une grande partie des polluants émis par ces industries ne sont pas mesurés ni même suivis. En effet, la réglementation impose le suivi et la surveillance des principaux polluants dans l'air ambiant (O₃, PM₁₀ et 2,5, oxydes d'azote...) mais bon nombre de polluants présents en plus faible quantité ne sont pas mesurés.

Par exemple, le seul composé organique volatil suivi dans l'air Strasbourgeois est le Benzène, mais n'est mesuré qu'une semaine par mois. Du fait des industries présentes dans l'agglomération de Strasbourg, près d'une

dizaine d'agents toxiques non réglementés sont susceptibles d'être présents dans l'air ambiant, comme par exemple le Butadiène, un composé organique volatil considéré comme cancérigène avéré, ou le sulfure d'hydrogène.

Pour pallier à ce manquement, une mise en place de stations de surveillance indépendantes dans les régions industrielles de Strasbourg serait nécessaire.

10.3 Le trafic routier à Strasbourg

Parlons maintenant du trafic routier autour de Strasbourg. L'autoroute A35 est l'un des axes routiers les plus fréquentés de France, avec un passage moyen de 160 000 véhicules par jour, dont environ 10% sont constitués de poids lourds en 2013. Or les émissions issues du trafic routier sont l'un des principaux facteurs contribuant à la pollution chronique de l'air ambiant sur l'agglomération de Strasbourg, puisque que ces émissions représentent plus de 60% des émissions de NO₂ et un tiers des émissions de particules fines (80).

Le diesel notamment pose un problème majeur puisque même un moteur récent émet environ 6 fois plus de NO₂ qu'un moteur essence, ainsi que des particules de composition plus toxique (HAP, benzène...).

Une étude publiée en 2020 menée par l'équipe du Dr Tim Nawrot mettait en évidence pour la première fois en France la présence massive de particules ultrafines (PM<0,1) toxiques dans les urines d'une vingtaine d'enfants Strasbourgeois. Dans les faits, plus d'un million de particules ultrafines par millilitres d'urine étaient retrouvés. C'est le marqueur de la pollution liée au trafic routier, le Black Carbon, qui fut recherché dans les urines des enfants. Cette étude montre également un lien significatif entre le taux de particules dans les urines et la distance d'habitation de l'enfant par rapport aux principaux axes routiers (60) .

Suite à des dépassements récurrents des valeurs seuils d'émissions en NO₂ et particules fines, l'agglomération de Strasbourg, comme plus d'une dizaine d'autres agglomérations françaises, a donc été dans l'obligation de mettre en place une Zone à Faibles Émissions (ZFE) afin de réduire l'impact du trafic routier et de moderniser le parc automobile en interdisant progressivement la circulation des véhicules les plus anciens en général plus pollués.

Cette mesure intervient suite à une condamnation en 2020 de la France par la cour de justice européenne devant des mesures de lutte contre la pollution de l'air jugées insuffisantes dans de nombreuses métropoles françaises (81).

Ainsi, les véhicules les plus polluants (Crit'Air 5 à 2) verront progressivement leur utilisation interdite dans l'eurométropole de Strasbourg sur une période s'étalant de janvier 2023 à janvier 2028.

À cela s'accompagne une réduction de la limitation de vitesse à 70km/h sur le périphérique entrant de Strasbourg afin de limiter les émissions du trafic routier ainsi que la mise en place d'un contournement autoroutier Ouest (Grand Contournement Ouest GCO) avec l'obligation pour les poids lourds en transit de l'emprunter lorsqu'ils ne desservent pas la métropole de Strasbourg. Cependant, l'impact écologique et sur l'amélioration de la qualité de l'air du GCO reste toutefois débattu.

Afin d'accompagner tous ces changements dans la vie quotidienne de bon nombre de citoyens, des aides financières pour le remplacement des véhicules sont mises en place au cas par cas, ainsi que le développement de nouvelles pistes cyclables, du réseau de transports en commun (bus et extension du tram vers l'avenue des Vosges) dans le but de réduire le plus possible la nécessité d'utiliser son véhicule personnel.

Suite à ces mesures, les modélisations d'ATMO Grand-Est estiment une diminution de 30% des émissions de NOx vers 2028, ainsi qu'une baisse de 14% des particules PM10 et PM2,5 issus des gaz d'échappement, de 11% les émissions de particules fines liées à l'usure des pneus des véhicules et de 14% du CO2. Les émissions de NO2 devraient diminuer en moyenne de 3,8µg/m³.

10.4 La problématique de la combustion de bois et de biomasse

La combustion de bois, à but de chauffage ou de production d'énergie, est la source la plus émettrice de polluants toxiques pour la santé. Les particules émises par la combustion du bois sont parmi les plus nocives, et à bien des égards proches de celles émises par les moteurs diesels (fioul de chauffage et gazole routier), notamment car ils émettent tous deux des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP).

Ces particules sont considérées comme extrêmement cancérigènes, et la combustion de bois peut émettre jusqu'à 35 fois plus de HAP que le fioul domestique, le charbon ou le gaz. La combustion du bois est également à l'origine d'autres toxiques comme des Composés Organiques Volatils (COV), également potentiellement cancérigènes.

Ce type de pollution est principalement marqué pour des anciens systèmes de chauffage au bois, car la production de certaines de ces particules résulte de phénomènes de combustion incomplets, comme pour les HAP. Ainsi, ces émissions tendent progressivement à diminuer avec la modernisation des installations de chauffage.

De même, certaines centrales à biomasse plus récentes sont équipées de systèmes de filtration afin de diminuer les émissions. Cependant, ces filtres ne retiennent pas les particules ultrafines, lesquelles sont les plus toxiques et qui portent les HAP à leur surface. En outre, certaines de ces centrales à biomasse peuvent fonctionner comme de véritables incinérateurs et brûler, outre du bois, des déchets (également appelées CSR pour combustible solide de récupération) et qui émettront, malgré les filtres, des polluants en quantité non négligeable.

Mais n'oublions pas que la combustion intensive de bois n'est pas dangereuse que pour l'homme. Elle l'est aussi pour la nature, puisque de fait elle émet une grande quantité de CO₂, principal gaz aggravant le mécanisme d'effet de serre. D'après des prévisions du GIEC (Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'évolution du Climat), la filière bois pourrait être responsable d'un accroissement des émissions en gaz à effet de serre de 10% au cours de 10 prochaines années.

C'est pourquoi plusieurs associations environnementales, comme Strasbourg Respire, et des collectifs de médecins Strasbourgeois demandent la mise en place de valeurs limites et une surveillance des polluants toxiques non encore réglementés ainsi qu'une révision des normes pour les polluants les plus nocifs comme les HAP.

Actuellement, sur la dizaine de HAP cancérigènes, seul le benzo(a)pyrène bénéficie de valeurs limites dans l'atmosphère, mais il s'agit de normes annuelles et non journalières.

10.5 Perspectives d'avenir pour l'air de Strasbourg

Comme nous venons de le voir, de nombreuses démarches sont progressivement mises en place afin de lutter contre les sources d'émissions de polluants dans l'air à Strasbourg, et même s'il persiste parfois des dysfonctionnements au niveau de la prise en charge globale de cette problématique, les pouvoirs publics semblent de plus en plus concernés et impliqués sur ce sujet.

Cependant, il reste bien des points à améliorer, comme au niveau de la surveillance de bon nombre de polluants non détectés en routine et pourtant dangereux pour la santé humaine, notamment issus des secteurs industriels. De même, le remplacement des anciens dispositifs de chauffage au bois, et la poursuite de la politique de rénovation thermique des habitations est cruciale, que ce soit au niveau de la santé humaine ou de l'impact environnemental.

Les effets des actions menées jusqu'à présent seront lents à être observés, mais il est raisonnable d'espérer que l'air que nous respirerons tous en 2030 sera de meilleure qualité que celui d'aujourd'hui.

10.6 Le projet Femmes Enceintes Environnement et Santé (FEES)

Avant de conclure, il convenait de parler de cette association créée en 2011 dans le Nord- Pas de Calais, suite à la mobilisation de la mutualité Française, de l'association pour la prévention de la pollution atmosphérique et des réseaux de périnatalité de la région (82).

Ce projet soutenu par l'Agence Régionale de Santé et le conseil régional des Hauts-de-France a pour ambition de réduire les sources d'exposition aux polluants des futurs et jeunes parents et les risques sanitaires associés. Depuis 2014 cette association s'est progressivement étendue à d'autres régions de France, notamment dans le Grand-Est en 2018.

Les objectifs de cette association sont de sensibiliser les jeunes parents aux risques liés à l'exposition aux polluants environnementaux notamment à la pollution de l'air mais aussi aux perturbateurs endocriniens ou aux risques d'allergies. Ainsi des séances d'information des jeunes parents sont réalisées, de même que des outils d'information ou d'accompagnement des professionnels.

Mais depuis 2012, l'association propose également des formations aux professionnels de la périnatalité ainsi qu'aux professionnels de la santé et notamment les médecins. Deux sessions de formation sont programmées à Strasbourg en juin et septembre 2022, en partenariat avec le réseau Naitre En Alsace (NEA), d'une durée de 13 heures environ.

11 Conclusion

Ainsi s'il est des raisons de s'inquiéter, il en est aussi d'espérer. Nous vivons un tournant majeur dans l'évolution de notre société et du climat de notre planète. Les actions de l'homme ont profondément bouleversé notre environnement, et les effets du dérèglement climatique se font sentir chaque jour davantage. Plus que jamais, une transition au niveau énergétique se dessine, afin de tendre vers un modèle plus responsable de l'homme et de la nature, bien que cette transition nécessite encore des décennies à se mettre en place.

L'air, ce bien commun essentiel et invisible que nous partageons tous est également touché par les actions de l'Homme. Si pendant longtemps les effets de la pollution de l'air ont été méconnus et sous-estimés, un nombre croissant de travaux mettent en lumière les effets néfastes de cette pollution sur la santé humaine.

Que ce soit des impacts au niveau cardiovasculaire, neurologique, ou respiratoire, les effets sont nombreux. Et comme nous venons de le voir, ces effets sont également visibles au niveau gynécologique et obstétrical.

Parfois ces modifications peuvent même être visibles, car pour la première fois, des travaux récents ont permis de mettre en évidence le passage trans-placentaire de particules ultrafines, notamment de Black Carbon, dérivé de la combustion de carburant diesel ou de la combustion de bois, et pouvant se rendre directement au contact du fœtus. La quantité de ces particules étant même proportionnelle à la distance séparant le foyer d'un axe routier d'importance (60).

L'effet de l'exposition chronique, principalement aux particules fines et ultrafines, ainsi qu'aux dérivés soufrés et azotés, au cours de la grossesse est associé à une augmentation du risque de nombreuses complications de la grossesse. Cependant, même des expositions intenses et de courte durée au cours de la grossesse peuvent avoir des répercussions.

Ainsi, l'exposition à la pollution de l'air est associée à l'apparition d'un syndrome inflammatoire systémique sanguin chez la mère, et une majoration de la production de certains médiateurs pro-inflammatoires. Des modifications génétiques et épigénétiques sont également associées à l'exposition à la pollution de l'air, ainsi que de certains mécanismes de régulation de la transcription de certaines gènes comme les micro-ARN ou la longueur des télomères.

Nos futurs enfants, avant même de naître et de respirer pour la première fois, voient donc leur patrimoine génétique potentiellement modifié par les conséquences des actions de l'Homme, avec parfois un effet trans-générationnel comme dans le cas de certaines modifications épigénétiques.

Leur métabolisme peut également être touché, puisque des troubles de la fonction thyroïdienne commencent à être observés. De même, des perturbations de l'homéostasie glucidique chez les mères, pouvant aller jusqu'à la survenue de diabète gestationnel sont associées à l'exposition à la pollution de l'air.

D'un point de vue clinique, l'exposition à la pollution de l'air en début de grossesse semblent davantage associée à une augmentation de risque de prématurité ou de mort in utero, tandis que l'exposition sur la fin de grossesse est associée plus particulièrement à des troubles de la croissance fœtale. Des formes précoces ou modérées de pré-éclampsies sont également associées à l'exposition à la pollution de l'air.

Une augmentation de la mortalité liée à causes obstétricales semble également associée à l'exposition aux particules fines en fin de grossesse. Enfin, la pollution de l'air est également connectée à une augmentation du risque de malformations congénitales, principalement de coarctation de l'aorte ou de défauts du système digestif.

Ainsi, et à bien des égards, il est plus que légitime de considérer l'exposition à la pollution de l'air comme un facteur de risque au cours de la grossesse. La prévention et l'information des futurs parents semble donc être un devoir majeur du médecin généraliste.

Bien sûr, les effets de l'exposition à cette pollution ne s'arrêtent pas à la naissance, bien au contraire. Ils peuvent impacter la vie immédiate au sortir de l'accouchement (syndrome de détresse respiratoire aiguë néo-natal), comme plus tard au cours de la vie des plus jeunes. Des travaux de plus en plus fréquents font le lien entre l'exposition à l'air pollué et la survenue de certains types de cancers pédiatriques (leucémie aiguë lymphoïde), d'asthme ou d'atopie chez l'enfant ainsi que de troubles du spectre autistique.

Un bon nombre de résultats de ces études semblent clairement montrer un lien néfaste entre la pollution de l'air et le bon développement de la grossesse. Si la plupart de ces associations sont assez bien établies, et ce depuis plusieurs années, il arrive parfois que certaines études ne parviennent pas à mettre en évidence de telles relations (83). En effet, du fait d'interactions complexes entre ces polluants, de la variabilité

de ces expositions ou de nombreux autres facteurs, le lien formellement établi entre une exposition à un polluant et une conséquence sur la grossesse est délicat à démontrer.

Un travail de revue systématique de littérature sur ce sujet réalisé par plusieurs équipes permet donc d'obtenir une vue d'ensemble de ces résultats et d'aboutir à un consensus concernant ces résultats (84), (85). Ainsi, il convient davantage de considérer la majorité des résultats de notre revue de la littérature comme un faisceau d'arguments soulignant la dangerosité de la pollution de l'air pour l'être humain, et davantage encore pour les femmes enceintes et leurs fœtus.

Depuis plus d'une vingtaine d'années la qualité de l'air en Europe s'améliore progressivement. Il existe toujours un décalage temporel entre la diminution des émissions de polluants et l'amélioration tangible de la qualité de l'air. Mais grâce aux actions entreprises par les différents états membres de l'Union Européenne, la révision récente des seuils encadrant les émissions des principaux polluants, et la modernisation progressive du parc automobile, la qualité de l'air s'améliore peu à peu.

Qu'on ne s'y trompe pas, une telle entreprise ne peut provenir d'un état seul. C'est une problématique complexe à laquelle seule une action coordonnée au niveau européen et mondial puisse répondre.

Certes les effets tardent à se faire sentir, beaucoup d'actions supplémentaires mériteraient d'être entreprise et les progrès sont toujours plus lents que ce que l'on souhaiterait, mais les pouvoirs publiques et européens semblent enfin prêts à prendre à bras le corps cette problématique.

Et lorsque les intérêts personnels et économiques, les lobbyings et les manœuvres politiciennes s'effaceront petit à petit face à cet enjeu de survie commun, de plus grandes avancées se feront. La prise de conscience croissante de la population et des communautés scientifiques y veillera.

VU et approuvé
Strasbourg, le 23 mai 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

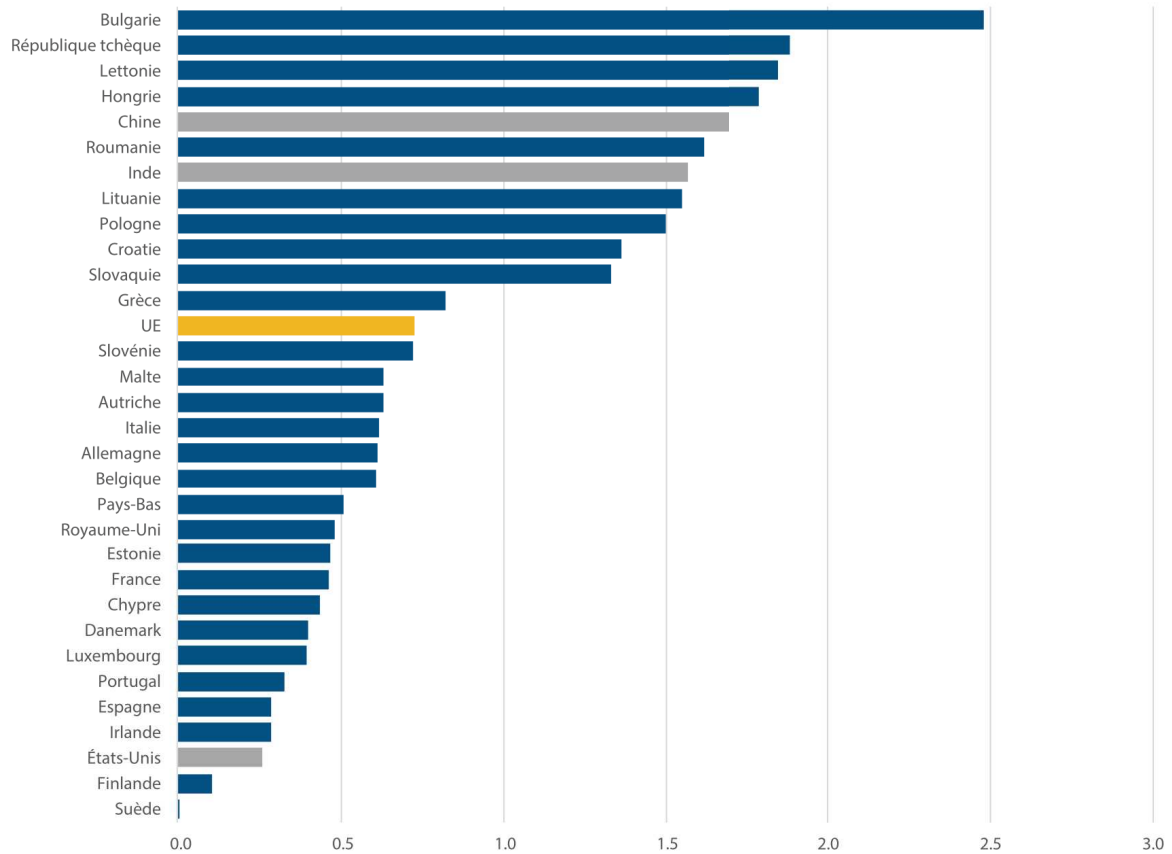
Professeur Jean SIBILIA

VU
Strasbourg, le 19/05/2022
Le président du jury de thèse

Professeur Arnaud SAUER
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Réfèrent Pédagogique Pôle SMD
arnaud.sauer@chru-strasbourg.fr

12 Annexes

Nombre d'années de vie en bonne santé perdues à cause de la pollution atmosphérique, pour 100 habitants



Source: OMS, données de la page web *Public Health and Environment (PHE): ambient air pollution - DALYs attributable to ambient air pollution*, 2012.

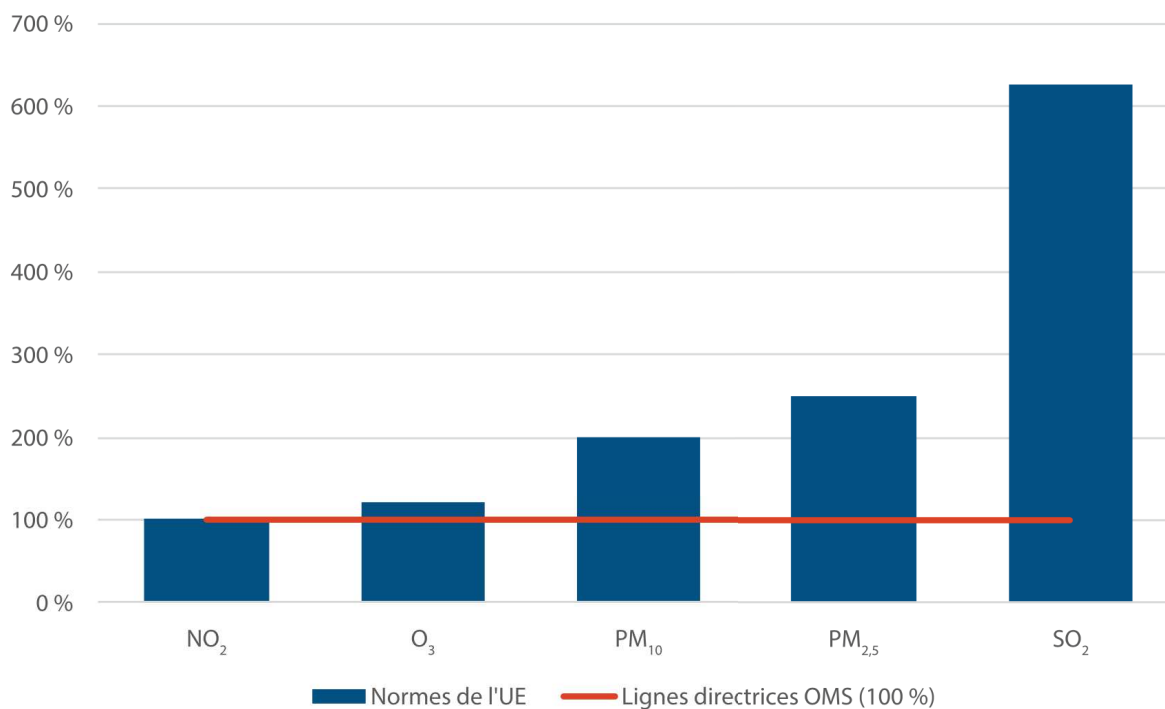
Annexe 1 : Nombre d'années de vie en bonne santé perdues à cause de la pollution de l'air dans le monde (14)

Normes de qualité de l'air de l'UE et lignes directrices de l'OMS

Polluant	Période	Lignes directrices de l'OMS ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Valeurs limites fixées dans la directive AAQ de l'UE ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Nombre annuel de dépassements des normes de l'UE autorisés
NO ₂	1 année	40	40	-
	1 heure	200	200	18
O ₃	8 heures	100	120	25
PM ₁₀	1 année	20	40	-
	24 heures	50 ^(a)	50	35
PM _{2,5}	1 année	10	25	-
	24 heures	25	-	-
SO ₂	24 heures	20	125	3
	1 heure	-	350	24
	10 minutes	500	-	-

Annexe 2 : Normes de qualité de l'air de l'Union Européenne (14)

Différence entre les normes de l'UE et les lignes directrices de l'OMS



Sources: Lignes directrices de l'OMS relatives à la qualité de l'air (2005) et directive 2008/50/CE.

Annexe 3 : Différences entre les normes de l'EU et les lignes directrices de l'OMS (14)

~ Qualité de l'air ~

LA POLLUTION DE L'AIR

c'est quoi ?

C'est la modification de la composition de l'air par des polluants nuisibles à la santé et à l'environnement. Ces polluants proviennent des activités humaines ou de la nature.

ÉRUPTIONS VOLCANIQUES **POLLENS** **FEUX DE FORÊT** **TRANSPORTS**

ÉROSION DES SOLS **AGRICULTURE** **ACTIVITÉS INDUSTRIELLES** **TRAFFIC** **CHAUFFAGE DOMESTIQUE** **DÉCHETS VERTS** **SEL MARIN**

LE SAVIEZ-VOUS ?

Des conditions anticycloniques (temps calme avec peu ou pas de vent) favorisent l'accumulation de polluants et la transformation chimique des composants polluants, ce qui entraîne une importante dégradation de la qualité de l'air. Un phénomène renforcé dans les zones à relief accidenté.

15 000 LITRES
c'est le volume d'air quotidien dont a besoin un être humain pour vivre.

QUAND LA MÉTÉO S'EN MÊLE...

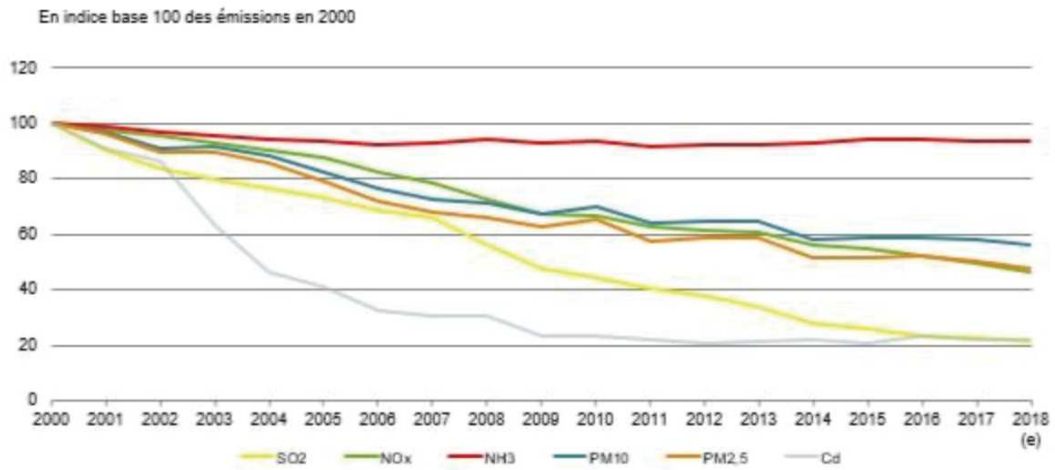
- Le vent** disperse les polluants. Il peut aussi les déplacer, ce qui n'est pas toujours favorable à une bonne qualité de l'air.
- La pluie** lessive l'air, mais peut devenir acide et transférer les polluants dans les sols et dans les eaux.
- Le soleil**, par l'action du rayonnement, transforme les oxydes d'azote et les composés organiques volatils en ozone.
- La température**, qu'elle soit haute ou basse, agit sur la formation et la diffusion des polluants, comme les particules.

www.developpement-durable.gouv.fr/
France Ecologie Energie
ecologieEnergie

CITE EN PRESSE - ILLUSTRATIONS : PAUL DECHAMPELON / VISAGES ANIMÉS 2015

Annexe 4 : Schéma explicatif des acteurs impliqués dans la pollution de l'air, réalisé par le ministère de la transition écologique (86).

Evolution des émissions de quelques polluants



Note : (e) : estimation préliminaire.
 Camp : France métropolitaine.
 Source : Citepa, avril 2019, format Secten

Annexe 5 : Évolution des émissions des principaux polluants depuis 2000 en France (13)

13 Bibliographie de la revue de la littérature

Article S1: Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM, Saenen ND, Gyselaers W, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun.* 17 sept 2019;10(1):3866.

Article S2: Liu NM, Miyashita L, Maher BA, McPhail G, Jones CJP, Barratt B, et al. Evidence for the presence of air pollution nanoparticles in placental tissue cells. *Science of The Total Environment.* 10 janv 2021;751:142235.

Article S3: Janssen BG, Godderis L, Pieters N, Poels K, Kiciński M, Cuypers A, et al. Placental DNA hypomethylation in association with particulate air pollution in early life. *Part Fibre Toxicol.* 7 juin 2013;10:22.

Article S4: Saenen ND, Martens DS, Neven KY, Alfano R, Bové H, Janssen BG, et al. Air pollution-induced placental alterations: an interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype? *Clin Epigenetics [Internet].* 17 sept 2019 [cité 24 mai 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749657/>

Article S5: Lee P-C, Talbott EO, Roberts JM, Catov JM, Sharma RK, Ritz B. Particulate Air Pollution Exposure and C-reactive Protein During Early Pregnancy. *Epidemiology.* juill 2011;22(4):524-31.

Article S6: Yan Q, Liew Z, Uppal K, Cui X, Ling C, Heck JE, et al. Maternal serum metabolome and traffic-related air pollution exposure in pregnancy. *Environment International.* 1 sept 2019;130:104872.

Article S7: Lu M-C, Wang P, Cheng T-J, Yang C-P, Yan Y-H. Association of temporal distribution of fine particulate matter with glucose homeostasis during pregnancy in women of Chiayi City, Taiwan. *Environmental Research.* 1 janv 2017;152:81-7.

Article S8: Choe S-A, Eliot MN, Savitz DA, Wellenius GA. Ambient air pollution during pregnancy and risk of gestational diabetes in New York City. *Environmental Research.* 1 août 2019;175:414-20.

Article S9: Irizar A, Txintxurreta A, Molinuevo A, Jimeno-Romero A, Anabitarte A, Álvarez JI, et al. Association between prenatal exposure to air pollutants and newborn thyroxine (T4) levels. *Environmental Research.* 1 juin 2021;197:111132.

Article S10: Sears CG, Braun JM, Ryan PH, Xu Y, Werner EF, Lanphear BP, et al. The association of traffic-related air and noise pollution with maternal blood pressure and hypertensive disorders of pregnancy in the HOME Study Cohort. *Environ Int.* déc 2018;121(Pt 1):574-81.

Article S11: Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketznel M, Grandström C, et al. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders. *Epidemiology.* janv 2017;28(1):99-106.

Article S12: van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Willemsen SP, Hofman A, van Ratingen SW, et al. Air Pollution Exposure During Pregnancy, Ultrasound Measures of Fetal Growth, and Adverse Birth Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect.* janv 2012;120(1):150-6.

Article S13: Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, et al. A Statewide Nested Case-Control Study of Preterm Birth and Air Pollution by Source and Composition: California, 2001–2008. *Environ Health Perspect.* sept 2016;124(9):1479-86.

Article S14: Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen A-MN, Ballester F, et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *The Lancet Respiratory*

Medicine. 1 nov 2013;1(9):695-704.

Article S15: Bell ML, Belanger K, Ebisu K, Gent JF, Lee HJ, Koutrakis P, et al. Prenatal Exposure to Fine Particulate Matter and Birth Weight. *Epidemiology*. nov 2010;21(6):884-91.

Article S16: Smith RB, Beevers SD, Gulliver J, Dajnak D, Focht D, Blangiardo M, et al. Impacts of air pollution and noise on risk of preterm birth and stillbirth in London. *Environment International*. 1 janv 2020;134:105290.

Article S17: Kioumourtzoglou M-A, Raz R, Wilson A, Fluss R, Nirel R, Broday DM, et al. Traffic-Related Air Pollution and Pregnancy Loss. *Epidemiology*. janv 2019;30(1):4-10.

Article S18: Ha S, Sundaram R, Buck Louis GM, Nobles C, Seeni I, Sherman S, et al. Ambient air pollution and the risk of pregnancy loss: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. janv 2018;109(1):148-53.

Article S19: Keita E. Cause-specific stillbirth and exposure to chemical constituents and sources of fine particulate matter. *Environmental Research*. 1 janv 2018;160:358-64.

Article S20: 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*. mars 2014;122(3):317-23.

14 Bibliographie

1. Bourdrel T, Bind MA, Béjot Y, Morel O, Argacha JF. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis.* nov 2017;110(11):634-42.
2. Bagryantseva Y, Novotna B, Rossner P, Chvatalova I, Milcova A, Svecova V, et al. Oxidative damage to biological macromolecules in Prague bus drivers and garagemen: Impact of air pollution and genetic polymorphisms. *Toxicology Letters.* 10 nov 2010;199(1):60-8.
3. Bind MA, Baccarelli A, Zanobetti A, Tarantini L, Suh H, Vokonas P, et al. Air pollution and markers of coagulation, inflammation and endothelial function: Associations and epigene-environment interactions in an elderly cohort. *Epidemiology.* mars 2012;23(2):332-40.
4. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 3 mai 2014;383(9928):1581-92.
5. OMS. La pollution atmosphérique une des premières causes environnementales de décès par cancer, selon le CIRC. 2013.
6. Grande G, Ljungman PLS, Eneroth K, Bellander T, Rizzuto D. Association Between Cardiovascular Disease and Long-term Exposure to Air Pollution With the Risk of Dementia. *JAMA Neurol.* juill 2020;77(7):801-9.
7. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. *JAMA Psychiatry.* janv 2013;70(1):71-7.
8. Liu NM, Miyashita L, Maher BA, McPhail G, Jones CJP, Barratt B, et al. Evidence for the presence of air pollution nanoparticles in placental tissue cells. *Science of The Total Environment.* 10 janv 2021;751:142235.
9. Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, Bathan G, Bose-O'Reilly S, Brauer M, et al. Pollution and health: a progress update. *The Lancet Planetary Health* [Internet]. 17 mai 2022 [cité 20 mai 2022];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196\(22\)00090-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196(22)00090-0/fulltext)
10. Qualité de l'air ambiant et santé [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
11. 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. *The Lancet Oncology.* juill 2012;13(7):663-4.
12. Pollution de l'air à l'intérieur des habitations et santé [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>
13. Qualité et pollution de l'air en France | Ministère de la Transition écologique [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/pollution-lair-origines-situation-et-impacts>
14. European Court of Auditors. Pollution de l'air : notre santé n'est toujours pas suffisamment protégée [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [cité 13 avr 2021]. (Rapport spécial n° ... (Cour des comptes européenne. En ligne)). Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2865/65190>
15. Examens environnementaux de l'OCDE : France 2016 | READ online [Internet]. [oecd-ilibrary.org](https://read.oecd-ilibrary.org). [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://read.oecd-ilibrary.org/environment/examens-environnementaux-de-l-ocde-france-2016_9789264252592-fr

16. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Les émissions de particules PM₁₀ [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/article/les-emissions-de-particules-pm10>
17. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Les émissions de particules PM_{2,5} [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/article/les-emissions-de-particules-pm2-5>
18. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Les émissions d'oxydes d'azote (NO_x) [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/article/les-emissions-d-oxydes-d-azote-nox>
19. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Les émissions de benzène (C₆H₆) [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/article/les-emissions-de-benzene-c6h6>
20. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Les émissions d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/article/les-emissions-d-hydrocarbures-aromatiques-polycycliques-hap>
21. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Les émissions de dioxyde de soufre (SO₂) [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/article/les-emissions-de-dioxyde-de-soufre-so2>
22. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Pollution acide [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/article/pollution-acide>
23. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Les émissions de certains métaux lourds [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l-air/article/les-emissions-de-certains-metaux-lourds>
24. Ministère de la transition écologique et solidaire C général au développement durable. Les émissions de monoxyde de carbone (CO) [Internet]. L'environnement en France - Rapport sur l'état de l'environnement. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ree.developpement-durable.gouv.fr//themes/pressions-exercees-par-les-modes-de-production-et-de-consommation/rejets-de-polluants/emissions-de-polluants-dans-l>

air/article/les-emissions-de-monoxyde-de-carbone-co

25. Surveillance de la qualité de l'air dans le Grand Est | ATMO Grand Est [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.atmo-grandest.eu/>
26. Vigilance atmosphérique | LCSQA [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.lcsqa.org/fr/vigilance-atmospherique>
27. UHasselt. Study design [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.uhasselt.be/ENVIRONAGE-birth-cohort-study-design>
28. Warren JL, Son JY, Pereira G, Leaderer BP, Bell ML. Investigating the Impact of Maternal Residential Mobility on Identifying Critical Windows of Susceptibility to Ambient Air Pollution During Pregnancy. *Am J Epidemiol*. mai 2018;187(5):992-1000.
29. Bongaerts E, Nawrot TS, Van Pee T, Ameloot M, Bové H. Translocation of (ultra)fine particles and nanoparticles across the placenta; a systematic review on the evidence of in vitro, ex vivo, and in vivo studies. *Part Fibre Toxicol*. 2 nov 2020;17:56.
30. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. oct 2006;443(7113):787-95.
31. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 8 juill 2014 [cité 21 juin 2021];349. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086028/>
32. Bijmens E, Zeegers MP, Gielen M, Kicinski M, Hageman GJ, Pachen D, et al. Lower placental telomere length may be attributed to maternal residential traffic exposure; a twin study. *Environment International*. 1 juin 2015;79:1-7.
33. Harnung Scholten R, Møller P, Jovanovic Andersen Z, Dehlendorff C, Khan J, Brandt J, et al. Telomere length in newborns is associated with exposure to low levels of air pollution during pregnancy. *Environment International*. 1 janv 2021;146:106202.
34. Saber AT, Bornholdt J, Dybdahl M, Sharma AK, Loft S, Vogel U, et al. Tumor necrosis factor is not required for particle-induced genotoxicity and pulmonary inflammation. *Arch Toxicol*. mars 2005;79(3):177-82.
35. Liu Y, Wang L, Wang F, Li C. Effect of Fine Particulate Matter (PM_{2.5}) on Rat Placenta Pathology and Perinatal Outcomes. *Med Sci Monit*. 15 sept 2016;22:3274-80.
36. Monn C, Becker S. Cytotoxicity and Induction of Proinflammatory Cytokines from Human Monocytes Exposed to Fine (PM_{2.5}) and Coarse Particles (PM_{10-2.5}) in Outdoor and Indoor Air. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 15 mars 1999;155(3):245-52.
37. Donaldson K, Stone V, Seaton A, MacNee W. Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. *Environ Health Perspect*. août 2001;109(Suppl 4):523-7.
38. Gogna P, King WD, Villeneuve PJ, Kumarathasan P, Johnson M, Lanphear B, et al. Ambient air pollution and inflammatory effects in a Canadian pregnancy cohort. *Environ Epidemiol*. 7 sept 2021;5(5):e168.
39. Yan W, Yun Y, Ku T, Li G, Sang N. NO₂ inhalation promotes Alzheimer's disease-like progression: cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E₂ modulation and monoacylglycerol lipase inhibition-targeted medication. *Sci Rep*. 1 mars 2016;6:22429.

40. Liu F, Chen G, Huo W, Wang C, Liu S, Li N, et al. Associations between long-term exposure to ambient air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*. 1 sept 2019;252:1235-45.
41. Eze IC, Schaffner E, Fischer E, Schikowski T, Adam M, Imboden M, et al. Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. *Environ Int*. sept 2014;70:95-105.
42. Robledo CA, Mendola P, Yeung E, Männistö T, Sundaram R, Liu D, et al. Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus. *Environmental Research*. 1 févr 2015;137:316-22.
43. Diabète [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
44. Le diabète gestationnel | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-gestationnel>
45. Shen HN, Hua SY, Chiu CT, Li CY. Maternal Exposure to Air Pollutants and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. déc 2017;14(12):1604.
46. Fleisch AF, Kloog I, Luttmann-Gibson H, Gold DR, Oken E, Schwartz JD. Air pollution exposure and gestational diabetes mellitus among pregnant women in Massachusetts: a cohort study. *Environ Health*. 24 févr 2016;15:40.
47. Rammah A, Whitworth KW, Amos CI, Estarlich M, Guxens M, Ibarluzea J, et al. Air Pollution, Residential Greenness and Metabolic Dysfunction during Early Pregnancy in the INfancia y Medio Ambiente (INMA) Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 4 sept 2021;18(17):9354.
48. Howe CG, Eckel SP, Habre R, Girguis MS, Gao L, Lurmann FW, et al. Association of Prenatal Exposure to Ambient and Traffic-Related Air Pollution With Newborn Thyroid Function: Findings From the Children's Health Study. *JAMA Network Open*. 14 sept 2018;1(5):e182172.
49. Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketznel M, Grandström C, et al. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders. *Epidemiology*. janv 2017;28(1):99-106.
50. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 1 juin 2014;2(6):e323-33.
51. Barba-Vasseur M, Bernard N, Pujol S, Sagot P, Riethmuller D, Thiriez G, et al. Does low to moderate environmental exposure to noise and air pollution influence preterm delivery in medium-sized cities? *International Journal of Epidemiology*. 1 déc 2017;46(6):2017-27.
52. Percy Z, DeFranco E, Xu F, Hall ES, Haynes EN, Jones D, et al. Trimester Specific PM2.5 Exposure and Fetal Growth in Ohio, 2007-2010. *Environ Res*. avr 2019;171:111-8.
53. Chen J, Wu S, Fang J, Liu Z, Shang X, Guo X, et al. Association of exposure to fine particulate matter wave over the preconception and pregnancy periods with adverse birth outcomes: Results from the project ELEFANT. *Environmental Research*. 1 avr 2022;205:112473.
54. Requia WJ, Amini H, Adams MD, Schwartz JD. Birth weight following pregnancy wildfire smoke exposure in more than 1.5 million newborns in Brazil: A nationwide case-control study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 1 juill 2022;11:100229.

55. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of Early Loss of Pregnancy [Internet]. <http://dx.doi.org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/10.1056/NEJM198807283190401>. Massachusetts Medical Society; 2010 [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www-nejm-org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/10.1056/NEJM198807283190401>
56. Warren JL, Fuentes M, Herring AH, Langlois PH. Air Pollution Metric Analysis While Determining Susceptible Periods of Pregnancy for Low Birth Weight. *ISRN Obstet Gynecol* [Internet]. 30 janv 2013 [cité 30 sept 2020];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572693/>
57. Novack L, Yitshak-Sade M, Landau D, Kloog I, Sarov B, Karakis I. Association between ambient air pollution and proliferation of umbilical cord blood cells. *Environmental Research*. 1 nov 2016;151:783-8.
58. Martins Costa Gomes G, Karmaus W, Murphy VE, Gibson PG, Percival E, Hansbro PM, et al. Environmental Air Pollutants Inhaled during Pregnancy Are Associated with Altered Cord Blood Immune Cell Profiles. *Int J Environ Res Public Health*. 12 juill 2021;18(14):7431.
59. Yang BY, Qu Y, Guo Y, Markevych I, Heinrich J, Bloom MS, et al. Maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart defects in China. *Environment International*. 1 août 2021;153:106548.
60. Nawrot TS. Campus Hasselt; Knowledge in action. 2020.
61. Raz R, Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Just AC, Laden F, et al. Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case–Control Analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect*. mars 2015;123(3):264-70.
62. Guxens M, Garcia-Esteban R, Giorgis-Allemand L, Forn J, Badaloni C, Ballester F, et al. Air pollution during pregnancy and childhood cognitive and psychomotor development: six European birth cohorts. *Epidemiology*. sept 2014;25(5):636-47.
63. Suades-González E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. Air Pollution and Neuropsychological Development: A Review of the Latest Evidence. *Endocrinology*. oct 2015;156(10):3473-82.
64. Guxens M, Lubczyńska MJ, Muetzel RL, Dalmau-Bueno A, Jaddoe VWV, Hoek G, et al. Air Pollution Exposure During Fetal Life, Brain Morphology, and Cognitive Function in School-Age Children. *Biological Psychiatry*. 15 août 2018;84(4):295-303.
65. Joan Forn. Air Pollution Exposure During Pregnancy and Symptoms of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Children in Europe. *Epidemiology*. sept 2018;29:618-26.
66. Leon Hsu HH, Mathilda Chiu YH, Coull BA, Kloog I, Schwartz J, Lee A, et al. Prenatal Particulate Air Pollution and Asthma Onset in Urban Children. Identifying Sensitive Windows and Sex Differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2015;192(9):1052-9.
67. Sack C, Goss CH. It Starts at the Beginning: Effect of Particulate Matter In Utero. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2015;192(9):1025-6.
68. Seeni I, Ha S, Nobles C, Liu D, Sherman S, Mendola P. Air pollution exposure during pregnancy: maternal asthma and neonatal respiratory outcomes. *Annals of Epidemiology*. 1 sept 2018;28(9):612-618.e4.
69. Deng Q, Lu C, Li Y, Sundell J, Dan Norbäck. Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema. *Environmental Research*. 1 oct 2016;150:119-27.
70. Lee JY, Lamichhane DK, Lee M, Ye S, Kwon JH, Park MS, et al. Preventive Effect of Residential Green

Space on Infantile Atopic Dermatitis Associated with Prenatal Air Pollution Exposure. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2018;15(1):102.

71. Lavigne É, Bélair MA, Do MT, Stieb DM, Hystad P, van Donkelaar A, et al. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: A population-based study in Ontario, Canada. *Environment International*. 1 mars 2017;100:139-47.
72. von Ehrenstein OS, Heck JE, Park AS, Cockburn M, Escobedo L, Ritz B. In Utero and Early-Life Exposure to Ambient Air Toxics and Childhood Brain Tumors: A Population-Based Case–Control Study in California, USA. *Environ Health Perspect*. juill 2016;124(7):1093-9.
73. Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B. An exploratory study of ambient air toxics exposure in pregnancy and the risk of neuroblastoma in offspring. *Environ Res*. nov 2013;127:1-6.
74. Agence Européenne de l'Environnement. Health impact of air pollution in Europe, 2021. 15 nov 2021; Disponible sur: <https://www.eea.europa.eu/publications/health-risks-of-air-pollution/health-impacts-of-air-pollution>
75. Mairie de Strasbourg. Qualité de l'air, un enjeu de santé publique | Strasbourg.eu [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.strasbourg.eu/la-qualite-de-l-air-dans-l-eurometropole-de-strasbourg>
76. Bourdrel. Lettre d'introduction [Internet]. Pollution de l'Air à Strasbourg: aidez nous à mieux respirer! [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <http://appelmedecinsstrasbourg.over-blog.com/2015/03/chers-consoeurs-et-confres.html>
77. Surveillance réglementaire | ATMO Grand Est [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.atmo-grandest.eu/surveillance-reglementaire>
78. Kaspar N. Un Rouen à Strasbourg ? Nos 7 usines Seveso qui nous veulent du bien [Internet]. Pokaa. 2019 [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://pokaa.fr/2019/10/11/un-rouen-a-strasbourg-nos-7-usines-seveso-qui-nous-veulent-du-bien/>
79. Les politiques de lutte contre la pollution de l'air [Internet]. Cour des comptes. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/les-politiques-de-lutte-contre-la-pollution-de-lair>
80. Strasbourg Respire. Pollution de l'air, impact sanitaire, ZFE : après les paroles, des actes ! | Strasbourg Respire [Internet]. 2021 [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://strasbourgrespire.fr/2021/03/pollution-de-lair-impact-sanitaire-zfe-apres-les-paroles-des-actes/>
81. Décret n° 2020-1138 du 16 septembre 2020 relatif au non-respect de manière régulière des normes de la qualité de l'air donnant lieu à une obligation d'instauration d'une zone à faibles émissions mobilité - Légifrance [Internet]. sept 16, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042334334#:~:text=Dans%20les%20r%C3%A9sum%C3%A9s-,D%C3%A9cret%20n%C2%B0%202020%2D1138%20du%2016%20septembre%202020%20relatif,zone%20%C3%A0%20faibles%20%C3%A9missions%20mobilit%C3%A9>
82. Présentation – Projet FEES [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.projetfees.fr/presentation/>
83. Jalaludin B, Salimi F, Sadeghi M, Collie L, Morgan G. Ambient Air Pollution and Stillbirths Risk in Sydney, Australia. *Toxics*. 31 août 2021;9(9):209.
84. Uwak I, Olson N, Fuentes A, Moriarty M, Pulczynski J, Lam J, et al. Application of the Navigation Guide

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : PFLEGER Prénom : Rémi - Yves

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À Strasbourg , le 18/05/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Introduction :

La problématique de la pollution de l'air est globale, et touche chaque pays, qu'il soit riche ou pauvre. La pollution de l'air est considérée par l'OMS comme le principal risque environnemental pour les populations. En 2019, 99 % de la population mondiale vivait dans des endroits où les seuils préconisés par l'OMS n'étaient pas respectés. On estime à 4,2 millions le nombre de décès prématurés liés à la pollution de l'air en 2016. Si les effets de l'exposition à la pollution de l'air au niveau cardiovasculaire, neurologique ou respiratoire sont de mieux en mieux étudiés, les investigations se penchent désormais sur les effets in utéro. Physiologiquement, la grossesse présente des modifications transitoires pouvant aboutir à une plus grande susceptibilité à des facteurs environnementaux comme la pollution de l'air.

L'objectif de notre étude est d'identifier les effets de la pollution de l'air chez la mère et le fœtus au cours de la grossesse.

Méthode :

Notre étude est une revue systématique de la littérature portant sur des articles de revues scientifiques traitant des effets de la pollution de l'air chez la mère et le fœtus au cours de la grossesse. Nous avons exclu l'impact du tabagisme au cours de la grossesse. Nous avons retenu 20 articles, publiés entre 2010 et 2021, puis nous les avons analysés selon les règles du modèle Prisma.

Résultats et discussion :

Les études les plus récentes mettaient pour la première fois en évidence la présence de particules exogènes issues de la pollution de l'air au contact du placenta et du fœtus. Une série d'articles traitait des modifications génétiques, épigénétiques et de longueurs des télomères dans ce contexte. Les articles suivants abordaient les multiples modifications physiologiques observées sous l'effet de la pollution de l'air comme la survenue d'un syndrome inflammatoire, la modification de voies métaboliques pro-inflammatoires, les troubles de l'homéostasie glucidique ou de la fonction thyroïdienne. Nous avons relevé les conséquences cliniques observables au cours de la grossesse, à commencer par la survenue de troubles hypertensifs, de pré-éclampsie, de troubles de la croissance fœtale. Enfin, nous avons abordé le risque de naissances prématurées et de mort in utéro, ainsi que le risque de survenue de malformations congénitales.

Conclusion :

Les effets de l'exposition à la pollution de l'air peuvent être nombreux au cours de la grossesse, et l'impacter à chaque moment de son cours. En attendant les résultats des actions entreprises par les collectivités et les gouvernements, la prévention et l'information des futurs parents sont un devoir majeur du médecin généraliste.

Rubrique de classement : thèse de médecine générale

Mots-clés : pollution de l'air - microparticules - fœtus – grossesse

Président : Pr Arnaud SAUER, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Directeur : Dr Thomas BOURDREL

Assesseurs : Pr Philippe DERUELLE, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pr Anne BERTHOU, Professeure Associée des Universités de Médecine générale

Adresse de l'auteur : py.pfleger@wanadoo.fr