



HAL
open science

Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques et développement de l'enfant

Guyguy Manangama Duki

► **To cite this version:**

Guyguy Manangama Duki. Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques et développement de l'enfant. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0182 . tel-03368170

HAL Id: tel-03368170

<https://theses.hal.science/tel-03368170>

Submitted on 6 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR
DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ECOLE DOCTORALE SOCIETES, POLITIQUE, SANTE
SPECIALITE : SANTE PUBLIQUE- Option Epidémiologie

Par Guyguy MANANGAMA DUKI

**Exposition professionnelle maternelle aux particules
nanométriques et développement de l'enfant**

Sous la direction de : Mme Fleur DELVA

Soutenue le 12 juillet 2021

Membres du jury :

Mme. Isabelle BALDI	Professeure	Université de Bordeaux	Présidente
M. Christophe VAYSSIERE	Professeur	Université de Toulouse	Rapporteur
M. Ronan GARLANTEZEC	Professeur	Université de Rennes	Rapporteur
M. Jean-Claude PAIRON	Professeur	Université de Paris Est Créteil	Examineur
Mme. Fleur DELVA	Docteur	Université de Bordeaux	Directrice
M. Patrick BROCHARD	Professeur	Université de Bordeaux	Invité

*« il y a des jours qui voltigent
des jours qui affligent
et des jours où tu crois à peine
il y a des jours qui croient en toi
des jours qui n'y croient pas
il y a des jours qui croient en toi
et toi tu n'y crois pas
il y a des jours d'inquiétude
des jours de colère
il y a des jours qui rendent
plus joyeux.
il y a des jours , il y a des jours
qui font plus que briller,
des jours témoins
quand vient l'autre bout du tunnel
! »*

James Baldwin

RESUME

La pollution atmosphérique est considérée comme le principal facteur de risque environnemental de l'incidence et de la progression de certaines pathologies. Des études épidémiologiques ont montré l'association entre des particules présentes dans la pollution atmosphérique (PM pour particulate matter) et le faible poids de naissance, le retard du langage et les troubles du comportement de l'enfant. Ces particules sont constituées d'une gamme de particules de tailles hétérogènes, dont les particules nanométriques (PN), définies comme des particules de taille inférieure à 100 nanomètres. Ces PN pourraient être responsables des effets délétères observés sur la santé en lien avec la pollution atmosphérique. Les données animales montrent que les PN inhalées peuvent induire une toxicité sur le fœtus par leur passage à travers la barrière placentaire ou par un mécanisme inflammatoire systémique. Majoritairement constituées de particules de carbone, il a été rapporté que les niveaux d'exposition aux PN sont plus élevés en milieux professionnels qu'en milieux non-professionnels. L'objectif de cette thèse est d'étudier l'association entre l'exposition professionnelle aux PN émises de façon non intentionnelle (PNNI) durant la grossesse et le développement *in et post utero* de l'enfant et spécifiquement : 1) l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI et le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ; 2) l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone durant la grossesse et le PAG, le périmètre crânien (PC) à la naissance et à 2 ans de vie ; 3) l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement du langage et le comportement de l'enfant à 2 ans. A partir des données de l'Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE), nous avons inclus les mères qui ont travaillé durant la grossesse ainsi que leurs enfants. Les expositions aux PNNI et aux PNNI de carbone ont été évaluées par la matrice MatPUF (matrice emploi-exposition aux particules ultrafines). Nous avons montré une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI durant la grossesse et le PAG (RCa : 1,63, IC à 95% :1,22, 2,18). De même, une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone durant la grossesse et le PAG (RCa : 1,80, IC à 95% : 1,29, 2,46) a été trouvée, plus particulièrement pour les mères qui ont travaillé jusqu'au deuxième (RCa : 1,84, IC à 95% : 1,13, 3,02) et au troisième trimestre (RCa : 1,80, IC à 95% : 1,10, 2,95) de grossesse. Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le PC. Enfin, nos résultats sont en faveur d'une association entre l'exposition aux PNNI de carbone et un retard de développement du langage de l'enfant à 2 ans (RCa :1,34 ; IC à 95% :1,00, 1,80) mais pas avec des troubles du comportement (troubles du spectre autistique) à 2 ans. Ce travail de thèse a permis, d'apporter des connaissances nouvelles sur les effets de l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI sur le PAG et le développement de langage de l'enfant à l'âge de 2 ans. Ces recherches doivent être poursuivies afin d'adapter les recommandations et les politiques de prévention sur l'exposition des femmes enceintes en milieu professionnel.

Mots clés: Petit poids pour l'âge gestationnel ; Troubles neuro-développementaux ; Exposition professionnelle ; Particules nanométriques ; Cohorte ELFE.

ABSTRACT

Air pollution is considered to be the main environmental risk factor for the incidence and progression of certain diseases. Epidemiological studies have shown the association between particulate matter (PM) of ambient air pollution and low birth weight, language delay and behavioural disorders in children. These particles are made up of a range of heterogeneous particle sizes, including nanoscale particles (NPs), defined as particles smaller than 100 nanometres. These NPs may be responsible for the adverse health effects observed in relation to air pollution. Toxicological studies show that inhaled NPs can induce toxicity in the foetus through passage across the placental barrier or through a systemic inflammatory mechanism. Mostly composed of carbonaceous particles, it has been reported that exposure levels to NPs are higher in occupational than in non-occupational settings. The aim of our study is to investigate the association between occupational exposure to unintentionally emitted NPs (UNPs) during pregnancy and the *in* and *post utero* child development, specifically: 1) the association between maternal occupational exposure to UNPs and small for gestational age (SGA); 2) the association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs during pregnancy and SGA, head circumference (HC) at birth and at two years olds; 3) the association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs and the child's language development and behaviour at two years olds. Using data from the French Longitudinal Study of Childhood (ELFE), we selected mothers who worked during pregnancy and their children. Exposures to UNPs and carbonaceous UNPs were assessed by the MatPUF (job-exposure matrix for ultrafine particles). We showed a significant association between maternal occupational exposure to UNPs during pregnancy and SGA (aOR: 1.63, 95% CI: 1.22, 2.18). Similarly, a significant association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs during pregnancy and SGA (aOR: 1.80, 95% CI: 1.29, 2.46) was found, especially for mothers who worked until the second trimester (aOR: 1.84, 95% CI: 1.13, 3.02) and third trimester (aOR: 1.80, 95% CI: 1.10, 2.95) of pregnancy. We did not find a significant association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs and HC. Finally, we found an association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs and delayed child language development (aOR: 1.34; 95% CI: 1.00, 1.80) but not with behavioural disorders (autism spectrum disorders) at two years olds. This thesis project has provided new knowledge on the effects of maternal occupational exposure to NIPs on PAG and language development of the child at the age of two years. This research must be continued in order to adapt recommendations and prevention policies on the exposure of pregnant women in the workplace.

Keywords: Small for gestational age; Neurodevelopmental Disorders; Occupational exposure; carbonaceous nanoscale particles; ELFE cohort.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier particulièrement ma directrice de thèse le Docteur Fleur Delva qui m'a encadré tout au long de cette thèse, pour ses conseils et son appui scientifique essentiels à l'aboutissement de ce projet. Fleur, je te remercie de m'avoir fait confiance et soutenu depuis le master 1. Encore merci pour ta bienveillance, ta disponibilité permanente et tes encouragements. Je remercie également le Professeur Patrick Brochard qui a inspiré ce sujet de recherche. Merci Patrick pour tes conseils et orientations tout au long de mon parcours.

Je remercie les Professeurs Isabelle Baldi, Christophe Vayssiere, Ronan Garlantezec, Jean-Claude Pairen et Patrick Brochard d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir pris le temps d'évaluer ce travail. Les Professeurs Christophe Vayssiere et Ronan Garlantezec m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de ma thèse. Leurs remarques m'ont permis d'améliorer le rendu final. Je vous en remercie. Je remercie les membres de mon comité de suivi de thèse, les Professeurs Isabelle Baldi et Michel Druet-Cabanac pour leurs remarques et conseils qui ont permis d'améliorer ce travail.

Un grand merci à tous les membres du centre ARTEMIS et en particulier Raphaëlle Teysseire, Sylvie Mauvoisin, Valérie Mouflin ... Je remercie également le Docteur Catherine ESQUER pour m'avoir accueilli dans son service au CHU de Bordeaux, ainsi que tous les membres son équipe avec qui j'ai passé trois merveilleuses années : Malika, Laurence, Nathalie, Julien, Claire, Célia, Aurore...

A tous les membres de l'équipe EPICENE et du BPH qui ont participé à ce travail, qui ont répondu à mes questions et m'ont aidé pendant ces trois années. Je pense particulièrement à Aude Lacourt, Sabyne Audignon-Durand, Céline Gramond et Karen Leffondré.

A mes parents (Jacques et Céline), à mes frères et sœurs (Cida, Michel, Linda, Daisy et Zola) ainsi que leurs familles respectives, à ma belle-famille (Maryse, Paul et Jean-Luc).

Et surtout un grand merci à ma femme, merci à toi Mélissa. Ce travail n'aurait pu aboutir sans toi. Aux garçons, Victor et Sam.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Liées à la thèse

Articles

- **Manangama G** et al. Maternal occupational exposures to nanoscale particles and small for gestational age outcome in the French Longitudinal Study of Children. *Environ Int.* 2019;122:322-329. doi:10.1016/j.envint.2018.11.027
- **Manangama G** et al. Maternal occupational exposure to carbonaceous nanoscale particles and small for gestational age and the evolution of head circumference in the French Longitudinal Study of Children - Elfe study. *Environ Res.* 2020;185:109394. doi:10.1016/j.envres.2020.109394
- **Mananagama G** et al. Maternal occupational exposure to carbonaceous nanoscale particles during pregnancy and neurodevelopment in early childhood in the French Longitudinal Study of Children. *En preparation*

Communications orales

- **Mananagama G.** Maternal occupational exposure to unintentional nanoscale particles and small for gestational age outcome in the ELFE cohort. Congrès Européen d'Epidémiologie, Lyon, Juillet 2018
- **Mananagama G.** Description des expositions professionnelles maternelles aux particules nanométriques au cours de la grossesse : Analyse des données de la cohorte ELFE. 35ème Congrès de Médecine Santé Travail, Marseille, Juin 2018.

Autres productions scientifiques

Articles

- **Manangama G₂**, Gramond C, Audignon-Durand S, et al. Occupational exposure to unintentionally emitted nanoscale particles and risk of cancer: from lung to central nervous system - results from three French case-control studies [published online ahead of print, 2020 Aug 7]. *Environ Res.* 2020;110024. doi:10.1016/j.envres.2020.110024
- **Manangama G**, Delva F. Rôle des perturbateurs endocriniens dans les pathologies allergiques », journal : OPA PRATIQUE. Mars 2020.
- Delva F, **Manangama G**, Brochard P, Teyssiere R, Sentilhes L. The ARTEMIS Center: An Environmental Health Prevention Platform Dedicated to Reproduction. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:694. Published 2020 Jan 21. doi:10.3390/ijerph17030694
- Teyssiere R, Lecourt M, Canet J, **Manangama G₂**, Sentilhes L, Delva F. Perception of Environmental Risks and Behavioral Changes during Pregnancy: A Cross-Sectional Study of French Postpartum Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(4):565. Published 2019 Feb 16. doi:10.3390/ijerph16040565
- Teyssiere R, **Manangama G₂**, Baldi I, et al. Assessment of residential exposures to agricultural pesticides: A scoping review. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232258. Published 2020 Apr 28. doi:10.1371/journal.pone.0232258
- Audignon-Durand S, Gramond C, Ducamp S, **Manangama G**, Garrigou A, Delva F, Brochard P, Lacourt A. Development of a Job-Exposure Matrix for Ultrafine Particle Exposure: The MatPUF JEM. *Ann Work Expo Health.* 2021 Feb 26:wxaa126. doi: 10.1093/annweh/wxaa126. Epub ahead of print. PMID: 33637984.

Poster

- **Manangama G.** Exposition aux pesticides et issues défavorables de grossesse : revue systématique. 35ème Congrès de Médecine Santé Travail, Marseille, Juin 2018.

PRODUCTION PEDAGOGIQUE

Mémoire de stage en vue de l'obtention du Master santé Publique : encadrement étudiant de Master sur le thème : « Exposition environnementale aux pesticides en milieu extra-professionnel et fertilité masculine : Revue systématique ».

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES.....	7
Liées à la thèse	7
Autres productions scientifiques.....	8
PRODUCTION PEDAGOGIQUE	9
LISTE DES ACRONYMES.....	13
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES ANNEXES	16
1. Introduction.....	17
2. Etat des connaissances.....	19
2.1. Les particules.....	19
2.1.1. Les particules dans l'air ambiant	19
2.1.2. Les particules nanométriques	20
2.1.2.1. Définition	20
2.1.2.2. Sources	21
2.1.2.3. Composition chimique des particules	23
2.1.2.3.1. Les particules nanométriques non intentionnelles carbonées.....	24
2.1.2.3.2. Les autres familles chimiques de particules nanométriques non intentionnelles	25
2.1.2.4. Emissions non intentionnelles en milieux professionnels.....	25
2.1.2.5. Voies de pénétration	26
2.1.2.6. Distribution.....	28
2.1.2.7. Excrétion.....	29
2.1.2.8. Toxicité des particules nanométriques	29
2.1.2.9. Réponses physiopathologiques après l'exposition aux particules nanométriques	30
2.2. Développement de l'enfant	31
2.2.1. Définitions et concepts autour du poids de naissance et outils de mesure	31
2.2.2. Grossesse et croissance fœtale	33
2.2.3. Développement neurologique de l'enfant	35
2.2.3.1. Développement cognitif normal	35
2.2.3.2. Troubles de développement neurologique de l'enfant	36
2.3. Effets de la pollution atmosphérique sur la grossesse et le développement de l'enfant : données de la littérature.....	37

2.4.	Effets des particules nanométriques sur la grossesse et le développement de l'enfant : données de la littérature.....	41
3.	Hypothèses et objectifs.....	42
3.1.	Hypothèses physiopathologiques.....	42
3.2.	Objectifs.....	43
3.2.1.	Objectif général.....	43
3.2.2.	Objectifs spécifiques.....	43
4.	Méthodes.....	44
4.1.	L'étude ELFE.....	44
4.1.1.	Objectif.....	44
4.1.2.	Schéma d'étude et population.....	44
4.1.3.	Données recueillies et modes de recueil.....	46
4.2.	Sous-étude ELFE - Particules nanométriques non intentionnelle.....	47
4.2.1.	Population sélectionnée pour notre étude.....	47
4.2.2.	Caractéristiques de l'exposition.....	48
4.2.2.1.	Généralités sur les matrices.....	48
4.2.2.2.	Matrice emplois-expositions aux particules ultrafines.....	49
4.2.2.3.	Croisement de données de la cohorte Elfe et de la matrice MatPUF.....	52
4.2.2.4.	Définition des exposées.....	54
4.2.3.	Evènements de santé étudiés.....	54
4.2.4.	Analyses statistiques.....	55
4.2.4.1.	Les variables d'intérêt.....	56
4.2.4.1.1.	Les variables dépendantes.....	56
4.2.4.1.2.	Variable d'exposition principale.....	56
4.2.4.1.3.	Covariables.....	57
4.2.4.2.	Modélisation.....	57
5.	Résultats.....	59
5.1.	Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles et petit poids pour l'âge gestationnel.....	59
5.1.1.	Introduction.....	59
5.1.2.	Principaux résultats.....	60
5.2.	Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone et petit poids pour l'âge gestationnel et périmètre crânien.....	69
5.2.1.	Introduction.....	69
5.2.2.	Principaux résultats.....	70
5.3.	Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone et développement neurologique de l'enfant à 2 ans.....	82

5.3.1.	Introduction.....	82
5.3.2.	Méthodes	83
5.3.2.1.	Population d'étude	83
5.3.2.2.	Développement neurologique de l'enfant à 2 ans.....	85
5.3.2.3.	Evaluation de l'exposition	86
5.3.2.4.	Analyses statistiques	86
5.3.3.	Résultats	87
5.3.4.	Discussion	95
5.3.5.	Conclusion	101
6.	Discussion générale et perspectives	102
6.1.	Synthèse des principaux résultats.....	102
6.2.	Interprétation des résultats et comparaison avec la littérature.....	102
6.3.	Forces et limites	105
6.4.	Implication en santé publique et perspectives	108
	<i>Conclusion</i>	111
	REFERENCES	112
	ANNEXES.....	127

LISTE DES ACRONYMES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARTEMIS	Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en santé environnement Association des utilisateurs de dossiers médicaux informatisés en pédiatrie,
AUDIPOG	obstétrique et gynécologie
CITI	Classification international type industries
CFEF	Collège français d'échographie fœtale
CITP	Classification internationale type des professions
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens Français
ELFE	Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
IC	Intervalle de confiance
Insee	Institut national de la statistique et de l'économie
MatPUF	Matrice emplois-expositions aux particules ultrafines
M-CHAT	Modified Check list for Autism in Toddlers
MB-CDI	Mac Arthur Communicative Développement Inventory
NAF	Nomenclature des Activités Françaises
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAG	Petit poids pour l'âge gestationnel
PC	Périmètre crânien
PM	Particulate Matter
PN	Particules nanométriques
PNNI	Particules nanométriques non intentionnelles
PNSE	Plan national santé environnement
PUF	Particules ultrafines
QI	Quotient Intellectuel
RC	Rapport de cote
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
ROS	Reactive oxygen species ou espèces oxygénées activées
TSA	Troubles du spectre autistique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Illustration d'une partie de la matrice MatPUF	p 52
Tableau 2	Les dix premières professions occupées pendant la grossesse des mères exposées aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone (N=1068). Sous-étude Elfe sur les expositions professionnelles maternelles aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone, France métropolitaine, 2021.	p 89
Tableau 3	Caractéristiques de la population d'étude en fonction du statut d'exposition. N=10 242, sous-étude Elfe sur les expositions professionnelles maternelles aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone, France métropolitaine, 2021	p 91
Tableau 4	Caractéristiques de la population d'étude en fonction du statut d'exposition (variables qualitatives). N=10 242, sous-étude Elfe sur les expositions professionnelles maternelles aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone, France métropolitaine, 2021	p 92
Tableau 5	Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone pendant la grossesse et le développement du langage de l'enfant à l'enquête de 2 ans en utilisant le score MB-CDI*. N = 8261, sous-étude Elfe, France métropolitaine, 2021. Régression logistique binaire.	p 94
Tableau 6	Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone pendant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant à l'enquête de 2 ans en utilisant le score M-CHAT*. N=8312, sous-étude de l'Elfe, France métropolitaine, 2017. Régression logistique multinomiale.	p 95

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Schéma illustratif d'un aérosol de l'air	p 20
Figure 2	Représentation de l'ordre de grandeur de particules nanométriques	p 21
Figure 3	Comparaison du diamètre d'un brin de cheveux à celui d'une particule à l'échelle nanométrique	p 21
Figure 4	Répartition des émissions des PM2,5 du secteur de l'industrie manufacturière et construction en France métropolitaine	p 22
Figure 5	Variétés chimiques des particules nanométriques	p 24
Figure 6	Prédiction du dépôt des particules inhalées dans les régions naso-pharyngée, trachéo-bronchique et alvéolaire des voies respiratoires chez l'Homme pendant la respiration nasale.	p 27
Figure 7	Prédiction du dépôt total et régional des particules dans les voies respiratoires chez l'homme en fonction de la taille des particules	p 27
Figure 8	Représentation du schéma d'étude de la cohorte Elfe	p 44
Figure 9	Exemple de croisement de la matrice et de la base de données Elfe	p 53
Figure 10	Schéma d'étude de la cohorte ELFE et participation au cours des enquêtes	p 84
Figure 11	Diagramme de flux pour la sélection de la population finale analysée dans l'étude sur l'exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelle de carbone et le développement du langage (MB-CDI) et le neurodéveloppement (M-CHAT), Cohorte ELFE, France métropolitaine, 2021	p 88

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1a	Courbe d'estimation du poids fœtal 2014 par le collège Français d'Echographie Fœtale	p 128
Annexe 1b	Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Echographie Fœtal : Estimation échographique du poids fœtal.	p 129
Annexe 2	Variables utilisées dans l'analyse	p 130
Annexe 3	Les 100 variables utilisées dans l'évaluation du langage	p 134
Annexe 4	Les 23 variables utilisées dans l'évaluation du comportement habituel de l'enfant à 2 ans	p 140
Annexe 5	Analyses supplémentaires de l'article 1	p 144
Annexe 6	Analyses supplémentaires de l'article 2	p 153
Annexe 7	Exposition maternelle aux particules de la pollution atmosphérique durant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant à l'âge préscolaire : Revue systématique de la littérature	p 154
Annexe 8	Les professions occupées pendant la grossesse des mères exposées aux PNNI de carbone	p 166
Annexe 9	Analyse de sensibilité MB-CDI avec imputations multiples	p 170
Annexe 10	Analyse secondaire de l'exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone et le développement neurologique de l'enfant à 2 ans	p 171

1. Introduction

L'impact des expositions environnementales sur la santé humaine intéresse les autorités tant publiques que sanitaires. L'un des objectifs du troisième Plan National Santé Environnement (PNSE-3) en France concernait la mise en place d'actions de prévention auprès des femmes enceintes et des jeunes enfants ([Santé 2017](#)), les périodes pré-conceptionnelle, intra-utérine et la petite enfance constituant des périodes de grande vulnérabilité à de nombreux polluants ([OMS 2017a](#)). Selon un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publié en 2017, les facteurs de risques environnementaux influencent significativement la santé et le bien-être des enfants à travers le monde ([OMS 2017a](#)). A ce titre, la pollution atmosphérique est considérée comme le principal facteur de risque environnemental dans la mortalité et l'incidence de certaines maladies ([Rumana et al. 2014](#); [Yamamoto et al. 2014](#)). Elle est associée à l'altération du développement pondéral en période intra-utérine ([Ghorani-Azam et al. 2016](#)) et du développement cognitif de l'enfant ([Clifford et al. 2016](#)). Parmi les différents polluants, de nombreuses études ont montré des effets nocifs de l'exposition aux particules dans l'air ambiant ([Claude Ostiguy 2006](#); [Greco F 2015](#)) et le rôle important des particules à l'échelle nanométrique dans les effets observés ([Stone et al. 2017](#)). Pourtant, à ce jour, les données de la littérature qui étudient l'association entre l'exposition aux particules à l'échelle nanométrique et les effets sur la grossesse et la petite enfance restent peu nombreuses.

Ce travail de thèse s'inscrit dans une volonté de contribuer au développement des connaissances des effets de l'exposition professionnelle maternelle durant la grossesse aux particules à l'échelle nanométrique sur le développement *in et post utero* de l'enfant, en analysant les données de l'Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (cohorte ELFE). Compte tenu des limites relatives à la mesure des particules à l'échelle nanométrique et au manque de données d'exposition dans l'environnement extérieur comme dans l'environnement domestique intérieur, il a été fait le choix d'étudier les expositions aux particules en milieu professionnel, pour lesquelles il existe des méthodes de caractérisation de l'exposition, notamment par l'utilisation de matrice emploi-exposition. En France, il a été montré que les niveaux d'expositions professionnelles à ces particules sont potentiellement plus élevés que ceux rencontrés dans l'air extérieur ([Viitanen et al. 2017](#)).

En ce qui concerne le développement in et post utero, trois évènements de santé seront développés dans le cadre de ce travail. Il s'agit du petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), du périmètre crânien (PC) et des anomalies du développement neurologique à 2 ans. La prise en charge des nouveau-nés présentant un faible poids de naissance ou une anomalie de développement cognitif constitue un enjeu important de santé publique en termes d'impact économique, social et de qualité de vie. Selon une enquête publiée en 2018 en France, le coût de la prise en charge spécifique des 8300 enfants nés chaque année en France avec un petit poids, attribuable à l'exposition aux particules dans l'air ambiant, est estimé entre 9,5 et 39 millions d'euros. La prise en charge de ceux présentant des retards moteurs ou intellectuels, sur l'ensemble de leur vie est estimé "entre 458 millions d'euros et 1,9 milliard d'euros" ([Rafenberg and Annesi-Maesano 2018](#)). Si l'impact économique très élevé varie selon les pays et les méthodes de mesures, il n'en reste pas moins que les conséquences pour l'enfant et sa famille représentent un coût humain indiscutable. Améliorer les connaissances dans le domaine doit donc devenir une priorité pour assurer la réussite d'une véritable politique de prévention.

Dans ce cadre, les travaux réalisés au cours de cette thèse ont consisté à étudier l'exposition professionnelle maternelle aux particules à l'échelle nanométrique et le petit poids pour l'âge gestationnel, l'évolution du PC de la naissance à l'âge de 2 ans et le développement neurologique de l'enfant à 2 ans.

2. Etat des connaissances

2.1. Les particules

2.1.1. Les particules dans l'air ambiant

Les particules désignent la matière à l'état solide ou liquide en suspension dans un milieu gazeux ([Vincent 2019](#)). Un aérosol atmosphérique correspond aux particules et aux différents gaz contenus dans leur environnement ([ISO 2007](#)). Sa composition chimique dépend fortement de l'emplacement et de la distance des sources qui peuvent être naturelles ou induites par l'activité humaine ([Thompson 2018](#)). Dans un aérosol de l'air ambiant, plusieurs particules de taille différentes et de composition chimique très variable sont retrouvées ([Z. Fan 2011](#)). Les termes PM₁₀ ou PM_{2,5} (PM désigne en Anglais, *Particulate Matter*) correspondent respectivement aux particules de diamètre inférieur à 10 µm et 2,5 µm. De ce fait, les PM₁₀ contiennent des PM_{2,5} et des particules à l'échelle nanométrique. Dans un aérosol de PM₁₀, la proportion en nombre des particules à l'échelle nanométrique est supérieure (Figure 1) ([Claude Ostiguy 2006](#); [Greco F 2015](#)). Elles représentent une faible masse, mais constituent la majorité des particules en termes de nombre et de surface en contact avec l'environnement. À masse égale, les particules à l'échelle nanométrique peuvent avoir un impact plus important sur la santé que les particules de plus grand diamètre aérodynamique ([Wing et al. 2020](#)). En effet, il a été démontré que les particules à l'échelle nanométrique ont une bio-distribution beaucoup plus importante que les particules de grande taille et une faible absorption par le système phagocytaire mononucléaire et donc une demi-vie prolongée dans le sang ([Landsiedel et al. 2012](#)). De plus, à concentration égale, la surface développée au contact de l'environnement est plus importante pour l'aérosol des particules à l'échelle nanométrique, ce qui leur confère une réactivité biologique supérieure à celle des aérosols constitués de plus grosses particules de même composition chimique ([Claude Ostiguy 2006](#); [Greco F 2015](#); [Oberdörster et al. 2005](#)). De nombreuses particules à l'échelle nanométrique ont une forte tendance à s'agglomérer rapidement en particules de plus grande taille, ce qui peut réduire leur surface. Il a été montré que même à l'état aggloméré, ces particules possèdent une surface considérablement plus grande que les mêmes matériaux sous forme de microparticules ([Oberdörster et al. 2005](#)).

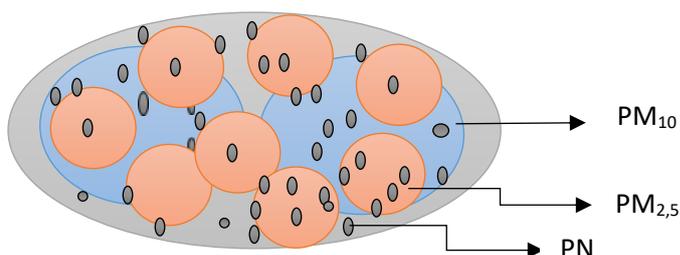


Figure 1. Schéma illustratif d'un aérosol de l'air

2.1.2. Les particules nanométriques

2.1.2.1. Définition

Les particules nanométriques (PN) ([Perera et al.](#)) sont des particules ayant un diamètre inférieur à 100 nanomètres ([ISO 2007](#)). Elles peuvent être produites intentionnellement par l'homme ou émises de manière non intentionnelle. Elles sont appelées usuellement « nanoparticules » lorsqu'elles sont fabriquées intentionnellement par l'homme et particules ultrafines (PUF) lorsqu'elles sont produites de façon non intentionnelle. Quel que soit leur mode de production (intentionnel ou non intentionnel), elles ont la même réactivité biologique et des effets similaires sur la santé ([atmosphérique 2012/11](#); [Oberdörster et al. 2004](#)). Pour désigner les PUF dans le cadre de ce travail, nous utiliserons le terme « particules nanométriques non intentionnelles » (PNNI). La figure 2 illustre l'ordre de grandeur d'un objet à l'échelle nanométrique. Par exemple, les bactéries et les globules rouges possèdent des diamètres de taille supérieure à l'échelle nanométrique. La taille des PN est comparable à celle d'un virus ou d'un brin d'ADN par exemple.

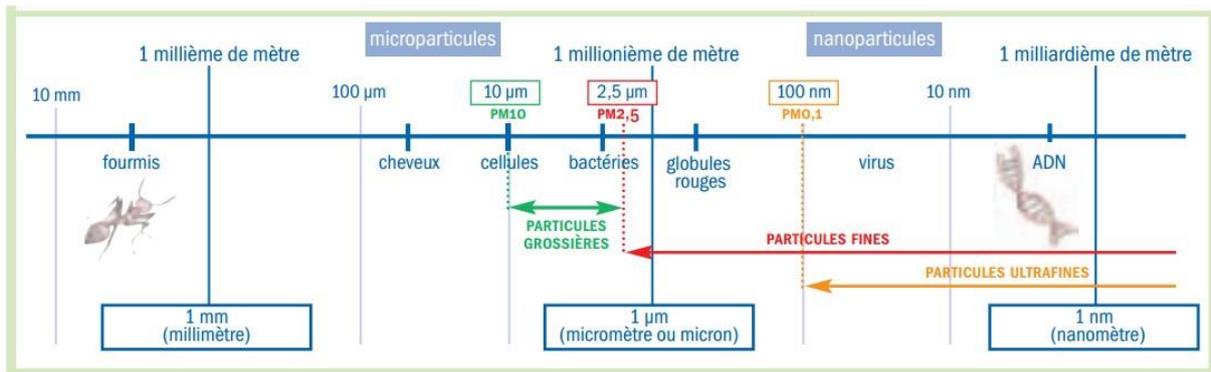


Figure 2. Représentation de l'ordre de grandeur de particules nanométriques

Un brin de cheveux humain possède un diamètre d'environ 50 à 70 µm. Pour atteindre l'ordre de grandeur de 1 nanomètre, il faudra fragmenter le diamètre d'un brin de cheveux de 50 000 à 70 000 fois. L'image ci-dessous illustre ce rapport (figure 3).

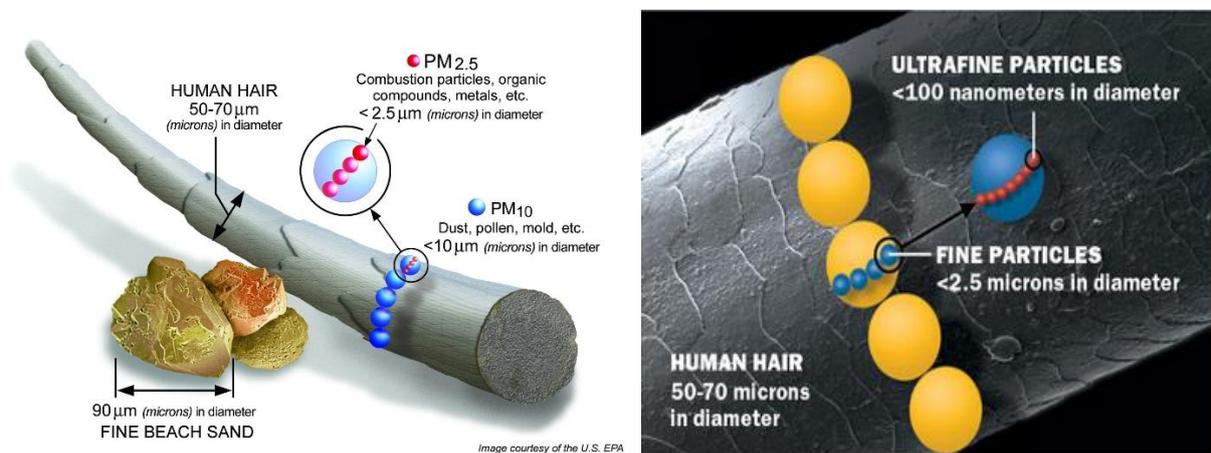


Figure 3. Comparaison du diamètre d'un brin de cheveux à celui d'une particule à l'échelle nanométrique (Source : <https://www.les-crises.fr/la-pollution-aux-particules-fines/>)

2.1.2.2. Sources

Il existe principalement trois sources de PN qui sont en lien avec leur mode d'émission (EU 2011):

- Les PNNI ou particules ultrafines peuvent avoir :
 - o Une origine **naturelle** par exemple les poussières volcaniques, les feux de forêts et la fraction ultrafine du sable;

- Une origine **anthropique** non intentionnelle, par les activités humaines telles que les phénomènes de combustion, gaz d'échappement et utilisation des moteurs thermiques.
- Les particules nanométriques **manufacturées** ou nanoparticules : elles sont produites intentionnellement par l'homme à visées industrielle ou commerciale. Dans ce cadre, les industries exploitent leurs propriétés physico-chimiques. Par exemple, les nanoparticules de dioxyde de titane sont intégrées dans les crèmes solaires pour augmenter leur capacité à filtrer les ultraviolets ([Block et al. 2012](#)). Elles sont surtout utilisées dans les industries automobiles, pharmaceutiques, textiles, cosmétiques et agroalimentaires.

En France, la mesure de la concentration des particules à l'échelle nanométrique dans l'air ambiant n'est pas réglementaire. Par ailleurs, des données disponibles sur les particules microniques montrent qu'en 2018 les secteurs émetteurs de PM_{2,5} sont ceux de la construction (1^{er} contributeur), de la métallurgie (2^e contributeur), de l'industrie des minéraux non-métalliques et matériaux de construction (3^e contributeur) et celui de l'industrie du bois (4^e contributeur) ([Citepa 2020](#)). En termes de variations dans le secteur industriel (figure 4), de 1990 à 2018, les émissions de PM_{2,5} ont baissé de 55% suite au progrès dans certains procédés et techniques (par exemple l'optimisation des processus de combustion, filtres à particules, dépoussiéreurs).

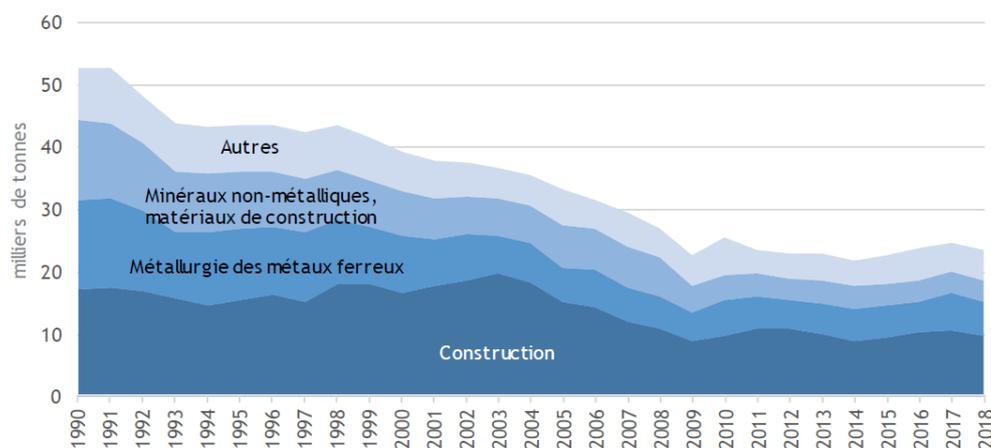


Figure 4. Répartition des émissions des PM_{2,5} du secteur de l'industrie manufacturière et construction en France métropolitaine (source : https://www.citepa.org/wp-content/uploads/2.2-Industrie_2020.pdf).

2.1.2.3. Composition chimique des particules

Un aérosol est composé d'un mélange complexe de particules inorganiques et organiques, à l'état liquide ou solide, en suspension dans l'atmosphère. Ces particules peuvent avoir une origine primaire ou secondaire, avec une variété de tailles et de compositions chimiques, de sources tant naturelles qu'anthropiques ([Corsini et al. 2017](#)). Les particules primaires sont émises directement par des sources ou des processus, qui peuvent être naturels (incendies, volcans, érosion) ou anthropiques (trafic, industrie), tandis que les particules secondaires sont formées dans l'atmosphère ([Borm et al. 2006](#)).

Il existe donc plusieurs variétés chimiques des particules, dépendant de la nature et de la proximité des sources d'émissions, mais aussi des transformations subies dans l'atmosphère. Dans les zones urbaines, les principales sources sont largement attribuées aux processus de combustion ([Corsini et al. 2017](#)).

Elles sont principalement réparties en composés organiques et inorganiques (figure 5) :

- Les composés organiques sont :
 - Le carbone élémentaire : constitué d'atomes de carbone, produit essentiellement par l'homme lors de des procédés de combustion.
 - Le carbone organique : plusieurs composés chimiques tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les alcanes, les alcools, les cétones, les dioxines et les esters constituent ce groupe.

Les particules carbonées (carbone élémentaire et carbone organique) constituent une proportion majoritaire des particules en suspension dans l'air ([Heal 2014](#)).

- Les composés inorganiques : cette fraction est essentiellement d'origine naturelle. Ces particules sont issues de la dégradation mécanique et thermique des minéraux.

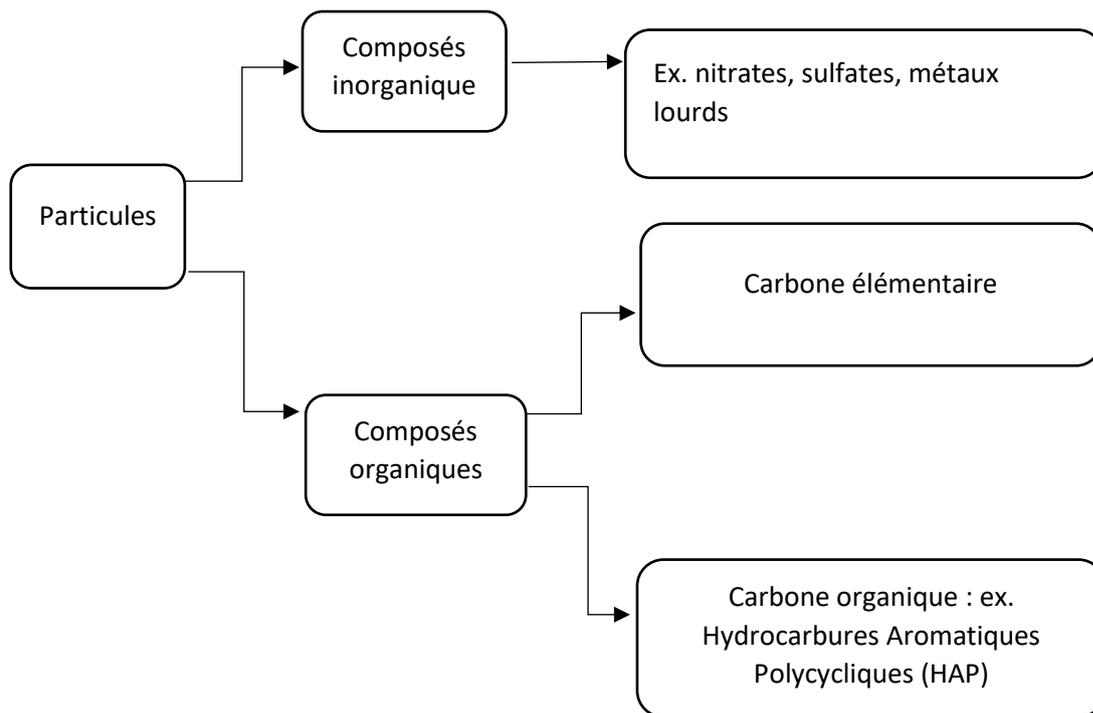


Figure 5. Variétés chimiques des particules nanométriques

Les particules à l'échelle nanométriques dans l'air ambiant se composent majoritairement de particules carbonées (carbone élémentaire et carbone organique) produites lors de la combustion incomplète de la matière, ainsi que des particules inorganiques (nitrates, poussières minérales, sulfates) formées essentiellement par réaction chimique dans l'atmosphère ([Crises 2017](#)).

2.1.2.3.1. Les particules nanométriques non intentionnelles carbonées

Les particules carbonées sont constituées de carbone élémentaire et de particules organiques (ex : HAP). Elles sont essentiellement issues de la dégradation mécanique du carbone et thermique de la matière organique. Durant la réalisation de certains procédés de travail, plusieurs particules de différentes compositions chimiques peuvent être émises de manière intentionnelle, y compris des particules carbonées qui sont souvent majoritaires ([Borm et al. 2006](#); [Chen et al. 2017](#)). Des études ont montré que les particules carbonées constituent une proportion importante des particules en suspension dans l'air, tant pour la population générale ([Heal 2014](#); [Putaud et al. 2004](#); [Putaud et al. 2010](#)) que dans les milieux professionnels ([Leoni et al. 2016](#); [Morawska and Zhang 2002](#)).

2.1.2.3.2. Les autres familles chimiques de particules nanométriques non intentionnelles

Il existe d'autres familles chimiques de PNNI émises lors d'un procédé de travail ([Orlowski et al. 2015](#)), par exemple :

- Des particules métalliques et oxydes métalliques dérivées de la dégradation mécanique et thermique des métaux ;
- Des particules minérales dérivées de la dégradation mécanique et thermique des minéraux (non métalliques) ;
- Des polymères dérivés de la dégradation mécanique et thermique principalement des plastiques ;
- D'autres PNNI organiques alimentaires ou non alimentaires d'origine animale dérivées de la dégradation mécanique de la matière organique alimentaire ou d'origine animale.

2.1.2.4. Emissions non intentionnelles en milieu professionnels

Les particules sont générées en milieu professionnel par les traitements mécanique ou thermique des matériaux, le chauffage involontaire de matériaux semi-volatils et les processus de combustion ([Manigrasso et al. 2019](#)).

Il existe des données qui montrent que certains travailleurs sont exposés aux PNNI dans leur milieu de travail à des niveaux significativement plus élevés que leur exposition non professionnelle ([Viitanen et al. 2017](#)). Dans une revue de la littérature publiée en 2017, un total de 314 situations d'exposition professionnelle aux PNNI ont été sélectionnées, y compris les activités de soudage, l'industrie du métal, la restauration et fumées de cuisson, les services, l'usinage, les travaux d'asphaltage, les activités de transport et les émanations de moteurs diesels, la peinture, les centrales électriques et les travaux de bureau ([Viitanen et al. 2017](#)). Ces études ont montré que les activités de soudage et celles liées à l'industrie du métal étaient associées à des concentrations moyennes de PNNI très élevées, de l'ordre de plus de 100 fois supérieures à la concentration moyenne urbaine ou bruit de fond, soit plus de 1 000 000 particules/cm³.

Dans l'industrie automobile, il a été décrit que certains procédés de moulage, d'usinage, de traitement thermique et d'assemblage étaient générateurs de particules de différentes tailles y compris des particules à l'échelle nanométrique ([D'Arcy et al. 2016](#)).

Une autre revue de la littérature récemment publiée a montré que plusieurs catégories professionnelles étaient exposées aux particules. Il s'agit des employés de l'industrie automobile, les mineurs, les chauffeurs professionnels, les cheminots, les mécaniciens de véhicules, les conducteurs d'équipements lourds, les ouvriers des tunnels, les pompiers, les agriculteurs, les employés des aéroports ainsi que le personnel de nettoyage. D'autres activités telles que la cuisson de céramique ou les activités de dentisterie exposaient à l'inhalation des particules de taille nanométrique ([Manigrasso et al. 2019](#)).

2.1.2.5. Voies de pénétration

- Voie respiratoire

La voie de pénétration la plus documentée dans la littérature est l'inhalation ([Schmid et al. 2009](#)). Les particules de taille plus grande entre 5-30 μm se déposent dans la région naso-pharyngienne, les particules de taille inférieure entre 1 et 5 μm se déposent dans la région tracheo-bronchique alors que les particules à l'échelle nanométrique se déposent non seulement dans les deux premières régions respiratoires, mais également dans la région alvéolaire ([Bakand et al. 2012](#)). En termes de fraction déposée, les modèles de prédiction de la Commission Internationale de Radioprotection montrent qu'environ 80% des particules nanométriques inhalées se déposent au niveau des voies respiratoires (figures 6 et 7).

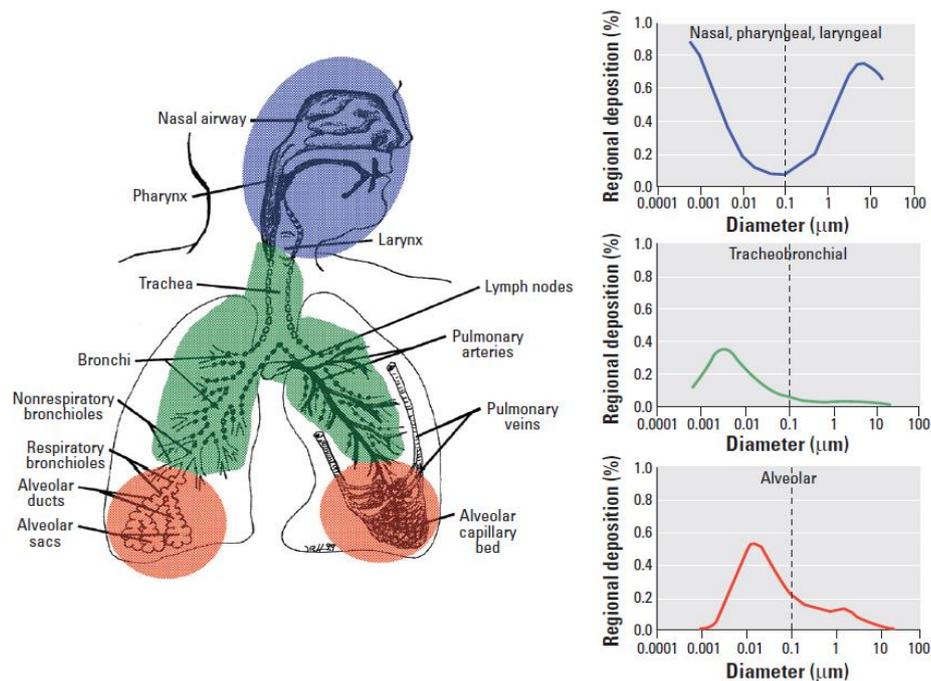


Figure 6. Prédiction du dépôt des particules inhalées dans les régions naso-pharyngée, trachéo-bronchique et alvéolaire des voies respiratoires chez l'Homme pendant la respiration nasale. Données de la Commission Internationale de Radioprotection (1994). *Drawing courtesy of J. Harkema* (Source : Oberdörster 2005).

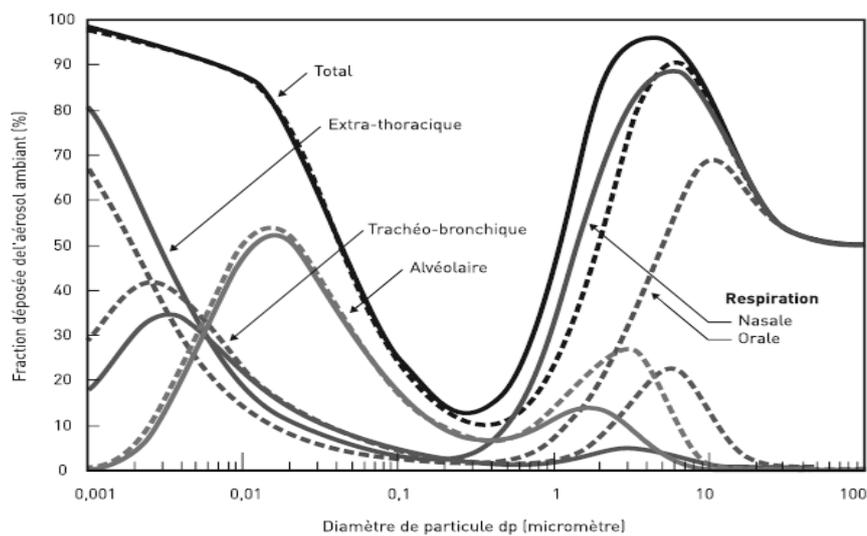


Figure 7. Prédiction du dépôt total et régional des particules dans les voies respiratoires chez l'homme en fonction de la taille des particules (Source : Inrs. Particules ultrafines et santé au travail –Caractéristiques et effets potentiels sur la santé : <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202227>)

Dans la littérature, trois mécanismes ont été décrit en ce qui concerne le dépôt des particules dans l'appareil respiratoire ([Bakand et al. 2012](#); [MARANO 2010](#)):

- L'impaction au niveau de la région naso-pharyngienne pour les grosses particules entre 5 et 30 μm ;
- La sédimentation pour les particules essentiellement de taille entre 1 et 5 μm ;
- La diffusion est prédominante pour les particules de taille plus petites (inférieures à 0,5 μm). Il s'agit d'un mécanisme important pour les particules à l'échelle nanométrique au niveau des alvéoles.

Ces mécanismes de dépôt dépendent de la variabilité interindividuelle concernant la capacité respiratoire, l'âge, l'activité physique et certaines maladies respiratoires chroniques (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive). Plus les particules sont petites, plus elles se déposent profondément et le temps d'élimination des poumons est allongé, ce qui augmente la probabilité d'induire des effets néfastes sur la santé ([Bakand et al. 2012](#); [Oberdörster et al. 2005](#)).

- ***Translocation au cerveau par le nerf olfactif***

Une autre voie importante d'exposition est le transfert directement au cerveau par le nerf olfactif. En effet, après inhalation, les particules nanométriques insolubles se déposent dans la cavité nasale, se déplacent le long des axones à partir des terminaisons dendritiques des neurones olfactifs pour atteindre directement le cerveau ([Ali et al. 2010](#); [Oberdörster et al. 2004](#); [Thompson 2018](#)).

D'autres voies possibles d'exposition décrites dans la littérature sont la voie cutanée et la voie digestive mais les données restent à ce jour insuffisantes pour déterminer l'impact de ces voies du point de vue toxicologique.

2.1.2.6. Distribution

- ***Translocation systémique***

Les PN inhalées peuvent traverser la barrière alvéolo-capillaire et se retrouver dans la circulation sanguine générale et lymphatique ([Landsiedel et al. 2012](#); [Oberdörster et al. 2004](#)).

Après le passage dans la circulation sanguine, les particules sont rapidement éliminées par les cellules phagocytaires, plus particulièrement les macrophages et les cellules sanguines mononuclées. Cependant, certaines particules ne sont pas éliminées rapidement, restent plus longtemps dans la circulation et peuvent atteindre d'autres cellules, tissus ou organes périphériques ([Garnett and Kallinteri 2006](#)). En effet, il a été montré que la taille des particules et leurs propriétés de surface influencent leur toxico-cinétique. Les particules de plus petite taille, inférieure à 100 nm, ayant une surface de charge neutre ont un taux d'absorption réduit par le système phagocytaire mononucléaire et une demi-vie prolongée dans le sang. Ces propriétés permettent à ces particules une absorption accrue par les organes ([Landsiedel et al. 2012](#)).

- ***Distribution dans les organes périphériques***

Il a été montré dans des modèles animaux que les organes contenant des cellules du système phagocytaire tels que le foie, la rate, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques capturent les particules nanométriques à des concentrations importantes ([Landsiedel et al. 2012](#)). Ces modèles montrent également que les particules nanométriques peuvent traverser la barrière placentaire et hématoencéphalique ([Landsiedel et al. 2012](#)).

2.1.2.7. Excrétion

Des études toxicologiques ont montré que les PN inhalées peuvent être excrétées par les voies urinaires ou digestives ([Boyes et al. 2012](#); [Landsiedel et al. 2012](#)).

2.1.2.8. Toxicité des particules nanométriques

Un grand nombre d'études montre des effets néfastes de l'exposition aux particules dans l'air ambiant sur la santé humaine et des preuves de plus en plus nombreuses du rôle important des particules à l'échelle nanométrique dans les effets observés ([Stone et al. 2017](#)).

Des études cliniques et toxicologiques ont montré que les PN peuvent agir en partie par des mécanismes qui ne sont pas partagés avec des particules plus grosses, en raison de leur taille et propriétés physicochimiques ([Kumar et al. 2014](#); [WHO 2013](#)). La toxico-cinétique des PN

dépend de la taille, de la forme, de la liaison aux protéines, de l'agglomération, de l'hydrophobie, de la charge de surface et de la liaison aux protéines ([Landsiedel et al. 2012](#)). Ces paramètres sont très importants à considérer du point de vue de leurs effets biologiques ([Bakand and Hayes 2016](#)).

- La taille : des études ont montré que plus les particules sont petites, plus leur bio distribution est importante ([Landsiedel et al. 2012](#)) et elles peuvent se transloquer à travers les cellules, les tissus et les organes périphériques ([Bakand and Hayes 2016](#)).
- La forme : les particules en forme allongée (fibres) sont difficilement éliminées par les poumons (difficilement phagocytées par les macrophages pulmonaires), comparativement aux particules de forme ronde ([Braakhuis et al. 2014](#)).
- La composition chimique : elle peut agir sur la clairance pulmonaire, la translocation vers les organes périphériques et le niveau de toxicité ([Braakhuis et al. 2014](#); [Wang et al. 2010](#)).
- Solubilité : bien qu'il ait été montré que de nombreuses nanoparticules soient insolubles et conservent leur forme physique après leur dépôt, la littérature reste contradictoire sur le sujet ([Braakhuis et al. 2014](#)). Il s'agit d'une propriété inconstante qui dépend d'autres facteurs comme la taille, les propriétés de surface, la stabilité, l'environnement biologique et du processus de fabrication ([Arai et al. 2015](#); [Seiffert et al. 2015](#)).
- La charge de la surface : les particules chargées attirent les protéines et réduisent ainsi leur propriété de translocation ([Gessner et al. 2002](#)).

2.1.2.9. Réponses physiopathologiques après l'exposition aux particules nanométriques

- Réponse inflammatoire

Il s'agit du mécanisme le plus décrit dans la littérature. L'inhalation des PN induit une réaction inflammatoire impliquant les macrophages, les polynucléaires et les médiateurs inflammatoires (cytokines) ([Fritsch-Decker et al. 2018](#); [Thompson 2018](#)). Les médiateurs inflammatoires les plus documentés dans les études qui sont associés à une exposition aux PN

sont : TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), interféron gamma (IFN- γ), plusieurs *Interleukin* (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18), MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) ([Baisch et al. 2014](#); [Thompson 2018](#)). Il a été montré que les particules inhalées peuvent entraîner une réponse inflammatoire locale au niveau pulmonaire ou systémique par la libération d'IL6, TNF α ou d'histamine, et un stress oxydatif ([Nemmar et al. 2013](#)).

- **Stress oxydatif**

L'exposition aux particules nanométriques peut induire un stress oxydatif et générer une production excessive de ROS (ROS pour '*reactive oxygen species*' ou '*espèces oxygénées activées*') ([Gurr et al. 2005](#)). En effet, le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre la génération de ROS et des antioxydants, en faveur des premières. Ce déséquilibre entraîne la production des peroxydes et des radicaux libres comme l'anion superoxyde (O $_2^-$), le radical hydroxyle (HO), le peroxyde d'hydrogène (H $_2$ O $_2$), l'ozone (O $_3$) qui peuvent être toxiques pour l'organisme en entraînant des lésions au niveau des membranes cellulaires pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire ([Gurr et al. 2005](#); [Thompson 2018](#)). Cette réaction pourrait également altérer les lipides, les protéines et l'ADN (génotoxicité).

2.2. Développement de l'enfant

2.2.1. Définitions et concepts autour du poids de naissance et outils de mesure

Il est important de distinguer les concepts utilisés autour de la croissance fœtale car les choix dans les méthodes d'analyse et l'interprétation des résultats en dépendent.

- Le terme « petit poids de naissance » définit les nouveau-nés de poids de naissance inférieur à 2500 grammes, quel que soit l'âge gestationnel. Cette définition n'utilise pas de courbe de croissance de référence ([Ego 2013](#)). Les nouveau-nés définis comme « petit poids de naissance » peuvent être :
 - o Des prématurés (naissances avant 37 semaines d'aménorrhée), dont le poids et la taille correspondent à leur âge gestationnel. Il n'y a alors pas de retard de croissance dans ce cas de figure.

- Des nouveaux nés à terme (âge gestationnel entre 37^{ième} et 42^{ième} semaines d'aménorrhées révolues) ou pré-terme dont le poids est faible pour leur âge gestationnel.
- Selon le collège national des gynécologues et obstétriciens Français ([CNGOF](#)), le terme « *Petit poids pour l'âge gestationnel* » ([Hougaard et al.](#)) est défini par un poids isolé inférieur au 10^{ième} percentile lors d'une estimation pondérale *in utero* ou à la naissance (accord professionnel). Un PAG sévère correspond à un poids isolé inférieur au 3^{ième} percentile ([CNGOF 2013](#)).
- Le terme « Retard de croissance intra-utérin » (RCIU) évoque souvent un PAG consécutif à un arrêt ou un ralentissement de croissance fœtale pathologique mis en évidence par au moins deux mesures à trois semaines d'intervalle (accord professionnel). Dans la plupart des cas, un RCIU proche du 10^{ième} percentile correspond à un PAG ([CNGOF 2013](#)). Les termes RCIU et PAG peuvent être utilisés en anténatal comme en postnatal.
- L'utilisation des courbes de croissance est de règle dans la définition des termes PAG et RCIU. Par définition, le 10^{ième} percentile d'une courbe de croissance sélectionne 10% d'enfants de petits poids de naissance à condition que la population ayant servi à construire la courbe soit identique à la population dans laquelle elle est appliquée ([Ego 2013](#)).

Il est important de mentionner qu'une mesure isolée de PAG dans un contexte d'existence de signes de souffrance fœtale tels que la diminution des mouvements fœtaux, oligoamnios ou anomalies du doppler, doit faire évoquer un RCIU (accord professionnel) ([CNGOF 2013](#)). Les nouveau-nés PAG sont donc soit des enfants constitutionnellement petits, soit des enfants présentant un défaut de croissance pathologique (RCIU avérés). La mesure du PAG uniquement sur base d'une courbe en population constitue un bon facteur prédictif d'issues néonatales défavorables, mais ne permet pas de différencier un fœtus constitutionnellement petit d'un vrai RCIU ([Ego 2013](#)). Ainsi les courbes de croissance ajustées individuelles sont appliquées car elles tiennent compte des paramètres d'ajustement suivants : poids, taille, parité et origine ethnique des parents, rang de naissance et sexe de l'enfant. Les enfants

définis comme PAG sur la base des courbes de croissance fœtale ajustées individuelles ont une augmentation de risque de décès périnatal de 2 à 10 ([CNGOF 2013](#)).

En France, la courbe d'estimation du poids fœtal a été déterminée par le Collège Français d'Echographie Fœtale (annexes 1a et 1b). Cette courbe de référence a été conçue selon la méthode développée par Hadlock, qui s'est basé sur une série de mesures échographiques pour évaluer prospectivement *in utero* le poids de 109 fœtus aux États-Unis ([Hadlock et al. 1985](#)). Hadlock et al. confirment que les meilleures estimations du poids fœtal résultent de l'utilisation de modèles basés sur des mesures du PC, du périmètre abdominal et de la longueur du fémur. Les auteurs ont également proposé une formule présentée dans l'annexe 1.a pour estimer le poids de naissance. Les experts français ont ainsi utilisé des données échographiques de 2012 et 2013 du CFEF dans plusieurs régions de France (Paris, Bordeaux, Avignon, Grenoble, Lyon, Blois, Nice), pour construire une courbe de référence d'estimation du poids fœtal tenant compte des paramètres d'enfants français ([Massoud et al. 2016](#)). Il est important de mentionner que la définition d'un défaut de croissance et le choix d'une courbe pondérale à appliquer conditionnent en grande partie le dépistage et le diagnostic du PAG.

2.2.2. Grossesse et croissance fœtale

Au cours de la grossesse, le placenta est l'organe qui remplit les fonctions des poumons, des intestins, des reins et du foie du fœtus. Il remplit également des fonctions endocriniennes majeures qui modulent la physiologie et le métabolisme maternels et permet le développement du fœtus. Entre le premier trimestre lors de la période de l'organogénèse et le reste de la grossesse, le placenta humain subit des transformations spectaculaires dans sa forme et sa fonction ([Burton and Jauniaux 2015](#)). Le placenta est le plus grand organe du fœtus et le premier à se développer. Il joue un rôle central pour le maintien et le développement de la grossesse ([Turco and Moffett 2019](#)). Les anomalies placentaires sont associées aux principales pathologies de la grossesse telles que la pré-éclampsie, le RCIU, les fausses couches récurrentes et la mortinatalité ([Brosens et al. 2011](#)).

Après la phase d'implantation, le placenta devient le seul organe d'échange entre le fœtus et la mère. Par le biais du placenta, le fœtus reçoit de l'oxygène et tous les nutriments nécessaires à son développement et évacuent ses déchets métaboliques ([Mayhew 2009](#);

[Reynolds and Caton 2012](#)). Il est très vascularisé et se développe tout au long de la grossesse suivant la croissance exponentielle du fœtus. Des études ont montré qu'en fin de grossesse, son développement et ses fonctions sont altérés. En outre, les défauts de croissance du placenta, y compris les défauts vasculaires, précèdent une altération de la croissance et du développement du fœtus ([Reynolds et al. 2019](#)); d'où le concept de programmation placentaire, c'est-à-dire que l'altération de la croissance et du développement du placenta sont des facteurs importants associés à l'altération de la croissance du fœtus et du développement des organes ([Vonnahme et al. 2013](#)).

Dans la littérature, sont décrits des facteurs pouvant avoir un impact sur la grossesse et la croissance fœtale. Ces facteurs peuvent être maternel, placentaire et fœtal ([Kamai et al. 2019](#); [Reynolds et al. 2019](#)). L'environnement maternel est un facteur majeur de la croissance du fœtus et peut être plus important que la génétique ([Brooks et al. 1995](#)). Brooks et al. ont étudié le rôle des facteurs environnementaux et génétiques dans la détermination du poids à la naissance sur les grossesses avec don d'ovules. Les auteurs ont observé des corrélations entre le poids de naissance des nouveau-nés avec l'âge gestationnel et le poids des mères porteuses. Aucune corrélation significative n'a été observée avec l'âge et le poids des mères donneuses. Ces caractéristiques de la mère porteuse de la grossesse associées à d'autres expositions comme les expositions chimiques environnementales peuvent avoir un effet néfaste sur la croissance fœtale. Ces facteurs agissent sur l'implantation placentaire, la croissance et le transfert des nutriments ou en provoquant des modifications directement chez le fœtus ([Kamai et al. 2019](#)).

L'apport en nutriments de la mère pendant la grossesse est aussi l'un des facteurs les plus importants de la croissance du fœtus ([ACOG 2013](#)). D'autres facteurs tels que l'inflammation, le stress oxydatif, les agents infectieux, la vasoconstriction et l'hypertension peuvent influencer le poids à la naissance du nouveau-né ([ACOG 2013](#); [Kamai et al. 2019](#)). Au niveau placentaire, le stress oxydatif au début de la grossesse peut interférer avec la formation des trophoblastes et le développement des artérioles spirales, ce qui entraîne une vascularisation insuffisante du placenta. Ces modifications dès la phase de formation du placenta peuvent avoir un impact sur la croissance, le transfert de nutriments et l'activité hormonale du placenta ([Jauniaux et al. 2006](#)).

2.2.3. Développement neurologique de l'enfant

2.2.3.1. Développement cognitif normal

La théorie de Piaget stipule que l'enfant se développe au fil du temps grâce à son interaction avec le monde ([Scott and Cogburn 2020](#)). Elle décrit le développement de l'enfant en quatre principales périodes :

1) La période sensorimotrice

Cette période commence à la naissance et se poursuit pendant les deux premières années de vie de l'enfant. Elle comporte les six étapes suivantes :

- La première étape est celle des réflexes moteurs et sensoriels innés (par exemple le réflexe de succion) ;
- La deuxième étape est celle de « *la réaction circulaire primaire* » au cours de laquelle le nourrisson vit un événement et tente ensuite de reproduire l'action ;
- La troisième étape est celle de « *la réaction circulaire secondaire* » au cours de laquelle le nourrisson répète une action avec une conséquence spécifique désirée ou non ;
- Lors de la quatrième étape, le nourrisson est capable de planifier délibérément des étapes pour atteindre un but en utilisant des moyens familiers pour obtenir des résultats ;
- La cinquième étape est celle de « *la réaction circulaire tertiaire* » au cours de laquelle un nourrisson expérimente avec son environnement en utilisant les propriétés d'un objet pour manipuler un autre (par exemple utiliser un bâton pour pousser une balle qui fait un bruit) ;
- La sixième étape est caractérisée par la perspicacité. L'enfant observe d'autres personnes et applique ces connaissances pour atteindre le but souhaité. Lors de cette étape, le nourrisson est aussi capable de comprendre la permanence des objets et d'intégrer la notion que les objets ont une existence indépendante de l'interaction avec eux. Par exemple, l'enfant réalise que lorsqu'un parent part, celui-ci continue d'exister.

2) La période pré-opérationnelle

Elle commence vers l'âge de deux ans et se poursuit jusqu'à 7 ans. Elle est définie par la fonction sémiotique ou la pensée représentationnelle à travers des signes et des symboles.

Cette période se manifeste par :

- L'imitation différée même après la disparition du modèle imité ;
- Le jeu symbolique, par exemple jouer à faire semblant ;
- Le dessin qui commence par des gribouillis et se poursuit par des images graphiques) ;
- L'image mentale qui est le produit de sa perception (l'enfant demande constamment à ce stade aux adultes de nommer des objets afin de pouvoir associer le nom de l'objet à l'image mentale) ;
- Le développement du langage qui indique que l'enfant peut penser et assimiler des connaissances.

3) La période d'opérations concrètes (de 7 à 11 ans) qui découle de la maîtrise de la fonction sémiotique. L'enfant, à ce stade, apprend à appliquer des règles logiques à des objets concrets et à transformer ou manipuler mentalement ce qu'il voit ou entend.

4) La période d'opérations formelles (de 11 ans jusqu'à l'adolescence, voir l'âge adulte) est la dernière étape du développement cognitif. L'enfant apprend à appliquer des règles logiques à des concepts abstraits. Il analyse son environnement et réalise des actions concrètes pour résoudre des problèmes.

2.2.3.2. Troubles de développement neurologique de l'enfant

Les troubles du développement neurologique découlent d'un développement atypique du système nerveux central. Ils peuvent se manifester dès la petite enfance par des difficultés liées à la cognition, à l'apprentissage, à la mémoire et par des répercussions sur les aptitudes physiques, de communication et sociales ([Abdullahi et al. 2018](#)). Les facteurs de risque associés aux anomalies du développement neurologique sont nombreux dans la littérature. Il peut

s'agir des facteurs génétiques, des carences nutritionnelles, des infections, de certains facteurs de risque environnementaux, des complications de grossesse (naissances multiples, césariennes, prématurité, faible poids de naissance, malformations congénitales), des traumatismes, des effets délétères de la pauvreté ou de l'âge des parents. Un seul facteur ou une combinaison de plusieurs facteurs peuvent être à l'origine d'anomalies du développement neurologique des enfants ([Abdullahi et al. 2018](#); [Durkin 2002](#)). Il a été montré également une corrélation entre la croissance du PC et les troubles neurologiques chez les enfants ([Coronado et al. 2012](#)).

2.3. Effets de la pollution atmosphérique sur la grossesse et le développement de l'enfant : données de la littérature

La pollution atmosphérique est un mélange complexe comprenant des particules de tailles et compositions chimiques variées, de l'ozone, du monoxyde de carbone, des oxydes de soufre, des oxydes d'azote, du méthane et d'autres gaz, des composés organiques volatils (par exemple, le benzène, le toluène et le xylène) et des métaux (par exemple, le plomb, le manganèse, le vanadium et le fer) ([Block et al. 2012](#)). Leur composition chimique présente des variations spatiales et temporelles qui reflètent les différentes sources naturelles ou anthropiques et les conditions météorologiques.

Il est important de noter que la pollution de l'air peut avoir plusieurs effets à court et à long terme sur la santé (maladies respiratoires aiguës et chroniques, maladies cardio-respiratoires et maladies neurologiques) et entraîne 1,7 million de décès d'enfants par an dans le monde ([OMS 2017b](#)). Les enfants, les personnes avec des maladies chroniques ou les femmes enceintes font partis des catégories vulnérables. La période de vie intra-utérine est très sensible à une variété de substances toxiques, y compris les polluants atmosphériques ([Li et al. 2019](#)).

Il existe à ce jour de nombreuses études qui montrent l'association entre la pollution atmosphérique et plusieurs issues défavorables de grossesse (par exemple l'accouchement prématuré ou le faible poids de naissance) ([Dadvand et al. 2013](#); [Stieb et al. 2012](#)). Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2010 a étudié l'association entre l'exposition des mères à la pollution de l'air intérieur pendant leurs grossesses et la naissance des nouveau-

nés de faible poids et mort-nés. Les résultats des méta-analyses réalisées ont montré des associations significatives entre l'exposition maternelle pendant la grossesse à la pollution de l'air intérieur et le faible poids de naissance des nouveau-nés (RC = 1,38, IC à 95 % : 1,25, 1,52) et la naissance de mort-nés (RC = 1,51, IC à 95 % : 1,23, 1,85). Dans une autre analyse, une réduction significative du poids moyen à la naissance a été mise en évidence (β = -95,6 g, IC à 95 % : -68,5, -124,7) ([Pope et al. 2010](#)). Une autre méta-analyse récemment publiée avait pour objectif d'étudier l'association entre la pollution atmosphérique due au trafic routier et les issues défavorables de la grossesse. Les auteurs ont montré une association entre le fait de résider à moins de 500 m d'un trafic routier et la naissance de nouveau-nés avec un petit poids pour l'âge gestationnel (RC : 1,016, IC à 95 % : 1,004, 1,029) ([Wang et al. 2020](#)). En 2014, Pedersen et al. ont publié une revue systématique et méta-analyse des études épidémiologiques étudiant l'association entre l'exposition à la pollution de l'air ambiant et l'hypertension gravidique et la pré-éclampsie. Une association significative a également été montrée entre l'exposition maternelle pendant la grossesse à la pollution atmosphérique et la pré-éclampsie (RC : 1,31, IC à 95% : 1,14, 1,50) ([Pedersen et al. 2014](#)). Par ailleurs, des associations ont été montrées entre la pollution atmosphérique et le neuro-développement pré et post natal de l'enfant ([Clifford et al. 2016](#); [Levy 2015](#)). Une publication se basant sur les données combinées de six études prospectives européennes a montré de manière générale des déficits du développement cognitif, du langage et du développement psychomoteur des enfants entre un et six ans, avec une exposition croissante à la pollution atmosphérique ([Guxens et al. 2014](#)). Edwards et al. ont montré que l'exposition *in utero* aux hydrocarbures aromatiques polycycliques de la pollution atmosphérique chez les femmes non fumeuses pendant la grossesse était associée à une baisse du quotient intellectuel non verbal de l'enfant à l'âge de 5 ans (environ 3,8 points de QI) ([Edwards et al. 2010](#)).

Parmi les variétés de substances constituant la pollution atmosphérique, de nombreuses études ont analysé les effets spécifiques de la matière particulaire sur les issues de grossesse. De plus en plus de revues systématiques et méta-analyses synthétisent ces données de la littérature. Une revue systématique récemment publiée par Yuan et al. en 2019, avait pour objectif de faire un état de lieux de la littérature sur l'association entre l'exposition maternelle aux PM_{2,5} et les issues de grossesse, notamment le poids de naissance et la prématurité. Sur un total de 23 études qui ont analysé l'impact de l'exposition aux PM_{2,5} sur le poids de

naissance, 12 d'entre elles ont montré une association significative. Sur les neuf études qui ont analysé l'effet sur le petit poids pour l'âge gestationnel, cinq d'entre elles ont montré des associations significatives ([Yuan et al. 2019](#)). Li et al. ont publié en 2019 une synthèse de la littérature des études cas-témoins, cohortes et méta-analyses sur l'exposition maternelle aux PM_{2,5} durant la grossesse et les issues défavorables de la grossesse. Il a été montré des effets significatifs sur le poids de naissance, la prématurité et la naissance des mort-nés ([Li et al. 2019](#)). Une récente revue systématique réalisée par Bekkar et al. a montré que l'exposition maternelle aux PM_{2,5} était significativement associée à la prématurité dans 19 des 24 études sélectionnées (79%) pour cet événement et au petit poids de naissance dans 25 des 29 études (86%) sélectionnées ([Bekkar et al. 2020](#)). Une revue systématique basée sur les données des pays européens a montré des associations significatives entre l'exposition maternelle aux PM_{2,5} ou PM₁₀ durant la grossesse et le faible poids de naissance ([Simoncic et al. 2020](#)).

En 2015, Zhu et al. ont publié une méta-analyse de 25 études épidémiologiques observationnelles sur l'exposition maternelle aux PM_{2,5} (particules d'un diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 µm) et les issues de grossesse. Des associations significatives ont été montrées entre l'exposition des mères pendant la grossesse et la naissance de nouveau-nés avec un petit poids pour l'âge gestationnel (RC : 1,15, IC à 95% : 1,10, 1,0) et la prématurité (RC : 1,10; IC à 95 % : 1,03, 1,18) ([Zhu et al. 2015](#)). Une revue systématique et méta-analyse a comparé le risque d'issues défavorables de grossesses dues à l'exposition aux PM_{2,5} parmi des sous-populations aux Etats-Unis. Au total, 19 études ont été évaluées, et les risques sur la croissance fœtale étaient différents d'un sous-groupe de population à un autre. La méta-analyse réalisée a montré qu'une augmentation en moyenne de 10 µg/m³ de PM_{2,5} pendant toute la période de grossesse réduisait le poids de naissance de 21,9 g (IC à 95 % : 11,7, 32,0), 15,7 g (10,1, 21,4), 9,3 g (2,7, 15,8) et 5,8 g (- 9,0, 20,7) chez les mères noires, blanches, hispaniques et asiatiques, respectivement ([Thayamballi et al. 2020](#)).

Parmi les paramètres anthropométriques du nourrisson, le PC reflète le volume du cerveau et est utilisé comme indicateur du développement cérébral *in utero* ([Barbier et al. 2013](#)). Une récente étude menée en Ecosse a analysé les effets de l'exposition aux PM₁₀ et PM_{2,5} sur les paramètres anthropométriques *in utero* et à la naissance. Les données d'échographies au troisième trimestre de la grossesse, ont montré des associations significatives entre les expositions aux PM₁₀ et PM_{2,5} et le diamètre bipariétal ([Clemens et al. 2017](#)). Les résultats avec

l'exposition aux $PM_{2,5}$ présentent un gradient ordonné entre les quartiles les plus bas et les plus élevés, le quartile 4 montrant une réduction de 0,32 (IC à 95 % : 0,13, 0,52) du score de diamètre bipariétal à l'échographie par rapport au quartile d'exposition le plus bas. Des tendances similaires sont observées avec l'exposition aux PM_{10} durant la grossesse, le quartile d'exposition le plus élevé présente les réductions du score de diamètre bipariétal le plus élevé de l'ordre de 0,16 (95 % IC : 0,06, 0,26). Les données à la naissance ont montré des réductions significatives de périmètre crânial de -0,14 cm (IC 95% : -0,25, -0,02) et de -0,16 cm (IC 95% : -0,29, -0,02) respectivement pour les $PM_{2,5}$ et PM_{10} ([Clemens et al. 2017](#)). Une autre étude a montré que l'exposition des mères aux PM_{10} pendant la grossesse était inversement associée aux PC de leurs enfants à la naissance ([Lamichhane et al. 2018](#)). Des résultats similaires ont été démontrés précédemment dans d'autres études ([Jedrychowski et al. 2004](#); [van den Hooven et al. 2012](#)).

Dans une étude publiée en 2015, Lertxundi et al. ont évalué les effets de l'exposition prénatale aux particules fines sur le retard de développement neurologique chez les nourrissons au cours de leur deuxième année de vie. Les auteurs ont trouvé qu'une augmentation de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux moyens de $PM_{2,5}$ pendant la grossesse était associée à une diminution de 1,14 point du score moteur (IC à 90% : - 1,75 ; - 0,53). En considérant les femmes vivant plus près (≤ 100 m) des activités de transformation des métaux, les auteurs ont trouvé que les scores moteurs diminuaient de - 3,20 (90% CI : - 5,18 ; - 1,21) et le score mental de - 2,71 (90% CI : - 4,69 ; - 0,74) dans le groupe d'exposées aux $PM_{2,5}$ ([Lertxundi et al. 2015](#)). En 2016, une revue systématique et méta-analyse a conclu que chez l'Homme, l'exposition *in utero* aux particules de l'air ambiant est associée à une augmentation de risque de retard neuro-développemental et d'autisme. La méta-analyse réalisée a mise en évidence une augmentation du risque de TSA (troubles de spectre autistique) de 1,07 (IC à 95 % : 1,06, 1,08) pour une augmentation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} et une augmentation du risque de TSA de 2,32 (IC à 95 % : 2,15, 2,51) pour une augmentation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $PM_{2,5}$ ([Lam et al. 2016](#)).

2.4. Effets des particules nanométriques sur la grossesse et le développement de l'enfant : données de la littérature

A ce jour, peu d'études épidémiologiques ont analysé les effets de l'exposition maternelle pendant la grossesse aux particules nanométriques sur le développement de l'enfant en période pré et post natale. Une récente étude réalisée aux USA, à partir des données des registres de naissance en Californie, a montré une association entre les particules nanométriques provenant des émissions des avions à réaction et la prématurité (RC : 1,14 ; IC à 95% : 1,08-1,20) ([Wing et al. 2020](#)). Une autre étude épidémiologique réalisée au Canada a montré pour la première fois une association entre l'exposition aux particules ultrafines durant la période critique de l'embryogénèse et les malformations cardiaques (communication inter ventriculaire) (RC : 1,13 ; IC à 95%: 1,03-1,33) ([Lavigne et al. 2019](#)). Dans ces deux études, une approche basée sur de modèles géo-spatiaux de dispersion des particules ultrafines a été choisie pour estimer l'exposition *in utero*.

En revanche, plusieurs données basées sur les modèles animaux ont montré des effets néfastes de l'exposition aux particules nanométriques manufacturées, autrement appelées nanoparticules. Les expositions aux nanoparticules pendant la gestation dans les études expérimentales chez des animaux ont été associées à des malformations, défauts de croissance maternelle et fœtale, faible poids du placenta, anomalies développementales du système nerveux ([Hougaard et al. 2015](#)). Ema et al., ont présenté un résumé de résultats des études de toxicité sur la reproduction et le développement des nanoparticules à base de carbone. Il a été démontré un transfert placentaire et des anomalies développementales, structurelles et fonctionnelles, notamment, des effets tératogènes, pertes fœtales, retard de croissance chez les embryons, anomalies comportementales chez la progéniture, anomalies de développement rénal et du système immunitaire, anomalies morphologiques du cerveau et génotoxicité ([Ema et al. 2016b](#)). Une autre étude toxicologique a montré une atteinte neuro-développementale de la descendance après une exposition aux nanoparticules de carbone ([Ghaderi et al. 2015](#); [Umezawa et al. 2018](#)).

3. Hypothèses et objectifs

3.1. Hypothèses physiopathologiques

Nous avons précédemment décrit que les nanoparticules sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et placentaire et peuvent s'accumuler dans certains organes et tissus cibles ([Bakand and Hayes 2016](#); [Calderon-Garciduenas et al. 2004](#); [Landsiedel et al. 2012](#); [Muoth et al. 2016](#)).

Au niveau cérébral, les particules à l'échelle nanométrique passent la barrière hémato-encéphalique, elles peuvent également être transférées directement au cerveau par le nerf olfactif et entraîner des effets néfastes selon les mécanismes suivants ([Zhang et al. 2018](#)) :

- 1) Augmentation du stress oxydatif
- 2) Diminution de neurotransmetteurs dans le cortex cérébral

Au niveau du placenta, les nanoparticules peuvent perturber l'évolution de la grossesse selon deux mécanismes ([Ema et al. 2016a](#); [Hougaard et al. 2015](#)) :

- Un mécanisme direct :
 - Les particules nanométriques s'accumulent au niveau du placenta et réduisent les échanges foétaux maternels par un effet mécanique.
 - Les particules nanométriques peuvent traverser la barrière placentaire, atteindre le fœtus, et induire des réponses oxydative et inflammatoire directement sur les tissus et organes foétaux et entraver son développement.

- Un mécanisme indirect par la réponse inflammatoire :
 - Lorsque les particules nanométriques sont inhalées la mère, elles peuvent se déposer tout le long de l'arbre respiratoire, y compris les alvéoles. De nombreuses particules nanométriques sont caractérisées par une réactivité de surface élevée et induisent potentiellement une réponse inflammatoire locale et systémique.
 - Des médiateurs inflammatoires peuvent être libérés dans la circulation systémique et transportés vers des organes importants pour la grossesse et le

développement du fœtus (circuits neuroendocriniens maternels, placenta, utérus).

- Le stress oxydatif peut également survenir et induire ou exacerber une inflammation déjà induite par les particules.
- Les particules nanométriques présentes dans le système peuvent être absorbées par les cellules placentaires et interférer indirectement avec le développement du fœtus en y induisant un stress oxydatif et une inflammation.

3.2. Objectifs

3.2.1. Objectif général

L'objectif général de ce travail est d'étudier l'association entre l'exposition maternelle aux PNNI et le développement *in et post utero* de l'enfant.

3.2.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont :

- Etudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle prénatale aux PNNI et **le petit poids pour l'âge gestationnel.**
- Etudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle prénatale aux **PNNI carbonées** et **le petit poids pour l'âge gestationnel.**
- Etudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle prénatale aux **PNNI carbonées** et **le périmètre crânien à la naissance et à 2 ans de vie.**
- Etudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle prénatale aux **PNNI carbonées** et **le développement du langage et des troubles du comportement de l'enfant à 2 ans de vie.**

4. Méthodes

4.1. L'étude ELFE

Les analyses dans le cadre de ce travail ont été réalisées à partir des données de l'étude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE) décrite par Vandentorren et al. en 2009 et Dereumeux et al. en 2016 ([Dereumeux et al. 2016](#); [Vandentorren et al. 2009](#)).

4.1.1. Objectif

L'étude ELFE a été conçue pour permettre de répondre à la question : comment les conditions périnatales et l'environnement dans ses différentes dimensions peuvent avoir un impact sur le développement, la santé et la socialisation des enfants de la période intra utérine à l'adolescence ? Cette étude a donc pour objectif d'investiguer l'impact de l'exposition des enfants aux facteurs de risque environnementaux.

4.1.2. Schéma d'étude et population

Il s'agit d'une étude de cohorte lancée en 2011 qui a inclus des nouveau-nés à partir de 33 semaines et leurs mères dans des maternités en France métropolitaine (figure 8).

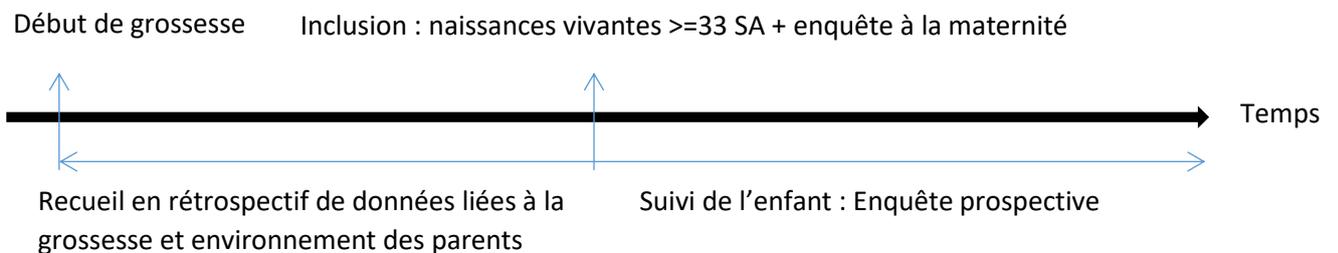


Figure 8. Représentation du schéma d'étude de la cohorte Elfe

Les maternités ont été sélectionnées sur la base d'un plan d'échantillonnage stratifié aléatoire à deux degrés. Premièrement, les maternités localisées en France métropolitaine ont été sélectionnées aléatoirement à l'échelle nationale sur une base de sondage stratifiée par le statut de l'institution (privé / public) et en fonction du nombre de naissances par année et par région (cinq pôles régionaux). Après l'exclusion des maternités n'atteignant pas plus de 365 naissances par an, 349 maternités ont été sélectionnées au hasard sur un total de 542

maternités pour toute la France. Parmi les 349 maternités sélectionnées, 320 ont donné leur accord pour participer à l'étude.

Dans un deuxième temps, pour compléter la méthode d'échantillonnage, les critères de sélection suivants ont été appliqués :

- Les mères âgées de 18 ans et plus ;
- Les mères qui ont accouché d'un ou deux bébés vivants de 33 semaines ou plus d'aménorrhée ;
- Les accouchements qui se sont déroulés dans l'une des 320 maternités sélectionnées qui ont accepté de participer à l'étude ;
- Les enfants nés pendant les 4 périodes de 4 à 8 jours prédéfinies et réparties sur l'année 2011.

Les critères d'exclusion suivants ont été appliqués :

- Les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée ;
- Les naissances multiples de plus de deux enfants ;
- Les mères mineures ou incapables de signer un consentement éclairé ;

Le taux d'acceptation était de 51%, représentant 18 040 familles et 18 329 enfants, dont 289 jumeaux sélectionnés à la naissance. Le suivi des enfants inclus est prévu sur 20 ans. Le calendrier et les principales modalités de suivi pour les 8 premières années de l'étude sont :

- A l'âge de 2 mois (de juin 2011 à mars 2012) : enquête téléphonique, envoi d'un piège à poussière au domicile pour un sous échantillon ;
- Entre 3 et 10 mois (de juillet à novembre 2011) : questionnaires postaux de suivi alimentaire ;
- A l'âge de 1 an (en 2012) : enquête téléphonique ;
- A l'âge de 2 ans (en 2013) : enquête téléphonique et auto-questionnaire postal au médecin traitant ;
- A l'âge de 3 ans (en 2014) : Enquête téléphonique et enquête à domicile sur un sous échantillon (test cognitif, prélèvement d'urine et selles, pièges à poussières) ;
- A l'âge de 4 ans (en 2015) : enquête internet (questionnaires-jeux pour l'enfant sur différents aspects de socialisation, enquête sur le budget-temps pour les parents) ;
- A l'âge de 5 ans (en 2016) : enquête téléphonique ;

- A l'âge de 6 ans (en 2017) : bilan des compétences scolaires ;
- A l'âge de -8 ans (de 2018 à 2019) : enquête téléphonique, bilan de santé (examen médical, tests psychomoteurs, prélèvements urine et sang) et bilan de compétences scolaires.

Selon les données disponibles, les répondants lors des enquêtes de suivis se présentent de la manière suivante :

- Enquête téléphonique de 2 mois : 16301 familles ont répondu (90,4%)
- Enquête téléphonique de 1 an : 14442 familles ont répondu (81,7%)
- Enquête téléphonique de 2 ans : 13277 familles ont répondu (78%) et 7575 familles ont renvoyé l'auto-questionnaire postal du médecin traitant

4.1.3. Données recueillies et modes de recueil

Lors de l'enquête en maternité, les données ont été collectées au moyen d'un questionnaire standardisé administré en mode face à face par des enquêteurs formés (sages-femmes, infirmières ou infirmiers pédiatriques) après la naissance à l'unité de maternité ou de néonatalogie. Ces données ont été complétées par des informations collectées via les dossiers médicaux et des échantillons biologiques (sang, urine, méconium, cheveux, selles) prélevés chez un sous-échantillon dans la salle d'accouchement ou dans la suite de couches.

L'environnement de l'enfant a été caractérisé par une approche multidisciplinaire évaluant les expositions aux facteurs de risque socioéconomiques, géographiques, familiaux, liés aux comportements, physiques, chimiques et microbiologiques.

Les données collectées étaient ainsi liées :

- Aux caractéristiques sociodémographiques des parents (âge de la mère, état matrimonial, éducation de la mère et revenu mensuel du ménage) ;
- À l'activité professionnelle pendant la grossesse (professions, secteurs d'activité et durée du travail pendant la grossesse) ;
- Au mode de vie des parents (consommation d'alcool pendant la grossesse et tabagisme) et conditions de vie ;
- Aux caractéristiques du logement et mesures environnementales (pièges à poussières) ;

- Aux modes de garde, scolarité de l'enfant, pratiques culturelles et loisirs ;
- Aux recours aux soins et relevé du dossier obstétrical de la mère (poids, taille, hypertension de grossesse, diabète gestationnel) ;
- Aux expositions à des toxiques et agents physiques ;
- Aux données de croissance, santé de l'enfant et santé des parents ;
- A l'alimentation de l'enfant ;
- Aux échantillons biologiques (sang, urine, méconium, cheveux, selles) collectés dans la salle d'accouchement ou dans la suite de couches.

De nombreuses variables ont été générées dans les bases de données ELFE, une partie de celles utilisées dans le cadre de ce travail sont présentés dans l'annexe 2. Concernant les suivis, après deux mois, une enquête téléphonique a été menée pour obtenir de nouvelles informations sur le développement de l'enfant et compléter le questionnaire de naissance sur de nombreux sujets tels que le travail, le logement, l'environnement et les caractéristiques familiales.

Les données de suivi permettent de caractériser l'environnement de vie de l'enfant pour rechercher les potentiels facteurs de risque environnementaux et de recueillir des données de santé, de croissance et de développement de l'enfant.

4.2. Sous-étude ELFE - Particules nanométriques non intentionnelle

4.2.1. Population sélectionnée pour notre étude

Les critères d'inclusion dans le cadre de ce travail sont :

- Les nouveau-nés inclus dans la cohorte Elfe (naissances vivantes en France métropolitaine à partir de 33 semaines d'aménorrhée) ;
- Les grossesses uniques (elles ont été sélectionnées pour éviter, en cas de grossesse multiple d'avoir des doublons de mères). ;
- Les mères ayant exercé une activité professionnelle pendant leur grossesse.

4.2.2. Caractéristiques de l'exposition

4.2.2.1. Généralités sur les matrices

Une matrice emplois-expositions est définie comme un croisement d'informations dans un tableau avec en ligne les emplois (définis par une profession et un secteur d'activité) et en colonne une ou plusieurs nuisances. A l'intersection de ces lignes et colonnes, des indices d'exposition sont fournis, résultant d'une évaluation d'experts multidisciplinaires. Ces derniers s'appuient sur leur connaissance et les données d'exposition disponibles ([SPF 2005](#)). Il est nécessaire de distinguer les matrices tâches-expositions où les situations de travail sont étudiées par les observations et descriptions des gestes professionnels des opérateurs, des matrices emplois-expositions où les situations de travail sont plus largement étudiées au travers des emplois. Pour renseigner les types de professions et secteurs d'activités, il existe des classifications officielles qui sont recommandées au niveau national et international.

- Classifications internationales : deux classifications sont principalement utilisées au niveau international, il s'agit de de la '*classification internationale type des professions*' (CITP) de l'Organisation Internationale du Travail et de la '*classification internationale type industries*' (CITI) de l'Organisation des Nations Unies. La première version de la CITP a été adoptée en 1957, connues sous l'intitulé 'CITP-58'. Depuis, plusieurs mises à jours ont été effectuées en raison des évolutions dans le monde du travail qui ont donné lieux aux versions de 1966 (CIPT-68), de 1987 (CITP-88) et de 2007 (CITP-08).
- Classifications nationales : certains pays ont développé leurs propres classifications. En France, il existe la classification des '*Professions et Catégories Socio-professionnelles*' (PCS) pour caractériser les professions et la '*Nomenclature des Activités Françaises*' ([Pedersen et al.](#)) pour les secteurs d'activités. La NAF a la même structure que la nomenclature d'activités européennes (NACE) qui est elle-même dérivée de CITI. Depuis sa création, la version initiale de la NAF a été révisé à deux reprises (en 2003 et en 2008).

Une matrice est dite '*exhaustive*' si toutes les combinaisons des professions et des secteurs d'activités peuvent être évaluées et générer des paramètres d'exposition qui sont des estimateurs de l'exposition.

Il existe trois paramètres semi-quantitatifs qui peuvent être générés :

- La probabilité d'exposition ;
- La fréquence d'exposition ;
- L'intensité d'exposition.

4.2.2.2. Matrice emplois-expositions aux particules ultrafines

Dans le cadre de ce travail, nous utiliserons la matrice emplois-expositions aux PNNI ou particules ultrafines (MatPUF). Cet outil a été élaboré par un groupe de travail au sein de l'équipe EPICENE de l'Inserm U1219, composé de deux hygiénistes industriels avec l'appui d'un professeur de médecine du travail et d'un chercheur épidémiologiste. Les résultats de l'expertise ont été validés par un panel de 22 experts qui ont également apporté leurs connaissances dans diverses disciplines (chimie de l'atmosphère, métrologie, toxicologie, médecine du travail, hygiène industrielle et épidémiologie) ([Audignon-Durand et al. 2021](#)). Le travail d'élaboration de cette matrice s'est inscrit dans le cadre du programme Matgéné du département de santé travail de santé publique France.

La méthode de construction de la matrice MatPUF a été précédemment décrite ([Audignon-Durand et al. 2021](#)).

Les principales étapes de sa réalisation sont :

- Identification des procédés de travail émettant des PNNI dans le milieu de travail ;
- Evaluations des professions concernées par la mise en œuvre des procédés identifiés ;
- Evaluations de manière séparée des secteurs d'activités concernés par la mise en œuvre des procédés identifiés ;
- Croisement des professions et secteurs d'activités pour obtenir l'exposition au niveau de l'emploi ;
- Historisation ou périodisation des expositions (prise en compte des variations d'exposition au cours du temps).

Ce travail de construction de la matrice s'est appuyé sur une veille et analyse bibliographique pour faire un état de lieux et une synthèse de données de mesures disponibles pour permettre

de quantifier les expositions dans la matrice. Environ 300 publications scientifiques sur la mesure des expositions aux PNNI en milieu professionnel ont été sélectionnées et analysées. Des publications issues des institutions nationales et internationales spécialisées et reconnues en hygiène et sécurité au travail, ont été considérées.

Les auteurs ont identifié 57 procédés de travail susceptibles d'émettre des PNNI lors de leur mise en œuvre, catégorisés en 9 grands groupes :

- Fragmentation de la matière première ;
- Combustion ;
- Mise en forme et façonnage ;
- Usinage ;
- Traitement de surface ;
- Revêtement de surface ;
- Assemblage (soudure/brasure) et découpage thermique ;
- Moteurs ;
- Autres activités.

Après identification des procédés de travail générant des PNNI sur base de données de la littérature, les familles chimiques ont été ensuite déterminées pour chacun des procédés de travail. Au final, 7 familles chimiques ont été validées :

- Les particules métalliques et oxydes métalliques provenant de la dégradation mécanique et thermique des métaux ;
- Les particules minérales provenant de la dégradation mécanique et thermique des minéraux non métalliques ;
- Les particules carbonées provenant de la dégradation mécanique du carbone et thermique de la matière organique ;
- Les particules de bois, cellulose, végétal provenant de la dégradation mécanique du bois, cellulose et végétaux ;
- Les polymères provenant de la dégradation mécanique et thermique des polymères (principalement les plastiques) ;
- Les HAP particuliers provenant de la dégradation thermique de la matière organique ;

- Les autres organiques comprenant des organiques alimentaires ou non alimentaire d'origine animale provenant de la dégradation mécanique de la matière organique alimentaire (ex : céréales) ou non alimentaire d'origine animale (ex : laine).

Dans le cadre des évaluations des professions, pour chaque code de la CIP-68 identifié (n=1503), les procédés de travail appliqués ont été identifiés parmi les 57 procédés validés au préalable. Il est important de mentionner que pour une même profession, un ou plusieurs procédés ont été identifiés. Lorsqu'aucun procédé émettant des PNNI n'était identifié, les professions étaient considérées comme non exposées. Concernant les évaluations de secteurs d'activités, pour chaque code NAF 2000 identifié (n=696), les procédés de travail ont été identifiés parmi les 57 procédés validés au préalable. Afin de tenir compte des variations de l'exposition au cours du temps dues aux évolutions technologiques, la matrice MatPUF prend en compte les périodes de début ou de fin d'utilisation de procédé de travail repéré.

MatPUF permet ainsi, à partir d'un emploi, de caractériser l'exposition professionnelle aux PNNI. Dans cette première version, il a été décidé de ne pas croiser les professions avec les secteurs d'activités car les données disponibles ne permettaient pas d'évaluer le caractère diffus de certains procédés de travail dans certaines entreprises. Par ailleurs, pour certaines professions, les paramètres d'exposition (probabilité et fréquence) ont été modulés en fonction du secteur d'activité. En raison de peu de données de mesures disponibles, ainsi que de l'hétérogénéité des méthodes et métriques utilisées dans les études, l'intensité n'a pu être évaluée.

Ainsi, pour chaque emploi, la matrice MatPUF a permis de définir une probabilité et une fréquence d'exposition comme paramètres d'exposition :

- La probabilité est définie comme la proportion d'individus occupant la profession susceptible d'être exposée aux PNNI lors de la mise en œuvre du procédé. Les auteurs ont catégorisé ce paramètre en trois classes d'exposition :
 - Exposition possible : qui concerne une ultra-minorité d'individus (>0-10%) ;
 - Exposition probable : qui concerne une minorité d'individus (>10-50%) ;
 - Exposition très probable : qui concerne une majorité d'individus (>50%).

- La fréquence est définie comme la proportion de temps durant laquelle les travailleurs sont exposés aux PNNI lors de la mise en œuvre du procédé (fréquence estimée sur une journée de travail de 8 heures). Les classes suivantes ont été déterminées :
 - Exposition sporadique : >0 - 5% ;
 - Exposition occasionnelle : >5 – 30% ;
 - Exposition fréquente : >30 – 70% ;
 - Exposition permanente : >70%.

Le tableau 1 illustre une partie de la matrice employée dans le cadre de cette recherche. Au total, MatPUF comprend 1 072 541 lignes et 70 colonnes.

nafcitp	naf	citp	libellé naf	libellé citp	proba	classe proba	freq	classe freq	période
011A01110	011A	01110	Culture de céréales: cultures industrielles	Chimiste en général	0,75	3	0,13125	2	1950-2014
011A01120	011A	01120	Culture de céréales: cultures industrielles	Chimiste (chimie organique)	0,806555	3	0,168598	2	1950-2014
011A01130	011A	01130	Culture de céréales: cultures industrielles	Chimiste (chimie minérale)	0,806555	3	0,168598	2	1950-2014
011A01140	011A	01140	Culture de céréales: cultures industrielles	Chimiste (chimie physique)	0,75	3	0,13125	2	1950-2014
011A01150	011A	01150	Culture de céréales: cultures industrielles	Chimiste (chimie analytique)	0,75	3	0,13125	2	1950-2014
011A01190	011A	01190	Culture de céréales: cultures industrielles	Autres chimistes	0,75	3	0,13125	2	1950-2014
011A01210	011A	01210	Culture de céréales: cultures industrielles	Physicien en général	0,05	1	0,00125	1	1950-2014
.
.
.

Tableau 1. Illustration d’une partie de la matrice MatPUF

4.2.2.3. Croisement de données de la cohorte Elfe et de la matrice MatPUF

Dans la cohorte Elfe, quatre nomenclatures ont été utilisées pour coder les professions des mères. Il s’agit de :

- Deux classifications internationales :
 - La Classification Internationale Type des Professions - version de 1968 (CITP-68) éditée par le bureau international du travail à Genève ;
 - La Classification Internationale Type des Industries - version de 1975 (CITI) éditée par l’Organisation des Nations Unies à New-York ;
- Deux autres classifications éditées et mises à jour régulièrement en France par l’Institut national de la statistique et de l’économie (Insee, Paris) :
 - La classification des professions et catégories socio-professionnelles (PCS) pour définir les professions ;

- La Nomenclature des activités françaises - version 2003 (NAF2003) pour définir les secteurs d'activité.

La matrice MatPUF qui a été utilisée pour ce travail, a été construite avec la CITP68 et la NAF 2000.

Croisement matrice-calendrier professionnel :

Parmi les quatre nomenclatures disponibles dans la base de données Elfe, la CITP68 (codant les professions) et la NAF2003 (codant les secteurs d'activité) ont servi pour le croisement avec les données de la matrice. En raison de versions différentes de NAF utilisées dans la matrice (NAF2000) et dans Elfe (NAF2003), nous avons premièrement procédé à l'identification des codes qui ont changé entre les deux versions. Au total ce changement concernait 354 individus inclus dans la cohorte ELFLE. Ensuite, un transcodage manuel de données des 354 individus a été effectué sur la base de données Elfe, pour aboutir à une harmonisation avec les données de la matrice (NAF2003 → NAF2000).

Afin de générer les probabilités et fréquences d'exposition aux PNNI à partir des emplois occupés par les mères durant la période de grossesse, nous avons fait correspondre les combinaisons NAF-CITP de chacune des mères à celles fournies par la matrice, tout en prenant en compte l'historisation de la matrice (caractérisation d'exposition selon les périodes). Au final, une base de données comprenant les données recueillies dans Elfe, incluant les paramètres d'exposition aux PNNI fournis par la matrice a été obtenue (figure 9).

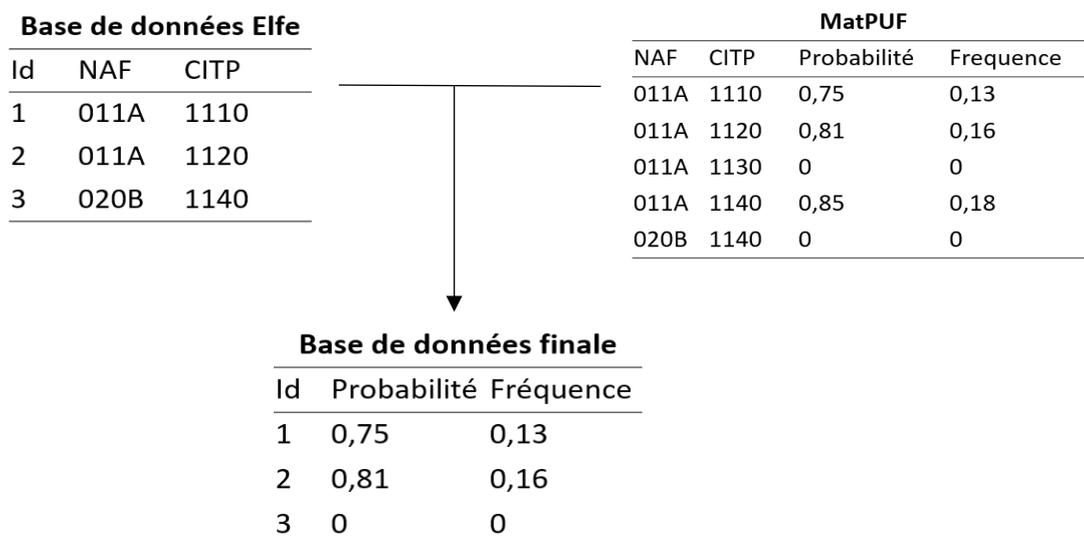


Figure 9. Exemple de croisement de la matrice et de la base de données Elfe

4.2.2.4. Définition des exposées

La définition des exposées dans le cadre de ce travail a été réalisée en fonction des seuils prédéfinis des classes de probabilité d'exposition aux PNNI.

Nous avons choisi de créer trois catégories principales :

- Non-exposées professionnellement : les femmes ayant occupé un emploi associé à une probabilité d'exposition de 0 ;
- Exposition professionnelle incertaine : les femmes ayant occupé un emploi associé à une probabilité d'exposition comprise entre 0 et 50% ;
- Exposées professionnellement : les femmes ayant occupé un emploi associé à une probabilité d'exposition supérieure à 50%.

4.2.3. Evènements de santé étudiés

- Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

Dans la cohorte ELFE, le poids de naissance des enfants ont été renseignés avec des Z-scores créés selon la référence française AUDIPOG (Association des utilisateurs de dossiers médicaux informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie). Cette définition s'est basée sur des courbes individuelles de poids de naissance ajustées sur l'âge gestationnel, le sexe et le rang de naissance du nouveau-né, ainsi que l'âge, la taille et le poids de la mère ([AUDIPOG 2008](#); [Mamelle et al. 2006](#)).

- Périmètre crânien

Le PC est la circonférence fronto-occipitale mesurée à la naissance et lors des suivis de l'enfant. Les données anthropométriques recueillies dans les questionnaires Elfe de la maternité, ensuite à 2 mois, 1 an et 2 ans ont présenté de nombreuses erreurs (valeurs aberrantes, doublons). Ces données ont fait l'objet d'un travail d'apurement par l'équipe Elfe avant d'être mises à disposition pour analyses. Les mesures post natales étaient recueillies à partir du carnet de santé de l'enfant lors des enquêtes téléphoniques.

- **Développement neurologique de l'enfant à 2 ans**

Le développement neurologique des enfants à l'âge de 2 ans a été évalué à l'aide de la liste de contrôle modifiée pour l'autisme chez les tout-petits (M-CHAT) et de l'inventaire de développement communicatif de MacArthur-Bates (MB-CDI).

Lors de de l'enquête de 2 ans de ELFE, le développement neurologique a été évalué selon trois dimensions :

- Le développement moteur : les enquêteurs se sont basés sur le questionnaire d'évaluation du développement moteur rempli par le médecin traitant, tenant compte des items standards de l'Organisation Mondiale de la Santé ;
- Le langage : un questionnaire sur l'évaluation du langage selon « *The Mac Arthur Communicative Développement Inventory* » (MB-CDI) a été administré par les enquêteurs formés par téléphone. Il a été demandé aux parents si l'enfant pouvait dire de manière spontanée les 100 mots de la liste en annexe 3 ;
- Le comportement (troubles autistiques) : un questionnaire basé sur l'étude du comportement (troubles autistiques) selon le M-CHAT soit la « *Modified Check list for Autism in Toddlers* » a été administré lors d'une enquête téléphonique. Une liste de 22 variables a été appliquée dans la cohorte Elfe pour évaluer le comportement de l'enfant (annexe 4).

Les deux outils (M-CHAT et MB-CDI) ont prouvé leur utilité dans la cohorte ELFE pour les analyses sur le développement neurologique des enfants à deux ans ([Schmengler et al. 2019](#)). Dans ce travail, nous avons effectué le choix d'utiliser ces deux indicateurs pour l'évaluation du développement neurologique.

4.2.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées sous le logiciel SAS®9.4.

4.2.4.1. Les variables d'intérêt

4.2.4.1.1. Les variables dépendantes

Les variables dépendantes étudiées dans le cadre de ce travail sont donc :

- Le petit poids pour l'âge gestationnel
- Le périmètre crânien à la naissance et l'évolution jusqu'à deux ans
- Le développement du langage de l'enfant à 2 ans selon « *The Mac Arthur Communicative Development Inventory* » (MB-CDI)
- Le développement du comportement de l'enfant à 2 ans selon « *The Modified Checklist for Autism in Toddlers* » (M-CHAT)

4.2.4.1.2. Variable d'exposition principale

Dans les analyses principales, la variable d'exposition principale correspondait à la probabilité d'exposition aux PNNI en milieu professionnel. Le seuil de probabilité d'exposition professionnelle des mères sélectionnées dans le cadre de notre étude a été estimé selon trois catégories sur base de consensus :

- Probabilité d'exposition de 0 : non exposées professionnellement ;
- Probabilité d'exposition entre 0 et 50% : exposition professionnelle incertaine ;
- Probabilité d'exposition supérieure à 50% : exposées professionnellement.

Cette catégorisation concernait les modèles principaux pour analyser le PAG et le PC.

Pour analyser le langage et le comportement à 2 ans, il a été décidé au préalable de définir les catégories d'exposition en fonction des percentiles, utilisant le seuil de probabilité de 30% qui correspond au 90^e percentile :

- Probabilité d'exposition de 0 : non exposées professionnellement ;
- Probabilité d'exposition entre 0 et 30% : exposition professionnelle incertaine ;
- Probabilité d'exposition supérieure à 30% : exposées professionnellement.

Pour chaque évènement étudié, une analyse secondaire a été réalisée uniquement chez les catégories exposées, en introduisant un indicateur d'exposition calculé dans les modèles comme variable d'exposition principale.

Il s'agit de la durée de travail au cours de la grossesse pondérée par la fréquence d'exposition calculé comme suit :

$$\text{Durée}_w \text{ (semaines effective d'exposition)} = \text{Durée de travail (semaines)} * \text{Fréquence d'exposition}$$

Cet indicateur est exprimé en semaines effectives d'exposition qui correspond au temps d'exposition de la mère lors de l'exercice professionnel pendant la grossesse.

4.2.4.1.3. Covariables

Les facteurs de confusion potentiels (ou variables d'ajustement) ont été choisis en fonction des informations retrouvées dans la littérature concernant le PAG, le PC ([Figueras and Gardosi 2009](#); [Lacroze 2015](#); [Langer 2011](#)) et le développement neurologique à 2 ans ([Schmengler et al. 2019](#)).

4.2.4.2. Modélisation

Le PAG étant une variable qualitative binaire, les associations entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI et le risque ont été modélisées par des régressions logistiques binaires multivariées.

Le PC a été étudié par des modèles de régression linéaire multivariés (PC à la naissance) et par des modèles longitudinaux (modèles mixtes) pour des mesures répétées jusqu'à 2 ans de vie.

Les analyses sur les PNNI de carbone et le PAG ont été effectuées sur l'ensemble de la population d'étude, puis selon le moment de l'arrêt de travail des mères au cours du premier, du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse.

Pour étudier le MB-CDI, nous avons utilisé le décile inférieur (c'est-à-dire l'utilisation expressive de 32 mots au maximum parmi les mots prédéfinis) comme indicateur d'un faible développement lexical dans des modèles de régression logistique binaire multivariés.

Le M-CHAT a été étudié selon les seuils recommandés ([Chlebowski et al. 2013](#)) (risque faible = 0-2; risque intermédiaire = 3-6 et risque élevé = 7-23) pour des modèles de régression logistique multinomiale non ordonnée. Nous avons ensuite analysé le score M-CHAT en

variable continue allant de 0 à 23 dans une analyse supplémentaire par des modèles de régression linéaire multivariés.

Des analyses multivariées ont été menées sans procéder à une sélection statistique des variables type « pas à pas » mais uniquement en se basant sur la littérature pour sélectionner les variables comme potentiels facteurs de confusion. Les mesures d'association ont été présentées avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

Enfin, nous avons supposé que les données manquantes l'étaient complètement au hasard (MCAR), ce qui justifie les analyses sur base de données complètes. Nous avons vérifié l'hypothèse MCAR en ré-estimant les modèles précédemment définis dans des analyses de sensibilité à l'aide d'une technique d'imputation multiple, la méthode MICE (multivariate imputation by chained equations) ([Azur et al. 2011](#)).

5. Résultats

5.1. Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles et petit poids pour l'âge gestationnel

Synthèse de l'article publié sous la citation suivante et disponible ci-dessous :

Manangama G, Migault L, Audignon-Durand S, et al. Maternal occupational exposures to nanoscale particles and small for gestational age outcome in the French Longitudinal Study of Children. *Environ Int.* 2019;122:322-329. doi:10.1016/j.envint.2018.11.027

5.1.1. Introduction

Le PAG fait référence à un fœtus dont l'estimation du poids est inférieure au 10^e percentile de la courbe de références disponible pour une population donnée ([Vayssiere et al. 2015](#)). Selon les données de la littérature, de nombreux facteurs augmentent le risque de PAG, notamment les caractéristiques sociodémographiques des parents (âge de la mère, origine ethnique, état civil, niveau d'études, revenu du ménage), le mode de vie (consommations de tabac, alcool et drogues pendant la grossesse), l'état de santé de la mère (hypertension chronique, pré-éclampsie, diabète gestationnel et maladies vasculaires), les antécédents obstétricaux (PAG antérieure, grossesse multiple, primiparité), et les facteurs environnementaux (exposition aux pesticides, pollution de l'air) ([Slama and Cordier 2013](#); [Vayssiere et al. 2015](#)). De nombreuses études ont montré l'association entre des constituants spécifiques de la pollution de l'air ambiant tels que les PM₁₀ ou PM_{2,5} et le PAG ([Zhu et al. 2015](#)). Il existe de plus en plus de preuves que les particules à l'échelle nanométrique jouent un rôle important sur la santé ([Stone et al. 2017](#)). Depuis deux décennies, nous observons une utilisation croissante des particules nanométriques dans de nombreux secteurs d'activité (santé, industrie pharmaceutique, cosmétique, industrie automobile, industrie textile, agroalimentaire...) et peu de connaissances sont actuellement disponibles sur leurs effets sur la santé humaine ([Claude Ostiguy 2006](#)). Il a été montré qu'il est plus facile d'évaluer rétrospectivement les expositions dans un environnement professionnel qu'extra-professionnel, en utilisant les outils existants tels que la matrice emplois-expositions ([Abbott and Maynard 2010](#)). Une récente revue bibliographique réalisée sur 72 publications concernant les mesures des particules ultrafines a montré que les niveaux d'exposition des travailleurs pourraient être sensiblement plus élevés qu'en milieu non professionnel ([Viitanen et al. 2017](#)). L'objectif de notre étude était

d'étudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI pendant la grossesse et le PAG.

5.1.2. Principaux résultats

Cette première étude a inclus 11224 couples mères-enfants issus de la cohorte ELFE. Parmi les mères incluses dans l'étude, 5,1% (n=569) étaient professionnellement exposées aux PNNI (probabilité d'exposition > 50 %), 13,7% (n=1542) avaient une exposition professionnelle incertaine (probabilité d'exposition entre 0 et 50%) et 81,2% (9113) n'étaient pas exposées professionnellement (probabilité d'exposition égale à 0). L'âge moyen des mères était de 31,0 ans (écart-type (ET) : 4,7). Au total 7,4 % (n=825) des nouveau-nés étaient nés avec un PAG et la différence de fréquence était statistiquement significative entre les différents groupes d'exposition. La proportion des nouveau-nés PAG était significativement plus élevée dans le groupe exposé comparé à d'autres groupes. Le niveau d'éducation de la mère, le revenu mensuel du ménage, l'état matrimonial, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle et la consommation d'alcool pendant la grossesse étaient statistiquement significativement différents entre les groupes d'exposition. Parmi les professions exercées par les 569 mères classées comme exposées, les plus fréquentes (occupées par 75% des mères exposées) étaient "cuisinier" (19,5%), "voyageur commercial et représentant de commerce" (19,3%), "représentant technique et conseiller de service" (7,0%), "conducteur de véhicule à moteur" (6,9%), "propriétaire de service de restauration et d'hébergement" (5,5%), "agriculteur spécialisé" (4,6%), "vendeur de rue" (4,0 %), "boulangier ou pâtissier" (3,5 %), "fabricants de confiserie" (2,6 %) et "ingénierie technicien" (2,3 %). Dans des modèles multivariés ajustés sur le statut tabagique, l'état civil, la zone résidentielle, le niveau d'études de la mère, le revenu mensuel du ménage, l'hypertension artérielle pendant la grossesse, le diabète gestationnel et la consommation d'alcool pendant la grossesse, l'exposition professionnelle des mères aux PNNI était associée au PAG (RCa : 1,63 ; IC à 95 % : 1,22 -2,18). La durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition pour le groupe professionnellement exposé (n=569) n'était pas statistiquement associée au petit poids pour l'âge gestationnel (RCa : 1,02 ; IC à 95% : 0,97-1,08). Les résultats des analyses de sensibilité sont cohérents avec nos résultats principaux (annexe 5). Une description complète des emplois occupés par les mères est présentée en annexe 5.



Maternal occupational exposures to nanoscale particles and small for gestational age outcome in the French Longitudinal Study of Children



G. Manangama^{a,b,*}, L. Migault^a, S. Audignon-Durand^{a,b}, C. Gramond^a, C. Zaros^c, G. Bouvier^a, P. Brochard^{a,b}, L. Sentilhes^d, A. Lacourt^{a,1}, F. Delva^{a,b,1}

^a Epicene, INSERM U1219 and University Bordeaux, France

^b Service de médecine du travail et de pathologies professionnelles, CHU Bordeaux, France

^c Joint research unit ELFE, Ined-Inserm-EFS, France

^d Service de gynécologie-obstétrique, CHU Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Handling Editor: Yong-Guan Zhu

Keywords:

Small for gestational age
Occupational exposures
Nanoscale particles
Job-exposure matrix
ELFE cohort

ABSTRACT

Objectives: To investigate the association between maternal occupational exposures to nanoscale particles (NPs) during pregnancy and small for gestational age (SGA).

Methods: This study included 11,224 mothers and singleton birth pairs from the French Longitudinal Study of Children (ELFE cohort), which included infants born after 33 weeks of gestation or more in continental France in 2011. Mothers who did not work during pregnancy were excluded from the analyses. Maternal occupational exposures to NPs was estimated using a job-exposure matrix for the probability (> 50%: occupationally exposed group, n = 569; 0%: occupationally non-exposed group, n = 9113; between these two thresholds: uncertain group, n = 1542) and frequency of exposure. Associations were estimated from multivariate logistic regression models for occupationally exposed vs occupationally unexposed groups in a first analysis, and with the frequency-weighted duration of work for the occupationally exposed group only in a second analysis.

Results: Among working mothers, 5.1% were occupationally exposed to NPs. Maternal occupational exposures to NPs was associated with SGA (ORa = 1.63, 95% CI: 1.22, 2.18). The frequency-weighted duration of work for the occupationally exposed group (n = 569) was not associated with SGA (ORa = 1.02, 95% CI: 0.97, 1.08) in adjusted analyses.

Conclusions: These results, showing a significant association between occupational exposures to NPs and SGA, should encourage further studies to examine the adverse effect of NPs exposure on fetal development.

1. Introduction

The term small for gestational age (SGA) refers to a fetus whose weight estimate falls below the 10th percentile of references available for a population (Vayssiere et al., 2015). Low birth weight (LBW) is associated with increased neonatal morbidity and mortality and morbidity in adulthood, such as cardiovascular disease, high blood pressure, type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome (Chernausk, 2012; Behrman and Butler, 2007). Several factors may differentially influence birth weight. Gestational age is the major determinant of fetal growth, showing a roughly linear effect throughout the third trimester, resulting in an average 25 g per day weight increase (Mongelli and Gardosi, 1995; Wilcox et al., 1993). Many factors increase the risk of SGA, including the parents' socio-demographic characteristics

(maternal age over 35 years, ethnic origin, marital status, maternal education, household income) and lifestyle (smoking, alcohol and drug use during pregnancy), the mother's health status (chronic hypertension, preeclampsia, gestational diabetes, and vascular diseases) and obstetrical history (previous SGA, multiple pregnancy, primiparity), and environmental factors (*i.e.* pesticide exposure, air pollution) (Vayssiere et al., 2015; Slama and Cordier, 2013; Gaudineau, 2013).

Several epidemiological studies have revealed a positive association between maternal exposure to ambient air pollution and adverse birth outcomes, such as LBW and SGA (Laurent et al., 2016; Dadvand et al., 2013; Pedersen et al., 2013; Stieb et al., 2012). Ambient air pollution is a complex mixture (WHO, 2006). Thus, numerous studies have attempted to identify the association between SGA and specific constituents of ambient air pollution. Of 23 studies identified in PUBMED

* Corresponding author.

E-mail address: guyguy.manangama@chu-bordeaux.fr (G. Manangama).

¹ Equal contributors as last author.

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.027>

Received 25 June 2018; Received in revised form 19 October 2018; Accepted 12 November 2018

Available online 17 November 2018

0160-4120/ © 2018 Elsevier Ltd.

This is an open access article under CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

concerning ambient air pollution and SGA, particulate matter (PM) exposure was considered in 15, representing most of the studies focusing on the effects of ambient air pollution on the SGA outcome. A recent meta-analysis, carried out by Zhu in 2015 found an association between exposure to PM_{2.5} during pregnancy and SGA (OR = 1.15; 95% CI, 1.10–1.20) (Zhu et al., 2015). PM₁₀ and PM_{2.5} consist of a heterogeneous range of particle sizes. PM₁₀ are particulate matters with aerodynamic diameter $\leq 10 \mu\text{m}$, PM_{2.5} are particulate matters with aerodynamic diameter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ (Giannini et al., 2017). Nanoscale particles (NPs) are defined as particles with at least one dimension below 100 nm. A large body of literature has reported the adverse effects of exposure to ambient air PM on human health and there is growing evidence for an important role of NPs in the observed health effects (Stone et al., 2017). Such NPs are a subset of PM_{2.5} which are themselves a subset of PM₁₀. The numerical proportion of NPs is greater than that of the larger particles (PM₁₀ or PM_{2.5}) in ambient air aerosol. In addition, at equal mass concentration, the surface area in contact with the environment is larger for aerosol NPs, conferring greater biological reactivity to such aerosols than those composed of larger particles with the same chemical composition (Ostiguy et al., 2008; Greco et al., 2015). There are three sources of NPs: naturally occurring NPs emitted from natural sources, such as volcanoes and soil erosion; so-called manufactured particles, intentionally produced by humans for commercial purposes; and the ultrafine particles unintentionally emitted by human activities (exhaust, industrial combustion) (European Union Commission, 2011; Rim et al., 2010). It has been shown that ultrafine particles and manufactured particles share the same general biological mechanisms of adverse effects, such as oxidative stress, inflammation and translocation (Stone et al., 2017; Oberdörster et al., 2005).

Recent toxicological studies have shown that exposure to NPs can disrupt development during pregnancy (Hougaard et al., 2015; Ema et al., 2016a). Developmental toxicity may potentially be induced by inhaled NPs, which may directly or indirectly interfere with the course of pregnancy and fetal development. These mechanisms are not mutually exclusive (Hougaard et al., 2015). NPs may directly affect fetal development due to their ability to cross the placental barrier, possibly reaching the fetus. In this mode of action, NPs may induce oxidative stress and inflammatory responses directly in fetal tissues. On the other hand, the indirect effects are driven by the maternal inflammatory response to NPs exposure (Hougaard et al., 2015). Based on experimental studies, the disturbance of fetal and neonatal development induced by NPs exposure is highly plausible (Blum et al., 2012; Yamashita et al., 2011; Li et al., 2009; Yoshida et al., 2010). However, there have been no epidemiological studies that have investigated the link between occupational or non-occupational prenatal maternal exposure to NPs and SGA.

Exposure is easier to assess retrospectively in a professional than extra-professional environment, using existing tools such as exposure metric matrix (Abbott and Maynard, 2010). A recent literature search that included 72 publications regarding ultrafine particles measurements showed that workers' exposure to ultrafine particles might be significantly higher than their non-occupational exposure (Viitanen et al., 2017). The aim of our study was to investigate the association between maternal occupational exposures to NPs during pregnancy and SGA.

2. Methods

2.1. ELFE study

The design of the French Longitudinal Study of Children (ELFE cohort) has been previously described by Vandentorren et al. (2009). Briefly, this cohort was launched in 2011 and enrolled children at birth and their mothers in maternity hospitals for a projected 20-year follow-up of the children. Single or twins living babies born after 33 weeks or

more of gestation were included in the cohort. The acceptance rate was 51%, representing 18,040 families and 18,329 children, including 289 twins. The main objective of the ELFE study is to characterize the relationship between the environment and the development, health, and socialization of the children. The environment of the child was characterized using a multidisciplinary approach assessing socioeconomic, geographic, familial, behavior-related, physical, chemical, and microbiological exposure. A two-stage random stratified sampling design has been used. In the first stage, maternity hospitals located in continental France were randomly selected, on a national scale, from a sampling frame stratified by the status of the institution (private/public), the size and the level of medicalization (according to the number of births per year), and region (five regional clusters). Maternities that did not carry out > 365 births a year were excluded. In total, 349 maternity hospitals were randomly selected from among the total 542 in France. Among the selected maternities, 320 accepted to participate in the ELFE cohort. For the second stage of the sampling method, mothers aged 18 years and over, who gave birth to a single or two living babies after 33 weeks or more of gestation in one of the 320 maternity hospitals and who agreed to participate in the ELFE cohort, were enrolled in the study. The babies and their mothers were enrolled in four waves of four to eight days, distributed throughout the year 2011 (Vandentorren et al., 2009; Dereumeaux et al., 2016).

Data were collected through a standardized questionnaire administered face-to-face by trained interviewers (midwives, nurses, or pediatric nurses) after birth at the maternity or neonatology unit. These data pertained to the parents' socio-demographic characteristics (maternal age, marital status, maternal education, and monthly household income), job activity during pregnancy (occupation, industry sector, and time worked during pregnancy), and lifestyle (alcohol use during pregnancy and smoking status). Moreover, data pertaining to the mother's health status (weight, height, hypertension during pregnancy, gestational diabetes) and that of the child (gestational age, weight, sex, birth order, and health status) were collected through the medical files. Finally, biological samples (blood, urine, meconium, hair, and stool) were collected in the delivery room.

Two months after birth, a telephone survey was conducted to obtain new information pertaining to the development of the child and to complete any missing information from the birth questionnaire, such as work, housing, environment, and family characteristics.

2.2. Study participants

We used data from the ELFE mother-child cohort study. The present analysis was based on data collected at birth at the maternity hospital, supplemented by data from the survey carried out at the two-month follow-up. We selected mothers included in the ELFE cohort who had an occupational activity during pregnancy and gave birth to a single living infant.

2.3. Small for gestational age (SGA)

In France, the Computerized Users' Association in Pediatrics, Obstetrics, and Gynecology (AUDIPOG) carried out a modeling study of growth based on individual parameters. SGA was defined based on individual adjusted birth weight curves, taking into account the gestational age, sex, and birth order of the newborn, and the age, height, and weight of the mother (Mamelle et al., 2006; AUDIPOG, 2008).

2.4. Assessment of occupational exposure to unintentional nanoscale particles using a job-exposure matrix

Our study focused on occupational exposures to NPs. Thus, we restricted our analysis to mothers who held a job for at least one day during pregnancy. We performed a retrospective exposure assessment based on the job descriptions provided by the mothers from the

beginning of pregnancy to childbirth. Occupations were coded according to the International Standard Classification of Occupations (ISCO edition 1968) (International Standard Classification of Occupations, 1968) and industry sectors were classified according to the French nomenclature of activities (NAF edition 2000) (Insee, 2000).

We characterized occupational exposures to NPs using the MatPUF job exposure matrix (JEM), which is specific for unintentionally-produced NPs. The methodology of its construction has been described previously (Audignon-Durand et al., 2016). Briefly, work processes generating unintentional nanoscale particles were identified through a comprehensive literature review and the judgement of an expert panel covering various domains, such as industrial hygiene, toxicology, physics, and atmospheric chemistry, as well as epidemiology. These work processes were linked to occupations, as defined by the ISCO edition 1968. Then, two exposure parameters were evaluated by two experts in industrial hygiene for each occupation: a probability and a frequency of exposure to NPs. The probability of exposure was defined as the proportion of individuals exposed to NPs through the implementation of work processes that generate NPs for a given occupation. It was expressed as a percentage on a semi-quantitative scale and then grouped into four categories: occupationally unexposed (0%), possible (> 0–10%), probable (> 10–50%), and very probable (> 50%) exposure. The frequency of exposure was defined as the proportion of time during which workers are exposed to NPs through the implementation of work processes that generate NPs for a given occupation (in a usually eight-hour working day). The frequency of exposure was expressed as the percentage of time spent working on a semi-quantitative scale and then grouped into four categories: sporadic (> 0–5%), occasional (> 5–30%), frequent (> 30–70%), and permanent (> 70%) exposure. The intensity of exposure was not assessed in this version, given the lack of measurement data for some work-processes and the heterogeneity of available measurement data for documented work-processes. The unexposed category implies that exposure in the considered occupation was not above the general population exposure.

We assessed maternal occupation exposures to NPs by linking the jobs held by mothers to the JEM. This allowed us to obtain an estimate of the probability and frequency of exposure to NPs for the job held during pregnancy. The JEM does not indicate whether mothers were occupationally exposed to NPs, but rather provides a probability of exposure. From the defined thresholds of probability presented in the previous paragraph, we decided to classify mothers into three groups according to occupational exposure probability to NPs obtained: occupationally non-exposed (job held during pregnancy associated with a probability of exposure of 0, $n = 9113$), occupationally exposed (job held during pregnancy associated with a probability of exposure > 50%, $n = 569$), and uncertain occupational exposure (job held during pregnancy associated with a probability of exposure > 0 but < 50%, $n = 1542$).

For occupationally exposed mothers (who held a job during pregnancy associated with a probability of exposure > 50%), we calculated an indicator called “the frequency-weighted duration of work”, expressed in days, which corresponds to the total duration of work during pregnancy weighted by the frequency of exposure.

2.5. Statistical analysis

The odds ratios (OR) and confidence intervals (95% CI) were estimated using multivariate logistic regression models. We adjusted for potential confounders identified from the literature (Figueras and Gardosi, 2009; Lacroze, 2015; Langer, 2011; Sentilhes et al., 2017), but omitted variables already used for the construction of the SGA status. Thus, potential confounders included in the multivariate logistic regression model were monthly household income (> 4100, 2500–4100, < 2500 Euros), residential area (rural, semi-urban, urban), education (university, high school, lower than high school), marital

status (alone/in a relationship with), smoking during pregnancy (yes/no), alcohol consumption during pregnancy (yes/no), pregnancy hypertension (yes/no), and gestational diabetes (yes/no).

In the main analyses, two logistic regression models were generated using non-missing data (SGA, NAF codes, ISCO codes, and working days during pregnancy and covariates): first, a model including an ever occupational exposure to NPs indicator, defining three categories (occupationally exposed, uncertain, and occupationally unexposed, with the last category being the reference category), was generated. Then, we generated a second model for the occupationally exposed group which included the frequency-weighted duration of work variable. This calculated indicator was kept as continuous quantitative variable after verification of the linearity in the logit for continuous variables, hypothesis required for logistic regressions. We used the frequency-weighted duration of work to estimate a quantitative relationship, as the matrix did not provide the intensity of exposure.

Sensitivity analyzes were also performed. First, we generated the two previously defined models adjusted for smoking, maternal education, monthly household income and high blood pressure during pregnancy (compared to the main analysis, residential area, marital status, alcohol consumption and gestational diabetes were not taken into account). Then, we re-generated the two previously defined models by modifying and varying the arbitrary threshold used to define the ever-occupationally exposed category: for the intermediate definition of exposure, occupationally unexposed group was defined by probability of exposure of 0, uncertain group by probability of exposure > 0 but < 10% and the occupationally exposed group by probability of exposure > 10%; for the sensitive definition of exposure, occupationally unexposed group was defined by probability of exposure of 0 and occupationally exposed group by probability of exposure > 0. We also performed a sensitivity analysis exclusively in children born after 37 weeks of gestation. Finally, we assumed that missing data were missing completely at random (MCAR), justifying complete data analyses. We verified the MCAR hypothesis by re-estimating the two previously defined models using a multiple imputation technique, the MICE method (multivariate imputation by chained equations) (Azur et al., 2011).

3. Results

The ELFE cohort study included 18,040 mothers. Among them, 6816 (38%) were excluded from our study: 879 mothers of twins or missing data on SGA (5%), 4363 (24%) mothers who did not work during pregnancy, and 1577 (9%) mothers missing work-related data (ISCO and NAF codes and time at work). Finally, 11,224 participants were included for analysis (Fig. 1).

Characteristics of the participants are shown in Tables 1 and 2. The mean age of the mothers was 31.0 years (standard deviation (SD): 4.7). They worked an average of 25.9 weeks during their pregnancy (SD: 7.9). The mean birth weight of their children was 3339 g (SD: 471) and the mean gestational age 39.3 weeks (SD: 1.4). Approximately 7% of the newborns were SGA. Overall, 5.1% of the participants were occupationally exposed to NPs during pregnancy. The proportion of SGA was significantly higher for the exposed group than the other groups. Maternal education, monthly household income, marital status, smoking status, body mass index, and alcohol consumption during pregnancy were significantly different between exposure groups.

Occupations held during pregnancy by the participants are described in Supplementary Tables 2 and 3. None of the mothers working in the first ten occupations most often held by the participants (47%) were classified as exposed (Supplementary Table 2). These occupations were mostly administrative, commercial, and healthcare or service occupations, such as professional nurse, government executive official, salesperson, or social worker. Among occupations held by the 569 mothers classified as exposed (Table 3), the most frequent (occupied by 75% of exposed mothers) were “cook” (19.5%), “commercial traveler

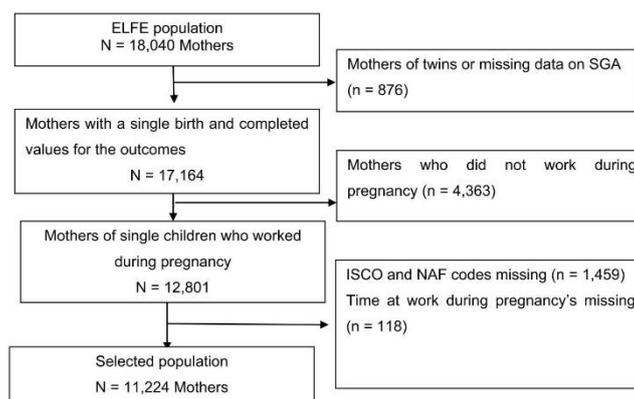


Fig. 1. Flow chart for the selection of the final population analyzed in the study on occupational exposures to nanoscale particles and SGA, ELFE Cohort, Metropolitan France, 2017.

and sales representative” (19.3%), “technical representative and service adviser” (7.0%), “motor vehicle driver” (6.9%), “working proprietor (catering and lodging service)” (5.5%), “specialized farmer” (4.6%), “street vendor” (4.0%), “baker or pastrycook” (3.5%), “confectionery maker, canvasser, newsvendor, or foreman” (2.6%), and “engineering technician” (2.3%).

For both univariate (Table 4) and multivariate analysis (Table 5), mothers who had been occupationally exposed to NPs during pregnancy had a higher risk of SGA relative to non-exposed mothers (crude odds ratio (ORc) = 1.59; 95% CI (1.20, 2.09); adjusted odds ratio (OR_{adj}) = 1.63; 95% CI (1.22, 2.18)). Among the occupationally exposed mothers (n = 569), the frequency-weighted duration of work during pregnancy was not significantly associated with SGA by univariate or multivariate analyses (ORc = 1.03; 95% CI (0.98, 1.08), OR_{adj} = 1.02; 95% CI (0.97, 1.08)).

The results of all sensitivity analyses were highly similar. The risk of SGA increased with increasing specificity of the exposed definition for the ever-exposed category, based on the occupational exposure threshold: OR_{adj} = 1.34 (1.11, 1.61) for the most sensitive definition vs OR_{adj} = 1.50 (1.22, 1.85) for the intermediate analysis and OR_{adj} = 1.63 (1.22, 2.18) for the most specific definition (main analysis) (Table 5). While this OR was 1.49 (1.12, 1.98) in the multiple imputation analysis (Supplementary Table 5). In the sensitivity analysis concerning exclusively children born after 37 weeks of gestation, the results did not change.

4. Discussion

This study suggests that maternal occupational exposures to NPs during pregnancy are associated with a higher risk of SGA in the offspring. The sensitivity analyses showed a gradient for the association: the higher the threshold used to define the exposed group, the higher the odds ratio. This supports the consistency of our results. However, there was no clear trend for the frequency-weighted duration of work among exposed mothers.

One strength of our study was the analysis of data from a large cohort (ELFE), with many collected variables, and the ability to code most of the mothers' occupations.

This is the first observational study to examine the association between occupational exposures to NPs and SGA. However, several studies have investigated the association between SGA and exposure to PM₁₀ or PM_{2.5} from outdoor air pollution. In a recent meta-analysis conducted by Zhu et al. (2015), a comprehensive quantitative analysis of the results showed that PM_{2.5} can increase the risk of low birth weight (OR = 1.05; 95% CI, 1.02–1.07), preterm birth (OR = 1.10; 95% CI, 1.03–1.18), and SGA (OR = 1.15; 95% CI, 1.10–1.20). A recent study conducted with the placentas of 668 newborns demonstrated that air pollutants (PM₁₀ and nitrogen dioxide) exposures during pregnancy are associated with placental gene methylation and provides some mechanistic insight into some of the reported effects of air pollutants (Abraham et al., 2018). These results are consistent with our findings concerning occupational exposures to NPs.

These results are biologically plausible, as several toxicological studies in animals have demonstrated pathophysiological mechanisms

Table 1
Characteristics of participants depending on exposure status. Quantitative variables. N = 11,224, ELFE sub-study on occupational exposures to nanoscale particles (NPs), Metropolitan France, 2017.

	Total (n = 11,224)			Unexposed (n = 9113)			Uncertain (n = 1542)			Exposed (n = 569)			p-Value ^a
	Means	± SE	Min - max	Means	± SE	Min - max	Means	± SE	Min - max	Means	± SE	Min - max	
Maternal age (years)	31.0	± 4.7	18.1–48.7	31.2	± 4.5	18.4–48.7	30.5	± 5.2	18.3–45.9	30.4	± 4.9	20.1–47.2	< 0.0001
Time worked during pregnancy (weeks)	25.9	± 7.9	0.1–41.9	26.1	± 7.5	0.1–41.3	24.6	± 8.8	0.3–41.9	24.8	± 9.2	0.1–41.3	< 0.0001
Child birth weight (gram)	3339	± 471	1320–5540	3339	± 466	1335–5540	3337	± 492	1320–5475	3322	± 478	1870–4800	0.6897
Gestational age (weeks of gestation)	39.3	± 1.4	33.0–42.0	39.3	± 1.4	33.0–42.0	39.2	± 1.4	33.0–42.0	39.4	± 1.4	33.0–42.0	0.1165

SE: standard error; min: minimum; max: maximum; n: number of participants; unexposed: probability of exposure = 0; uncertain: probability of exposure between 0 and 50%; exposed: probability of exposure > 50%.

^a Kruskal-Wallis test to compare quantitative variables.

Table 2
 Characteristics of the participants depending on exposure status. Qualitative variables. N = 11,224, ELFE sub-study on occupational exposures to nanoscale particles, Metropolitan France, 2018.

	Total (n = 11,224)		Occupationally unexposed (n = 9113)		Uncertain (n = 1542)		Occupationally exposed (n = 569)		p-Value ^a
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Small for gestational age									0.0004
Yes	825	7.4	630	6.9	135	8.8	60	10.5	
No	10,399	92.7	8483	93.1	1407	91.3	509	89.5	
Maternal education									< 0.0001
University	7780	69.3	6831	75.0	634	41.1	315	55.4	
High school	2081	18.5	1519	16.7	421	27.3	141	24.8	
Lower	1363	12.1	763	8.4	487	31.6	113	19.9	
Monthly household income (euros) ^b									< 0.0001
> 4100	2644	24.7	2237	25.7	306	20.9	101	18.7	
2500 to 4100	6000	56.0	5101	58.6	630	43.0	269	49.9	
1 to 2500	2064	19.3	1365	15.7	530	36.2	169	31.4	
Marital status ^b									< 0.0001
In a relationship	10,705	95.5	8750	96.1	1418	92.1	537	94.5	
Single	504	4.5	352	3.9	121	7.9	31	5.2	
Residential area									0.0633
Rural	314	2.8	247	2.7	41	2.7	26	4.6	
Semi-urban	3757	33.5	3062	33.6	498	32.3	197	34.6	
Urban	7153	63.7	5804	63.7	1003	65.1	346	60.8	
Smoking during pregnancy ^b									< 0.0001
No	8430	75.5	7011	77.4	1035	67.5	384	67.6	
Yes (active or passive)	2735	24.5	2052	22.6	499	32.5	184	32.4	
Alcohol during pregnancy ^b									0.0114
No	8293	74.2	6736	74.3	1163	75.9	394	69.5	
Yes	2877	25.8	2335	25.7	369	24.1	173	30.5	
High blood pressure ^b									0.3407
No	10,675	96.7	8665	96.7	1464	96.4	546	97.7	
Yes	366	3.3	298	3.3	55	3.6	13	2.3	
BMI before pregnancy									< 0.0001
Thin (BMI < 18.5)	824	7.3	664	7.29	115	7.5	45	7.9	
Normal (BMI = [18.5–25.0])	7555	67.3	6237	68.4	941	61.0	377	66.3	
Overweight (BMI = [25.0–30.0])	1912	17.0	1512	16.6	300	19.5	100	17.6	
Obese (BMI ≥ 30.0)	933	8.3	700	7.7	186	12.1	47	8.3	
Gestational diabetes ^b									0.9951
No	10,243	92.9	8318	92.9	1410	92.8	515	92.8	
Yes	784	7.1	638	7.1	109	7.2	40	7.2	
Child's sex									0.4550
Male	5773	51.4	4685	51.4	782	50.7	306	53.8	
Female	5451	48.6	4428	48.6	760	49.3	263	46.2	

Missing data on monthly household income (n = 516), marital status (n = 15), smoking status during pregnancy (n = 59), alcohol during pregnancy (n = 54), high blood pressure (n = 183), and on gestational diabetes (n = 197).

^a Chi-square or Fisher test.

^b Analysis of available data.

that may influence birth weight after exposure to nanoscale particles (Hougaard et al., 2015; Yamashita et al., 2011; Ema et al., 2016b; Valentino et al., 2016; Srinivas et al., 2011). Nanoscale particles have been shown in animal studies to be able to cross the alveolar-capillary barrier, due to their small size and high diffusion capacity, and then diffuse into the bloodstream, accumulate in the placenta, and cross the placental barrier to directly interfere with the development of the fetus (Hougaard et al., 2015; Ema et al., 2016b). Inhalation of nanoscale particles was shown in a rabbit model by Valentino et al. (2016) to decrease placental vascularization and perfusion, reducing maternal-fetal exchange. Histopathological and functional abnormalities of the placenta induced by exposure to nanoscale particles leads to intrauterine growth retardation. Yamashita et al. (2011) showed that nanoscale particles accumulating in the placenta of pregnant mice induce thrombi formation, causing placental dysfunction and abnormal fetal growth, particularly intrauterine growth retardation. In the study of Valentino et al. (2016), nanoscale particles were found in the placental trophoblastic cell cytoplasm, particularly in endosomes and lysosomes, suggesting nanoscale particles may be transported into placental cells through endocytosis. Nanoscale particles may also indirectly interfere with the development of the fetus through a systemic inflammatory response. This biological response may slow or

even halt fetal development in animal-based models through the production of cytokines, which may reach the fetus and interfere with normal development (Hougaard et al., 2015; Srinivas et al., 2011).

We performed a standardized and automatic exposure assessment using the MATPUF JEM. This provided a frequency and probability of exposure for the occupations held by mothers during pregnancy. However, no information regarding the intensity of exposure was available. We estimated the dose-response relationship using an imperfect indicator, namely the frequency-weighted duration of work among exposed mothers. Although we found a positive association with the ever-occupationally exposed status, no significant association was observed with this quantitative exposure indicator. A possible explanation among others could be that mothers who were occupationally exposed to nanoscale particles over a long period of time could be exposed at lower intensities, whereas mothers occupationally exposed at higher intensities could be exposed for a shorter duration. In addition, we could not take into account the timing of exposure, which might be an important parameter to consider when pregnancy outcomes are investigated. Indeed, it has been shown for other pollutants that a given exposure may have a different effect on fetal development depending on when it occurred during pregnancy (Birks et al., 2016).

The use of a JEM did not allow us to consider inter-individual

Table 3

The exposing jobs (Jobs with probability of exposure to nanoscale particles > 50%), among exposed mothers (N = 569).

Exposing jobs	Frequency	Percent
Cook	111	19.51
Commercial traveler and manufacturers' agent	110	19.33
Technical salesman and service adviser	40	7.03
Motor vehicle driver	39	6.85
Working proprietor (catering and lodging service)	31	5.45
Specialized farmer	26	4.57
Street vendor, canvasser and newsvendor	23	4.04
Baker, pastrycook and confectionery maker	20	3.51
Foreman	15	2.64
Engineering technician n.e.c.	13	2.28
Orchard, vineyard and related tree and shrub crop worker	13	2.28
Nursery worker and gardener	11	1.93
Painter, construction	11	1.93
Livestock worker	10	1.76
Mechanical engineer	9	1.58
Agronomist and related scientist	8	1.41
Field crop and vegetable farm worker	8	1.41
Chemist	7	1.23
Civil engineering technician	6	1.05
General farm worker	5	0.88
General farmer	5	0.88
Manager (catering and lodging services)	5	0.88
Chemical engineering technician	4	0.70
Mechanical engineering technician	4	0.70
Agricultural and animal husbandry worker n.e.c.	3	0.53
Fire-fighters	3	0.53
Jewelry and precious metal worker	3	0.53
Bricklayer, stonemason and tile setter	2	0.35
Chemical engineer	2	0.35
Dairy farm worker	2	0.35
Farm manager and supervisor	2	0.35
Musical instrument maker and tuner	2	0.35
Physical science technician	2	0.35
Poultry farm worker	2	0.35
Sheet-metal worker	2	0.35
Aircraft pilot, navigator and flight engineer	1	0.18
Carpenter, joiner and parquetry worker	1	0.18
Civil engineer	1	0.18
Electrical and electronic equipment assembler	1	0.18
Electrical fitter	1	0.18
Forestry worker (except logging)	1	0.18
Glass former, cutter, grinder and finisher	1	0.18
Life science technician	1	0.18
Machinery fitter and machine assembler	1	0.18
Metallurgist	1	0.18

variability within homogeneous exposure groups defined by occupations (row of the JEM). Such a limitation could have led to misclassifications, which were likely to be non-differential, thus leading to an under-estimation of the association under investigation (Burstyn et al., 2014). In addition, the JEM did not provide an estimate of indirect exposure due to the work environment. We estimated the association between SGA and occupational exposures to NPs in a binary manner (occupationally exposed vs not occupationally exposed). Thus, we may have classified some mothers as not occupationally exposed while they were actually occupationally exposed through indirect exposure, thus leading to a dilution of the estimated effect.

We had to specify a threshold above which mothers were defined as occupationally exposed because the JEM only provides a probability of exposure. We adopted a specific definition of the occupationally exposed group *a priori* by defining a threshold above which mothers were considered to be occupationally exposed (probability of exposure > 50%). We also considered mothers below this threshold to have an uncertain status to obtain a true occupationally unexposed group. Such choices may have influenced our conclusions. Thus, we performed sensitivity analyses by considering various thresholds, but the conclusion remained the same: we observed a significant association between occupational exposures to NPs and SGA irrespective of the analysis

Table 4

Association between maternal occupational exposures to nanoscale particles (NPs), mothers' characteristics, and SGA. Univariate logistic regression. N = 11,224 mothers, sub-study ELFE, Metropolitan France, 2018.

	N	OR	95% CI	p _o
Occupation exposures to NPs	11,224			0.0005
Unexposed (0)	9113	Ref		
Uncertain (> 0–0.5)	1542	1.29	(1.06, 1.57)	
Exposed (> 0.5)	569	1.59	(1.20, 2.09)	
Education	11,224			0.0002
University	7780	Ref		
High school	2081	1.35	(1.13, 1.61)	
Lower	1363	1.39	(1.13, 1.70)	
Monthly household income ^a	10,708			0.0045
> 4100 Eur	2644	Ref		
2500 to 4100 Eur	6000	1.28	(1.06, 1.54)	
1 to 2500 Eur	2064	1.44	(1.15, 1.79)	
Residential area	11,224			0.5931
Rural	314	Ref		
Semi-urban	3757	0.84	(0.55, 1.30)	
Urban	7153	0.90	(0.59, 1.34)	
Marital status ^a	11,209			0.0843
In a relationship	10,705	Ref		
Single	504	1.31	(0.96, 1.79)	
Smoking during pregnancy ^a	11,165			< 0.0001
No	8430	Ref		
Yes (active or passive)	2735	1.80	(1.55, 2.09)	
High blood pressure ^a	11,041			< 0.0001
No	10,675	Ref		
Yes	366	2.92	(2.22, 3.86)	
Gestational diabetes ^a	11,030			0.7829
No	10,243	Ref		
Yes	787	1.04	(0.79, 1.37)	
Alcohol during pregnancy ^a	11,170			0.7132
No	8293	Ref		
Yes	2877	0.97	(0.82, 1.14)	

OR: crude odds ratio, CI: confidence interval, N: number.

^a p-Value: Chi-2 of Wald test.

^a Variable with missing data.

performed. As expected, the more sensitive the definition, the more the estimated effect was weaker, showing our results to be consistent.

We only considered occupational exposure. However, mothers could have been exposed to NPs in non-occupational settings, *i.e.* from indoor or outdoor air pollution. This would lead to a confounding bias in our results only if the distribution of such non-occupational exposure was different between the exposed and non-exposed groups. If the distribution of non-occupational exposures was equivalent and of the same magnitude among the occupationally exposed and occupationally unexposed mothers, it should have had no effect on our estimations. However, if mothers defined as occupationally unexposed in our analysis were indeed exposed to nanoscale particles in non-occupational settings, this may have led to an underestimation, which seems unlikely.

We tried to carefully adjust for potential confounding factors (smoking, marital status, maternal education, monthly household income, high blood pressure during pregnancy, gestational diabetes, and alcohol consumption during pregnancy). However, we considered smoking status only as a categorical variable and did not consider the number of cigarettes smoked during pregnancy. Smoking may represent an important confounding factor because it is highly associated with SGA and may be associated with occupational exposure to nanoscale particles due to socio-economic status. Unfortunately, quantitative data for tobacco smoking during pregnancy were not available and we only had information concerning the tobacco smoking status, *i.e.* ever smoker during pregnancy vs never smoker during pregnancy, potentially leading to residual confounding. In addition, we did not consider other occupational exposures which could be associated with both SGA and NPs, making them confounding factors (Ahmed and Jaakkola, 2007; Chen et al., 2006; Casas et al., 2015). Among the occupations

Table 5

Association between maternal occupational exposures to nanoscale particles (NPs) and SGA. Multivariate logistic regression (main analysis). N = 10,305 mothers, sub-study ELFE, Metropolitan France, 2018.

	Main analysis				Intermediate analysis				Sensitive analysis				
	N	ORadj	95% CI	p*	N	ORadj	95% CI	p*	N	ORadj	95% CI	p*	
Occupation exposures to NPs				0.0016				0.0007				0.0019	
Unexposed	0%	8369	Ref		0%	8369	Ref		0%	8369	Ref		
Uncertain	> 0–50%	1418	1.23	(0.99, 1.52)	> 0–10%	748	1.06	(0.79, 1.42)					
Exposed	> 50%	518	1.63	(1.22, 2.18)	> 10%	1188	1.50	(1.22, 1.85)		> 0%	1936	1.34	(1.11, 1.61)
Frequency-weighted duration of work (/days)													
Exposed	> 50%	518	1.02	(0.97–1.08)	> 10%	1188	1.03	(0.99–1.07)		> 0%	1936	1.04	(1.01–1.08)

Adjusted for smoking, marital status, residential areas, maternal education, monthly household income, high blood pressure during pregnancy, gestational diabetes and alcohol consumption during pregnancy; p* p-value (Chi2 of Wald test); ORadj: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; N: number.

In bold: statistically significant associations.

with probabilities of exposure > 50% (classified as occupationally exposed), we did not observe any common factors between these occupations that could be linked to occupational exposure and skew our results. A multidisciplinary team (occupational physician, industrial hygienist, and epidemiologists) reviewed all exposure-related job titles and assessed them for other occupational exposures to rule them out as additional confounding factors.

One of the limitations of our work is the lack of consideration of ambient air pollution. These data were not available from data collected in the Elfe study. As suggested in a recent study conducted in France, highlighted social inequalities in atmospheric pollutants exposure (Ouidir et al., 2017), we introduced in the final model in addition to other relevant confounders, variables in relation to socio-economic status such as household income, education and marital status. The “residential area” variable was also included in the final model.

We excluded women who did not work during pregnancy from our study sample. Some studies have shown that working populations, particularly women, are healthier than non-working populations (47). Thus it is possible that the “healthy worker” effect might be a source of differences in pregnancy outcomes, particularly the birth weight of newborns (Casas et al., 2015; Shah, 2009). In the context of this study, we opted for an analysis restricted to women who worked during pregnancy, knowing that this choice would limit the generalization of the results to women who worked during pregnancy.

We excluded subjects from our study sample due to missing data for the main variables of interest (adjustment variables and SGA) and performed analyses on complete data. We analyzed the whole dataset using multiple imputation by the chained equations method to verify that these data were missing completely at random (Supplementary Table 5). The results were quite similar to those of our main analysis, showing that subject selection based on the completeness of the data should not have influenced our results.

5. Conclusion

This is the first epidemiological study to show a significant association between maternal occupational exposures to NPs during pregnancy and SGA. These results are consistent with the epidemiological literature based on air pollution, as well as the toxicological literature. Transplacental transfer of NPs and their fetotoxicity has been established in several animal models. These first results should encourage the development of further studies to examine the adverse effects of NPs exposure on fetal development. Moreover, further studies aiming to precisely determine the doses and entry routes for occupational or non-occupational exposure should be performed.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the members of the Elfe team. The authors would like also to thank the members of the EPICENE (Inserm U1219) team for their support. The authors would also like to thank all the members of the Department of Occupational Medicine and Occupational Diseases of Bordeaux Teaching Hospital.

Fundings

Elfe is a study conducted jointly by the National Institute of Demographic Studies (Ined), the French National Institute for Health and Medical Research (Inserm), the French Blood Establishment (EFS), Santé publique France, the French National Institute for Statistics and Economic Studies (Insee), the General Directorate for Health (DGS, Ministry of Health), the General Directorate for Risk Prevention (DGPR, Ministry of Environment), the Directorate for Research, Studies, Evaluation and Statistics (Drees) and the French National Family Allowance Fund (Cnaf). The Elfe study benefits from additional funding from the Ministry of Research, the Committee on the Human and Social Sciences (CCDSHS) and Department of the Forward Studies and Statistics (DEPS, Ministry of Culture and Communication). As part of the RECONAI platform, Elfe benefits from French National Research Agency funding (ANR-11-EQPX-0038).

Conflicts of interest

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.027>.

References

- Abbott, L.C., Maynard, A.D., 2010 Nov. Exposure assessment approaches for engineered nanomaterials. *Risk Anal.* 30 (11), 1634–1644.
- Abraham, E., Rousseaux, S., Agier, L., Giorgis-Allemand, L., Tost, J., Galineau, J., et al., 2018 Jun 19. Pregnancy exposure to atmospheric pollution and meteorological conditions and placental DNA methylation. *Environ. Int.* 118 (0160–4120 (17)).
- Ahmed, P., Jaakkola, J.J., 2007 Oct. Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcomes. *Hum. Reprod.* 22 (10), 2751–2757.
- Audignon-Durand, S., Lacourt, A., Gramond, C., Ducamp, S., Brochard, P., September 1, 2016. P095 Matpuf: a job-exposure matrix (JEM) to unintentional nanoscale particles. *Occup. Environ. Med.* 73 (Suppl. 1), A152.
- AUDIPOG, 2008. Calcul des z scores et des centiles en fonction de l'âge gestationnel, du sexe, du rang de naissance de l'enfant; de l'âge, de la taille et du poids de la mère. [cited 2018]. Available from: <http://www.audipog.net/croissance-neonat.php>.
- Azur, M.J., Stuart, E.A., Frangakis, C., Leaf, P.J., 2011 Mar. Multiple imputation by

- chained equations: what is it and how does it work? *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 20 (1), 40–49.
- Behrman, R.E., Butler, A.S. (Eds.), 2007. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention/Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes*. Board on Health Sciences Policy, National Academies, Washington.
- Birks, L., Casas, M., Garcia, A.M., Alexander, J., Barros, H., Bergstrom, A., et al., 2016. Nov. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth weight and length of gestation: a European meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 124 (11), 1785–1793.
- Blum, J.L., Xiong, J.Q., Hoffman, C., Zelikoff, J.T., 2012 Apr. Cadmium associated with inhaled cadmium oxide nanoparticles impacts fetal and neonatal development and growth. *Toxicol. Sci.* 126 (2), 478–486.
- Burstyn, I., Yang, Y., Schmitter, A.R., 2014 Oct 21. Effects of non-differential exposure misclassification on false conclusions in hypothesis-generating studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 11 (10), 10951–10966.
- Casas, M., Cordier, S., Martinez, D., Barros, H., Bonde, J.P., Burdorf, A., et al., 2015 Jul. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts. *Scand. J. Work Environ. Health* 41 (4), 384–396.
- Chen, P.C., Pan, J.L., Wang, J.D., 2006 Jun. Parental exposure to lead and small for gestational age births. *Am. J. Ind. Med.* 49 (6), 417–422.
- Chernausek, S.D., 2012. Update: consequences of abnormal fetal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97 (3), 689–695 (01/11/10/04/received12/05/accepted).
- Dadvand, P., Parker, J., Bell, M.L., Bonzini, M., Brauer, M., Darrow, L.A., et al., 2013. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ. Health Perspect.* 121 (3), 267–373.
- Dereumaux, C., Saoudi, A., Pecheux, M., Berat, B., de Crouy-Chanel, P., Zaros, C., et al., 2016. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ. Int.* 97, 56–67.
- Ema, M., Hougaard, K.S., Kishimoto, A., Honda, K., 2016a. Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials: a literature review. *Nanotoxicology* 10 (4), 391–412.
- Ema, M., Gamo, M., Honda, K., 2016 May 15b. Developmental toxicity of engineered nanomaterials in rodents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 299, 47–52.
- EU, 2011. *Commission Recommendation of 18 October 2011 on the Definition of Nanomaterial*.
- Figueras, F., Gardosi, J., 2009. Should we customize fetal growth standards? *Fetal Diagn. Ther.* 25 (3), 297–303.
- Gaudineau, A., 2013 Dec. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 42 (8), 895–910.
- Giannini, S., Baccini, M., Randi, G., Bonafè, G., Lauriola, P., Ranzi, A., 2017 Feb 22. Estimating deaths attributable to airborne particles: sensitivity of the results to different exposure assessment approaches. *Environ. Health* 16 (1), 13.
- Greco, F.C.B., Rose, J., Orsière, T., Sari-Minodier, I., Bottero, J.Y., Auffan, M., Perrin, J., 2015. Toxicity of nanoparticles on reproduction. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 43 (1), 49–55.
- Hougaard, K.S., Campagnolo, L., Chavatte-Palmer, P., Tarrade, A., Rousseau-Ralliard, D., Valentino, S., et al., 2015. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reprod. Toxicol.* 56, 118–140.
- ILO, 1968. *International Standard Classification of Occupations*. [cited 2017]. Available from: <http://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/isco08/>.
- Insee, 2000. *Nomenclature d'activités françaises*. Available from: <https://www.insee.fr/fr/information/2406147>.
- Lacroze, V., 2015. *Prématurité: définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins*. *J. Pédiatr. Pueric.* 28 (1), 47–55.
- Langer, B., 2011. *L'accouchement de l'enfant de petit poids*. 2011 Elsevier Masson.
- Laurent, O., Hu, J., Li, L., Kleeman, M.J., Bartell, S.M., Cockburn, M., et al., 2016. Low birth weight and air pollution in California: which sources and components drive the risk? *Environ. Int.* 92, 471–477 (2016/07/01).
- Li, C., Taneda, S., Taya, K., Watanabe, G., Li, X., Fujitani, Y., et al., 2009. Effects of in utero exposure to nanoparticle-rich diesel exhaust on testicular function in immature male rats. *Toxicol. Lett.* 185 (1), 1–8 (2009/02/25).
- Mamelle, N., Boniol, M., Riviere, O., Joly, M.O., Mellier, G., Maria, B., et al., 2006 Oct. Identification of newborns with Fetal Growth Restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur. J. Pediatr.* 165 (10), 717–725.
- Mongelli, M., Gardosi, J., 1995. Longitudinal study of fetal growth in subgroups of a low-risk population. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 6 (5), 340–344.
- Oberdörster, G., Oberdörster, E., Oberdörster, J., 2005 Jul. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ. Health Perspect.* 113 (7), 823–839 (Review. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2010 Sep; 118(9):A380).
- Ostiguy, Claude, Lapointe, Gilles, Woods, Catherine, Ménard, Luc, Trotti, Mylène, 2008. *Les effets sur la santé reliés aux nanoparticules*. Available from: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSSST/R-451.pdf?v=2017-06-07>.
- Ouidir, M., Lepeule, J., Siroux, V., Malherbe, L., Meleux, F., Rivière, E., Launay, L., Zaros, C., Cheminat, M., Charles, M.A., Slama, R., 2017 Oct. Is atmospheric pollution exposure during pregnancy associated with individual and contextual characteristics? A nationwide study in France. *J. Epidemiol. Community Health* 71 (10), 1026–1036.
- Pedersen, M., Giorgis-Allemand, L., Bernard, C., Aguilera, I., Andersen, A.-M.N., Ballester, F., et al., 2013. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir. Med.* 1 (9), 695–704.
- Rim, D., Wallace, L., Persily, A., 2010 Aug 1. Infiltration of outdoor ultrafine particles into a test house. *Environ. Sci. Technol.* 44 (15), 5908–5913.
- Sentilhes, L., Senat, M.V., Ancel, P.Y., Azria, E., Benoist, G., Blanc, J., et al., 2017 Mar. Prevention of spontaneous preterm birth: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 210, 217–224.
- Shah, D., 2009. Healthy worker effect phenomenon. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 13 (2), 77–79.
- Slama, R., Cordier, S., 2013. Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* 42 (5), 413–444.
- Srinivas, A., Rao, P.J., Selvam, G., Murthy, P.B., Reddy, P.N., 2011 Aug 28. Acute inhalation toxicity of cerium oxide nanoparticles in rats. *Toxicol. Lett.* 205 (2), 105–115.
- Stieb, D.M., Chen, L., Eshoul, M., Judek, S., 2012 Aug. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 117, 100–111.
- Stone, V., Miller, M.R., Clift, M.J.D., Elder, A., Mills, N.L., Möller, P., et al., 2017. Nanomaterials versus ambient ultrafine particles: an opportunity to exchange toxicology knowledge. *Environ. Health Perspect.* 125 (10).
- Valentino, S.A., Tarrade, A., Aioun, J., Mourier, E., Richard, C., Dahirel, M., et al., 2016 Jul 26. Maternal exposure to diluted diesel engine exhaust alters placental function and induces intergenerational effects in rabbits. *Part Fibre Toxicol.* 13 (1), 39.
- Vandentorren, S., Bois, C., Pirus, C., Sarter, H., Salines, G., Leridon, H., et al., 2009 Sep 21. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr.* 9, 58.
- Vayssiere, C., Sentilhes, L., Ego, A., Bernard, C., Cambourieu, D., Flamant, C., et al., 2015 Oct. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 193, 10–18.
- Viitaniemi, A.K., Uuksulainen, S., Koivisto, A.J., Hämeri, K., Kauppinen, T., 2017 Aug 1. Workplace measurements of ultrafine particles: a literature review. *Ann. Work Expo. Health* 61 (7), 749–758.
- WHO, 2006. *WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment*. [08/13/2017]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69477/1/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf.
- Wilcox, M., Gardosi, J., Mongelli, M., Ray, C., Johnson, I., 1993. Birth weight from pregnancies dated by ultrasonography in a multicultural British population. *BMJ* 307 (6904), 588–591.
- Yamashita, K., Yoshioka, Y., Higashisaka, K., Mimura, K., Morishita, Y., Nozaki, M., et al., 2011 May. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat. Nanotechnol.* 6 (5), 321–328.
- Yoshida, S., Hiyoshi, K., Oshio, S., Takano, H., Takeda, K., Ichinose, T., 2010 Mar 15. Effects of fetal exposure to carbon nanoparticles on reproductive function in male offspring. *Fertil. Steril.* 93 (5), 1695–1699.
- Zhu, X., Liu, Y., Chen, Y., Yao, C., Che, Z., Cao, J., 2015 Mar. Maternal exposure to fine particulate matter (PM2.5) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 22 (5), 3383–3396.

5.2. Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone et petit poids pour l'âge gestationnel et périmètre crânien

Synthèse de l'article publié sous la citation suivante et disponible ci-dessous :

Manangama G, Audignon-Durand S, Migault L, et al. Maternal occupational exposure to carbonaceous nanoscale particles and small for gestational age and the evolution of head circumference in the French Longitudinal Study of Children - Elfe study. *Environ Res.* 2020;185:109394. doi:10.1016/j.envres.2020.109394

5.2.1. Introduction

Nous avons ainsi montré dans la première partie de notre projet que les PNNI étaient associées au PAG. ([Manangama et al. 2019](#)). Cependant, cette première étude n'a pas pris en compte le type chimique des particules nanométriques associé à l'effet observé. Les particules de carbone constituent une proportion substantielle des particules en suspension dans l'air, tant pour la population générale ([Heal 2014](#)) qu'en milieu professionnel ([Leoni et al. 2016](#)). En ce qui concerne les effets des particules de carbone sur le poids de naissance, seules quelques études épidémiologiques ont analysé l'association entre ces particules de carbone et le poids de naissance. Il a été montré que l'exposition maternelle durant la grossesse aux particules fine de carbone (particules de taille inférieure à 2,5 microns) était associée à un faible poids de naissance ([Basu et al. 2014](#); [Bell et al. 2010](#); [Ebisu and Bell 2012](#); [Laurent et al. 2016](#); [Wilhelm et al. 2012](#)). A ce jour, il n'existe pas d'études épidémiologiques sur les particules à l'échelle nanométrique de carbone. Notre hypothèse repose sur des données physiopathologiques basées sur des études qui ont montré que les particules de carbone peuvent traverser la barrière placentaire et entraîner des effets indésirables sur le développement du fœtus ([Bové et al. 2019](#); [Saenen et al. 2019](#)).

Dans cette deuxième partie de la thèse, nous avons également élargi nos analyses à un nouvel évènement d'intérêt, le PC. En effet, le PC à la naissance reflète le volume du cerveau et est utilisé comme un indicateur du développement cérébral ([Barbier et al. 2013](#)). Des études épidémiologiques ont montré qu'une croissance lente de la circonférence de la tête pendant

la grossesse est corrélée à un retard du développement neurologique de l'enfant pendant sa croissance ([Veena et al. 2010](#)) ([Gale et al. 2006](#)). Parmi les éléments pouvant ralentir le développement de la circonférence de la tête de l'enfant pendant la grossesse, il y a certains facteurs environnementaux tels que la pollution atmosphérique. Une large étude réalisée au Nord-Est de l'Ecosse prenant en compte les données d'examen de routine d'échographies prénatales entre 1994 et 2009 (n=13 775 grossesses) a montré que l'exposition prénatale aux PM_{2,5} et PM₁₀ était associée à la diminution des mesures anthropométriques de manière générale, y compris la diminution du diamètre bipariétal ([Clemens et al. 2017](#)). Une étude longitudinale réalisée en Corée a montré une diminution significative du diamètre bipariétal à l'échographie au cours du deuxième et troisième trimestre et une diminution du PC à la naissance des enfants des mères exposées au PM₁₀ ([Lamichhane et al. 2018](#)).

L'objectif principal de cette deuxième analyse était d'étudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse aux PNNI de carbone et le développement *in* et *post utero* de l'enfant.

Les objectifs spécifiques étaient :

- Etudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse aux PNNI de carbone et le PAG
- Etudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse aux particules nanométrique non intentionnelles de carbone et le PC à la naissance
- Etudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse aux PNNI de carbone et l'évolution du PC de la naissance à 2 ans.

5.2.2. Principaux résultats

Parmi les 18 040 mères incluses dans la cohorte Elfe, 12 073 (66%) ont été sélectionnées pour nos analyses après application des critères de sélection énumérés dans la partie méthode.

Les analyses sur le PAG ont été réalisées pour 9640 couples mères-enfants et celles sur le PC à la naissance ont été réalisées sur 10 242 couples mères-enfants. Les analyses longitudinales sur l'évolution du PC de la naissance à 2 ans ont été réalisées en tenant compte de plusieurs temps de suivi. Les données de PC ont été enregistrés pour 10 242 enfants à la naissance, 5795

enfants à un mois, 5232 enfants à 2 mois, 8050 enfants à quatre mois, 7796 enfants à neuf mois, 6991 enfants à 12 mois et 4825 enfants à 24 mois.

Les caractéristiques socio-démographiques des mères sélectionnées pour l'étude du PAG étaient similaires aux résultats de notre première étude.

Parmi les 10 242 mères sélectionnées pour l'étude du PC, 4,5 % (n=458) étaient exposées aux PNNI de carbone, 14,0% (n=1423) avaient une exposition incertaine et 81,5% (n=8361) n'étaient pas exposées. Les mères non exposées ont travaillé plus longtemps (27,9 semaines, écart-type : 7,3) que les mères exposées (26,0 semaines, écart-type : 9,3) pendant leur grossesse. La proportion de nourrissons qui avaient un petit poids pour leur âge gestationnel était significativement plus élevée dans le groupe exposé que dans les autres groupes. Le PC moyen des enfants à la naissance était de 34,4 cm (écart-type : 1,4). Il n'y avait pas de différence significative de PC entre les différents groupes d'exposition aux PNNI. Le revenu mensuel du ménage, la zone de résidence, le statut tabagique, le niveau d'éducation de la mère et la durée du travail pendant la grossesse étaient significativement différents selon les groupes d'exposition. Concernant les professions occupées par les mères exposées pendant leur grossesse, 25% d'entre elles étaient « cuisinières » (n=114), 18% occupaient la profession de « voyageurs de commerce et agents de fabrication » (n=83), 9% comme « conducteurs de véhicules à moteurs » (n=39), 7% comme « vendeurs techniques et conseillers de service » (n=33) et 7% comme « propriétaires exploitants (services de restauration et hébergement) » (n=32). La liste exhaustive est présentée dans l'article publié.

Dans les analyses multivariées, les mères exposées professionnellement aux PNNI de carbone pendant leur grossesse présentaient un risque plus élevé d'avoir des nouveau-nés avec un petit poids pour l'âge gestationnel par rapport aux mères non exposées (RCa : 1,80; IC à 95 % : 1,29, 2,46). Ce sur-risque était également observé chez des mères qui ont travaillé jusqu'au deuxième trimestre de leur grossesse (RCa : 1,84; IC à 95 % : 1,13, 3,02) ou jusqu'au troisième trimestre (RCa : 1,80; IC à 95 % : 1,10, 2,95). Nous n'avons pas retrouvé d'association significative pour les mères qui n'ont travaillé qu'au premier trimestre de leur grossesse. Dans une analyse secondaire conduite uniquement chez les mères exposées professionnellement (n = 425), la durée du travail pondérée par la fréquence d'exposition pendant la grossesse n'était pas statistiquement significativement associée au PAG (RCa : 1,02; IC à 95 % : 0,96-1,08).

Concernant le PC à la naissance, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les enfants nés des mères exposées professionnellement et ceux nés de mères non exposées ($\beta = -0,06$, $p = 0,173$). Dans une analyse conduite uniquement chez les mères exposées, le PC moyen diminue significativement de 0,04 cm lorsque la durée du travail pondérée par la fréquence d'exposition augmente d'une semaine, après ajustement sur les autres variables ($\beta = -0,04$, $p = 0,019$). Dans l'analyse des données longitudinales du PC jusqu'à 2 ans, nous n'avons pas mis en évidence un ralentissement de la croissance du PC de manière significative au fil du temps chez les exposées par rapport aux non exposées ($\beta = -0,0004$, $p = 0,5593$). Il n'y avait pas non plus d'association significative ($\beta = -0,002$, $p = 0,1314$) dans l'analyse secondaire menée uniquement sur le groupe exposé et ce, quel que soit le trimestre de la grossesse. Les analyses d'imputations multiples sont cohérentes avec nos résultats principaux (annexe 6).



Maternal occupational exposure to carbonaceous nanoscale particles and small for gestational age and the evolution of head circumference in the French Longitudinal Study of Children - Elfe study



Guyguy Manangama^{a,c,*}, Sabyne Audignon-Durand^c, Lucile Migault^d, Céline Gramond^e, Cécile Zaro^e, Raphaëlle Teysseire^{a,c}, Loïc Sentilhes^{a,f}, Patrick Brochard^{a,c}, Aude Lacourt^c, Fleur Delva^{a,b,c}

^a Bordeaux Teaching Hospital, Artemis Center, Bordeaux, France

^b Clinical and Epidemiological Research Unit, INSERM CIC1401, F-33000, Bordeaux, France

^c University of Bordeaux, Inserm UMR1219-EPICENE, Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France

^d French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, Paris, France

^e Joint Research Unit Elfe, Ined-Inserm-EFS, France

^f Department of Obstetrics and Gynecology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Small for gestational age
Head circumference
Occupational exposure
Carbonaceous nanoscale particles
Elfe cohort

ABSTRACT

Objectives: To investigate the association between exposure to unintentionally emitted carbonaceous nanoscale particles (NPs) and small for gestational age (SGA), as well as head circumference (HC) at birth and at two years of age.

Methods: Mothers from the French Longitudinal Study of Children (Elfe cohort) who worked during pregnancy were selected for our study. Data collected at birth and during follow-up (up to two years) were used. The probability and frequency of maternal occupational exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs was estimated using a job exposure matrix (MatPUF). Multivariate logistic regression, linear regression, and mixed models were applied to estimate any associations. Analyses were carried out depending on whether mothers stopped working during the first, second, or third trimester of pregnancy.

Results: Maternal occupational exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs was associated with SGA in the overall study population by multivariate analysis (ORa = 1.80, 95% CI: 1.29, 2.46), as well as in subgroups of mothers who stopped working during the second (ORa = 1.84, 95% CI: 1.13, 3.02) or third (ORa = 1.80, 95% CI: 1.10, 2.95) trimesters. There were no significant associations with HC at birth or two years of age.

Conclusions: We found a significant association between occupational exposure to carbonaceous NPs and SGA, with the effect depending on the period of exposure during pregnancy. These results should encourage further studies concerning the adverse effects of exposure to carbonaceous NPs on the development of offspring.

1. Introduction

Intrauterine life is highly susceptible to a variety of toxicants, including atmospheric pollutants (Li et al., 2019). Atmospheric particulate matter (PM) with an aerodynamic diameter of $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM_{10}) or $\leq 2.5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) has been shown to potentially induce reduced birth weight (Dadvand et al., 2013; Li et al., 2019; Zhu et al., 2015) and occipitofrontal circumference at birth (Clemens et al., 2017; Jedrychowski et al., 2004; Lamichhane et al., 2018; van den Hooven et al., 2012). Low birth weight has been associated with high rates of

neonatal morbidity and mortality and long-term adverse health effects, such as cardiovascular diseases, metabolic syndrome, high blood pressure, obesity, and type 2 diabetes mellitus (Chernausek, 2012; Salam et al., 2014). Head circumference (HC) at birth reflects the brain volume and is used as an indicator of *in utero* brain development (Barbier et al., 2013). Slow head growth during pregnancy has been correlated with impaired neuropsychological development later in life (Gale et al., 2006; Veena et al., 2010). Among the observed effects of exposure to PM from ambient air pollution (e.g. reduced birth weight and HC), nanoscale particles (NPs) have recently been ascribed to play an

* Corresponding author. University of Bordeaux, 146, Rue Léo Saignat, 33000, Bordeaux, France.
E-mail address: docmanduki@hotmail.fr (G. Manangama).

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109394>

Received 3 February 2020; Received in revised form 3 March 2020; Accepted 13 March 2020

Available online 14 March 2020

0013-9351/ © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

important role (Stone et al., 2017). NPs are particles with at least one dimension < 100 nm (EU, 2011). They are generally called nanoparticles when intentionally manufactured by humans and ultrafine particles (UFP) or unintentional nanoscale particles (UNPs) when produced unintentionally (Oberdorster et al., 2005). During certain work processes, particles of various chemical families can be unintentionally emitted (Audignon-Durand et al., 2016; Borm et al., 2006; Chen et al., 2017): carbonaceous particles (polycyclic aromatic hydrocarbon particles and particles of carbon) from the thermal degradation of organic matter and mechanical degradation of carbon, metal and metal oxide particles from the mechanical and thermal degradation of metals, and mineral particles from the mechanical and thermal degradation of minerals.

Unintentional and manufactured particle toxicology are not two distinct fields, but overlap extensively. Thus, biopersistent NPs share the same general biological mechanisms of adverse effects (Oberdorster et al., 2005; Stone et al., 2017). Based on animal models, maternal exposure to nanoparticles during pregnancy may alter the *in* and *post-utero* development of offspring (Blum et al., 2012; Yamashita et al., 2011). The mechanisms described for the alteration of birth weight are essentially placental (Hougaard et al., 2015). Toxicological studies have shown that adverse effects may occur due to translocation of nanoparticles from the respiratory tract to the placenta, reducing maternal fetal exchange and causing oxidative stress that can induce or aggravate local inflammation or directly alter fetal tissue after crossing the placental barrier. Fetal adverse effects may also indirectly occur through maternal inflammatory responses (Ema et al., 2016; Hougaard et al., 2015). Furthermore, NPs can cross the blood-brain barrier (Bakand and Hayes, 2016; Zhang et al., 2018) and lead to an increase in oxidative stress and/or a decrease in the number of neurotransmitters in the cerebral cortex, causing central nervous system disorders (Zhang et al., 2018).

We recently published an initial study that showed a significant association between occupational exposure to UNPs and small for gestational age (Manangama et al., 2019). However, this study did not specify the chemical type of NPs involved in the observed effect. Only a few epidemiological studies have examined the association between PM composition and birth weight. The PM components most frequently associated with low birth weight cited by published studies are carbonaceous particles (Basu et al., 2014; Bell et al., 2010; Ebisu and Bell, 2012; Laurent et al., 2014, 2016; Wilhelm et al., 2012). Carbonaceous particles constitute a substantial proportion of airborne particulate matter (PM) for both the general population (Heal, 2014; Putaud et al., 2004, 2010) and in the work place (Leoni et al., 2016; Morawska and Zhang, 2002). Furthermore, a recently published study reported, for the first time, the presence of carbonaceous particles in the placentas of women exposed during pregnancy in real-life conditions (Bové et al., 2019). Similarly, a recent review reported that black carbon particles translocate from the respiratory tract to the human placenta at both the maternal and fetal side, causing placental modifications (Saenen et al., 2019). These data confirm that particles can be translocated directly towards the foetus and potentially explain the adverse effects.

The main objective of this study was to investigate the association between maternal occupational exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs during pregnancy and the child's *in* and *post-utero* development. The two specific objectives were to investigate the association between exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs and SGA and the association between exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs and HC at birth and two years of age.

2. Methods

2.1. Elfe study

The design of the French Longitudinal Study of Children (Elfe cohort) was described in 2019 in a dedicated article (Charles et al., 2019).

Briefly, the Elfe cohort is a survey, launched in 2011, that enrolled children born at 33 weeks or more of gestation in maternity hospitals in mainland France for a projected 20-year follow-up. It is a mother-child cohort that aims to characterize the relationship between the environment and the child's health, development, and socialization. The inclusion of participants took place in four waves of four to eight days, spread out over the year to account for possible seasonal variations. The study was offered to all mothers giving birth in 320 maternity units that agreed to participate among the 349 randomly selected in metropolitan France. In total, 18,040 families and 18,329 children were selected. Among the 18,040 families who gave their consent at birth, follow-up surveys were conducted for 16,281 families (90.2%) at two months, 14,439 families (80.0%) at one year, and 13,277 families (78%) at two years. Several types of data were collected, including data on socio-demographic characteristics, lifestyle, health data, environmental exposure data, and data on maternal occupation and occupational exposure. At the maternity ward, data were collected via a face-to-face questionnaire administered by a trained midwife or nurse. These data were supplemented with data from the birth medical record and biological samples taken in the delivery room. During the follow-up, data were collected through telephone surveys and from the children's primary-care physician.

2.2. Study participants

We selected consenting mothers who gave birth to a single living infant and worked at least one day during pregnancy.

2.3. Small for gestational age

This binary variable (yes/no) was defined according to individual adjusted birth-weight curves, taking into account the sex, birth order, and gestational age of the newborn and maternal parameters (age, height, and weight) (AUDIPOG, 2008; Mamelle et al., 2006). SGA data were collected in the child's medical file at the maternity ward.

2.4. Head circumference

HC corresponds to the occipitofrontal circumference measurements of the child expressed in cm. It was one of the anthropometric parameters measured at birth and during the various follow-ups of the Elfe cohort. HC data were collected from the child's medical file at the maternity ward for the HC at birth and from the child's health record booklet for the HCs during follow-up. The HC values during follow-up were recorded by the child's primary care physician.

2.5. Assessment of occupational exposure to unintentional NPs using a job-exposure matrix

Occupational exposure to NPs was characterized using a specific job exposure matrix (JEM) for unintentionally-produced NPs, MatPUF. The methodology used for its construction and practical application has been described previously (Audignon-Durand et al., 2016; Manangama et al., 2019). Briefly, the work processes that generate UNPs were identified on the basis of monitoring and bibliographic analyses and the opinion of a multidisciplinary group of experts. In total, 57 work processes were identified and validated as likely to emit UNPs during their implementation. For each work process, the chemical families of potentially emitted UNPs were then characterized. This analysis identified six chemical families as follows: 1) metals and metal oxides from the mechanical and thermal degradation of metals, 2) minerals from the mechanical and thermal degradation of (non-metallic) minerals, 3) carbonaceous particles (elemental carbon or polycyclic aromatic hydrocarbon) from the mechanical degradation of carbon and thermal degradation of organic matter, 4) wood, cellulose, and plant particles from the mechanical degradation of wood, cellulose, and plants, 5)

polymers from the mechanical and thermal degradation of polymers, mainly plastics, and 6) other organic particles (organic food or non-food organic products of animal origin) resulting from the mechanical degradation of organic food or non-food organic products of animal origin. Our study focused on carbonaceous particles. Two parameters were evaluated for each process: the probability and frequency of exposure. The probability of exposure was defined as the proportion of individuals exposed through the implementation of work processes that generate NPs for a given occupation. The frequency of exposure was defined as the proportion of time, daily, during which workers were exposed through the implementation of work processes that generate NPs for a given occupation (in a typical 8-h working day).

Jobs were characterized by occupations coded according to the International Standard Classification of Occupations (ISCO edition 1968) and industry sectors coded according to the French nomenclature of activities (NAF2000). Maternal occupational exposure was assessed by linking the jobs held by mothers during pregnancies to the JEM. The JEM estimates a probability and frequency of exposure for each occupation and industry sector. We then obtained an estimate for each selected mother of the probability and frequency of occupational exposure during pregnancy for each chemical family assessed in the MatuPUF JEM, specifically carbonaceous particles. According to the probability of occupational exposure to carbonaceous NPs (exposure to elemental carbon and/or polycyclic aromatic hydrocarbon) obtained after using the MatuPUF, we classified mothers into three groups: occupationally unexposed (job held during pregnancy associated with a probability of exposure of 0), occupationally exposed (job held during pregnancy associated with a probability of exposure > 50%), and uncertain occupational exposure (job held during pregnancy associated with a probability of exposure > 0 but < 50%). A computed indicator called « the frequency-weighted duration of work », expressed in weeks, was then used only for mothers who were occupationally exposed to carbonaceous NPs (who held a job during pregnancy associated with a probability of exposure > 50%). This indicator corresponds to the total duration of work during pregnancy weighted by the frequency of exposure.

2.6. Statistical analysis

We examined the association between maternal occupational exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs during pregnancy and SGA using multivariate logistic regression models. These analyses were carried out on the overall study population and then depending on whether the mothers stopped working during the first, second, or third trimester of pregnancy. All measures of association were reported with their 95% confidence intervals (CI) adjusted for potential cofounders identified from the literature, but omitted variables already used for the construction of the SGA status. Thus, analyses were adjusted for smoking during pregnancy (yes/no), marital status (living alone/with the spouse), residential area (rural, semi-urban, urban), maternal education (university, high school, lower than high school), monthly household income (> 4,100, 2500–4,100, < 2500 euros), high blood pressure during pregnancy (yes/no), gestational diabetes (yes/no), and alcohol consumption during pregnancy (yes/no).

We examined the association between maternal occupational exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs during pregnancy and HC at birth using multivariate linear regression models. The basic hypotheses of the linear models were verified by the residuals analysis method. These analyses were carried out on the overall study population and then depending on whether the mothers stopped working during the first, second, or third trimester of pregnancy. All measures of association were reported with their 95% confidence intervals (CI) adjusted for potential cofounders identified from the literature. Thus, analyses were adjusted for maternal education (university, high school, lower than high school), smoking status during pregnancy (yes/no), high blood pressure during pregnancy (yes/no), gestational diabetes

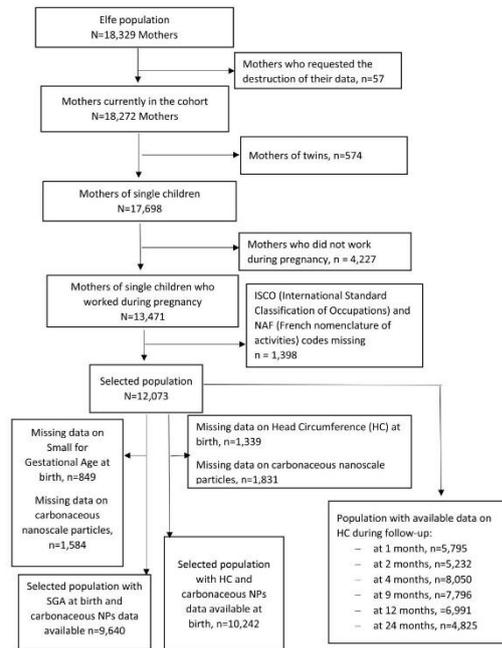


Fig. 1. Flow chart for the selection of the final population analyzed in the study on occupational exposure to NPs and SGA, Elfe Cohort, Metropolitan France, 2019.

(yes/no), residential area (rural, semi-urban, urban), and the child's sex and gestational age.

We modelled the change in HC between birth and the two-year follow-up by applying a mixed model with an interaction with time and random effects on the intercept and slope. The age of the child at the various follow-ups was considered as time. After verifying the linearity hypothesis, the quantitative variables 'age during follow-up' and 'frequency weighted duration of work during pregnancy' were transformed into a logarithm scale. The analyses were carried out on the overall study population and then depending on whether the mothers stopped working during the first, second, or third trimester of pregnancy. Potential cofounders were identified from the literature. Thus, analyses were adjusted for parental smoking status, monthly household income (> 4,100, 2500–4,100, < 2500 euros), residential area, maternal education, and child's sex.

For each analysis (regressions and mixed models), two models were generated: the first model included ever-occupational exposure to NPs as the main explicative variable, defining three categories: occupationally exposed, uncertain, and occupationally unexposed, with the last category being the reference category. The second model was only generated for the occupationally exposed group and included the « frequency-weighted duration of work » during pregnancy as the main explicative variable. As the matrix did not provide the intensity of exposure, we used the frequency-weighted duration of work to estimate a quantitative relationship between exposure and outcome.

We considered the missing data for the variables of interest (SGA, HC, and covariables) to be missing completely at random (MCAR) in the Elfe cohort. Thus, we conducted our analyses on the available data (Leffondre et al., 2015). We verified the MCAR hypothesis by re-estimating the models using the multiple imputation method, MICE

Table 1

Characteristics of the participants depending on exposure status. Quantitative variables. N = 10,242, Elfe sub-study on occupational exposures to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted, Metropolitan France, 2019.

	Total (n = 10,242)		Unexposed (n = 8361)		Uncertain (n = 1423)		Exposed (n = 458)		p-value*
	mean	± SE	mean	± SE	mean	± SE	mean	± SE	
Maternal age (years)	31.0	± 4.7	31.2	± 4.5	30.2	± 5.1	30.4	± 5.1	< .0001
Time worked during pregnancy (weeks)	27.4	± 7.9	27.9	± 7.3	26.1	± 8.6	26.0	± 9.3	< .0001
Head circumference at birth (cm)	34.4	± 1.4	34.4	± 1.4	34.4	± 1.5	34.4	± 1.4	0.5533
Gestational age (weeks of gestation)	39.3	± 1.4	39.3	± 1.4	39.2	± 1.4	39.4	± 1.5	0.0178
Child birth weight (g)	3340	± 470	3340	± 460	3340	± 500	3320	± 480	0.5759

*Kruskal-Wallis test to compare quantitative variables; SE: standard error; min: minimum; max: maximum; n: number of participants; unexposed: probability of exposure = 0; uncertain: probability of exposure between 0 and 50%; exposed: probability of exposure more than 50%.

Table 2

Characteristics of the participants depending on exposure status. Qualitative variables. N = 10,242, Elfe sub-study on occupational exposures to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted, Metropolitan France, 2019.

	Total (n = 10,242)		Unexposed (n = 8361)		Uncertain (n = 1423)		Exposed (n = 458)		p-value ^a
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Small for gestational age									0.0035
Yes	1083	(10.6)	848	(10.1)	169	(11.9)	66	(14.4)	
No	9159	(89.4)	7513	(89.9)	1254	(88.1)	392	(85.6)	
Maternal education ^b									< .0001
University	7116	(69.8)	6339	(76.2)	543	(38.3)	234	(51.2)	
High school	1818	(17.8)	1286	(15.5)	405	(28.5)	127	(27.8)	
Lower	1265	(12.4)	698	(8.3)	471	(33.2)	96	(21.0)	
Smoking during pregnancy ^b									< .0001
No	7677	(75.8)	6426	(77.8)	946	(67.0)	305	(66.9)	
Yes	2455	(24.2)	1839	(22.2)	465	(33.0)	151	(33.1)	
High blood pressure ^b									0.3002
No	9635	(96.7)	7859	(96.7)	1340	(96.2)	436	(98.2)	
Yes	329	(3.3)	268	(3.3)	53	(3.8)	8	(1.8)	
Child's sex									0.5075
1-Male	5186	(50.6)	4221	(50.5)	721	(50.8)	244	(53.3)	
2-Female	5052	(49.4)	4139	(49.5)	699	(49.2)	214	(46.7)	
Residential area									0.0170
Rural	295	(2.9)	228	(2.7)	43	(3.0)	24	(5.2)	
Semi-urban	3384	(33.0)	2755	(33.0)	473	(33.2)	156	(34.1)	
Urban	6562	(64.1)	5377	(64.3)	907	(63.8)	278	(60.7)	
Monthly household income (euros) ^b									< .0001
> 4100	2466	(24.6)	2137	(26.0)	251	(18.3)	78	(17.7)	
2500 to 4100	5632	(56.2)	4814	(58.6)	608	(44.2)	210	(47.7)	
1 to 2500	1926	(19.2)	1258	(15.4)	516	(37.5)	152	(34.6)	

^a Chi-square or Fisher test.

^b Analysis of available data; missing data on monthly household income (n = 218), smoking status during pregnancy (n = 110), maternal education (n = 43), high blood pressure (n = 278).

(multivariate imputation by chained equations). All analyses were conducted using R-3.5.2 and SAS9.4.

3. Results

Among the 18,040 mothers included in the Elfe cohort, 12,073 (66%) were selected for our analyses. Certain mothers were excluded from this selected population because of missing data on the dependent variables. Analyses concerning SGA were conducted for 11,224 mothers and those concerning HC at birth for 10,734 mothers. During follow-up, HCs were recorded for 5795 children at one month, 5232 children at two months, 8050 children at four months, 7796 children at nine months, 6991 children at 12 months, and 4825 children at 24 months (Fig. 1).

The characteristics of the study population in terms of SGA outcome have already been described in our previous study (Manangama et al., 2019). Certain characteristics at birth of the selected population (with available data on HC) according to occupational exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs are shown in Tables 1 and 2. The mean age of the mothers was 31.0 years (standard deviation (SD): 4.7).

Unexposed mothers worked longer (27.9 weeks, SD: 7.3) than exposed mothers (26.0 weeks, SD: 9.3) during pregnancy. The percentage of newborns who were SGA was 10.6. The proportion of infants who were SGA was significantly higher for the exposed group than the other groups. The mean HC of children at birth was 34.4 cm (SD: 1.4). There was no significant difference in HC between exposure groups. The monthly household income, area of residence, smoking status, maternal education, and duration of work during pregnancy were significantly different depending on the exposure group.

The occupations held by the mothers exposed to unintentionally emitted carbonaceous NPs during pregnancy are shown in Table 3. Among the most highly exposed mothers, approximately 25% were "cooks", 18% were "commercial travelers and manufacturing agents", 9% were "motor vehicle drivers", 7% were "technical salesmen and service advisers", and 7% were "working proprietors (catering and lodging services)".

In the multivariate analyses, mothers occupationally exposed to unintentionally emitted carbonaceous NPs during pregnancy had a higher risk of SGA than unexposed mothers (adjusted odds ratio (OR_{adj}) = 1.80; 95% CI (1.29, 2.46)). Among the occupationally

Table 3
The exposing jobs (jobs with probability of exposure to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted > 50%), among exposed mothers (N = 458).

Exposing jobs	N	(%)	Probability of exposure
Cook	114	(24.89)	0.83
Commercial travellers and Manufacturers' agents	83	(18.12)	0.75
Motor vehicle drivers	39	(8.52)	0.75
Technical salesmen and service advisers	33	(7.21)	0.75
Working proprietors (catering and lodging services)	32	(6.99)	0.75
Specialised farmers	24	(5.24)	0.94
Bakers, pastrycooks and confectionery makers	23	(5.02)	0.83
Street vendors, canvassers and newsvendors	14	(3.06)	0.75
Orchard, vineyard and related tree and shrub crop workers	14	(3.06)	0.94
Livestock workers	11	(2.40)	0.96
Nursery workers and gardeners	11	(2.40)	0.94
Field crop and vegetable farm workers	8	(1.75)	0.94
Chemists	6	(1.31)	0.75
Civil engineering technicians	6	(1.31)	0.99
Managers (Catering and lodging services)	5	(1.09)	0.75
General farmers	5	(1.09)	0.94
Mechanical engineers	3	(0.66)	0.92
Fire-fighters	3	(0.66)	0.83
Agricultural and animal husbandry workers not elsewhere classified	3	(0.66)	0.99
Jewellery and precious metal workers	3	(0.66)	0.99
Physical science technicians	2	(0.44)	0.75
Chemical engineers	2	(0.44)	0.60
Farm managers and supervisors	2	(0.44)	0.75
Production supervisors and general foremen	2	(0.44)	0.99
Civil engineers	1	(0.22)	0.53
Metallurgists	1	(0.22)	0.96
Aircraft pilots, navigators and flight engineers	1	(0.22)	0.91
General farm workers	1	(0.22)	0.94
Poultry farm workers	1	(0.22)	0.83
Forestry workers (except logging)	1	(0.22)	0.83
Machinery fitters and machine assemblers	1	(0.22)	0.99
Motor vehicle mechanics	1	(0.22)	0.99
Sheet-metal workers	1	(0.22)	0.99
Glass formers, cutters, grinders and finishers	1	(0.22)	0.99

exposed mothers (n = 425), the frequency-weighted duration of work during pregnancy was not significantly associated with SGA (ORadj = 1.02; 95% CI (0.96, 1.08)) (Table 4).

Depending on whether mothers stopped working during pregnancy, the risk was significant when they stopped working during the third (ORadj = 1.80; 95% CI: 1.10, 2.95) or second trimester (ORadj = 1.84; 95% CI: 1.13, 3.02). This risk was not significant when the mother stopped working during the first trimester of pregnancy (Table 5).

Table 4

Association between maternal occupational exposures to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted and small for gestational age. N = 9,640, sub-study Elfe, Metropolitan France, 2019.

	N	ORadj (95% CI)	P
Occupational exposures to carbonaceous NPs			< .0001
Unexposed	7879	Ref	
Uncertain (> 0–50%)	1336	1.39 (1.12, 1.74)	
Exposed (> 50%)	425	1.80 (1.29, 2.46)	
Frequency-weighted duration of work (/days)			
Exposed (> 50%)	425	1.02 (0.96, 1.08)	0.4708

Adjusted for smoking, marital status, residential areas, maternal education, monthly household income, high blood pressure during pregnancy, gestational diabetes and alcohol consumption during pregnancy; p* p-value (Chi2 of Wald test); ORadj: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; N: number; In bold: statistically significant associations.

In the adjusted analysis, there was no significant difference in HC between children born to occupationally-exposed mothers and those born to non-exposed mothers ($\beta = -0.06$, $p = 0.173$). Within the exposed group, the mean HC decreased significantly by 0.04 cm when the duration of work weighted by frequency of exposure increased by one week, adjusted for other variables ($\beta = -0.04$, $p = 0.019$) (Table 6). The associations remained non-significant if the analyses were performed considering the trimester of pregnancy during which the mothers stopped working (Table 7).

In the longitudinal data analysis (Table 8), the increase in HC over time was not significantly lower for the exposed versus unexposed groups ($\beta = -0.0004$, $p = 0.5593$). There was also no association ($\beta = -0.002$, $p = 0.1314$) in the analysis conducted only on the exposed group, regardless of the trimester of pregnancy when the mothers stopped working (Table 9).

The results of the multiple imputation analyses were approximately the same as those of the main analyses (Supplementary Tables 1 and 2).

4. Discussion

This study shows a significant association between maternal occupational exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs and SGA at birth for mothers who stopped working during the second or third trimester. There was no significant association between maternal probability of exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs and HC but we found a slight decrease in HC at birth associated with the frequency-weighted duration of work.

In our first study conducted in 2019, we demonstrated a significant association between maternal occupational exposure to unintentional NPs and SGA (Manangama et al., 2019), without specifying the chemical composition of the particles. Here, we show an association with maternal exposure to unintentional carbonaceous NPs; the adjusted odds ratios were slightly higher than those when considering any particles, without specifying the chemical composition. To date, there are no other data available on ultrafine particles and birth weight. However, data on coarser particles (PM₁₀) in the occupational setting and on fine particulate matter (PM_{2.5}) in ambient air pollution are available and consistent with our findings. A nationwide cohort study conducted in Sweden showed a significant association between maternal occupational exposure to combustion products (polycyclic aromatic hydrocarbons and diesel) and SGA (Norlen et al., 2019). This is consistent with our results, given that air pollution compounds from combustion processes are largely composed of ultrafine particles. Exposure to carbonaceous particles in ambient air pollution has been shown to be associated with reduced birth weight in several studies (Basu et al., 2014; Bell et al., 2010; Ebisu and Bell, 2012; Laurent et al. 2014, 2016; Wilhelm et al., 2012). Based on a literature review, the recent expert report published by the French agency ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) suggested an effect of carbonaceous particles on low birth weight. However, the number of studies on this subject is still limited (ANSES,

Table 5

Association between maternal occupational exposures to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted and small for gestational age, depending on whether mothers stopped working during pregnancies (first, second or third trimester). N = 9,640, sub-study Elfe, Metropolitan France, 2019

	Stopped during 1st trimester			Stopped during 2nd trimester			Stopped during 3rd trimester		
	N	ORadj (95% CI)	P	N	ORadj (95% CI)	p	N	ORadj (95% CI)	p
Occupational exposures to carbonaceous NPs			0.4744			0.0068			0.0117
Unexposed	611	Ref		3412	Ref		3856	Ref	
Uncertain (> 0–50%)	186	1.02 (0.53, 1.97)		557	1.49 (1.07, 2.07)		593	1.45 (1.04, 2.04)	
Exposed (> 50%)	66	1.71 (0.71, 4.12)		168	1.84 (1.13, 3.02)		193	1.80 (1.10, 2.95)	

Adjusted for smoking, marital status, residential areas, maternal education, monthly household income, high blood pressure during pregnancy, gestational diabetes and alcohol consumption during pregnancy; p* p-value (Chi2 of Wald test); ORadj: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; N: number.

In bold: statistically significant associations.

Table 6

Association between maternal occupational exposures to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted and head circumference at birth. Multivariate linear regression. N = 10,242 sub-study Elfe, Metropolitan France, 2019.

	n	Coef	CI 95%	p*
Occupational exposures to carbonaceous NPs				
Unexposed	8361	Ref		
Uncertain (> 0–50%)	1423	0.02	(-0.07, 0.09)	0.707
Exposed (> 50%)	458	-0.06	(-0.30, 0.17)	0.173
Frequency weighted duration of work (/week)				
Exposed (> 50%)	458	-0.04	(-0.07, -0.01)	0.019

Adjusted for smoking, residential areas, maternal education, high blood pressure during pregnancy, gestational diabetes, and child' sex and gestational age; p* p-value (Chi2 of Wald test); ORadj: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; N: number.

In bold, statistically significant associations.

2019).

In our sub-analysis of whether mothers stopped working during the first, second, or third trimester of pregnancy, the adjusted odds ratios were significant for the second and third trimesters, whereas the association was not significant for the first trimester. Adverse effects on fetal growth have also been shown to be greater following exposure to PM during the second or third trimesters of pregnancy (Clemens et al., 2017; Lamichhane et al., 2018). In 2016, Laurent et al. showed a significant association between exposure to elemental carbon during the third trimester of pregnancy and low birth weight in term newborns (Laurent et al., 2016). These results suggest that the placental compensation mechanisms that normally develop during mid-gestation had become insufficient to maintain optimal fetal development through the full term, possibly affecting fetal weight (Coan et al., 2011). In addition, mothers working up to the second or third trimesters are exposed much longer than others. However, our results for mothers who stopped working during the first trimester should be interpreted with caution due to the small number of subjects in this category.

Concerning HC, there was no significant association with maternal

Table 7

Association between maternal occupational exposures to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted and head circumference at birth, depending on whether mothers stopped working during her pregnancy (first, second or third trimester). N = 10,242, sub-study Elfe, Metropolitan France, 2019

	Stopped during 1st trimester			Stopped during 2nd trimester			Stopped during 3rd trimester		
	N	Coef (95% CI)	p	N	Coef (95% CI)	p	N	Coef (95% CI)	p
Occupational exposures to carbonaceous NPs									
Unexposed	672	Ref		2628	Ref		5061	Ref	
Uncertain (> 0–50%)	192	-0.14 (-0.42, 0.13)	0.30	490	-0.01 (-0.17, 0.14)	0.824	741	0.03 (-0.08, 0.14)	0.653
Exposed (> 50%)	80	0.12 (-0.26, 0.49)	0.54	131	0.02 (-0.24, 0.28)	0.897	247	-0.04 (-0.22, 0.14)	0.657

Adjusted for smoking, residential areas, maternal education, high blood pressure during pregnancy, gestational diabetes, child' sex and gestational age; p* p-value (Chi2 of Wald test); ORadj: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; N: number.

In bold: statistically significant associations.

Table 8

Variation in head circumference from birth to two years olds of children born from mothers occupationally exposed to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted during pregnancy. N = 10,242, sub-study Elfe, Metropolitan France, 2019

	n	Coef	p*
Occupational exposures to carbonaceous NPs			
Unexposed	8361	Ref	
Uncertain (> 0–50%)	1423	0.00029	0.5227
Exposed (> 50%)	458	-0.0004	0.5593
Log (Frequency weighted duration of work)			
Exposed (> 50%)	458	-0.002	0.1314

Adjusted for parental smoking status, household income, maternal education, residential area, child's sex and log of age during follow-up; p* p-value (Chi2); Coef: regression coefficient; N: number.

occupational exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs during pregnancy, despite stratification by the first, second, and third trimesters. There have been no published epidemiological studies that have explored the effect of NPs on HC development. The absence of an association between maternal exposure to unintentional carbonaceous NPs and HC could be explained by the fact that, because the brain is a major consumer of oxygen, it is favored at the expense of fetal growth, which slows if the placenta is unable to provide the required amount of oxygen for development or during a fetal hypoxia (Ducsay et al., 2018; Giussani, 2016; Guihard-Costa, 1993). This phenomenon has been observed in other species with large brains (primates), and could explain the lack of an effect or a low effect on HC when there is an effect on gestational weight (Guihard-Costa, 1993). These results could also be explained by the fact that the Elfe cohort includes only children born at 33 weeks or more of gestation, with the possibility of selecting less-sick children, with the sickest being excluded. A large-scale European study on maternal exposure to PM and the development of HC, including newborns from 22 weeks of gestation, showed a significant effect (Pedersen et al., 2016). This partially reinforces our hypothesis on the selection of our study sample, which could have led to an underestimation of the effect. Furthermore, possible errors in the

Table 9

Variation in head circumference from birth to two years olds of children born from mothers occupationally exposed to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted during pregnancy, depending on whether mothers stopped working during her pregnancy (first, second or third trimester). N = 10,242, sub-study Elfe, Metropolitan France, 2019

	Stopped during 1st trimester			Stopped during 2nd trimester			Stopped during 3rd trimester		
	N	Coef	p	N	Coef	p	N	Coef	p
Occupational exposures to carbonaceous NPs									
Unexposed	672	Ref		2628	Ref		5061	Ref	
Uncertain (> 0–50%)	192	0.002	0.3745	490	0.001	0.4987	741	–0.001	0.8172
Exposed (> 50%)	80	0.003	0.2548	131	–0.003	0.0860	247	–0.001	0.8869

Adjusted for parental smoking status, household income, maternal education, residential area, child's sex and log of age during follow-up; p* p-value (Chi2); Coef: regression coefficient; N: number.

measurement of HC of infants included in our study, subject to variability depending on the person measuring it, could have led to an underestimation of the effect. Indeed, it was not the same person who measured the HC between children nor the same person between the visits of each child. Thus, a non-standardized measurement was used. There was also no significant effect of prenatal exposure to carbonaceous NPs on HC at two years of age. Indeed, literature data have shown that the HC of children born with a small HC may catch up over time (Brandt, 1976, 1981; Soesanti et al., 2019).

Here, we focused on carbonaceous particles emitted during work processes because the occupational activities of participants of our study (described in Table 3) correspond mainly to exposure from the combustion of organic matter, which leads to carbonaceous particle emission. Moreover, published data suggest that ultrafine particles emitted in occupational settings are generated mainly following combustion processes (Manigrasso et al., 2019), primarily generating carbonaceous particles in high amounts (Baraniecka et al., 2010; Leoni et al., 2016; Morawska and Zhang, 2002; Paul et al., 2013). Toxicological data have shown that carbonaceous nanoparticles show biological reactivity for certain tissues (Lam et al., 2006; van Berlo et al., 2014), including those of the placenta (Campagnolo et al., 2013; Detmar et al., 2008; Qi et al., 2014). Indeed, carbonaceous particles, specifically black carbon coming from combustion-derived PM, were found, for the first time, in the placentas of women exposed in real-life conditions during their pregnancy (Bové et al., 2019). This provides a potential mechanism to explain the adverse effects of carbonaceous particles on pregnancy and offspring. The results of the few existing epidemiological studies on ambient PM_{2.5} of elemental carbon have shown a significant association with low birth weight (Bell et al., 2010; Ebisu and Bell, 2012; Laurent et al., 2014; Pedersen et al., 2013; Wilhelm et al., 2012). In the occupational setting, certain occupations described in our study may have exposed mothers to chemical families of NPs other than carbonaceous particles. Nevertheless, as mentioned above, the participants selected in our study were mainly exposed to carbonaceous NPs.

Individual data on extra-occupational exposure to particulate matter from ambient air pollution (PM_{2.5}) that could have been used as adjustment factors are not yet available for the Elfe cohort. However, we used other relevant variables (the area of residence, socio-economic status) to account for potential confounding factors.

Occupational exposure attracted our particular attention because it has been shown that concentrations of UNPs generated by work processes can be much higher than ambient levels (Viitanen et al., 2017). A recent literature review showed that exposure to ultrafine particles is higher in the workplace than in the non-professional environment (Viitanen et al., 2017).

The version of the job exposure matrix that we used (MatPUF) has not yet integrated the intensity parameter. Thus, it was not possible to examine dose-response relationships, which was one of the limitations of our study. Thus, we could not assess the effects associated with high or low intensity exposure, only those associated with a longer duration

of exposure. In addition, the MatPUF identified homogeneous groups of exposure defined by the occupation held by mothers during pregnancy, without considering inter-individual differences. This could have led to non-differential misclassification and under-estimation of the association (Burstyn et al., 2014). However, this retrospective assessment method, based on a job exposure matrix, prevents recall bias concerning the characterization of the exposure by participants. This matrix, based on expert opinion, also allowed us to characterize the chemical type of the particles to which the mothers were occupationally exposed during pregnancy, without having to question participants, which could have been a source of bias.

We performed our analyses on complete data, excluding subjects with missing data for the variables of interest (SGA, HC, and adjustment variables). Supplemental analyses using the whole dataset by multiple imputation (MICE) showed that subject selection in our main analyses did not likely influence our results.

5. Conclusion

This study shows a significant effect of exposure to unintentionally emitted carbonaceous NPs on SGA, depending on the period of exposure during pregnancy. These results are consistent with those that have been previously published on PM from air pollution. Preventive measures that account for the different periods of exposure during pregnancy may be necessary in the workplace. Further studies should be conducted using other measurement methods to confirm this effect or should also consider overall occupational and extra-occupational exposure to carbonaceous NPs.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CRediT authorship contribution statement

Guyguy Manangama: Formal analysis, Writing - original draft. **Sabyne Audignon-Durand:** Writing - review & editing. **Lucile Migault:** Writing - review & editing. **Céline Gramond:** Writing - review & editing. **Cécile Zaros:** Writing - review & editing. **Raphaëlle Teyssière:** Writing - review & editing. **Loïc Sentilhes:** Writing - review & editing. **Patrick Brochard:** Writing - review & editing. **Aude Lacourt:** Writing - review & editing. **Fleur Delva:** Supervision.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The Elfe survey is a joint project between the French Institute for Demographic Studies (INED) and the National Institute of Health and Medical Research (INSERM), in partnership with the French blood transfusion service (Etablissement français du sang, EFS), Santé publique France, the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE), the Direction générale de la santé (DGS, part of the Ministry of Health and Social Affairs), the Direction générale de la prévention des risques (DGPR, Ministry for the Environment), the Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES, Ministry of Health and Social Affairs), the Département des études, de la prospective et des statistiques (DEPS, Ministry of Culture), and the Caisse nationale des allocations familiales (CNAF), with the support of the Ministry of Higher Education and Research and the Institut national de la jeunesse et de l'éducation populaire (INJEP). Via the RECONAI platform, it receives a government grant managed by the National Research Agency under the "Investissements d'avenir" programme (ANR-11-EQPX-0038).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109394>.

References

- ANSES, 2019. Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie. Available: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra-Sante.pdf>, Accessed date: July 2019.
- Audignon-Durand, S., Lacourt, A., Gramond, C., Ducamp, S., Brochard, P., 2016. P095 matpuf: a job-exposure matrix (jem) to unintentional nanoscale particles. *Occup. Environ. Med.* 73, A152.
- AUDIPOG, 2008. Calcul des z scores et des centiles en fonction de l'âge gestationnel, du sexe, du rang de naissance de l'enfant, de l'âge, de la taille et du poids de la mère. Available: <http://www.audipog.net/croissance-neonat.php> 2018.
- Bakand, S., Hayes, A., 2016. Toxicological considerations, toxicity assessment, and risk management of inhaled nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 17.
- Baraniecka, J., Pyrzynska, K., Szwczynska, M., Posniak, M., Dobrzynska, E., 2010. Emission of polycyclic aromatic hydrocarbons from selected processes in steelworks. *J. Hazard Mater.* 183, 111–115.
- Barbier, A., Boivin, A., Yoon, W., Vallerand, D., Platt, R.W., Audibert, F., et al., 2013. New reference curves for head circumference at birth, by gestational age. *Pediatrics* 131, e1158–1167.
- Basu, R., Harris, M., Sie, L., Malig, B., Broadwin, R., Green, R., 2014. Effects of fine particulate matter and its constituents on low birth weight among full-term infants in California. *Environ. Res.* 128, 42–51.
- Bell, M.L., Belanger, K., Ebisu, K., Gent, J.F., Lee, H.J., Koutrakis, P., et al., 2010. Prenatal exposure to fine particulate matter and birth weight: variations by particulate constituents and sources. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 21, 884–891.
- Blum, J.L., Xiong, J.Q., Hoffman, C., Zelikoff, J.T., 2012. Cadmium associated with inhaled cadmium oxide nanoparticles impacts fetal and neonatal development and growth. *Toxicol. Sci.* 126, 478–486.
- Borm, P.J., Robbins, D., Haubold, S., Kuhlbusch, T., Fissan, H., Donaldson, K., et al., 2006. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ecetoc. *Part. Fibre Toxicol.* 3, 11.
- Bové, H., Bongaerts, E., Slenders, E., Bijmens, E.M., Saenen, N.D., Gyselaers, W., et al., 2019. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat. Commun.* 10, 3866.
- Brandt, I., 1976. [Distance and velocity standards for head circumference growth before and after term until 18 months—results from a longitudinal study (author's transl)]. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 124, 141–150.
- Brandt, I., 1981. [Head circumference and brain development. Growth retardation during intrauterine malnutrition and catch-up growth mechanisms (author's transl)]. *Klin. Wochenschr.* 59, 995–1007.
- Burstyn, L., Yang, Y., Schmitter, A.R., 2014. Effects of non-differential exposure misclassification on false conclusions in hypothesis-generating studies. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 11, 10951–10966.
- Campagnolo, L., Massimini, M., Palmieri, G., Bernardini, R., Sacchetti, C., Bergamaschi, A., et al., 2013. Biodistribution and toxicity of pegylated single wall carbon nanotubes in pregnant mice. *Part. Fibre Toxicol.* 10, 21.
- Charles, M.A., Thierry, X., Lanoe, J.L., Bois, C., Dufour, M.N., Popa, R., et al., 2019. Cohort profile: the French national cohort of children elfe: birth to 5 years. *Int. J. Epidemiol.*
- Chen, P., Wang, T., Lu, X., Yu, Y., Kasoar, M., Xie, M., et al., 2017. Source apportionment of size-fractionated particles during the 2013 asian youth games and the 2014 youth olympic games in nanjing, China. *Sci. Total Environ.* 579, 860–870.
- Chernausek, S.D., 2012. Update: consequences of abnormal fetal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 97, 689–695.
- Clemens, T., Turner, S., Dibben, C., 2017. Maternal exposure to ambient air pollution and fetal growth in north-east scotland: a population-based study using routine ultrasound scans. *Environ. Int.* 107, 216–226.
- Coan, P.M., Vaughan, O.R., McCarthy, J., Mactier, C., Burton, G.J., Constancia, M., et al., 2011. Dietary composition programmes placental phenotype in mice. *J. Physiol.* 589, 3659–3670.
- Dadvand, P., Parker, J., Bell, M.L., Bonzini, M., Brauer, M., Darrow, L.A., et al., 2013. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ. Health Perspect.* 121, 267–373.
- Detmar, J., Rennie, M.Y., Whiteley, K.J., Qu, D., Taniuchi, Y., Shang, X., et al., 2008. Fetal growth restriction triggered by polycyclic aromatic hydrocarbons is associated with altered placental vasculature and ahr-dependent changes in cell death. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* 295, E519–E530.
- Ducsay, C.A., Goyal, R., Pearce, W.J., Wilson, S., Hu, X.-Q., Zhang, L., 2018. Gestational hypoxia and developmental plasticity. *Physiol. Rev.* 98, 1241–1334.
- Ebisu, K., Bell, M.L., 2012. Airborne pm2.5 chemical components and low birth weight in the northeastern and mid-atlantic regions of the United States. *Environ. Health Perspect.* 120, 1746–1752.
- Ema, M., Hougaard, K.S., Kishimoto, A., Honda, K., 2016. Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials: a literature review. *Nanotoxicology* 10, 391–412.
- EU, 2011. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the Definition of Nanomaterial.
- Gale, C.R., O'Callaghan, F.J., Bredow, M., Martyn, C.N., 2006. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics* 118, 1486–1492.
- Giussani, D.A., 2016. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J. Physiol.* 594, 1215–1230.
- Guilhard-Costa, A.-M., 1993. Les variations des vitesses de croissance au cours de la vie fœtale. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*, pp. 11–20.
- Heal, M.R., 2014. The application of carbon-14 analyses to the source apportionment of atmospheric carbonaceous particulate matter: a review. *Anal. Bioanal. Chem.* 406, 81–98.
- Hougaard, K.S., Campagnolo, L., Chavatte-Palmer, P., Tarrade, A., Rousseau-Ralliard, D., Valentino, S., et al., 2015. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reprod. Toxicol. (Elmsford, NY)* 56, 118–140.
- Jedrychowski, W., Bendkowska, I., Flak, E., Penar, A., Jacek, R., Kaim, I., et al., 2004. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ. Health Perspect.* 112, 1398–1402.
- Lam, C.W., James, J.T., McCluskey, R., Arepalli, S., Hunter, R.L., 2006. A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks. *Crit. Rev. Toxicol.* 36, 189–217.
- Lamichhane, D.K., Ryu, J., Leem, J.H., Ha, M., Hong, Y.C., Park, H., et al., 2018. Air pollution exposure during pregnancy and ultrasound and birth measures of fetal growth: a prospective cohort study in Korea. *Sci. Total Environ.* 619–620, 834–841.
- Laurent, O., Hu, J., Li, L., Cockburn, M., Escobedo, L., Kleeman, M.J., et al., 2014. Sources and contents of air pollution affecting term low birth weight in Los Angeles county, California, 2001–2008. *Environ. Res.* 134, 488–495.
- Laurent, O., Hu, J., Li, L., Kleeman, M.J., Bartell, S.M., Cockburn, M., et al., 2016. Low birth weight and air pollution in California: which sources and components drive the risk? *Environ. Int.* 92–93, 471–477.
- Lefondre, K., Boucquemont, J., Tripepi, G., Stel, V.S., Heinze, G., Dunkler, D., 2015. Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time: a comparison of different statistical approaches. *Nephrol. Dial. Transplant.* 30, 1237–1243 official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.
- Leoni, C., Hovorka, J., Docekalova, V., Cajthaml, T., Marvanova, S., 2016. Source impact determination using airborne and ground measurements of industrial plumes. *Environ. Sci. Technol.* 50, 9881–9888.
- Li, Z., Tang, Y., Song, X., Lazar, L., Li, Z., Zhao, J., 2019. Impact of ambient pm2.5 on adverse birth outcome and potential molecular mechanism. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 169, 248–254.
- Mamelle, N., Boniol, M., Rivière, O., Joly, M.O., Mellier, G., Maria, B., et al., 2006. Identification of newborns with fetal growth restriction (fgr) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur. J. Pediatr.* 165, 717–725.
- Manangama, G., Migault, L., Audignon-Durand, S., Gramond, C., Zaro, C., Bouvier, G., et al., 2019. Maternal occupational exposures to nanoscale particles and small for gestational age outcome in the French longitudinal study of children. *Environ. Int.* 122, 322–329.
- Manigrasso, M., Protano, C., Vitali, M., PJoAsD, Avino, 2019. Where Do Ultrafine Particles and Nano-Sized Particles Come from? pp. 1–20.
- Morawska, L., Zhang, J., 2002. Combustion sources of particles. 1. Health relevance and source signatures. *Chemosphere* 49, 1045–1058.
- Norlen, F., Gustavsson, P., Wiebert, P., Rylander, L., Westgren, M., Plato, N., et al., 2019. Occupational exposure to organic particles and combustion products during pregnancy and birth outcome in a nationwide cohort study in Sweden. *Occup. Environ. Med.* 76, 537–544.
- Oberdorster, G., Oberdorster, E., Oberdorster, J., 2005. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ. Health Perspect.* 113, 823–839.
- Paul, B., Datta, A., Datta, A., Saha, A.J.P., 2013. Optical characterization of nano-sized organic carbon particles emitted from a small gasoline engine. *Particuology* 11, 249–255.

- Pedersen, M., Giorgis-Allemand, L., Bernard, C., Aguilera, I., Andersen, A.-M.N., Ballester, F., et al., 2013. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (escape). *Lancet Respir. Med.* 1, 695–704.
- Pedersen, M., Gehring, U., Beelen, R., Wang, M., Giorgis-Allemand, L., Andersen, A.M., et al., 2016. Elemental constituents of particulate matter and newborn's size in eight European cohorts. *Environ. Health Perspect.* 124, 141–150.
- Putaud, J.-P., Raes, F., Van Dingenen, R., Brüggemann, E., Facchini, M.C., Decesari, S., et al., 2004. A European aerosol phenomenology—2: chemical characteristics of particulate matter at kerbside, urban, rural and background sites in Europe. *Atmos. Environ.* 38, 2579–2595.
- Putaud, J.P., Van Dingenen, R., Alastuey, A., Bauer, H., Birmili, W., Cyrys, J., et al., 2010. A European aerosol phenomenology – 3: physical and chemical characteristics of particulate matter from 60 rural, urban, and kerbside sites across Europe. *Atmos. Environ.* 44, 1308–1320.
- Qi, W., Bi, J., Zhang, X., Wang, J., Wang, J., Liu, P., et al., 2014. Damaging effects of multi-walled carbon nanotubes on pregnant mice with different pregnancy times. *Sci. Rep.* 4, 4352.
- Saenen, N.D., Martens, D.S., Neven, K.Y., Alfano, R., Bové, H., Janssen, B.G., et al., 2019. Air pollution-induced placental alterations: an interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype? *Clin. Epigenet.* 11, 124.
- Salam, R.A., Das, J.K., Bhutta, Z.A., 2014. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 17, 249–254.
- Soesanti, F., Uiterwaal, C.S.P.M., Grobbee, D.E., Hendarto, A., Dalmeyer, G.W., Idris, N.S., 2019. Antenatal exposure to second hand smoke of non-smoking mothers and growth rate of their infants. *PLoS One* 14, e0218577.
- Stone, V., Miller, M.R., Clift, M.J.D., Elder, A., Mills, N.L., Moller, P., et al., 2017. Nanomaterials versus ambient ultrafine particles: an opportunity to exchange toxicology knowledge. *Environ. Health Perspect.* 125, 106002.
- van Berlo, D., Hullmann, M., Wessels, A., Scherbar, A.M., Cassee, F.R., Gerlofs-Nijland, M.E., et al., 2014. Investigation of the effects of short-term inhalation of carbon nanoparticles on brains and lungs of c57bl/6j and p47(phox-/-) mice. *Neurotoxicology* 43, 65–72.
- van den Hooven, E.H., Pierik, F.H., de Kluizenaar, Y., Willemsen, S.P., Hofman, A., van Ratingen, S.W., et al., 2012. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environ. Health Perspect.* 120, 150–156.
- Veena, S.R., Krishnaveni, G.V., Wills, A.K., Kurpad, A.V., Muthayya, S., Hill, J.C., et al., 2010. Association of birthweight and head circumference at birth to cognitive performance in 9- to 10-year-old children in South India: prospective birth cohort study. *Pediatr. Res.* 67, 424–429.
- Viitaniemi, A.K., Uuksulainen, S., Koivisto, A.J., Hameri, K., Kauppinen, T., 2017. Workplace measurements of ultrafine particles—a literature review. *Ann. Work Expo. Health* 61, 749–758.
- Wilhelm, M., Ghosh, J.K., Su, J., Cockburn, M., Jerrett, M., Ritz, B., 2012. Traffic-related air toxics and term low birth weight in Los Angeles County, California. *Environ. Health Perspect.* 120, 132–138.
- Yamashita, K., Yoshioka, Y., Higashisaka, K., Mimura, K., Morishita, Y., Nozaki, M., et al., 2011. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat. Nanotechnol.* 6, 321.
- Zhang, Q., Ding, Y., He, K., Li, H., Gao, F., Moehling, T.J., et al., 2018. Exposure to alumina nanoparticles in female mice during pregnancy induces neurodevelopmental toxicity in the offspring. *Front. Pharmacol.* 9, 253.
- Zhu, X., Liu, Y., Chen, Y., Yao, C., Che, Z., Gao, J., 2015. Maternal exposure to fine particulate matter (pm_{2.5}) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 22, 3383–3396.

5.3. Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone et développement neurologique de l'enfant à 2 ans

Article en cours de préparation

5.3.1. Introduction

De nombreuses études suggèrent que l'exposition à la pollution atmosphérique affecte le développement neurologique chez l'homme tout au long de la vie ([Clifford et al. 2016](#)). La vie intra-utérine constitue une période cruciale, en raison des mécanismes de détoxification relativement immatures qui rendent le cerveau en développement plus vulnérable aux toxiques environnementaux ([Block et al. 2012](#); [Grandjean and Landrigan 2006](#)).

A ce jour, peu d'études ont analysé les effets spécifiques d'exposition prénatale aux particules de l'air ambiant sur le comportement de l'enfant et le développement du langage. Cependant, il existe quelques études qui ont analysé les expositions maternelles aux PM₁₀ ou PM_{2,5} durant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant en utilisant des indicateurs pour caractériser différents événements d'une étude à une autre. Les troubles du comportement les plus fréquemment analysés dans les études disponibles sont les troubles du spectre autistique (TSA). Une revue systématique et méta-analyse publiée récemment a montré une association entre l'exposition maternelle aux particules de la pollution atmosphérique (PM_{2,5}) durant la grossesse et les troubles du spectre autistiques (TSA) chez l'enfant ([Chun et al. 2020](#)). Une autre revue systématique souligne des résultats contradictoires entre les études sélectionnées et la grande variabilité dans les méthodes utilisées ([Fordyce et al. 2018](#)). Parmi onze études que nous avons identifiées sur le sujet, six ont montré des associations significatives entre l'exposition en période prénatale aux particules (PM₁₀ ou PM_{2,5}) et le développement neurologique de l'enfant à l'âge préscolaire (annexe 7). Par exemple, une association entre l'exposition prénatale aux PM_{2,5} et l'altération du développement neurologique de l'enfant a été trouvée dans une étude récente réalisée aux Etats-Unis ([Chiu et al. 2016](#)). Dans une cohorte Japonaise, une étude a été menée pour analyser l'association entre l'exposition maternelle aux particules de la pollution atmosphérique durant la grossesse et le retard du développement comportemental de l'enfant. Les auteurs n'ont pas trouvé

d'associations significatives avec le développement du langage de l'enfant à l'âge de 2,5 ans ([Yorifuji et al. 2016](#)). Enfin, une étude menée à Rotterdam a montré que l'exposition à des particules fines pendant la vie foetale était liée à des altérations structurelles du cortex cérébral de l'enfant pouvant entraîner des troubles du développement cognitif de l'enfant ([Guxens et al. 2018](#)).

La toxicologie des particules non intentionnelles et celle des particules manufacturées ne sont pas deux domaines distincts, elles partagent les mêmes mécanismes biologiques généraux des effets indésirables ([Oberdörster et al. 2005](#); [Stone et al. 2017](#)). Des études animales ont montré que l'exposition des femelles aux nanoparticules pendant la gestation est associée aux troubles cognitif et psychomoteur de la progéniture ([Block et al. 2012](#); [Yamashita et al. 2011](#)). En effet, les nanoparticules traversent la barrière hémato-encéphalique, augmente le stress oxydatif et entraîne une diminution de neurotransmetteurs dans le cortex cérébral ([Zhang et al. 2018](#)). Une récente étude animale qui s'est spécifiquement intéressée à l'exposition aux PM_{2,5} pendant la gestation et la lactation a montré son association avec les troubles neurocognitifs des progénitures ([Nephew et al. 2020](#)).

En ce qui concerne les types chimiques des particules, il a été rapporté dans une étude que la principale toxicité des PM_{2,5} est due essentiellement aux particules de carbone qui, au niveau du cerveau, ont une forte capacité à induire un stress oxydatif et générer une production excessive de ROS (ROS pour 'reactive oxygen species' ou 'espèces oxygénées activées') qui causent un dommage des cellules cérébrales ([Sagai 2019](#)). Ces particules de carbone sont prépondérantes parmi les particules émises lors de la pollution atmosphérique ([Morris-Schaffer et al. 2019](#)). L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone pendant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant à 2 ans, plus spécifiquement le langage et le comportement.

5.3.2. Méthodes

5.3.2.1. Population d'étude

Nous avons utilisé les données de la cohorte ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) qui a été décrite précédemment ([Dereumeaux et al. 2016](#); [Vandentorren et al. 2009](#)). Il

s'agit d'une étude lancée en 2011, qui a recruté des enfants nés à 33 semaines de grossesse ou plus dans les maternités de France métropolitaine, pour un suivi prévisionnel de 20 ans. Cette cohorte mère-enfant a pour objectif d'étudier les associations entre l'environnement et la santé, le développement et la socialisation de l'enfant. L'inclusion des participants s'est déroulée en quatre vagues de 4 à 8 jours, réparties sur l'année, pour tenir compte d'éventuelles variations saisonnières. L'étude a été proposée à toutes les mères accouchant dans 320 maternités ayant accepté de participer parmi les 349 sélectionnées aléatoirement en France métropolitaine. Au total, 18 040 familles et 18 329 enfants ont été sélectionnés. Concernant les 18 040 familles ayant donné leur accord à la maternité, les enquêtes de suivi ont été menées auprès de 16 281 familles (90,2%) à 2 mois, 14 439 familles (80,0%) à 1 an et 13 277 familles (78%) à 2 ans (figure 10). Plusieurs données ont été recueillies dans ELFE, notamment des données sur les caractéristiques sociodémographiques, le mode de vie, les données de santé, les données d'exposition environnementale, les données professionnelles maternelles ou les données d'exposition professionnelle. A la maternité, les données ont été recueillies par un questionnaire en face à face administré par une sage-femme ou une infirmière formées. Ces données ont été complétées par des données issues du dossier médical de naissance et des échantillons biologiques prélevés en salle d'accouchement. Au cours du suivi, les données ont été recueillies par le biais d'enquêtes téléphoniques et auprès du médecin traitant de l'enfant. Nous avons sélectionné dans notre étude les mères consentantes ayant donné naissance à un seul enfant vivant et ayant travaillé au moins un jour pendant la grossesse. Nous avons exclu les participants qui avaient des données manquantes sur les variables d'intérêts principaux.

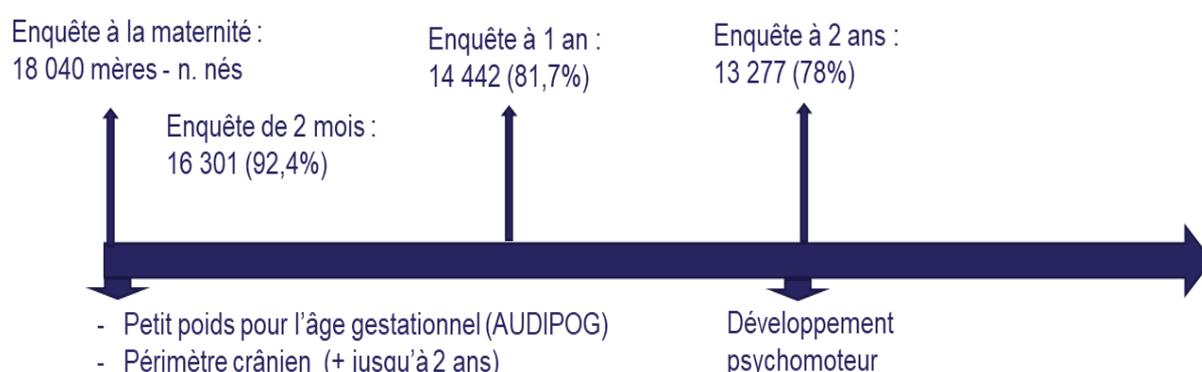


Figure 10. Schéma d'étude de la cohorte ELFE et participation au cours des enquêtes

5.3.2.2. Développement neurologique de l'enfant à 2 ans

Nous avons défini le développement neurologique de l'enfant à 2 ans selon une autre étude conduite dans ELFE ([Schmengler et al. 2019](#)).

Développement du comportement à 2 ans – Modified-Checklist for Autism in Toddler (M-CHAT)

Il existe actuellement plusieurs outils de dépistage spécifiques à l'autisme destinés à être utilisés avec de jeunes enfants à différents stades de développement : la liste de contrôle pour l'autisme chez les tout-petits ([Guxens et al.](#)), le test de dépistage des troubles envahissants du développement (PDDST), l'outil de dépistage de l'autisme chez les enfants de 2 ans (STAT), la liste de contrôle pour l'autisme chez les tout-petits-23 (CHAT-23) et la liste de contrôle modifiée pour l'autisme chez les tout-petits (M-CHAT) ([Dumont-Mathieu and Fein 2005](#)).

Dans cette étude, nous avons utilisé le M-CHAT utilisé dans le cadre de la cohorte ELFE. Il s'agit d'une liste de 23 items (oui/non) rapportés par les parents qui a été développée pour le dépistage des troubles des enfants âgés de 16 à 30 mois. Le M-CHAT est une modification du CHAT, s'appuyant essentiellement sur la partie rapportée par les parents. Il cherche à identifier les enfants présentant des troubles du développement neurologique, y compris des troubles du spectre autistique (TSA). Dans l'étude initiale, le M-CHAT a montré une sensibilité de 87%, une spécificité de 99%, une valeur prédictive positive de 80% et une valeur prédictive négative de 99% ([Robins et al. 2001](#)). Le M-CHAT a été validé en français ([Baduel et al. 2017](#)) et constitue l'instrument de dépistage des TSA le plus utilisé dans le monde ([Petrocchi et al. 2020](#)). Il a été recommandé aux professionnels de santé qui exercent dans les secteurs de soins primaires en France d'utiliser le M-CHAT pour détecter précocement les TAS ([HAS 2018](#)).

Développement du langage à 2 ans – Mac Arthur - Bates communicative development inventories-words and sentences-short form (MB-CDI)

Le MB-CDI a été utilisé pour évaluer les compétences linguistiques des enfants à 2 ans. Sa version française a été validée par Kern et al. (2010) et a montré une bonne fiabilité ([Kern et al. 2010](#)). Lors de l'évaluation du langage, il est demandé aux mères si leur enfant produit spontanément 100 mots prédéfinis considérés comme indicatifs du développement lexical à

24 mois. Le MB-CDI fournit un score continu allant de 0 à 100. Plus le score est faible, plus le développement lexical est faible. L'indicateur de faible développement lexical utilisé dans ELFE est le décile le plus bas (c'est-à-dire l'utilisation expressive de pas plus de 32 des mots prédéfinis). Le MB-CDI a été réalisé dans la langue de l'entretien demandée par la mère.

5.3.2.3. Evaluation de l'exposition

Dans cette étude, l'exposition professionnelle des mères a été évaluée en reliant les emplois occupés par les mères pendant leur grossesse à une matrice emplois-expositions, MatPUF (matrice emplois-expositions aux particules ultrafines) qui a été décrite précédemment ([Audignon-Durand et al. 2021](#)). Pour chaque profession et secteur d'activité, MatPUF estime une probabilité et une fréquence d'exposition ainsi que la famille chimique. Nous avons ainsi obtenu pour chaque mère sélectionnée, une estimation de la probabilité et de la fréquence des expositions professionnelles pendant la grossesse, pour chaque famille chimique évaluée dans MatPUF et spécifiquement pour les particules carbonées. En fonction de la probabilité d'exposition professionnelle aux nanoparticules carbonées (exposition au carbone élémentaire et/ou aux hydrocarbures aromatiques polycycliques) obtenue après utilisation de MatPUF, nous avons classé les mères en trois groupes : non exposées professionnellement (emploi occupé pendant la grossesse associé à une probabilité d'exposition de 0), exposées professionnellement (emploi occupé pendant la grossesse associé à une probabilité d'exposition > 30 %), et exposées professionnellement de façon incertaine (emploi occupé pendant la grossesse associé à une probabilité d'exposition > 0 mais < 30 %). Un indicateur calculé appelé " durée du travail pondérée par la fréquence d'exposition ", exprimé en semaines, a ensuite été utilisé uniquement chez les mères professionnellement exposées aux PNNI carbonées (ayant occupé un emploi pendant la grossesse associée à une probabilité d'exposition > 30%). Cet indicateur correspond à la durée totale du travail pendant la grossesse pondérée par la fréquence d'exposition.

5.3.2.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4.

Nous avons décrit les caractéristiques sociodémographiques, les emplois des mères et les variables liées au développement des enfants. Les variables quantitatives ont été décrites selon leurs moyennes et écart-types et les variables qualitatives selon leurs effectifs et fréquences. L'analyse descriptive a été conduite pour la population totale et pour les groupes « exposés », « incertains » et « non-exposés ».

Pour comparer les différents groupes, nous avons utilisé les tests de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et du Chi-2/Fisher exact pour les variables qualitatives après vérification des conditions d'utilisation. Le risque de première espèce a été fixée à 5%.

Nous avons analysé le MB-CDI en utilisant le décile inférieur (c'est-à-dire l'utilisation expressive de 32 mots au maximum parmi les mots prédéfinis) comme indicateur d'un faible développement lexical dans des modèles de régression logistique binaire multivariés.

Le M-CHAT a été étudié selon les seuils recommandés (risque faible = 0-2; risque intermédiaire = 3-6 et risque élevé = 7-23) ([Chlebowski et al. 2013](#)) dans des modèles de régression logistique multinomiale non ordonnée. Dans une analyse de sensibilité, nous avons gardé le score M-CHAT en variable continue allant de 0 à 23 pour des modèles de régression linéaire multivariés.

Les résultats ont été présentés par des rapports de cote (RC) ou des coefficients de régression et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%). Nous avons ajusté sur les variables retrouvées comme potentiels facteurs de confusion en se basant sur la littérature : sexe de l'enfant, âge gestationnel, poids de l'enfant à la naissance, vague de recrutement dans la cohorte ELFE, âge de la mère et âge du père à la naissance de l'enfant, zone de résidence, revenu mensuel du ménage, niveau d'éducation de la mère, état civil de la mère, tabagisme pendant la grossesse, consommation d'alcool et difficultés psychologiques de la mère pendant la grossesse, examen auditif normal de l'enfant et âge de l'enfant pendant l'enquête de 2 ans.

5.3.3. Résultats

Parmi les 18 040 mères incluses dans la cohorte Elfe, 10 242 (57%) ont été sélectionnées pour nos analyses. Les critères d'exclusion sont présentés sur la figure 11. Les analyses concernant le développement neurologique général de l'enfant utilisant le M-CAHT ont été réalisées sur

8312 mères et les analyses concernant le développement du langage avec le score MB-CDI ont été réalisées sur 8261 mères.

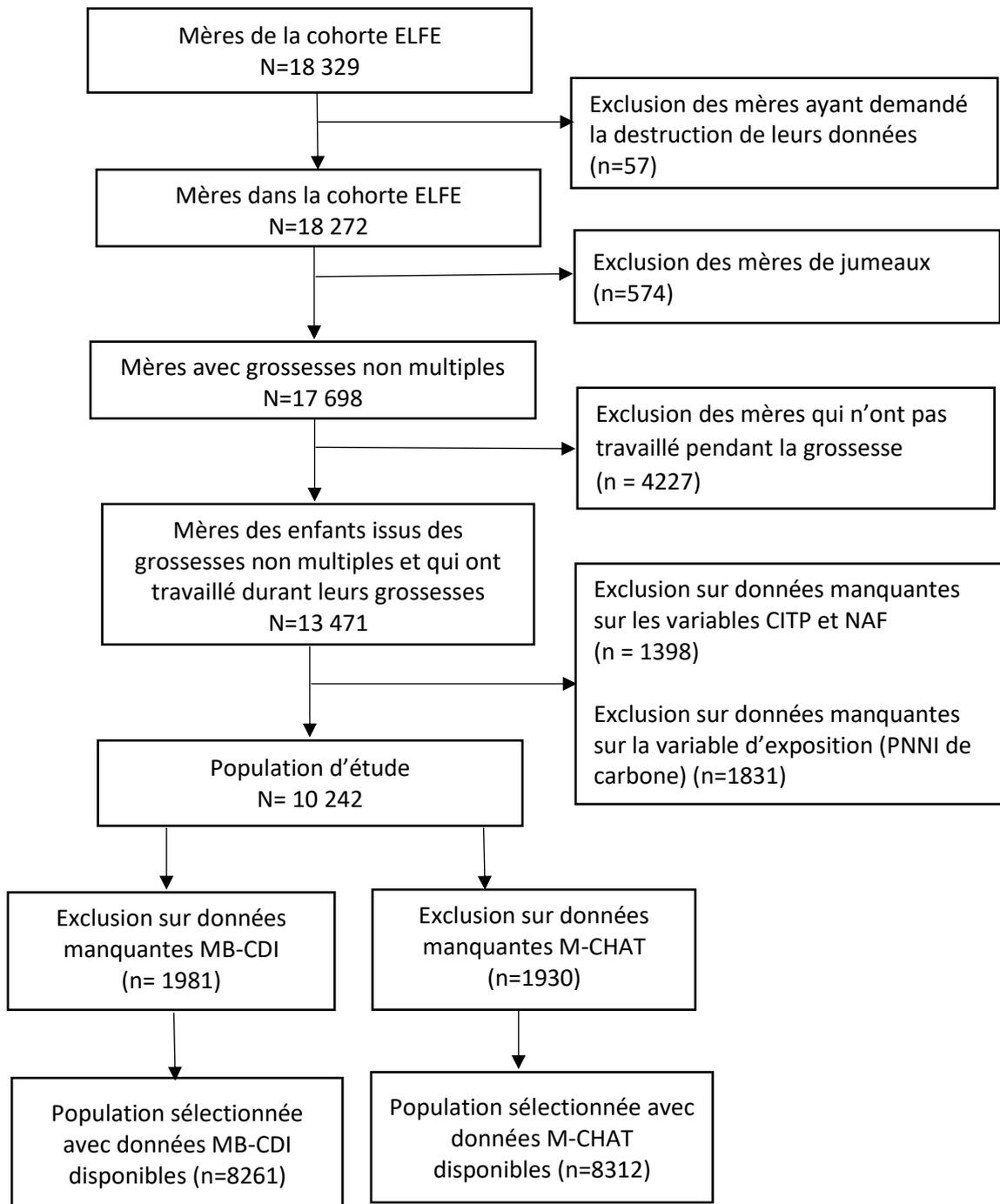


Figure 11. Diagramme de flux pour la sélection de la population finale analysée dans l'étude sur l'exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelle de carbone et le développement du langage (MB-CDI) et le neurodéveloppement (M-CHAT), Cohorte ELFE, France métropolitaine, 2021.

Parmi les 10 242 mères incluses dans notre étude, 10,4% (n=1068) sont exposées professionnellement aux PNNI de carbone, 8,6% (n=879) ont un statut d'exposition incertain et 81,0% (n=8295) sont non-exposées.

Les professions occupées par les mères exposées aux PNNI de carbone sont présentées en annexe 8. Au total 93 professions ont été identifiées comme exposantes dans notre échantillon d'étude. Parmi ces professions, les dix premières occupées par les mères exposées aux PNNI de carbone dans la cohorte ELFE sont les suivantes : bonne à tout faire, serveur en général, cuisinier d'établissement, représentant de commerces, technicien des sciences médicales, technicien des sciences biologiques, autres cuisiniers, agent commercial technicien, propriétaire-gérant de restaurant et facteur (tableau 2).

Tableau 2. Les dix premières professions occupées pendant la grossesse des mères exposées aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone (N=1068). Sous-étude Elfe sur les expositions professionnelles maternelles aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone, France métropolitaine, 2021.

Professions	Effectif	%
Bonne à tout faire	158	14,8
Serveur en général	154	14,4
Cuisinier d'établissement	62	5,8
Représentant de commerces	60	5,6
Technicien des sciences médicales	60	5,6
Technicien des sciences biologiques	49	4,6
Autres cuisiniers	47	4,4
Agent commercial technicien	32	3,0
Propriétaire-gérant de restaurant	32	3,0
Facteur	31	2,9

Les mères exposées avaient une durée moyenne de travail (en semaines) pendant leur grossesse inférieure à celle des mères non-exposées (25,9 vs 27,8 ; $p < .0001$). Le score du développement du langage (MB-CDI) des enfants à l'enquête de 2 ans était significativement inférieur chez les exposées par rapport aux non-exposées (70,6 vs 74,4 ; $p < .0001$) (tableau 3). La proportion des enfants avec un faible développement lexical (correspondant au décile inférieur du score MB-CDI) était plus élevée dans le groupe des exposées par rapport au groupe non-exposées (12,4 % vs 8,6% ; $p = 0,0017$). Il y avait également une différence significative sur l'expression des phrases courtes de deux mots entre les différents groupes d'exposition, notamment avec un retard observé chez les enfants issus des mères exposées

($p < .0001$) (tableau 4). Il n'y avait pas de différence significative pour le score de développement neurologique M-CHAT entre les différents groupes d'exposition. Environ 25% des mères exposées avaient un niveau inférieur au lycée tandis que cette proportion était de 8,4% chez les mères non exposées ($p < .0001$). Le revenu mensuel du couple était statistiquement plus bas chez les mères exposées comparé aux mères non exposées (revenu entre 1 et 2500 Euro par mois : 36,9% vs 15,4% ; $p < .0001$). Environ 6,3% des mères exposées étaient des mères célibataires, tandis que cette proportion était de 2,6% chez les mères non-exposées ($p < .0001$). 35,1% des mères exposées et 22,3% des mères non-exposées ont activement consommé du tabac pendant leur grossesse ($p < .0001$). Le sexe de l'enfant à la naissance, les difficultés psychologiques, la zone de résidence, la consommation d'alcool pendant la grossesse et l'examen auditif de l'enfant à deux ans n'étaient pas statistiquement différents selon les groupes d'exposition.

Tableau 3. Caractéristiques de la population d'étude en fonction du statut d'exposition. N=10 242, sous-étude Elfe sur les expositions professionnelles maternelles aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone, France métropolitaine, 2021.

	Total (n= 10 242)	Non exposées (n=8295)	Incertains (n=879)	Exposées (n= 1068)	p- value*
	moy (±ET)	moy (±ET)	moy (±ET)	moy (±ET)	
Âge de la mère à la naissance de l'enfant (années)	31,1 (±4,6)	31,2 (±4,5)	30,6 (±5,3)	30,1 (±4,9)	<.0001
Âge gestationnel (semaines d'aménorrhée)	39,1 (±1,4)	39,3 (±1,4)	39,2 (±1,4)	39,3 (±1,5)	0,4794
Âge de l'enfant pendant l'enquête de 2 ans (jours)	739 (±39,0)	739 (±39)	739,5 (±39)	739 (±42)	0,8271
Âge de l'enfant à la marche (mois)	13,6 (±2,1)	13,7 (±2,1)	13,7 (±2,4)	13,5 (±2,0)	0,2952
Score M-CHAT (intervalle 0-23)	4,3 (±1,4)	4,3 (±1,4)	4,4 (±1,5)	4,3 (±1,5)	0,1971
Score MB-CDI (intervalle 0-100) **	73,8 (±24,7)	74,4 (±24,4)	71,1 (±25,0)	70,6 (±26,5)	<.0001
Durée de travail pendant la grossesse (semaines)	27,5 (±7,6)	27,8 (±7,3)	26,8 (±8,4)	25,9 (±9,0)	<.0001

* Test de Kruskal-Wallis; **: score médian=82; ET: écart-type; Exposées: probabilité d'exposition > 30%; Incertains: probabilité d'exposition entre 0 et 30 %; Non exposées: probabilité d'exposition de 0%

Tableau 4. Caractéristiques de la population d'étude en fonction du statut d'exposition (variables qualitatives). N=10 242, sous-étude Elfe sur les expositions professionnelles maternelles aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone, France métropolitaine, 2021.

Caractéristiques	Total (n= 10 242)		Non exposées (n=8295)		Incertaines (n=879)		Exposées (n= 1068)		p- value*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
M-CHAT en 3 classes**									0,5665
Risque faible (0-2)	533	6,4	426	6,2	49	7,2	58	7,3	
Risque intermédiaire (3-6)	7263	87,4	5988	87,6	581	85,8	694	86,9	
Risque élevé (6-23)	516	6,2	422	6,2	47	6,9	47	5,9	
MB-CDI									0,0017
Faible développement lexical à 2 ans (<=31 mots)**									
Oui	751	9,1	586	8,6	67	10,0	98	12,4	
Non	7510	90,9	6213	91,4	601	90,0	696	87,6	
Phrases courtes de deux mots**									<.0001
1: Pas encore	793	9,6	618	9,1	77	11,5	98	12,4	
2: Quelquefois	1484	18,0	1177	17,3	148	22,2	159	20,1	
3: Souvent	5378	65,2	4497	66,2	403	60,4	478	60,4	
4: s'exprime en faisant de plus longues phrases	597	7,2	502	7,4	39	5,9	56	7,1	
Niveau d'études de la mère**									<.0001
Universitaire	7116	69,8	6275	76,0	338	38,5	503	47,3	
Lycée	1818	17,8	1285	15,6	247	28,1	286	26,9	
Niveau inférieur au lycée	1265	12,4	697	8,4	294	33,4	274	25,8	
Revenu mensuel du ménage (€) **									<.0001
>4100	2466	24,6	2088	25,6	203	23,8	175	17,0	
2500 à 4100	5632	56,2	4799	58,9	359	42,1	474	46,1	
1 à 2500	1926	19,2	1256	15,4	290	34,1	380	36,9	
Statut marital **									<.0001
En couple dans le même ménage	9806	96,7	7994	97,4	822	93,7	990	93,7	
Seul	338	3,3	216	2,6	55	6,3	67	6,3	

Tabac durant la grossesse **										<.0001
Non	7677	75,8	6367	77,7	623	71,3	687	64,9		
Oui (actif et passif)	2455	24,2	1833	22,3	251	28,7	371	35,1		
Difficultés psychologiques de la mère pendant la grossesse**										0,5413
Oui	1209	11,9	976	11,9	98	11,2	135	12,8		
Non	8939	88,1	7239	88,1	779	88,8	921	87,2		
Zone de résidence à la naissance										0,0753
Rurale	295	2,9	228	2,8	25	2,8	42	3,9		
Semi-urbaine	3384	33,0	2746	33,1	270	30,8	368	34,5		
Urbaine	6562	64,1	5320	64,1	584	66,4	658	61,6		
Sexe de l'enfant**										0,1894
Garçon	5186	50,6	4182	50,4	436	49,7	568	53,2		
Fille	5052	49,4	4112	49,6	441	50,3	499	46,8		
Examen auditif normal à 2 ans										0,3209
Oui	4660	97,0	3921	97,0	322	98,0	417	95,9		
Non	146	3,0	120	3,0	8	2,0	18	4,1		
Alcool pendant la grossesse										0,0854
Oui	2617	25,8	2121	25,9	203	23,3	293	27,7		
Non	7512	74,2	6081	74,1	668	76,7	763	72,3		

* Test du Chi2/Fisher exact; ** Analyses sur données disponibles; Faible développement lexical correspond au décile inférieur du score MC Arthur

L'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone durant la grossesse était significativement associée au développement lexical des enfants à l'âge de 2 ans en tenant compte des variables d'ajustement ($p=0,0375$). Les enfants des mères exposées présentaient ainsi un risque plus élevé de faible développement lexical à l'âge de 2 ans par rapport aux enfants des mères non exposées (RCa :1,34 ; IC à 95% :1,00, 1,80). Dans une analyse secondaire réalisée chez les exposées, la durée de travail de la mère pendant la grossesse pondérée par la fréquence d'exposition n'était pas associée à un faible développement lexical de l'enfant à l'âge de 2 ans (RCa : 0,92 ; IC à 95% : 0,84, 1,01). Ces analyses ont été ajustées sur le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, le poids à la naissance de l'enfant, la vague de recrutement, l'âge de la mère et l'âge du père à la naissance de l'enfant, la zone résidentielle, le revenu mensuel du ménage, le niveau d'éducation de la mère, l'état matrimonial, le tabagisme pendant la grossesse, la consommation de l'alcool pendant la grossesse, des difficultés psychologiques maternelles signalées pendant la grossesse, l'examen auditif normal de l'enfant et l'âge de l'enfant au cours de l'enquête de 2 ans (tableau 5). Les résultats de l'analyse de sensibilité d'imputation multiple par la méthode MICE étaient similaires à ceux de notre analyse principale (annexe 9).

Tableau 5. Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone pendant la grossesse et le développement du langage de l'enfant à l'enquête de 2 ans en utilisant le score MB-CDI*. N = 8261, sous-étude Elfe, France métropolitaine, 2021. Régression logistique binaire.

	N	RC (IC95%)	p
Faible développement lexical (≤ 31 mots: décile le plus bas du score MB-CDI)			
Exposition aux PNNI de carbone			0,0375
Non exposées (0%)	6799	<i>Ref</i>	
Incertains ($> 0 - 30\%$)	668	0,74 (0,49; 1,20)	0,1532
Exposées ($\geq 30\%$)	794	1,34 (1,00; 1,80)	0,0500
Durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition (/jrs)			
Exposées ($\geq 30\%$)	794	0,92 (0,84; 1,01)	0,0704

Ajusté sur le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, le poids à la naissance de l'enfant, la vague de recrutement, l'âge maternel et l'âge du père à la naissance de l'enfant, la zone résidentielle, le revenu mensuel du ménage, le niveau d'éducation de la mère, l'état matrimonial, le tabagisme pendant la grossesse, l'alcool et des difficultés psychologiques maternelles pendant la grossesse, l'examen auditif normal de l'enfant et l'âge de l'enfant au cours de l'enquête de 2 ans.

*MB-CDI : MacArthur-Bates communicative development inventories-words and sentences-short form

L'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone n'est pas associée à une augmentation de la probabilité de présenter un M-CHAT intermédiaire (score de 3 à 6) (RCa : 1,21, IC à 95% : 0,73, 2,01) ou un M-CHAT élevé (score de 6 à 23) (RCa : 0,88, IC à 95% : 0,44, 1,76). De même dans les analyses conduites uniquement chez les exposées, la durée de travail des mères n'augmente pas la probabilité de présenter un M-CHAT intermédiaire (RCa : 0,93, IC à 95% : 0,82, 1,06) ou un M-CHAT élevé (RCa : 1,03, IC à 95% : 0,88, 1,19) (tableau 6). Une analyse de sensibilité qui a utilisé le score M-CHAT en continu, n'a pas modifié ces résultats (annexe 10).

Tableau 6. Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone pendant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant à l'enquête de 2 ans en utilisant le score M-CHAT*. N=8312, sous-étude de l'Elfe, France métropolitaine, 2017. Régression logistique multinomiale.

	N	RC (IC95%)	p
<i>Risque intermédiaire (M-CHAT : 3-6) vs. risque faible (M-CHAT : 0-2)</i>			
Exposition aux PNNI Carbonées			
Non exposées (0%)	6836		
Incertains (> 0 - 30%)	677	0,78 (0,48; 1,28)	0,3270
Exposées (>=30%)	799	1,21 (0,73; 2,01)	0,4574
Durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition (/jrs)			
Exposées (>=30%)	799	0,93 (0,82; 1,06)	0,2811
<i>Risque élevé (M-CHAT : 6-23) vs. risque faible (M-CHAT : 0-2)</i>			
Exposition aux PNNI Carbonées			
Non exposées (0%)	6836		
Incertains (> 0 - 30%)	677	0,53 (0,25; 1,10)	0,0890
Exposées (>=30%)	799	0,88 (0,44; 1,76)	0,7207
Durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition (/jrs)			
Exposées (>=30%)	799	1,03 (0,88; 1,19)	0,7522

Ajusté sur le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, le poids de l'enfant à la naissance, la vague de recrutement, l'âge de la mère et l'âge du père à la naissance de l'enfant, la zone de résidence, le revenu mensuel du ménage, le niveau d'éducation de la mère, l'état civil, le tabagisme pendant la grossesse, l'alcool et des difficultés psychologiques de la mère pendant la grossesse, l'examen auditif normal de l'enfant et l'âge de l'enfant pendant l'enquête de 2 ans ;

*M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers): les scores inférieurs indiquent un meilleur développement neurologique

5.3.4. Discussion

Principaux résultats

Dans cette étude, nous avons montré une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement du langage à 2 ans. La durée d'exposition pondérée par la fréquence d'exposition n'a pas montré d'association significative avec le développement du langage dans une sous-analyse conduite uniquement chez les mères exposées. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement neurologique en utilisant le score M-CHAT.

Interprétation des résultats

Comparés aux enfants nés des mères non exposées aux PNNI de carbone durant la grossesse, les enfants des mères exposées avaient un développement lexical significativement plus faible. A ce jour, il s'agit de la première étude observationnelle à montrer cette association. Il a été décrit que l'audition commence au début du troisième trimestre de la grossesse et la sensibilité du fœtus aux sons de la gamme des basses fréquences favorise l'acquisition du langage ([Granier-Deferre et al. 2011](#); [Hepper and Shahidullah 1994](#); [Zimmer et al. 1993](#)). De plus, les nouveau-nés répondent aux voyelles de leur propre langue différemment des voyelles d'une langue inconnue, ce qui démontre que le fœtus humain peut apprendre des informations phonétiques in utero ([Moon et al. 2013](#)). La période prénatale et les premiers mois de vie constituent une période de vulnérabilité où des expositions à des facteurs de risque peuvent avoir un impact sur le développement du langage ([Weikum et al. 2012](#)). L'acquisition du langage reflète une interaction complexe entre les premières expériences et la biologie ([Mehler et al. 1988](#); [Pena et al. 2003](#)). A la naissance, le cerveau du nouveau-né présente une prédominance de l'hémisphère gauche pour traiter les propriétés spécifiques de la parole. Or, l'exposition pendant la vie fœtale aux particules fines et précisément aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) est associée aux altérations structurelles cérébrales de l'enfant, qui expliquent en partie les retards ou perturbations de son développement neurologique à l'âge préscolaire (altération du contrôle inhibiteur, retard de l'apprentissage et de parole) ([Bates et al. 1992](#); [Brockmeyer and d'Angiulli 2016](#); [Guxens et al. 2018](#); [Lubczyńska et al. 2020](#)). Dans notre étude, nous avons caractérisé l'exposition aux PNNI durant la période de vulnérabilité et le

développement lexical de l'enfant a été évalué lors des enquêtes de suivi par un questionnaire standard et validé autour de l'âge de 2 ans qui constitue une période des premières expériences, d'apprentissage et d'interactions. Prenant en compte les caractéristiques socio-démographiques et l'environnement auquel a été exposé l'enfant depuis la grossesse, nous avons mis en évidence une altération du développement du langage. Certes, la force d'association trouvée bien que significative, reste modérée comme dans bien d'études sur les expositions environnementales, mais en considérant le nombre important de personnes exposées au quotidien à ces polluants, l'impact en matière de santé publique est à prendre en considération. Les analyses des modèles réalisés après imputation des données manquantes ont montré des résultats cohérents.

En revanche nous n'avons pas trouvé d'association avec la durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition dans une sous-analyse réalisée uniquement chez les mères exposées. Cet indicateur quantitatif d'exposition a été utilisé pour estimer une relation dose-effet en l'absence du paramètre d'intensité qui n'est pas encore développé dans la matrice. Une hypothèse est que les mères qui ont été exposées professionnellement à des PNNI de carbone pendant une longue période pourraient être exposées à des intensités plus faibles, alors que les mères exposées professionnellement à des intensités plus élevées pourraient être exposées pendant une durée plus courte. Les résultats de l'analyse descriptive montrent que les mères classées dans la catégorie des exposées ont une durée de travail significativement plus courte que les mères classées dans la catégorie des non-exposées. Dans le cas où cette tendance serait observée dans le groupe des exposées et en supposant que les mères les plus exposées exercent des professions qui imposent un arrêt de travail précoce par rapport aux mères moins exposées, alors l'indicateur « durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition » serait imparfait. Environ 35% des mères exposées sélectionnées dans cette étude occupaient des professions avec des contraintes physiques et organisationnelles pouvant expliquer un arrêt de travail précoce (bonne à tout faire, serveur en général, cuisinier d'établissement).

Nos résultats ne sont pas en faveur d'une association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement neurologique de l'enfant par le score M-CHAT. L'étiologie des troubles comportementaux et des troubles du spectre autistique est multifactorielle et résulte notamment d'une interaction entre des facteurs génétiques et

environnementaux ([Posar and Visconti 2017](#)). Chez l'homme, il a été montré que l'exposition aux particules de la pollution atmosphérique favorise le stress oxydatif et l'inflammation, ce qui pourrait contribuer à la pathogenèse des TSA ([Dickerson et al. 2015](#); [Ghezzi et al. 2013](#); [Guxens et al. 2016](#)). Nos résultats sont contradictoires avec cette dernière hypothèse. Il faut souligner que l'interprétation des données issues des études sur les polluants atmosphériques et les TSA reste complexe compte tenu de la difficulté à caractériser l'exposition et l'interaction entre plusieurs facteurs de risque. Il faut tenir compte de la possibilité que des mélanges de polluants atmosphériques, et non un polluant isolé, soient liés aux TSA ([Dickerson et al. 2016](#); [von Ehrenstein et al. 2014](#)). Une autre explication de ces résultats contradictoires avec les précédentes études pourrait être en lien avec les différences de niveaux et de sources de pollution atmosphérique. Les études épidémiologiques qui ont montré des associations entre les particules de la pollution atmosphérique et les troubles neurologiques ou du spectre autistique ont décrit des niveaux moyens d'exposition élevés en général ([Guxens et al. 2016](#)). Alors que dans notre étude, la matrice ne permet pas à ce jour de déterminer les niveaux d'exposition aux PNNI et ne caractérise que les expositions en milieux professionnels.

Comparaison avec les données de la littérature

Nous n'avons pas trouvé d'études épidémiologiques sur l'exposition maternelle aux particules de la pollution atmosphérique et les deux indicateurs utilisés dans la cohorte ELFE pour renseigner le comportement de l'enfant à 2 ans (M-CHAT) et son développement du point de vue langage (MB-CDI). Il n'existe pas non plus d'études épidémiologiques sur l'exposition maternelle aux PNNI et le développement du langage ou des troubles du spectre autistique.

Les résultats sur les particules fines restent contradictoires et les méthodes utilisées pour la caractérisation de l'exposition ou la définition de l'évènement diffèrent d'une étude à l'autre. Dans une revue réalisée entre 2012 et 2015, les auteurs ont mis en évidence une association entre l'exposition pré ou postnatale aux particules fines (PM_{2,5}) et les TSA ([Suades-González et al. 2015](#)). Une autre revue systématique sur l'exposition maternelle durant la grossesse aux PM₁₀ et PM_{2,5} et le TSA ainsi que les troubles d'attention chez les enfants n'a pas pu conclure car elle a souligné les résultats contradictoires des études sélectionnées, qui différaient selon les populations étudiées, les mesures de l'exposition et les définitions des évènements étudiés

([Fordyce et al. 2018](#)). D'autres études ont montré l'association entre la pollution atmosphérique et l'altération du développement neurologique, mais les données restent inconsistantes et présentent de nombreuses limites méthodologiques (schéma d'étude souvent transversal, faible puissance, caractérisation du développement du cerveau basé sur des outils subjectifs, caractérisation de l'exposition) ([Fordyce et al. 2018](#); [Myhre et al. 2018](#)). Concernant le développement du langage, une récente étude longitudinale a été conduite entre 2007 et 2013 dans la ville de Mexico, les données satellitaires ont été utilisées pour prédire les concentrations quotidiennes aux PM_{2,5}. Dans des modèles mixtes ajustés sur le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, le poids de naissance, le tabagisme et le QI de la mère, les auteurs ont montré que chaque augmentation de 1 µg/m³ de PM_{2,5} (au troisième trimestre de la grossesse) était associée à une diminution de la fonction du langage de -0,38 point (IC 95 % : -0,77, -0,01) ([Hurtado-Díaz et al. 2021](#)). Ces nouvelles données sont cohérentes avec nos résultats et plausibles du point de vue biologique. Des données d'études animales ont ainsi montré des effets sur le système nerveux après une exposition aux particules nanométriques et notamment un lien avec le noir de carbone à l'échelle nanométrique et une altération des cellules nerveuses ([Umezawa et al. 2018](#)). D'autre part, dans une étude animale portant sur les nanoparticules, il a été montré que la progéniture des souris traitée aux particules nanométriques de 50 et 13 nm de taille, présentait un comportement plus anxieux, une altération des performances d'apprentissage et de mémoire après un mois de vie comparé au groupe contrôle et au groupe traité avec des particules d'aluminium de 10µm. Le mécanisme sous-jacents pourraient être liés à une augmentation du stress oxydatif et à une diminution des niveaux de neurotransmetteurs dans le cortex cérébral ([Zhang et al. 2018](#)). Une association entre l'exposition aux particules ultrafines et une réduction de l'interaction sociale, une augmentation du comportement anormal et une altération de la communication, évaluée en mesurant les vocalisations ultrasoniques induites par l'isolement et les réponses aux odeurs sociales a également été retrouvée chez l'animal ([Chang et al. 2018](#)).

Forces et limites

Les principales forces de notre étude sont la taille de l'échantillon, le design longitudinal et la prise en compte de nombreuses variables dans les modèles ajustés. L'étude ELFE est une large cohorte multicentrique et représentative de la population française métropolitaine dont les

données nous ont permis d'étudier les variations dans le développement des enfants dans des conditions de vie réelle. A notre connaissance, notre étude est la première réalisée sur le sujet. Les données de développement du langage et neurologique ont été recueillies sur la base de questionnaires administrés aux parents. Les rapports des parents au développement de leurs enfants peuvent être influencés par la compréhension du questionnaire, les différences culturelles et les perceptions du développement de l'enfant. Des études ont souligné que les outils traduits de l'anglais utilisés pour le dépistage des troubles du développement neurologique ne tiennent pas compte des spécificités culturelles (croyances, valeurs, normes culturelles) ([Al Maskari et al. 2018](#); [Soto et al. 2015](#)). A titre d'exemple, le fait qu'un enfant fixe ou pas le regard d'un adulte, peut être interprété différemment selon les cultures (signe de respect ou d'irrespect). Cependant, d'autres études menées sur le M-CHAT ont montré une performance similaire entre les tests réalisés dans certains pays non occidentaux et aux États-Unis. Une étude menée dans neuf pays arabophones a montré une sensibilité de 86%, une spécificité de 80% et une valeur prédictive positive de 88%, des valeurs très similaires à celle de l'étude initiale de Robins ([Robins et al. 2001](#)). Par ailleurs, d'autres facteurs tels que l'état de santé de l'enfant et les difficultés psychologiques de la mère peuvent avoir un impact sur les résultats de l'évaluation du M-CHAT ([Dumont-Mathieu and Fein 2005](#)). Dans le cadre de nos analyses, nous avons ajusté sur plusieurs variables y compris les difficultés psychologiques de la mère pendant la grossesse et l'examen de l'audition de l'enfant. En revanche, la santé mentale de la mère pendant la grossesse dans la cohorte ELFE n'a été évaluée qu'au moyen de ce seul élément, ce qui soulève la possibilité d'une confusion résiduelle. L'examen de l'enfant a été réalisé lors de la visite médicale de 2 ans chez le médecin. Il a été montré que certains groupes ethniques ou catégories sociales peuvent minimiser les problèmes en lien avec le développement du langage et le comportement de l'enfant ([Bevaart et al. 2014](#)), ce qui peut conduire à des scores de MB-CDI plus élevés et à une sous-estimation des mesures d'association. Nous avons néanmoins ajusté nos analyses sur les variables socio-économiques telles que le niveau d'éducation de la mère et le revenu du ménage. Dans les critères d'inclusion de la cohorte ELFE, sont exclus les nouveau-nés prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée, susceptible de développer de graves problèmes de développement neurologique. Ce biais de sélection, a probablement conduit à une sous-estimation de nos

mesures d'association. Enfin, nous avons choisi de restreindre nos analyses aux femmes ayant travaillé pendant la grossesse, ce qui limite la généralisation de nos résultats.

5.3.5. Conclusion

Dans cette troisième étude, nous avons montré une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement du langage de l'enfant à 2 ans. Ces résultats sont cohérents avec les récentes données de la littérature publiées sur les particules issues de la pollution atmosphérique et sur les données animales. Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement neurologique par le score M-CHAT, ce qui est contradictoire avec certaines données existantes. D'autres études sont nécessaires pour répliquer ces analyses en utilisant des méthodes plus précises de caractérisation d'exposition et de l'évènement.

6. Discussion générale et perspectives

6.1. Synthèse des principaux résultats

Dans la première partie de ce projet de thèse, nous avons montré une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI et le PAG (RCa : 1,63, IC à 95% :1,22, 2,18), sans prendre en compte le type de PNNI.

Dans une deuxième étude, nous avons cherché à caractériser les effets des PNNI de carbone. Cette étude montre une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le PAG (RCa : 1,80, IC à 95% : 1,29, 2,46), plus particulièrement pour les mères qui ont travaillé jusqu'au deuxième (RCa : 1,84, IC à 95%: 1,13, 3,02) et au troisième trimestre (RCa : 1,80, IC à 95% : 1,10, 2,95) de leur grossesse. Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le PC dans notre analyse principale.

Dans la dernière partie de notre projet, nous avons montré une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement du langage à 2 ans (RCa :1,34 ; IC à 95% :1,00, 1,80). Par ailleurs, nous n'avons retrouvé aucune association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement neurologique en utilisant le score M-CHAT.

6.2. Interprétation des résultats et comparaison avec la littérature

Avant 2018, aucune étude n'avait étudié l'association entre l'exposition aux PNNI et le PAG. Nos résultats étaient cohérents avec les données existantes sur les particules de l'air ambiant (PM₁₀ ou PM_{2,5}) et les modèles animaux.

Les données de la littérature publiées depuis vont dans le même sens que nos résultats. Une étude de cohorte suédoise publiée en 2019 a montré que le risque de PAG était élevé chez les mères exposées professionnellement aux particules organiques pendant la grossesse (RCa = 1,22 ; IC 95% : 1,07-1,38) ([Norlen et al. 2019](#)). Cette étude concernait les particules quel que soit la taille avec une spécificité sur le type chimique qui n'a pas été développé dans notre étude.

Une récente étude a montré pour la première fois dans des conditions de vie réelle, le transfert des particules de carbone noir issues des procédés de combustion dans le placenta humain. Ces particules s'accumulent sur la face fœtale du placenta et peuvent être transportées vers le fœtus et être à l'origine de défauts de développement de ce dernier ([Bové et al. 2019](#)). Une revue systématique de 73 études (dont 21 études in vitro/ex vivo, 50 études animales et 2 études humaines) a également montré un transfert placentaire des particules nanométriques ([Bongaerts et al. 2020](#)). Ces données récentes renforcent la plausibilité biologique de nos résultats qui reposaient sur la possibilité pour les PNNI de traverser les barrières biologiques et par un mécanisme direct ou indirect entraîner des effets néfastes sur le développement du fœtus. Au niveau du placenta, ces particules réduisent les échanges fœtaux maternels et sont à l'origine d'un stress oxydatif qui peut induire ou aggraver l'inflammation.

Le mécanisme décrit par les études expérimentales sur l'altération du poids de naissance consécutive à l'exposition aux particules est principalement placentaire. Des anomalies histopathologiques et fonctionnelles du placenta ([Ema et al. 2016a](#)), une diminution de sa vascularisation et de sa perfusion réduisant les échanges materno-fœtaux ([Valentino et al. 2016](#)) ont été précédemment décrites après l'exposition aux particules nanométriques. Depuis la publication de nos résultats, peu d'études ont été publiées à ce sujet. Toutefois, des récentes études animales renforcent la cohérence de nos résultats. En 2019, une étude sur un modèle animal a montré que l'altération de la croissance des organes fœtaux est associée à une réduction du transfert des nutriments de la mère au fœtus en raison du dysfonctionnement du placenta. Il a été décrit également une réduction de la croissance du placenta et une modification de sa structure chez le rat après une exposition aux particules de la pollution atmosphérique ([Wu et al. 2019](#)).

En lien avec les données qui montrent que les particules de carbone sont à l'origine des effets sur la grossesse et particulièrement sur le faible poids de naissance ([Laurent et al. 2016](#); [Wilhelm et al. 2012](#)), nous avons ensuite étudié l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques de carbone et le poids de naissance ainsi que le PC. Les mesures d'association étaient sensiblement plus élevées que celles mises en évidence en considérant toutes les particules, sans en préciser la composition chimique. Des études montrent que les particules ultrafines émises en milieu professionnel sont générées

principalement suite à des processus de combustion ([Manigrasso et al. 2019](#)), générant des particules de carbone en grande quantité ([Leoni et al. 2016](#); [Leoni et al. 2018](#)). Nous n'avons pas trouvé d'autres études épidémiologiques sur les effets des particules ultrafines de carbone et le PAG mais les résultats des études sur les particules plus grossières (PM₁₀) ou sur les particules fines (PM_{2,5}) dans le milieu professionnel et en population générale confortent nos résultats. Enfin une autre étude qui portait sur l'exposition professionnelle maternelle aux HAP a montré une association significative avec le PAG (RCa : 2,2 ; IC à 95% : 1,3, 3,8) ([Langlois et al. 2014](#)). Rappelons que près de la moitié des emplois des mères présentant une exposition professionnelle exerçaient le métier de « cuisinière », tout comme les mères incluses dans notre étude.

Dans des analyses secondaires, nous avons mis en évidence des associations significatives entre l'exposition maternelle aux PNNI de carbone et le PAG chez les mères qui ont travaillé jusqu'au deuxième et troisième trimestres de grossesse, alors que cette association n'était pas significative chez les mères qui n'ont travaillé qu'au premier trimestre de leur grossesse. Ces résultats suggèrent que les mécanismes de compensation placentaire qui se développent normalement au milieu de la grossesse étaient devenus insuffisants pour maintenir un développement optimal du fœtus jusqu'au terme, ce qui pourrait affecter le poids du fœtus ([Chassen and Jansson 2020](#); [Van Gronigen Case et al. 2021](#)). De plus, les mères travaillant jusqu'au deuxième ou troisième trimestre sont exposées beaucoup plus longtemps que les autres. Cependant, les résultats concernant les mères ayant cessé de travailler au cours du premier trimestre doivent être interprétés avec prudence en raison du faible nombre de sujets dans cette catégorie.

En ce qui concerne le PC, nous n'avons pas trouvé d'association significative avec l'exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse aux PNNI de carbone. Là encore, nous n'avons pas trouvé d'études épidémiologiques publiées sur l'effet des PNNI et le développement du PC. L'absence d'association entre l'exposition maternelle aux PNNI de carbone et le PC pourrait s'expliquer par le fait que, le cerveau étant un grand consommateur d'oxygène, il est favorisé aux dépens de la croissance du fœtus, qui ralentit si le placenta n'est pas en mesure de fournir la quantité d'oxygène nécessaire à son développement ([Ducsay et al. 2018](#); [Giussani 2016](#); [Guihard-Costa 1993](#); [Morgan and Chao 2004](#)). Ce phénomène a été observé chez d'autres espèces à gros cerveau (primates), et pourrait expliquer l'absence d'effet ou un

faible effet sur le PC lorsqu'il existe un effet sur le poids gestationnel ([Guihard-Costa 1993](#)). Une récente publication issue de la cohorte SMILE (Shanghai Maternity and Infant Living Environment) a suivi des femmes enceintes durant leur grossesse avec des mesures répétées à l'échographie des paramètres anthropométriques entre 14 et 40 semaines d'aménorrhées. Cette étude a montré qu'une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$, était associée à une diminution en moyenne de 5,57mm (IC à 95% : - 6,66, - 4,47) de diamètre bipariétal ([Cao et al. 2019](#)). Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par le fait que la cohorte Elfe n'inclut que des enfants nés après 33 semaines d'aménorrhée et donc avec la possibilité de sélectionner des enfants mieux portant.

Concernant les résultats sur le développement neurologique, il est difficile de comparer nos résultats avec les données disponibles de la littérature sur les particules fines. Nous avons remarqué une grande variabilité des méthodes utilisées, de la caractérisation des expositions et des outils de mesure de la cognition ou du développement psychomoteur n'étaient souvent pas les mêmes. Toutefois, nous avons noté des résultats contradictoires entre ces études sur les particules fines de la pollution atmosphérique et les indices de développement psychomoteur ou des troubles du spectre autistique (Annexe 6).

6.3. Forces et limites

La principale force de ce travail est d'apporter des connaissances nouvelles sur les conséquences développementales de l'enfant de l'exposition professionnelle des mères aux particules nanométriques pendant leur grossesse, qui jusqu'ici, n'avait pas fait l'objet de publications. Par ailleurs, nous avons utilisé les données d'une grande cohorte, représentative des enfants nés en France métropolitaine en 2011, avec de nombreuses variables collectées, y compris les données professionnelles permettant d'appliquer une matrice emploi-exposition pour caractériser l'exposition.

De par sa conception, l'étude ELFE a exclu les grands prématurés et les parents d'enfants souffrant de graves problèmes de neurodéveloppement. Cette sélection de l'échantillon pourrait entraîner un biais de sélection dans le sens d'une sous-estimation des mesures d'association.

Le PAG a été défini à l'aide d'une courbe de croissance individuelle ajustée sur la taille, le poids de la mère et la parité, ainsi que sur le rang de naissance, le sexe et le poids fœtal. La prise en compte de ces facteurs d'ajustement permet de distinguer les nouveau-nés constitutionnellement petits des vrais cas de PAG. L'intérêt d'utiliser des courbes de référence ajustées selon les paramètres physiologiques a été montré car ces derniers expliquent 20 à 35 % de la variabilité du poids de naissance à terme ([Figueras and Gardosi 2009](#)). Ce choix de courbe nous a permis d'être plus spécifiques dans la caractérisation du PAG. Dans le cadre de ce travail où l'objectif est étiologique, nous avons voulu mettre en évidence l'effet de l'exposition aux PNNI de carbone sur les nouveau-nés PAG et non sur les nouveau-nés constitutionnellement petits qui sont pris en compte dans les courbes non-ajustées.

Le mode de recueil basé sur des questionnaires administrés aux parents sur les variables de développement neurologique, pouvait être à l'origine d'un défaut d'interprétation ou de compréhension des parents. De plus, les rapports des parents sur le développement des enfants peuvent être influencés par des différences culturelles ou leurs propres perceptions. Cependant, le M-CHAT comme outils de mesure du développement neurologique des enfants est bien adapté à une utilisation transculturelle. Concernant le MB-CDI, nous pouvons nous attendre aux mêmes biais de mesure qui dans ce cas, seraient non différentiels et pourraient impacter nos résultats dans un sens de sur ou sous-estimation des associations trouvées.

L'utilisation d'une matrice professionnelle représente une méthode reproductible et standardisée de caractérisation de l'exposition au sein d'une même étude et d'une étude à l'autre. Toute erreur de classification sur le statut d'exposition devrait être non différentielle en ce qui concerne les résultats sur les effets de santé. Une fois développée, la matrice professionnelle est relativement facile à appliquer et est moins coûteuse qu'une évaluation d'expert au cas par cas ([Peters 2020](#)). Dans le cadre de notre travail, l'exposition aux PNNI a été estimée à l'aide de la matrice emplois-exposition MatPUF qui a fourni la probabilité et la fréquence d'exposition de chaque femme ayant exercé une profession au cours de la grossesse. L'intensité d'exposition n'était pas disponible dans la version actuelle de la matrice. Il n'a donc pas été possible d'analyser la relation dose-effet, ce qui constitue l'une des limites de notre étude. Ainsi, nous n'avons pas pu évaluer les effets associés à une exposition de forte ou de faible intensité, seulement ceux associés à une plus longue durée d'exposition avec un indicateur calculé de l'exposition, « la durée de travail pondérée par la fréquence

d'exposition ». Cet indicateur calculé aurait été plus précis avec l'introduction du paramètre d'intensité dans la formule car certaines mères pouvaient être exposées pendant une longue période à des niveaux faibles de PNNI ou exposées pendant une courte période mais à des niveaux élevés. Dans nos résultats, quel que soit l'évènement étudié (hormis pour le M-CHAT), nous avons observé une association avec la probabilité d'exposition et aucune association avec la durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition. Ces résultats renforcent l'hypothèse que les mères qui ont été exposées professionnellement à des PNNI de carbone pendant une longue période, étaient exposées à des intensités plus faibles, alors que les mères exposées professionnellement à des intensités plus élevées étaient exposées pendant une durée plus courte. De plus, la matrice MatPUF a permis d'estimer l'exposition moyenne pour des groupes homogènes d'exposition définis par les professions exercées par les mères pendant leur grossesse, sans tenir compte des différences interindividuelles au sein de ces différents groupes. Ceci a probablement conduit à des erreurs de classification non différentielles et une sous-estimation des mesures d'association. L'hétérogénéité entre les travailleurs peut être également plus importante pour certains types d'exposition que pour d'autres, en particulier lorsque les expositions sont largement déterminées par des tâches spécifiques. Par exemple, lors de l'évaluation de l'exposition aux fumées de soudage, l'intitulé du poste à lui seul ne fournit pas d'informations sur les différentes tâches et circonstances qui influencent le niveau et la fréquence de l'exposition aux fumées de soudage ([Peters 2020](#)). Ainsi, pour chaque exposition donnée, il faut analyser de manière critique si cette exposition peut être évaluée au niveau du groupe homogène d'exposition ou si une évaluation plus approfondie au niveau du lieu de travail, de l'unité de travail ou au niveau du travailleur de manière individuelle est nécessaire car une grande partie de l'hétérogénéité est déterminée par le comportement individuel des travailleurs ([Kromhout and Vermeulen 2001](#)). En plus de la variabilité interindividuelle, les expositions peuvent avoir une grande variabilité temporelle pour un même travailleur. Les niveaux d'exposition peuvent varier d'un jour à l'autre ou au cours de la même journée de travail et ces données ne sont pas prises en compte dans la matrice professionnelle. Une matrice quantitative intégrant les niveaux ou les données d'intensité d'exposition aura toujours la même limite de l'homogénéité au sein des groupes d'emplois identifiés ([Peters 2020](#)). Cependant, l'évaluation de l'exposition de manière rétrospective basée sur une matrice d'exposition professionnelle, permet d'éviter le biais de rappel concernant la caractérisation de l'exposition par les participants. Un autre avantage de

cette matrice est qu'elle est basée sur un avis d'expert et a permis de caractériser les types chimiques des particules aux quelles les mères étaient exposées professionnellement pendant la grossesse sans avoir à les interroger, ce qui aurait pu être une source de biais et de difficulté à recueillir ces informations spécifiques. L'application de la matrice a permis d'identifier les professions présentant une exposition moyenne élevée aux PNNI et peut donc servir à définir les priorités en matière de prévention. Cependant, elle est limitée à l'évaluation de l'exposition en milieu professionnel. Les estimations d'exposition en dehors du milieu de travail et ses tendances ou variations temporelles peuvent contribuer à affiner la caractérisation de l'exposition aux PNNI et mieux étudier les effets sur la santé en population générale.

A ce jour, les données d'exposition aux PNNI en population générale en France n'est pas réglementaire et ne sont pas disponibles pour notre population d'étude. Nous avons néanmoins ajusté nos analyses sur des variables « niveau socio-économique » et « zones de résidence ». Toutefois, nous estimons qu'il existe un biais de confusion résiduel malgré ces ajustements dû au manque de prise en compte de données d'exposition dans la population générale, qui conduirait à une sur ou sous-estimation de nos associations.

Nous avons exclu de nos analyses les femmes qui n'ont pas travaillé pendant leur grossesse. Certaines études ont montré que les populations qui travaillent, en particulier les femmes, sont en meilleure santé que les populations qui ne travaillent pas ([Casas et al. 2015](#); [Shah 2009](#)). Nous ne pouvons donc pas exclure que ce biais du « travailleur sain » ait pu sous-estimer nos mesures d'association. Dans le cadre de cette étude, nous avons opté pour une analyse restreinte aux femmes ayant travaillé pendant la grossesse, sachant que ce choix limiterait la généralisation des résultats aux femmes ayant travaillé pendant la grossesse.

6.4. Implication en santé publique et perspectives

Implication sur la santé publique et la santé environnementale en général

Comme nous l'avons évoqué en introduction, la prise en charge des nouveau-nés présentant un faible poids de naissance constitue un enjeu important de santé publique en termes d'impact économique, social et de qualité de vie. Certes, les mesures d'associations trouvées

entre les expositions aux PNNI de carbone et le PAG ou le développement du langage restent faibles comme dans bien d'études sur les expositions environnementales, mais compte tenu du nombre n'important de personnes potentiellement exposées, l'impact en termes de santé publique peut être majeur.

Comme nous l'avons rappelé, les mesures des PNNI dans l'aérosol au niveau la population générale ne sont pas réglementaires en France à ce jour. Les difficultés liées à la polydispersion de l'aérosol, aux nombreuses sources de PNNI et à leur grande diversité physico-chimique et évolution spatio-temporelle rendent la réalisation des campagnes de mesure complexes. De plus, des normes de mesurage et recommandations ont été développées ces dernières années, mais aucune ne fait consensus ([ENV/JM/MONO19 2015](#); [Zhao and Zhang 2019](#)). Parmi les méthodes indirectes existantes, l'utilisation des matrices emplois-exposition est une solution intermédiaire, qui permet une évaluation de l'exposition des sujets, moins fiable que celle obtenue par expertise mais plus valide que celle obtenue par l'auto-déclaration ([Benke et al. 1997](#)). Il faut développer et affiner des méthodes basées sur des outils d'évaluation indirecte, capable de reconstituer le profil général d'exposition aux PNNI pour les études épidémiologiques. Le profil général d'exposition devra intégrer l'ensemble des sources d'exposition possible d'un individu tant au niveau professionnel et qu'extraprofessionnel, tout en intégrant la pollution ambiante. De nouvelles études doivent être menées pour prendre en compte toutes les sources d'expositions aux PNNI qui peuvent se retrouver dans la pollution atmosphérique mais aussi dans le milieu intérieur, potentielle source d'exposition pour les femmes enceintes actives on non.

L'identification de facteurs de risque environnementaux professionnels ou non doit conduire à la mise en place d'actions de prévention et de précaution différenciées et proportionnées selon les niveaux de risque. Ainsi le centre ARTEMIS (Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en santé environnement) a été lancé en 2016 au CHU de Bordeaux en partenariat avec l'ARS Nouvelle Aquitaine, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et Santé Publique France. Cette plateforme de prévention primaire est dédiée à l'évaluation des expositions environnementales pour des patients présentant des troubles de la fertilité, des pathologies de la grossesse et des malformations congénitales. Une consultation médicale et un entretien standardisé permettent d'évaluer les expositions environnementales survenant dans les milieux

professionnel et extraprofessionnel et de proposer des actions de prévention et/ou des messages de promotion de la santé au patient ([Delva et al. 2020](#)). De telles approches multidisciplinaires doivent être encouragées afin de venir en appui aux professionnels de santé, en intégrant la santé environnementale dans les soins.

Implications sur la santé du travail

L'essor industriel des nanoparticules ces dernières années et la proportion en nombre importante des PNNI en milieu professionnel impliquent potentiellement l'exposition d'un grand nombre de travailleurs. Cependant, en lien avec les difficultés des caractérisations de l'exposition, il n'existe qu'un nombre limité de données d'exposition de qualité disponibles à ce jour. Dans ce travail, les principales professions exposantes aux PNNI, identifiées en appliquant la matrice MatPUF sont les suivantes : "cuisinier", "serveur", "bonne à tout faire", "voyageur commercial et représentant de commerce", "représentant technique et conseiller de service", "conducteur de véhicule à moteur", "propriétaire de service de restauration et d'hébergement", "agriculteur spécialisé", "vendeur de rue", "boulangier ou pâtissier", "fabricants de confiserie" et "ingénierie technicien". Une attention particulière devrait être portée sur ces professions avec des mesures de précautions simples ciblant les catégories à risque comme les femmes enceintes en attendant d'avoir davantage de données pour permettre aux décideurs de proposer des mesures réglementaires.

En l'absence de données ou de consensus sur les déterminants de l'exposition, des projets de recherche multidisciplinaires tels que ExproPNano avec pour objectif de tester une approche opérationnelle d'évaluation des expositions professionnelles alliant des phases de mesurage et d'analyse de l'activité réelle de travail, sont nécessaires. De telles approches sont essentielles pour définir plus précisément les points sur lesquels des actions de prévention peuvent être déployées ([inrs 2021](#)).

Conclusion

Ce travail de thèse a permis, grâce à l'application de la matrice emplois-expositions MatPUF d'apporter des connaissances nouvelles sur les effets de l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI (plus spécifiquement, aux PNNI de carbone) sur le PAG et le développement de langage de l'enfant à l'âge de 2 ans. Ces premiers résultats nécessitent d'être répliqués et affinés en prenant en compte de l'intensité d'exposition pour permettre d'établir une éventuelle relation dose-effet de l'exposition aux PNNI en milieu professionnel et le développement de l'enfant. S'ils sont confirmés, ces résultats soulignent la nécessaire prise en compte de données d'exposition extraprofessionnelle dans les études futures. L'objectif final réside dans l'adaptation des recommandations et des politiques de prévention des femmes enceintes en milieux professionnel et extraprofessionnel. Tout comme le tabac ou l'alcool, la protection des femmes enceintes face aux expositions environnementales devra faire partie intégrante du suivi et de l'accompagnement des femmes pour garantir une meilleure santé et un développement harmonieux de leur enfant à venir.

REFERENCES

- Abbott LC, Maynard AD. 2010. Exposure assessment approaches for engineered nanomaterials. 30:1634-1644.
- Abdullahi I, Leonard H, Cherian S, Mutch R, Glasson EJ, de Klerk N, et al. 2018. The risk of neurodevelopmental disabilities in children of immigrant and refugee parents: Current knowledge and directions for future research. 5:29-42.
- ACOG. 2013. American college of obstetricians and gynecologists. Practice bulletin no. 134: Fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology* 121:1122-1133.
- Al Maskari TS, Melville CA, Willis DS. 2018. Systematic review: Cultural adaptation and feasibility of screening for autism in non-english speaking countries. *International journal of mental health systems* 12:22.
- Ali J, Ali M, Baboota S, Sahani JK, Ramassamy C, Dao L, et al. 2010. Potential of nanoparticulate drug delivery systems by intranasal administration. *Current pharmaceutical design* 16:1644-1653.
- Arai Y, Miyayama T, Hirano S. 2015. Difference in the toxicity mechanism between ion and nanoparticle forms of silver in the mouse lung and in macrophages. *Toxicology* 328:84-92.
- atmosphérique RP. 2012/11. Pollution atmosphérique : Particules. Available: http://www.appa.asso.fr/docs/1/fckeditor/file/Revue/PollutionAtmospherique/Hors-serie-particules-novembre-2012/52245%20PA%20special-complet_web.pdf [accessed 2012/12/20].
- Audignon-Durand S, Gramond C, Ducamp S, Manangama G, Garrigou A, Delva F, et al. 2021. Development of a job-exposure matrix for ultrafine particle exposure: The matpuf jem. *Annals of work exposures and health*.
- AUDIPOG. 2008. Calcul des z scores et des centiles en fonction de l'âge gestationnel, du sexe, du rang de naissance de l'enfant; de l'âge, de la taille et du poids de la mère. Available: <http://www.audipog.net/croissance-neonat.php> 2018].
- Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C, Leaf PJ. 2011. Multiple imputation by chained equations: What is it and how does it work? *International journal of methods in psychiatric research* 20:40-49.
- Baduel S, Guillon Q, Afzali MH, Foudon N, Kruck J, Rogé B. 2017. The french version of the modified-checklist for autism in toddlers (m-chat): A validation study on a french sample of 24 month-old children. *Journal of autism and developmental disorders* 47:297-304.
- Baisch BL, Corson NM, Wade-Mercer P, Gelein R, Kennell AJ, Oberdörster G, et al. 2014. Equivalent titanium dioxide nanoparticle deposition by intratracheal instillation and whole body inhalation: The effect of dose rate on acute respiratory tract inflammation. *Particle and fibre toxicology* 11:5.

Bakand S, Hayes A, Dechsakulthorn F. 2012. Nanoparticles: A review of particle toxicology following inhalation exposure. *Inhal Toxicol* 24:125-135.

Bakand S, Hayes A. 2016. Toxicological considerations, toxicity assessment, and risk management of inhaled nanoparticles. *International journal of molecular sciences* 17.

Barbier A, Boivin A, Yoon W, Vallerand D, Platt RW, Audibert F, et al. 2013. New reference curves for head circumference at birth, by gestational age. *Pediatrics* 131:e1158-1167.

Basu R, Harris M, Sie L, Malig B, Broadwin R, Green R. 2014. Effects of fine particulate matter and its constituents on low birth weight among full-term infants in california. *Environ Res* 128:42-51.

Bates E, Thal D, Janowsky JSJHon. 1992. Early language development and its neural correlates. 7:69-69.

Bekkar B, Pacheco S, Basu R, DeNicola N. 2020. Association of air pollution and heat exposure with preterm birth, low birth weight, and stillbirth in the us: A systematic review. *JAMA network open* 3:e208243.

Bell ML, Belanger K, Ebisu K, Gent JF, Lee HJ, Koutrakis P, et al. 2010. Prenatal exposure to fine particulate matter and birth weight: Variations by particulate constituents and sources. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 21:884-891.

Benke G, Sim M, Forbes A, Salzberg M. 1997. Retrospective assessment of occupational exposure to chemicals in community-based studies: Validity and repeatability of industrial hygiene panel ratings. *International journal of epidemiology* 26:635-642.

Bevaart F, Mieloo CL, Donker MC, Jansen W, Raat H, Verhulst FC, et al. 2014. Ethnic differences in problem perception and perceived need as determinants of referral in young children with problem behaviour. *European child & adolescent psychiatry* 23:273-281.

Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC, et al. 2012. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 33:972-984.

Bongaerts E, Nawrot TS, Van Pee T, Ameloot M, Bové H. 2020. 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. *Particle and fibre toxicology* 17:56.

Borm PJ, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, et al. 2006. The potential risks of nanomaterials: A review carried out for ecetoc. *Particle and fibre toxicology* 3:11.

Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM, Saenen ND, Gyselaers W, et al. 2019. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nature communications* 10:3866.

Boyes WK, Chen R, Chen C, Yokel RA. 2012. The neurotoxic potential of engineered nanomaterials. *Neurotoxicology* 33:902-910.

Braakhuis HM, Park MV, Gosens I, De Jong WH, Cassee FR. 2014. Physicochemical characteristics of nanomaterials that affect pulmonary inflammation. *Particle and fibre toxicology* 11:18.

Brockmeyer S, d'Angiulli AJTn. 2016. How air pollution alters brain development: The role of neuroinflammation. *7*:24-30.

Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. 1995. Birth weight: Nature or nurture? *Early human development* 42:29-35.

Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. 2011. The "great obstetrical syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology* 204:193-201.

Burton GJ, Jauniaux E. 2015. What is the placenta? *American journal of obstetrics and gynecology* 213:S6.e1, S6-8.

Calderon-Garciduenas L, Reed W, Maronpot RR, Henriquez-Roldan C, Delgado-Chavez R, Calderon-Garciduenas A. 2004. Brain inflammation and alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol* 32.

Cao Z, Meng L, Zhao Y, Liu C, Yang Y, Su X, et al. 2019. Maternal exposure to ambient fine particulate matter and fetal growth in shanghai, china. *Environmental health : a global access science source* 18:49.

Casas M, Cordier S, Martinez D, Barros H, Bonde JP, Burdorf A, et al. 2015. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: Combined analysis of 13 european birth cohorts. *Scandinavian journal of work, environment & health* 41:384-396.

Chang YC, Cole TB, Costa LG. 2018. Prenatal and early-life diesel exhaust exposure causes autism-like behavioral changes in mice. *Particle and fibre toxicology* 15:18.

Chassen S, Jansson T. 2020. Complex, coordinated and highly regulated changes in placental signaling and nutrient transport capacity in iugr. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease* 1866:165373.

Chen P, Wang T, Lu X, Yu Y, Kasoar M, Xie M, et al. 2017. Source apportionment of size-fractionated particles during the 2013 asian youth games and the 2014 youth olympic games in nanjing, china. *The Science of the total environment* 579:860-870.

Chiu YH, Hsu HH, Coull BA, Bellinger DC, Kloog I, Schwartz J, et al. 2016. Prenatal particulate air pollution and neurodevelopment in urban children: Examining sensitive windows and sex-specific associations. *Environ Int* 87:56-65.

Chlebowski C, Robins DL, Barton ML, Fein D. 2013. Large-scale use of the modified checklist for autism in low-risk toddlers. *Pediatrics* 131:e1121-1127.

Chun H, Leung C, Wen SW, McDonald J, Shin HH. 2020. Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 256:113307.

Citepa. 2020. Industrie manufacturière et construction. Available: https://www.citepa.org/wp-content/uploads/2.2-Industrie_2020.pdf.

Claude Ostiguy BS, Gilles Lapointe, Catherine Woods, Luc Ménard, Mylène Trotti. 2006. Les effets sur la santé reliés aux nanoparticules. Available: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-451.pdf?v=2017-06-07>.

Clemens T, Turner S, Dibben C. 2017. Maternal exposure to ambient air pollution and fetal growth in north-east scotland: A population-based study using routine ultrasound scans. *Environ Int* 107:216-226.

Clifford A, Lang L, Chen R, Anstey KJ, Seaton A. 2016. Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course – a systematic literature review. *Environmental research* 147:383-398.

CNGOF. 2013. Recommandations pour la pratique clinique : Le retard de croissance intra-utérin. Available: http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf [accessed 2017/04/28].

Coronado R, Giraldo J, Macaya A, Roig M. 2012. Head circumference growth function as a marker of neurological impairment in a cohort of microcephalic infants and children. *Neuropediatrics* 43:271-274.

Corsini E, Vecchi R, Marabini L, Fermo P, Becagli S, Bernardoni V, et al. 2017. The chemical composition of ultrafine particles and associated biological effects at an alpine town impacted by wood burning. *The Science of the total environment* 587-588:223-231.

Crises L. 2017. La pollution aux particules fines. Available: <https://www.les-crises.fr/la-pollution-aux-particules-fines/>.

D'Arcy JB, Dasch JM, Gundrum AB, Rivera JL, Johnson JH, Carlson DH, et al. 2016. Characterization of process air emissions in automotive production plants. *Journal of occupational and environmental hygiene* 13:9-18.

Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, et al. 2013. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: A multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect* 121:267-373.

Delva F, Manangama G, Brochard P, Teyssere R, Sentilhes L. 2020. The artemis center: An environmental health prevention platform dedicated to reproduction. *International journal of environmental research and public health* 17.

Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, et al. 2016. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in french pregnant women from the elfe cohort in 2011. *Environment international* 97:56-67.

Dickerson AS, Rahbar MH, Han I, Bakian AV, Bilder DA, Harrington RA, et al. 2015. Autism spectrum disorder prevalence and proximity to industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury. *The Science of the total environment* 536:245-251.

Dickerson AS, Rahbar MH, Bakian AV, Bilder DA, Harrington RA, Pettygrove S, et al. 2016. Autism spectrum disorder prevalence and associations with air concentrations of lead, mercury, and arsenic. *Environmental monitoring and assessment* 188:407.

Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu X-Q, Zhang L. 2018. Gestational hypoxia and developmental plasticity. *Physiol Rev* 98:1241-1334.

Dumont-Mathieu T, Fein D. 2005. Screening for autism in young children: The modified checklist for autism in toddlers (m-chat) and other measures. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 11:253-262.

Durkin M. 2002. The epidemiology of developmental disabilities in low-income countries. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 8:206-211.

Ebisu K, Bell ML. 2012. Airborne pm2.5 chemical components and low birth weight in the northeastern and mid-atlantic regions of the united states. *Environ Health Perspect* 120:1746-1752.

Edwards SC, Jedrychowski W, Butscher M, Camann D, Kieltyka A, Mroz E, et al. 2010. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and children's intelligence at 5 years of age in a prospective cohort study in poland. *Environ Health Perspect* 118:1326-1331.

Ego A. 2013. Définitions : Petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 42:872-894.

Ema M, Gamo M, Honda K. 2016a. Developmental toxicity of engineered nanomaterials in rodents. *Toxicol Appl Pharmacol* 299:47-52.

Ema M, Hougaard KS, Kishimoto A, Honda K. 2016b. Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials: A literature review. *Nanotoxicology* 10:391-412.

ENV/JM/MONO19 OJ. 2015. Harmonized tiered approach to measure and assess the potential exposure to airborne emissions of engineered nano-objects and their agglomerates and aggregates at workplaces. 55:JT03378848.

EU. 2011. Commission recommendation of 18 october 2011 on the definition of nanomaterial.

Figueras F, Gardosi J. 2009. Should we customize fetal growth standards? *Fetal diagnosis and therapy* 25:297-303.

Fordyce TA, Leonhard MJ, Chang ET. 2018. A critical review of developmental exposure to particulate matter, autism spectrum disorder, and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of environmental science and health Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering* 53:174-204.

Fritsch-Decker S, Marquardt C, Stoeger T, Diabaté S, Weiss C. 2018. Revisiting the stress paradigm for silica nanoparticles: Decoupling of the anti-oxidative defense, pro-inflammatory response and cytotoxicity. *Archives of toxicology* 92:2163-2174.

Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN. 2006. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics* 118:1486-1492.

Garnett MC, Kallinteri P. 2006. Nanomedicines and nanotoxicology: Some physiological principles. *Occupational medicine (Oxford, England)* 56:307-311.

Gessner A, Lieske A, Paulke B, Müller R. 2002. Influence of surface charge density on protein adsorption on polymeric nanoparticles: Analysis by two-dimensional electrophoresis. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV* 54:165-170.

Ghaderi S, Tabatabaei SR, Varzi HN, Rashno M. 2015. Induced adverse effects of prenatal exposure to silver nanoparticles on neurobehavioral development of offspring of mice. *The Journal of toxicological sciences* 40:263-275.

Ghezzi A, Visconti P, Abruzzo PM, Bolotta A, Ferreri C, Gobbi G, et al. 2013. Oxidative stress and erythrocyte membrane alterations in children with autism: Correlation with clinical features. *PLoS one* 8:e66418.

Ghorani-Azam A, Riahi-Zanjani B, Balali-Mood M. 2016. Effects of air pollution on human health and practical measures for prevention in Iran. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 21:65.

Giussani DA. 2016. The fetal brain sparing response to hypoxia: Physiological mechanisms. *The Journal of physiology* 594:1215-1230.

Grandjean P, Landrigan PJ. 2006. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet (London, England)* 368:2167-2178.

Granier-Deferre C, Ribeiro A, Jacquet AY, Bassereau S. 2011. Near-term fetuses process temporal features of speech. *Developmental science* 14:336-352.

Greco F CB, Rose J, Orsière T, Sari-Minodier I, Bottero JY, Auffan M, Perrin J. 2015. [toxicity of nanoparticles on reproduction]. *Gynecol Obstet Fertil* 43(1):49-55.

Guihard-Costa A-M. 1993. Les variations des vitesses de croissance au cours de la vie foetale. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*:11-20.

Gurr JR, Wang AS, Chen CH, Jan KY. 2005. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicology* 213:66-73.

Guxens M, Garcia-Esteban R, Giorgis-Allemand L, Fornes J, Badaloni C, Ballester F, et al. 2014. Air pollution during pregnancy and childhood cognitive and psychomotor development: Six european birth cohorts. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 25:636-647.

Guxens M, Ghassabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. 2016. Air pollution exposure during pregnancy and childhood autistic traits in four european population-based cohort studies: The escape project. *Environ Health Perspect* 124:133-140.

Guxens M, Lubczyńska MJ, Muetzel RL, Dalmau-Bueno A, Jaddoe VVW, Hoek G, et al. 2018. Air pollution exposure during fetal life, brain morphology, and cognitive function in school-age children. *Biological psychiatry* 84:295-303.

Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. 1985. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 151:333-337.

HAS. 2018. Trouble du spectre de l'autisme - signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/c_468812/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-signes-d-alerte-reperage-diagnostic-et-evaluation-chez-l-enfant-et-l-adolescent.

Heal MR. 2014. The application of carbon-14 analyses to the source apportionment of atmospheric carbonaceous particulate matter: A review. *Analytical and bioanalytical chemistry* 406:81-98.

Hepper PG, Shahidullah BS. 1994. Development of fetal hearing. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 71:F81-87.

Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S, et al. 2015. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reproductive Toxicology* 56:118-140.

Hurtado-Díaz M, Riojas-Rodríguez H, Rothenberg SJ, Schnaas-Arrieta L, Kloog I, Just A, et al. 2021. Prenatal pm(2.5) exposure and neurodevelopment at 2 years of age in a birth cohort from mexico city. *Int J Hyg Environ Health* 233:113695.

inrs. 2021. Expropnano : Evaluation des expositions professionnelles aux particules nanométriques (stratégie de mesurage couplée à une analyse de l'activité). Available: <https://www.inrs.fr/inrs/recherche/etudes-publications-communications/doc/etude.html?refINRS=ET2015-003>.

ISO. 2007. Air des lieux de travail — particules ultrafines, nanoparticules et aérosols nanostructurés — caractérisation et évaluation de l'exposition par inhalation. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:tr:27628:ed-1:v1:fr>.

Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. 2006. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Human reproduction update* 12:747-755.

Jedrychowski W, Bendkowska I, Flak E, Penar A, Jacek R, Kaim I, et al. 2004. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: An epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect* 112:1398-1402.

Kamai EM, McElrath TF, Ferguson KK. 2019. Fetal growth in environmental epidemiology: Mechanisms, limitations, and a review of associations with biomarkers of non-persistent chemical exposures during pregnancy. *Environmental health : a global access science source* 18:43.

Kern S, Langue J, Zesiger P, Bovet FJANdAcIE. 2010. Adaptations françaises des versions courtes des inventaires du développement communicatif de macarthur-bates. 107:217-228.

Kromhout H, Vermeulen RJERR. 2001. Application of job-exposure matrices in studies of the general population-some clues to their performance. 11:80-90.

Kumar P, Morawska L, Birmili W, Paasonen P, Hu M, Kulmala M, et al. 2014. Ultrafine particles in cities. *Environ Int* 66:1-10.

Lacroze V. 2015. Prématurité : Définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 28:47-55.

Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. 2016. A systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. *PloS one* 11:e0161851.

Lamichhane DK, Ryu J, Leem JH, Ha M, Hong YC, Park H, et al. 2018. Air pollution exposure during pregnancy and ultrasound and birth measures of fetal growth: A prospective cohort study in Korea. *The Science of the total environment* 619-620:834-841.

Landsiedel R, Fabian E, Ma-Hock L, van Ravenzwaay B, Wohlleben W, Wiench K, et al. 2012. Toxicokinetics of nanomaterials. *Archives of toxicology* 86:1021-1060.

Langer B. 2011. L'accouchement de l'enfant de petit poids. Elsevier Masson.

Langlois PH, Hoyt AT, Desrosiers TA, Lupo PJ, Lawson CC, Waters MA, et al. 2014. Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and small for gestational age offspring. *Occup Environ Med* 71:529-535.

Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, et al. 2016. Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk? *Environment international* 92:471-477.

Lavigne E, Lima I, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, Decou ML, Luo W, et al. 2019. Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and risk of congenital heart defects. *Environ Int* 130:104953.

Leoni C, Hovorka J, Docekalova V, Cajthaml T, Marvanova S. 2016. Source impact determination using airborne and ground measurements of industrial plumes. *Environmental science & technology* 50:9881-9888.

Leoni C, Pokorná P, Hovorka J, Masiol M, Topinka J, Zhao Y, et al. 2018. Source apportionment of aerosol particles at a European air pollution hot spot using particle number size distributions and chemical composition. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 234:145-154.

Lertxundi A, Baccini M, Lertxundi N, Fano E, Aranbarri A, Martínez MD, et al. 2015. Exposure to fine particle matter, nitrogen dioxide and benzene during pregnancy and cognitive and psychomotor developments in children at 15 months of age. *Environ Int* 80:33-40.

Levy RJ. 2015. Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: A public health concern. *Neurotoxicology and teratology* 49:31-40.

Li Z, Tang Y, Song X, Lazar L, Li Z, Zhao J. 2019. Impact of ambient pm2.5 on adverse birth outcome and potential molecular mechanism. *Ecotoxicology and environmental safety* 169:248-254.

Lubczyńska MJ, Muetzel RL, El Marroun H, Hoek G, Kooter IM, Thomson EM, et al. 2020. Air pollution exposure during pregnancy and childhood and brain morphology in preadolescents. *Environ Res*:110446.

Mamelle N, Boniol M, Riviere O, Joly MO, Mellier G, Maria B, et al. 2006. Identification of newborns with fetal growth restriction (fgr) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 165:717-725.

Manangama G, Migault L, Audignon-Durand S, Gramond C, Zaros C, Bouvier G, et al. 2019. Maternal occupational exposures to nanoscale particles and small for gestational age outcome in the French longitudinal study of children. *Environ Int* 122:322-329.

Manigrasso M, Protano C, Vitali M, Avino P. 2019. Where do ultrafine particles and nano-sized particles come from? *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 68:1371-1390.

MARANO F. 2010. Les particules atmosphériques fines et ultrafines : L'apport de la toxicologie dans l'évaluation des risques pour la santé. *Pollution atmosphérique*

Massoud M, Duyme M, Fontanges M, French College of Fetal S, Combourieu D. 2016. [chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (cfef)]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 45:80-85.

Mayhew TM. 2009. A stereological perspective on placental morphology in normal and complicated pregnancies. *Journal of anatomy* 215:77-90.

Mehler J, Jusczyk P, Lambertz G, Halsted N, Bertoni J, Amiel-Tison C. 1988. A precursor of language acquisition in young infants. *Cognition* 29:143-178.

Moon C, Lagercrantz H, Kuhl PK. 2013. Language experienced in utero affects vowel perception after birth: A two-country study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 102:156-160.

Morawska L, Zhang J. 2002. Combustion sources of particles. 1. Health relevance and source signatures. *Chemosphere* 49:1045-1058.

Morgan BL, Chao CR. 2004. The effects of hypoxia on growth cones in the ovine fetal brain. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 16:55-59.

Morris-Schaffer K, Merrill A, Jew K, Wong C, Conrad K, Harvey K, et al. 2019. Effects of neonatal inhalation exposure to ultrafine carbon particles on pathology and behavioral outcomes in c57bl/6j mice. *Particle and fibre toxicology* 16:10.

Muoth C, Aengenheister L, Kucki M, Wick P, Buerki-Thurnherr T. 2016. Nanoparticle transport across the placental barrier: Pushing the field forward! *Nanomedicine (London, England)* 11:941-957.

Myhre O, Låg M, Villanger GD, Oftedal B, Øvrevik J, Holme JA, et al. 2018. Early life exposure to air pollution particulate matter (pm) as risk factor for attention deficit/hyperactivity disorder (adhd): Need for novel strategies for mechanisms and causalities. *Toxicology and applied pharmacology* 354:196-214.

Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. 2013. Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: A review of the in vivo and in vitro studies. *BioMed research international* 2013:279371.

Nephew BC, Nemeth A, Hudda N, Beamer G, Mann P, Petitto J, et al. 2020. Traffic-related particulate matter affects behavior, inflammation, and neural integrity in a developmental rodent model. *Environ Res* 183:109242.

Norlen F, Gustavsson P, Wiebert P, Rylander L, Westgren M, Plato N, et al. 2019. Occupational exposure to organic particles and combustion products during pregnancy and birth outcome in a nationwide cohort study in sweden. *Occup Environ Med* 76:537-544.

Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, et al. 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhalation Toxicology* 16:437-445.

Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. 2005. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental health perspectives* 113.

OMS. 2017a. Les effets de l'environnement sur la santé de la mère et de l'enfant. Available: <http://www.who.int/ceh/publications/factsheets/fs284/fr/> [accessed 2017/06/07].

OMS. 2017b. La pollution de l'environnement entraîne 1,7 million de décès d'enfants par an. Available: <https://www.who.int/fr/news/item/06-03-2017-the-cost-of-a-polluted-environment-1-7-million-child-deaths-a-year-says-who> 2021].

Orlowski E, Audignon-Durand S, Goldberg M, Imbernon E, Brochard P. 2015. Ev@lutil: An open access database on occupational exposures to asbestos and man-made mineral fibres. *American journal of industrial medicine* 58:1059-1074.

Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen A-MN, Ballester F, et al. 2013. Ambient air pollution and low birthweight: A european cohort study (escape). *The Lancet Respiratory Medicine* 1:695-704.

Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. 2014. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 64:494-500.

Pena M, Maki A, Kovačić D, Dehaene-Lambertz G, Koizumi H, Bouquet F, et al. 2003. Sounds and silence: An optical topography study of language recognition at birth. 100:11702-11705.

Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, Tsai WY, Tang D, Diaz D, et al. 2006. Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Environ Health Perspect* 114:1287-1292.

Peters S. 2020. Although a valuable method in occupational epidemiology, job-exposure -matrices are no magic fix. *Scandinavian journal of work, environment & health* 46:231-234.

Petrocchi S, Levante A, Lecciso F. 2020. Systematic review of level 1 and level 2 screening tools for autism spectrum disorders in toddlers. *Brain sciences* 10.

Pope DP, Mishra V, Thompson L, Siddiqui AR, Rehfuess EA, Weber M, et al. 2010. Risk of low birth weight and stillbirth associated with indoor air pollution from solid fuel use in developing countries. *Epidemiologic reviews* 32:70-81.

Posar A, Visconti P. 2017. Autism in 2016: The need for answers. *Jornal de pediatria* 93:111-119.

Putaud J-P, Raes F, Van Dingenen R, Brüggemann E, Facchini MC, Decesari S, et al. 2004. A european aerosol phenomenology—2: Chemical characteristics of particulate matter at kerbside, urban, rural and background sites in europe. *Atmospheric Environment* 38:2579-2595.

Putaud JP, Van Dingenen R, Alastuey A, Bauer H, Birmili W, Cyrus J, et al. 2010. A european aerosol phenomenology – 3: Physical and chemical characteristics of particulate matter from 60 rural, urban, and kerbside sites across europe. *Atmospheric Environment* 44:1308-1320.

Rafenberg C, Annesi-Maesano I. 2018. Coûts de l’hypotrophie par retard de la croissance intra-utérine (rciu) attribuable à la pollution atmosphérique en france. *Archives de Pédiatrie* 25:256-262.

Reynolds LP, Caton JS. 2012. Role of the pre- and post-natal environment in developmental programming of health and productivity. *Molecular and cellular endocrinology* 354:54-59.

Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Crouse MS, Dahlen CR, Ward AK. 2019. Developmental programming of fetal growth and development. *The Veterinary clinics of North America Food animal practice* 35:229-247.

Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. 2001. The modified checklist for autism in toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 31:131-144.

Rumana HS, Sharma RC, Beniwal V, Sharma AKJJoEHS, Engineering. 2014. A retrospective approach to assess human health risks associated with growing air pollution in urbanized area of thar desert, western rajasthan, india. 12:23.

Saenen ND, Martens DS, Neven KY, Alfano R, Bové H, Janssen BG, et al. 2019. Air pollution-induced placental alterations: An interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype? Clin Epigenetics 11:124-124.

Sagai M. 2019. [toxic components of pm(2.5) and their toxicity mechanisms-on the toxicity of sulfate and carbon components]. Nihon eiseigaku zasshi Japanese journal of hygiene 74.

Santé Mdl. 2017. Troisième plan national santé environnement (2015-2019) Available: <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-et-plans-regionaux-sante-environnement> [accessed 2017/05/06].

Schmengler H, El-Khoury Lesueur F, Yermachenko A, Taine M, Cohen D, Peyre H, et al. 2019. Maternal immigrant status and signs of neurodevelopmental problems in early childhood: The french representative elfe birth cohort. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research 12:1845-1859.

Schmid O, Möller W, Semmler-Behnke M, Ferron GA, Karg E, Lipka J, et al. 2009. Dosimetry and toxicology of inhaled ultrafine particles. Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals 14 Suppl 1:67-73.

Scott HK, Cogburn M. 2020. Piaget. In: Statpearls. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Seiffert J, Hussain F, Wiegman C, Li F, Bey L, Baker W, et al. 2015. Pulmonary toxicity of instilled silver nanoparticles: Influence of size, coating and rat strain. PloS one 10:e0119726.

Shah D. 2009. Healthy worker effect phenomenon. Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine 13:77-79.

Simoncic V, Enaux C, Deguen S, Kihal-Talantikite W. 2020. Adverse birth outcomes related to no(2) and pm exposure: European systematic review and meta-analysis. International journal of environmental research and public health 17.

Slama R, Cordier S. 2013. Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 42:413-444.

Soto S, Linas K, Jacobstein D, Biel M, Migdal T, Anthony BJ. 2015. A review of cultural adaptations of screening tools for autism spectrum disorders. Autism : the international journal of research and practice 19:646-661.

SPF. 2005. Le programme matgéné. Matrices emplois-expositions en population générale. Etat d'avancement-septembre 2005. Available: file:///C:/Users/ISPED/Documents/Guyguy/7_Th%C3%A8se%20Guyguy/biblio/matgene%202006.pdf.

Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. 2012. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Environmental research* 117:100-111.

Stone V, Miller MR, Clift MJD, Elder A, Mills NL, Møller P, et al. 2017. Nanomaterials versus ambient ultrafine particles: An opportunity to exchange toxicology knowledge. *Environmental health perspectives* 125.

Suades-González E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. 2015. Air pollution and neuropsychological development: A review of the latest evidence. *Endocrinology* 156:3473-3482.

Thayamballi N, Habiba S, Laribi O, Ebisu K. 2020. Impact of maternal demographic and socioeconomic factors on the association between particulate matter and adverse birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of racial and ethnic health disparities*.

Thompson JE. 2018. Airborne particulate matter: Human exposure and health effects. *Journal of occupational and environmental medicine* 60:392-423.

Turco MY, Moffett A. 2019. Development of the human placenta. *Development (Cambridge, England)* 146.

Umezawa M, Onoda A, Korshunova I, Jensen ACO, Koponen IK, Jensen KA, et al. 2018. Maternal inhalation of carbon black nanoparticles induces neurodevelopmental changes in mouse offspring. *Particle and fibre toxicology* 15:36.

Valentino SA, Tarrade A, Aioun J, Mourier E, Richard C, Dahirel M, et al. 2016. Maternal exposure to diluted diesel engine exhaust alters placental function and induces intergenerational effects in rabbits. *Particle and fibre toxicology* 13:39.

van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Willemsen SP, Hofman A, van Ratingen SW, et al. 2012. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: A prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 120:150-156.

Van Gronigen Case G, Storey KM, Parmeley LE, Schulz LC. 2021. Effects of maternal nutrient restriction during the periconceptional period on placental development in the mouse. *PloS one* 16:e0244971.

Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H, et al. 2009. Rationales, design and recruitment for the elfe longitudinal study. *BMC pediatrics* 9:58.

Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. 2015. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: Guidelines for clinical practice from the french college of gynaecologists and obstetricians. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 193:10-18.

Veena SR, Krishnaveni GV, Wills AK, Kurpad AV, Muthayya S, Hill JC, et al. 2010. Association of birthweight and head circumference at birth to cognitive performance in 9- to 10-year-old children in south india: Prospective birth cohort study. *Pediatric research* 67:424-429.

Viitanen AK, Uuksulainen S, Koivisto AJ, Hameri K, Kauppinen T. 2017. Workplace measurements of ultrafine particles-a literature review. *Annals of work exposures and health* 61:749-758.

Vincent D. 2019. Particules en suspension dans l'air : Leurs effets sur la santé. *Encyclopédie de l'environnement*.

von Ehrenstein OS, Aralis H, Cockburn M, Ritz B. 2014. In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 25:851-858.

Vonnahme KA, Lemley CO, Shukla P, O'Rourke ST. 2013. 2011 and 2012 early careers achievement awards: Placental programming: How the maternal environment can impact placental function. *Journal of animal science* 91:2467-2480.

Wang L, Wang L, Ding W, Zhang F. 2010. Acute toxicity of ferric oxide and zinc oxide nanoparticles in rats. *Journal of nanoscience and nanotechnology* 10:8617-8624.

Wang L, Guo P, Tong H, Wang A, Chang Y, Guo X, et al. 2020. Traffic-related metrics and adverse birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 188:109752.

Weikum WM, Oberlander TF, Hensch TK, Werker JF. 2012. Prenatal exposure to antidepressants and depressed maternal mood alter trajectory of infant speech perception. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 Suppl 2:17221-17227.

WHO. 2013. Review of evidence on health aspects of air pollution – revihaap project” Available: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/182432/e96762-final.pdf.

Wilhelm M, Ghosh JK, Su J, Cockburn M, Jerrett M, Ritz B. 2012. Traffic-related air toxics and term low birth weight in los angeles county, california. *Environ Health Perspect* 120:132-138.

Wing SE, Larson TV, Hudda N, Boonyarattaphan S, Fruin S, Ritz B. 2020. Preterm birth among infants exposed to in utero ultrafine particles from aircraft emissions. *Environ Health Perspect* 128:47002.

Wu G, Brown J, Zamora ML, Miller A, Satterfield MC, Meininger CJ, et al. 2019. Adverse organogenesis and predisposed long-term metabolic syndrome from prenatal exposure to fine particulate matter. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116:11590-11595.

Yamamoto SS, Phalkey R, Malik AA. 2014. A systematic review of air pollution as a risk factor for cardiovascular disease in south asia: Limited evidence from india and pakistan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 217:133-144.

Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, Mimura K, Morishita Y, Nozaki M, et al. 2011. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nature nanotechnology* 6:321-328.

Yorifuji T, Kashima S, Higa Diez M, Kado Y, Sanada S, Doi H. 2016. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and child behavioral development milestone delays in japan. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 27:57-65.

Yuan L, Zhang Y, Gao Y, Tian Y. 2019. Maternal fine particulate matter (pm(2.5)) exposure and adverse birth outcomes: An updated systematic review based on cohort studies. *Environmental science and pollution research international* 26:13963-13983.

Z. Fan LL. 2011. Exposure science: Contaminant mixtures. *Encyclopedia of Environmental Health* 645-656.

Zhang Q, Ding Y, He K, Li H, Gao F, Moehling TJ, et al. 2018. Exposure to alumina nanoparticles in female mice during pregnancy induces neurodevelopmental toxicity in the offspring. *Frontiers in pharmacology* 9:253.

Zhao P, Zhang Y. 2019. The overview of methods of nanoparticle exposure assessment. In: *Nanotoxicity:Springer*, 353-367.

Zhu X, Liu Y, Chen Y, Yao C, Che Z, Cao J. 2015. Maternal exposure to fine particulate matter (pm2.5) and pregnancy outcomes: A meta-analysis. *Environmental science and pollution research international* 22:3383-3396.

Zimmer EZ, Fifer WP, Kim YI, Rey HR, Chao CR, Myers MM. 1993. Response of the premature fetus to stimulation by speech sounds. *Early human development* 33:207-215.

ANNEXES

Annexe 1a : Courbe d'estimation du poids fœtal 2014 par le collège Français d'Echographie Fœtale

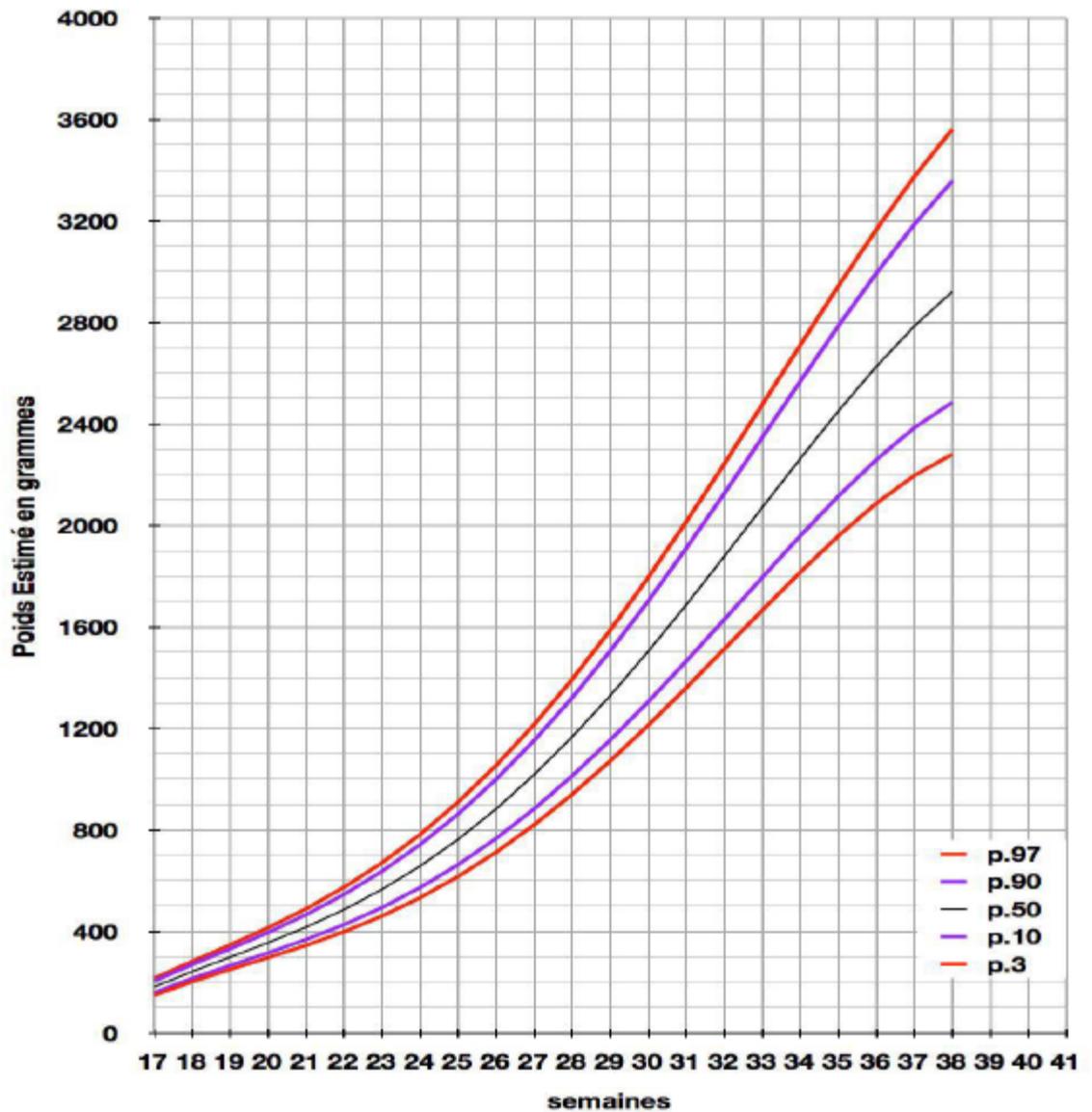
Massoud M., Duyme M., Fontanges M., Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF), Combourieu D.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Accepté le 15 janvier 2015.

Âge gestationnel	p.3	p.10	p.50	p.90	p.97
17	148,35	159,10	182,04	204,98	215,72
18	202,89	215,61	242,75	269,90	282,62
19	251,15	266,57	299,47	332,37	347,79
20	297,62	316,46	356,66	396,86	415,71
21	346,17	369,16	418,22	467,27	490,26
22	400,08	427,94	487,39	546,84	574,70
23	461,98	495,45	566,84	638,23	671,69
24	533,93	573,72	658,60	743,48	783,27
25	617,35	664,18	764,10	864,01	910,85
26	713,05	767,66	884,16	1000,65	1055,26
27	821,24	884,34	1018,97	1153,60	1216,71
28	941,51	1013,84	1168,15	1322,45	1394,78
29	1072,85	1155,13	1330,66	1506,19	1588,47
30	1213,62	1306,57	1504,87	1703,17	1796,13
31	1361,58	1465,93	1688,55	1911,17	2015,52
32	1513,89	1630,36	1878,84	2127,32	2243,80
33	1667,06	1796,39	2072,28	2348,17	2477,49
34	1817,03	1959,93	2264,78	2569,63	2712,53
35	1959,12	2116,31	2451,66	2787,02	2944,21
36	2088,00	2260,22	2627,63	2995,03	3167,25
37	2197,79	2385,76	2786,76	3187,76	3375,73
38	2281,95	2486,39	2922,53	3358,68	3563,12

Hadlock 1985 - Am J Obstet Gynecol. 151:333-337

$$\log_{10}EPF = 1,326 + 0,0107PC + 0,0438PA + 0,158LF - 0,00326PA \times LF$$

Annexe 1b : Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Echographie Fœtale
Fœtal: Estimation échographique du poids fœtal.



Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF).
Massoud M, Duyme M, Fontanges M, Collège Français d'Echographie Fœtale(CFEF), Combourieu D.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - accepté le 15 janvier 2015.

Annexe 2 : Variables utilisées dans l'analyse

Notes : les variables marquées d'un astérisque () ont été créées par Lucile Mugault et validées par Elfe.*

CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DE LA MERE

Age de la mère lors de l'accouchement : variable initiale M00M2_AGEM conservée telle quelle mais renommé en **AGEM*** (exprimée en années).

Statut matrimonial : variables initiales M02M_ETAMATRI (état matrimonial) et M02M_COUPLE1 (vivez-vous en couple ?)

Création d'une variable **ETAMA***:

0- Seule si M02M_COUPLE1 =2 ou si M02M_COUPLE1 = '.' et M02M_ETAMATRI=3 (divorcée) ; 4 (célibataire) ; 5 (veuve)

1- En couple si M02M_COUPLE1 =1 ou si M02M_COUPLE1 = '.' et M02M_ETAMATRI =1 (mariée ou remariée) ; 2 (pacsée) ; 6 (mariée ou pacsée)

Niveau d'étude : variables initiales M00M2_NIVET ; M02M_DIPLOME_3 telles que :

M00M2_NIVET :

1- Ecole primaire

2- Collège

3- Classes préparant à CAP ou BEP

4- Lycée général

5- Lycée technique

6- Lycée professionnel

7- Etudes supérieures

8- Jamais scolarisé

Création d'une variable **ETUDES** :

0- Inférieur (M00M2_NIVET =1 ou 2 ou 3 ou 8)

1- Lycée (M00M2_NIVET =4 ou 5 ou 6)

2- Universitaire (M00M2_NIVET =7)

Revenu mensuel du ménage : variable initiale M02M_TOTREVEN

Création d'une variable **REVENU** (en euros mensuels) à 3 modalités (accord d'équipe) :

1-]1 ; 2 500]

2-]2 500 ; 4 100]

3- > 4 100

DONNEES DE SANTE DE LA MERE AVANT LA GROSSESSE

IMC de la mère avant la grossesse : variables initiales M00M2_POIMAVTG (poids de la mère avant la grossesse en kg) ; M00M2_TAIM (taille de la mère en cm).

Création d'une variable **IMC*** = $M00M2_POIMAVTG / M00M2_TAIM^2$ quantitative exprimée en kg/cm² puis une variables **IMC1*** qualitative à quatre modalités définies selon les critères de l'OMS :

1- Maigreur (IMC<18,5)

2- Corpulence normale (IMC= [18,5 – 25,0[)

3- Surpoids (IMC= [25,0 – 30,0[)

4- Obésité (IMC ≥ 30,0)

Parité : variable initiale M00M2_ENFGANT (avez-vous déjà eu des enfants) gardée telle quelle mais renommée en **PARITE** :

0- Primipare (M00M2_ENFGANT =0 ou M00M2_ENFGANT ='.')

1- Multipare (M00M2_ENFGANT =1)

DONNEES DE SANTE DE LA MERE DANS LE CONTEXTE DE LA GROSSESSE

Statut tabagique : variables initiales M00M2_TABAVTG (tabagisme avant grossesse) ;

M00M2_TABAG (tabagisme pendant la grossesse) ; M00M2_EXPTABD (exposition au

domicile) M00M2_EXPTABLF (exposition dans d'autres lieux fermés) M02P_TABA (tabagisme du père).

Création d'une variable **TABAC*** :

0- Non fumeuse (M00M2_TABAVTG =0 et M00M2_TABAG =0)

1- Fumeuse (M00M2_TABAVTG =1 et M00M2_TABAG =1 OU M00M2_TABAVTG =0 et M00M2_TABAG =1)

2- Ancienne fumeuse (M00M2_TABAVTG =1 et M00M2_TABAG =0)

3- Non fumeuse ou ancienne fumeuse mais exposée au tabagisme passif (M00M2_TABAVTG =0 et M00M2_TABAG =0 et (M00M2_EXPTABD=1 ou M00M2_EXPTABLF=1 ou M02P_TABA=1) ; M00M2_TABAVTG =1 et M00M2_TABAG =0 et (M00M2_EXPTABD=1 ou M00M2_EXPTABLF=1 ou M02P_TABA=1))

Consommation d'alcool : variable initiale M00M2_FQALCOOL telle que :

0- Jamais

1- 1 fois par mois ou mois ou lors d'occasions comme fêtes

2- 2 à 4 fois par mois

3- 2 à 3 fois par semaines

4- 4 fois par semaines ou plus

5- Tous les jours

6- Seulement avant de se savoir enceinte

7- Ne souhaite pas répondre

Création d'une variable **ALCOOL*** :

0- Jamais (M00M2_FQALCOOL =0)

1- Consommatrice avant la grossesse M00M2_FQALCOOL =6)

2- Consommatrice pendant la grossesse (M00M2_FQALCOOL =1 ou 2 ou 3 ou 4 ou 5)

Diabète (gestationnel ou présent avant la grossesse) : variable initiale M00X_DIABGEST et M00X_DIABETE.

Création d'une variable **DIABETE*** :

0- Non (M00X_DIABETE =0 et M00X_DIABGEST=0)

1- Oui (M00X_DIABETE =1 ou M00X_DIABGEST=0)

Hypertension gravidique : variable initiale M00X_HTAG telle que :

0- Non

1- Oui avec protéinurie

2- Oui sans protéinurie

Création d'une variable **HTAGR*** :

0- Non

1- Oui

Annexe 3 : Les 100 variables utilisées dans l'évaluation du langage

a. Prononciation de l'enfant

IF A02X_TYPQMERE2a=1

Dans la liste des mots que je vais vous lire, pourriez-vous m'indiquer au fur et à mesure ceux que [enfant ELFE] dit de manière spontanée. Si la prononciation de [enfant ELFE] est différente de celle des adultes, merci d'indiquer tout de même le mot. Je vous préviens que cette liste est assez longue mais il est indispensable de tous les évoquer et vous verrez que ça ne prend pas beaucoup de temps.

Si SURMOT=2

Est-ce que [enfant ELFE] dit de manière spontanée :

MAIE	BATEAU	1 Oui
AÏE	1 Oui	2 Non
1 Oui	2 Non	
2 Non		MECRIS
	MCOUCHE	ECRIS/ECRIRE
MCHEVEUX	UNE COUCHE/LANGE	1 Oui
CHEVEUX	1 Oui	2 Non
1 Oui	2 Non	
2 Non		MPATES
	MOU	DES PÂTES
MMOI	OU	1 Oui
MOI	1 Oui	2 Non
1 Oui	2 Non	
2 Non		MCADEAU
	MBONBONS	CADEAU
MBATEAU	BONBONS	1 Oui

2 Non

MFROMAGE

FROMAGE

1 Oui

2 Non

MPOUBELLE

POUBELLE

1 Oui

2 Non

MCHAUSSURE

CHAUSSURE/SOULIER

1 Oui

2 Non

MLUMIERE

LUMIERE

1 Oui

2 Non

MVERRE

UN VERRE

1 Oui

2 Non

MCOINCOIN

COIN-COIN

1 Oui

2 Non

MMEUH

MEUUUH

1 Oui

2 Non

MAPEUR

A/AVOIR PEUR

1 Oui

2 Non

MEAU

DE L'EAU

1 Oui

2 Non

MPRENOM

[Prénom ELFE]

1 Oui

2 Non

MBOIS

BOIS/BOIRE

1 Oui

2 Non

MFLEUR

FLEUR

1 Oui

2 Non

MPARS

PARS/PARTIR/PARTI

1 Oui

2 Non

MCA

ÇA

1 Oui

2 Non

MLIT

UN LIT

1 Oui

2 Non

MPORTE

PORTE

1 Oui

2 Non

MCHAT

CHAT

1 Oui

2 Non

MMANGER

MANGE/R

1 Oui

2 Non

MTELE

TELE

1 Oui

2 Non

MCHUT

CHUUUTTT

1 Oui

2 Non

MMUSIQUE

MUSIQUE

1 Oui

2 Non

MATTENTION

ATTENTION

1 Oui

2 Non

MDAME

UNE DAME

1 Oui

2 Non

MPANTALON

PANTALON

1 Oui

2 Non

MBEEBEE

BEEEEEE BEEEEEE

1 Oui

2 Non

MFAISBISOU

FAIS/FAIRE UN BISOU

1 Oui

2 Non

MPOISSON

POISSON

1 Oui

2 Non

MBOUCHE

UNE BOUCHE

1 Oui

2 Non

MLAIT

DU LAIT

1 Oui

2 Non

MSALE

SALE

1 Oui

2 Non

MCASSER

CASSE/R

1 Oui

2 Non

MMAISON

MAISON

1 Oui

2 Non

MYAOURT

YAOURT/YOGOURT

1 Oui

2 Non

MCHIEN

CHIEN/TOUTOU

1 Oui

2 Non

MMONSIEUR

MONSIEUR

1 Oui

2 Non

MALLO

ALLO

1 Oui

2 Non

MCOUCOU

COUCOU

1 Oui

2 Non

MOUAFOUAF

OUAF-OUAF

1 Oui

2 Non

MBEAU**BEAU/BELLE**

1 Oui

2 Non

MELEPHANT**ELEPHANT**

1 Oui

2 Non

MPLEURER**PLEURE/R**

1 Oui

2 Non

MBONJOUR**BONJOUR**

1 Oui

2 Non

MICI**ICI**

1 Oui

2 Non

MPYJAMA**PYJAMA**

1 Oui

2 Non

MCAILLOU**CAILLOU**

1 Oui

2 Non

MLUNE**LUNE**

1 Oui

2 Non

MVOITURE**VOITURE/AUTO**

1 Oui

2 Non

MCHEVAL**CHEVAL**

1 Oui

2 Non

MMIAOU**MIAOU**

1 Oui

2 Non

MBALLON**BALLON**

1 Oui

2 Non

MCOMPOTE**COMPOTE**

1 Oui

2 Non

MOREILLE**OREILLE**

1 Oui

2 Non

MBON**BON/NE**

1 Oui

2 Non

MECOLE**ECOLE/CRECHE**

1 Oui

2 Non

MPAS**PAS**

1 Oui

2 Non

MCACHER**CACHE/R**

1 Oui

2 Non

2 Non

MFROID

MMERCI

MPAPA

FROID/E

MERCI

PAPA

1 Oui

1 Oui

1 Oui

2 Non

2 Non

2 Non

MPOT

MAUREVOIR

MBRAS

UN POT

AU REVOIR

BRAS

1 Oui

1 Oui

1 Oui

2 Non

2 Non

2 Non

MDEHORS

MLAPIN

DEHORS

LAPIN

MCHAUD

1 Oui

1 Oui

CHAUD/E

2 Non

2 Non

1 Oui

2 Non

MNEZ

MPOMME

UN NEZ

POMME

MLIVRE

1 Oui

1 Oui

LIVRE

2 Non

2 Non

1 Oui

2 Non

MBIBERON

MCHAISE

BIBERON/BIBI

CHAISE

MTOMBER

1 Oui

1 Oui

TOMBE/R

2 Non

2 Non

1 Oui

2 Non

MFERMER

MMAMAN

FERME/R

MAMAN

MCOCHON

1 Oui

1 Oui

COCHON

2 Non

2 Non

1 Oui

MSTP	2 Non	2 Non
S'IL TE PLAÎT		
1 Oui	MENCORE	MMAIN
2 Non	ENCORE	MAIN
	1 Oui	1 Oui
MCHOCOLAT	2 Non	2 Non
CHOCOLAT		
1 Oui	MPLUIE	MVROUM
2 Non	PLUIE	VROUM
MMOTO	1 Oui	1 Oui
MOTO	2 Non	2 Non
1 Oui		
2 Non	MBEBE	MCANARD
	BEBE	CANARD
MYEUX	1 Oui	1 Oui
DES YEUX	2 Non	2 Non
1 Oui		
2 Non	MLA	MORDI
	LA	ORDI
MCUILLERE	1 Oui	1 Oui
CUILLERE	2 Non	2 Non
1 Oui		
2 Non	MQUOI	
	QUOI	
MPAIN	1 Oui	
DU PAIN	2 Non	
1 Oui		
2 Non		
MASSIETTE	MBOTTES	
ASSIETTE	DES BOTTES	
1 Oui	1 Oui	

Annexe 4 : Les 23 variables utilisées dans l'évaluation du comportement habituel de l'enfant à 2 ans

d. Comportements habituels de l'enfant

« Pour terminer, je vais vous poser quelques questions sur le comportement habituel de [enfant ELFE] »

AUT1

[Enfant ELFE] aime-t-il (elle) être balancé sur vos genoux?

1 Oui

2 Non

AUT2

S'intéresse-t- il (elle) aux autres enfants?

1 Oui

2 Non

AUT3

Aime-t- il (elle) monter sur des meubles ou des escaliers ?

1 Oui

2 Non

AUT4

[Enfant ELFE] aime-t- il (elle) jouer aux jeux de cache-cache ou à « coucou, me voilà »?

1 Oui

2 Non

AUT5

Est-ce qu'il (elle) joue à des jeux de « faire semblant », par exemple fait-il (elle) semblant de parler au téléphone ou joue-t- il (elle) avec des peluches ou des poupées?

1 Oui

2 Non

AUT6

[Enfant ELFE] utilise-t- il (elle) son index pour pointer en demandant quelque chose?

1 Oui

2 Non

AUT7

Utilise-t-il (elle) son index pour vous montrer des choses qui l'intéressent?

1 Oui

2 Non

AUT8

Joue-t-il il (elle) correctement avec des petits jouets sans les porter à la bouche, les tripoter ou les faire tomber ?

1 Oui

2 Non

AUT9

Amène-t-il (elle) des objets pour vous les montrer?

1 Oui

2 Non

AUT10

[Enfant ELFE] regarde-t-il (elle) dans vos yeux plus d'une seconde ou deux?

1 Oui

2 Non

AUT11

Arrive-t-il que votre enfant semble excessivement sensible à des bruits jusqu'à se boucher les oreilles?

1 Oui

2 Non

AUT12

Arrive-t-il que [enfant ELFE] vous sourit en réponse à votre sourire?

1 Oui

2 Non

AUT13

[Enfant ELFE] vous imite-il, par exemple quand vous faites une grimace ?

1 Oui

2 Non

AUT14

Est-ce qu'il (elle) répond à son nom quand vous l'appellez?

1 Oui

2 Non

AUT15

Si vous lui montrez un objet à l'autre bout de la pièce, est-ce qu'il (elle) regarde dans cette direction ?

1 Oui

2 Non

AUT16

Est-ce qu'il (elle) regarde des objets que vous regardez?

1 Oui

2 Non

AUT17

Est-ce qu'il (elle) fait des gestes inhabituels avec ses mains près du visage?

1 Oui

2 Non

AUT18

[Enfant ELFE] essaie-t- il (elle) d'attirer votre attention vers son activité?

1 Oui

2 Non

AUT19

Vous êtes-vous demandé s'il (elle) était sourd (e)?

1 Oui

2 Non Si DEGSUR >0 « Vous étiez-vous demandé s'il/elle était sourd(e)? »

AUT20

Est-ce qu'il (elle) comprend ce que les gens lui disent?

1 Oui

2 Non

AUT21

Arrive-t-il qu'il (elle) regarde dans le vide ou qu'il (elle) se promène sans but?

1 Oui

2 Non

AUT22

[Enfant ELFE] regarde-t-il (elle) votre visage pour vérifier votre réaction quand il (elle) est face à une situation inhabituelle?

1 Oui

2 Non

Annexe 5 : Données supplémentaires de l'article 1

Titre: Maternal occupational exposures to nanoscale particles and small for gestational age outcome in the French Longitudinal Study of Children

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplementary Table 1: Full list of the 57 work processes identified as unintentionally-emitting nanoscale particles stratified by major groups G and sub-groups SG

List of assessed work processes

(G) Fragmentation of raw material(mechanical)

Crushing, grinding, screening, sieving

Drilling

Tillage, earthwork

Demolition of constructions

Handling of powered materials

Other

(G) Combustion (thermal)

SG Furnaces (except for cooking)

Furnaces, cupola (with combustible)

Electric furnaces (resistance or electrical arc)

Other

Cooking

Food smoking

Fire/wildfire

Incineration

Boiler

Explosion

Others

(G) Forming(mechanical/thermal)

Moulds and core-making

Pouring

Shakeout

Rolling, stretching, floating, extrusion, thermal bending, reinforced-resin composite

Injection, compression moulding, rotational moulding, thermal forming

Stamping, forging

Blow moulding

Other

List of assessed work processes

(G) Machining (mechanical/thermal)

Removal of matter

(cutting, turning, milling, drilling, planing, spindle machining, sawing, mortising)

finishing abrasion (sanding, filing, polishing, grinding, brushing)

Other

(G) Surface treatment (mechanical/thermal)

Temper

Case-hardening

Hexa-plasma treatment

SG Scraping/cleaning

Laser scraping

Dry sanding

Cryogenic cleaning

Burning

Other

SG Etching

LASER etching

Pyrography

Other

Other

(G) Surface coating (thermal)

Galvanization / Plating

Thermal spraying

SG Asphaltting

Roof / Roff deck

Road / Pavement

Other

Other

(G) Assembling and thermal cutting (thermal)

SG Welding

Electric Arc welding

Gas welding (oxyacetylene)

Resistance or multi-point welding

Thermite welding

Electron beam welding

Laser welding, infrared welding

Friction welding, ultrasonic welding

Friction stir welding

High-frequency welding, induction welding

SG Brazing

List of assessed work processes
Forge welding
Soldering
Blow torche brazing
Other
SG Thermal cutting
Flame cutting
Laser cutting
Plasma cutting
Other
Other
(G) Engines (thermal/mechanical)
Combustion engine
Electric engine
Other
(G) Others work-processes unclassified elsewhere (thermal)
Laser printing
Surgery (electrocautery, Laser, Argon-plasma coagulation)
Spraying
Reduction in electrolytic cells
Other

Supplementary Table2. The jobs of mothers during their pregnancy, among mothers selected for this sub-study from ELFE cohort (N=11,224). Metropolitan France, 2017.

Jobs occupied by mothers during pregnancy	Frequency	Percent
Professional nurse	790	7.04
Government executive official	574	5.11
Salesman, shop assistant and demonstrator	546	4.87
Primary education teacher	540	4.81
Bookkeeper and cashier	533	4.75
Stenographer, typist and teletypist	493	4.39
Social worker	489	4.36
Other service worker	488	4.35
Correspondence and reporting clerk	440	3.92
Maid and related housekeeping service worker n.e.c.	375	3.34
Manager n.e.c.	331	2.95
Bookkeeper, cashier and related worker n.e.c.	302	2.69
Charworker, cleaner and related worker	296	2.64
Accountant	212	1.89
Waiter, bartenders and related worker	212	1.89
Pre-primary teacher	204	1.82

Jobs occupied by mothers during pregnancy	Frequency	Percent
Medical doctor	171	1.52
Hairdresser, barber, beautician and related worker	164	1.46
Jurist n.e.c.	150	1.34
Working proprietor (wholesale and retail trade)	148	1.32
Receptionist and travel agency clerk	138	1.23
Secondary education teacher	135	1.20
Sales supervisor	131	1.17
Pharmaceutical assistant	125	1.11
Life science technician	117	1.04
Telephone and telegraph operator	113	1.01
Cook	111	0.99
Commercial traveller and manufacturers'agent	110	0.98
Author, journalist and related writer	106	0.94
Sociologist, anthropologist and related scientist	94	0.84
Stock clerk	90	0.80
Teacher n.e.c.	87	0.78
Soldier	86	0.77
Medical, dental, veterinary and related workers n.e.c.	85	0.76
Physiotherapist and occupational therapist	85	0.76
Buyer	82	0.73
Personnel and occupational specialist	67	0.60
Pharmacist	67	0.60
Civil engineer	65	0.58
Insurance, real estate and securities salesman	64	0.57
Lawyer	57	0.51
Athlete, sportsman, and related worker	54	0.48
Professional midwife	50	0.45
Clerical supervisor	48	0.43
Police and detective	48	0.43
Architect and town planner	46	0.41
Automatic data-processing machine operator	46	0.41
Docker and freight handler	45	0.40
Working proprietor (catering and lodging service)	44	0.39
Economist	43	0.38
Engineer n.e.c.	41	0.37
Librarian, archivist and curator	41	0.37
Technical salesman and service adviser	40	0.36
Mail distribution clerk	39	0.35
Motor vehicle driver	39	0.35
Foreman	38	0.34
Industrial engineer	38	0.34
Transport and communications supervisor n.e.c.	37	0.33
Mechanical engineer	35	0.31
Optometrist and optician	32	0.29
Street vendor, canvasser and newsvendor	32	0.29

Jobs occupied by mothers during pregnancy	Frequency	Percent
Member of legislative bodies	31	0.28
Other professional, technical and related worker	29	0.26
Protective service worker n.e.c.	28	0.25
General manager	27	0.24
Dietitian and public health nutritionist	26	0.23
Specialized farmer	26	0.23
Dentist	25	0.22
Baker, pastrycook and confectionery maker	23	0.20
Electrical and electronics engineer	23	0.20
Medical x-ray technician	22	0.20
Dental assistant	21	0.19
Business services salesman	20	0.18
Chemical engineer	20	0.18
Housekeeping and related service supervisor	20	0.18
Draftsman	19	0.17
Tailor and dressmaker	18	0.16
Bacteriologist, pharmacologist, and related scientist	17	0.15
Engineering technician n.e.c.	17	0.15
System analyst	16	0.14
University and higher education teacher	16	0.14
Biologist, zoologist and related scientist	15	0.13
Guide	15	0.13
Library and filling clerk	14	0.12
Sculptor, painter and related artist	14	0.12
Veterinarian	14	0.12
Butcher and meat preparer	13	0.12
Orchard, vineyard and related tree and shrub crop worker	13	0.12
Production manager (except farm)	13	0.12
Material and production planning clerk	12	0.11
Special education teacher	12	0.11
Actor and stage director	11	0.10
Lauderer, dry-cleaner and presser	11	0.10
Livestock worker	11	0.10
Nursery worker and gardener	11	0.10
Other production and related worker	11	0.10
Painter, construction	11	0.10
Agronomist and related scientist	10	0.09
Civil engineering technician	9	0.08
Commercial artist and designer	9	0.08
Philologist, translator and specialist	9	0.08
Clerk n.e.c.	8	0.07
Field crop and vegetable farm worker	8	0.07
Fire-fighters	8	0.07
Photographer and cameramen	8	0.07
Statistician	8	0.07

Jobs occupied by mothers during pregnancy	Frequency	Percent
Transport conductor	8	0.07
Building caretaker	7	0.06
Chemist	7	0.06
Composer, musician and singer	7	0.06
Manager (catering and lodging services)	7	0.06
Surveyor	7	0.06
Judge	6	0.05
Statistical and mathematical technician	6	0.05
Choreographer and dancer	5	0.04
Dairy product processor	5	0.04
General farm worker	5	0.04
General farmer	5	0.04
Manager (wholesale and retail trade)	5	0.04
Nursing personnel n.e.c.	5	0.04
Producers, performing art	5	0.04
Veterinary assistant	5	0.04
Chemical engineering technician	4	0.04
Electrical and electronics engineering technician	4	0.04
Leather goods maker	4	0.04
Mechanical engineering technician	4	0.04
Physical scientist n.e.c.	4	0.04
Upholsterer and related worker	4	0.04
Watch, clock and precision instrument maker	4	0.04
Agricultural and animal husbandry worker n.e.c.	3	0.03
Brewer, wine and beverage maker	3	0.03
Bricklayer, stonemason and tile setter	3	0.03
Jewelry and precious metal worker	3	0.03
Medical assistant	3	0.03
Sales workers n.e.c.	3	0.03
Undertaker and Embalmer	3	0.03
Carpenter, joiner and parquetry worker	2	0.02
Construction worker n.e.c.	2	0.02
Dairy farm worker	2	0.02
Farm manager and supervisor	2	0.02
Mathematician and actuaries	2	0.02
Metallurgist	2	0.02
Mining engineer	2	0.02
Musical instrument maker and tuner	2	0.02
Photographic darkroom worker	2	0.02
Physical science technician	2	0.02
Poultry farm worker	2	0.02
Printins engraver (except photoengraver)	2	0.02
Sewer and embroiderer	2	0.02
Sheet-metal worker	2	0.02
Ships' deck officer and pilot	2	0.02

Jobs occupied by mothers during pregnancy	Frequency	Percent
Tea, coffee and cocoa preparer	2	0.02
Aircraft pilot, navigator and flight engineer	1	0.01
Author and critic	1	0.01
Bookbinder and related worker	1	0.01
Circus performer	1	0.01
Electrical and electronic equipment assembler	1	0.01
Electrical fitter	1	0.01
Food and beverage processor n.e.c.	1	0.01
Forestry worker (except logging)	1	0.01
Glass former, cutter, grinder and finisher	1	0.01
Head of government jurisdiction	1	0.01
Knitter	1	0.01
Machinery fitter and machine assembler	1	0.01
Minister of religion and related member of religious order	1	0.01
Postmaster	1	0.01
Shoe cutter, laster, sewer and related worker	1	0.01
Spinner and winder	1	0.01

Supplementary Table3. The exposing jobs (Jobs with probability of exposure to nanoscale particles > 50%), among exposed mothers (N=569).

Exposing jobs	Frequency	Percent
Cook	111	19.51
Commercial traveller and manufacturers' agent	110	19.33
Technical salesman and service adviser	40	7.03
Motor vehicle driver	39	6.85
Working proprietor (catering and lodging service)	31	5.45
Specialized farmer	26	4.57
Street vendor, canvasser and newsvendor	23	4.04
Baker, pastrycook and confectionery maker	20	3.51
Foreman	15	2.64
Engineering technician n.e.c.	13	2.28
Orchard, vineyard and related tree and shrub crop worker	13	2.28
Nursery worker and gardener	11	1.93
Painter, construction	11	1.93
Livestock worker	10	1.76
Mechanical engineer	9	1.58
Agronomist and related scientist	8	1.41
Field crop and vegetable farm worker	8	1.41
Chemist	7	1.23
Civil engineering technician	6	1.05
General farm worker	5	0.88
General farmer	5	0.88
Manager (catering and lodging services)	5	0.88

Exposing jobs	Frequency	Percent
Chemical engineering technician	4	0.70
Mechanical engineering technician	4	0.70
Agricultural and animal husbandry worker n.e.c.	3	0.53
Fire-fighters	3	0.53
Jewelry and precious metal worker	3	0.53
Bricklayer, stonemason and tile setter	2	0.35
Chemical engineer	2	0.35
Dairy farm worker	2	0.35
Farm manager and supervisor	2	0.35
Musical instrument maker and tuner	2	0.35
Physical science technician	2	0.35
Poultry farm worker	2	0.35
Sheet-metal worker	2	0.35
Aircraft pilot, navigator and flight engineer	1	0.18
Carpenter, joiner and parquetry worker	1	0.18
Civil engineer	1	0.18
Electrical and electronic equipment assembler	1	0.18
Electrical fitter	1	0.18
Forestry worker (except logging)	1	0.18
Glass former, cutter, grinder and finisher	1	0.18
Life science technician	1	0.18
Machinery fitter and machine assembler	1	0.18
Metallurgist	1	0.18

Supplementary Table4. Association between maternal occupation exposures to nanoscale particles and SGA. Multivariate logistic regression (1st sensitivity analysis). N = 10,484 mothers, sub-study Elfe, metropolitan France, 2017.

	N	OR _{adj}	95% IC	p*
Occupation exposures to NPs				0,0009
Unexposed (0)	8515	Ref		
Uncertain (>0-50%)	1438	1.21	[0.97 ; 1.50]	
Exposed (>50%)	531	1.61	[1.21 ; 2.15]	

Adjusted to smoking during pregnancy, maternal education, monthly household income and pregnancy high blood pressure
p : p-value (chi2 of Wald test)*

Supplementary Table5. Association between maternal occupation exposures to nanoscale particles and SGA. Multivariable logistic regression. Multiple imputation analysis (n = 11224)

		OR	IC 95%	p*
Occupation exposures to NPs				
Unexposed(0)	9113	0.06	[0.04;0.09]	<.0001

Uncertain (>0-50%)	1542	1.16	[0.94;1.42]	0.1482
Exposed (>50%)	569	1.49	[1.12;1.98]	0.005

Annexe 6. Données supplémentaires de l'article 2

Titre: Maternal occupational exposure to carbonaceous nanoscale particles and small for gestational age and the evolution of head circumference in the French Longitudinal Study of Children - Elfe study

Supplementary Tables 1. Association between maternal occupational exposures to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted and small for gestational age. N=9,640, sub-study ELFE, Metropolitan France, 2019. Multivariate logistic regression (multivariate imputation by chained equations analyses).

		OR	IC 95%	p*
Occupational exposures to carbonaceous NPs				
Unexposed	7,879	0.06	(0.04;0.09)	<.0001
Uncertains (>0-50%)	1,336	1.28	(1.04;1.58)	0.0186
Exposed (>50%)	425	1.56	(1.15;2.12)	0.0041

Adjusted for smoking, marital status, residential areas, maternal education, monthly household income, high blood pressure during pregnancy, gestational diabetes and alcohol consumption during pregnancy; p* p-value (Chi2 of Wald test); ORadj: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; N: number; In bold: statistically significant associations.

Supplementary Tables 2. Association between maternal occupational exposures to carbonaceous nanoscale particles unintentionally emitted and head circumference at birth. Multivariate linear regression (multivariate imputation by chained equations analyses). N=10,242 sub-study ELFE, Metropolitan France, 2019.

	n	Coef	CI 95%	p*
Occupational exposures to carbonaceous NPs				
Unexposed	8,361	Ref		
Uncertains (>0-50%)	1,423	0.02	(-0.07,0.10)	0.678
Exposed (>50%)	458	-0.01	(-0.15, 0.12)	0.833

Adjusted for smoking, residential areas, maternal education, high blood pressure during pregnancy, gestational diabetes, and child' sex and gestational age; p* p-value (Chi2 of Wald test); ORadj: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; N: number;

Annexe 7 : Exposition maternelle aux particules de la pollution atmosphérique durant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant à l'âge préscolaire : Revue systématique de la littérature

Méthodes

- Outils de recherche bibliographique et mots clés

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature en utilisant les bases de données MEDLINE et Scopus. Cette recherche a été effectuée en conformité avec les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). La combinaison des mots clés suivants ont été utilisés pour extraire les données des deux bases de données :

« (ultrafine particles OR nanoscale particles OR particles micron OR particulate matter OR air pollution OR PM_{2.5} OR air pollutants) AND (neurological development OR infant motor development OR developmental psychomotor disorders OR psychomotor impairment OR Neurodevelopmental Disorders) »

- Equations de recherche

Après la définition de mots clés, nous avons construit les algorithmes de recherche dans l'interface de PubMed « Recherche avancée ». Nous avons appliqué un filtre sur la langue de publication à savoir le français et l'anglais. Les données ont été extraites jusqu'au mois de février 2019. Les mots clés ont été introduits en tant que « Mesh » et « All fields » pour permettre de récupérer les articles les plus récents, présents dans PubMed mais non encore indexés dans MEDLINE. La recherche des articles a été effectuée en utilisant les mots clés reliés par les opérateurs booléens « AND » et « OR ». Les mêmes mots clés et les mêmes filtres ont été utilisés pour sélectionner les articles sur PubMed/MEDLINE et Scopus.

Les équations de recherche suivantes ont été ainsi utilisées :

PubMed/MEDLINE

((("Ultrafine"[Supplementary Concept] OR "Ultrafine"[All Fields] OR "ultrafine"[All Fields]) AND particles[All Fields]) OR (("Nanoscale"[Journal] OR "nanoscale"[All Fields]) AND particles[All Fields]) OR (particles[All Fields] AND ("Micron"[Journal] OR "micron"[All Fields])))

OR ("particulate matter"[MeSH Terms] OR ("particulate"[All Fields] AND "matter"[All Fields]) OR "particulate matter"[All Fields]) OR ("air pollution"[MeSH Terms] OR ("air"[All Fields] AND "pollution"[All Fields]) OR "air pollution"[All Fields]) OR PM2.5[All Fields] OR ("air pollutants"[Pharmacological Action] OR "air pollutants"[MeSH Terms] OR ("air"[All Fields] AND "pollutants"[All Fields]) OR "air pollutants"[All Fields])) AND ((neurological[All Fields] AND ("growth and development"[Subheading] OR ("growth"[All Fields] AND "development"[All Fields]) OR "growth and development"[All Fields] OR "development"[All Fields])) OR (("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]) AND motor[All Fields] AND ("growth and development"[Subheading] OR ("growth"[All Fields] AND "development"[All Fields]) OR "growth and development"[All Fields] OR "development"[All Fields])) OR ("psychomotor disorders"[MeSH Terms] OR ("psychomotor"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "psychomotor disorders"[All Fields] OR ("developmental"[All Fields] AND "psychomotor"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "developmental psychomotor disorders"[All Fields]) OR ("psychomotor disorders"[MeSH Terms] OR ("psychomotor"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "psychomotor disorders"[All Fields] OR ("psychomotor"[All Fields] AND "impairment"[All Fields]) OR "psychomotor impairment"[All Fields]) OR ("neurodevelopmental disorders"[MeSH Terms] OR ("neurodevelopmental"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "neurodevelopmental disorders"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])).

Scopus

(TITLE-ABS-KEY (ultrafine AND particles) OR TITLE-ABS-KEY (nanoscale AND particles) OR TITLE-ABS-KEY (particles AND micron) OR TITLE-ABS-KEY (particulate AND matter) OR TITLE-ABS-KEY (air AND pollution) OR TITLE-ABS-KEY (pm2.5) OR TITLE-ABS-KEY (air AND pollutants) AND TITLE-ABS-KEY (neurological AND development) OR TITLE-ABS-KEY (infant AND motor AND development) OR TITLE-ABS-KEY (developmental AND psychomotor AND disorders OR psychomotor AND impairment OR neurodevelopmental AND disorders) OR TITLE-ABS-KEY (psychomotor AND impairment) OR TITLE-ABS-KEY (neurodevelopmental AND disorders)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")).

- Critères de sélection

Nous avons sélectionné les articles qui répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- a) article original ;
- b) études observationnelles (études de cohorte, études cas-témoins et études transversales);
- d) évaluant l'exposition aux particules fines ou ultrafines pendant la grossesse ;
- e) évaluant les troubles du développement neurologique chez les enfants en âge préscolaire (moins de 5 ans).

c) écrits en anglais ou en français ;

- Extraction des données et analyses

L'extraction des données a été effectuée par l'auteur principal (Guyguy Manangama) et revue par un deuxième auteur (Fleur Delva). Les informations suivantes ont été évaluées pour chaque article sélectionné à l'aide d'un formulaire de collecte de données préalablement établi : auteurs, années et source de publication, lieu de l'étude, période de l'étude, conception de l'étude, taille de l'échantillon, exposition d'intérêt, événement d'intérêt, méthodes d'évaluation de l'exposition, variables d'ajustement et principaux résultats. La qualité de chaque étude incluse a été évaluée à l'aide de la liste de contrôle " Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology - STROBE Statement ".

Les références bibliographiques des articles sélectionnés ont été revues afin d'identifier d'autres articles pertinents au cas où ces derniers n'étaient pas inclus par notre stratégie initiale de recherche.

Résultats

Sur 626 articles identifiés par notre recherche sur les bases de données bibliographiques, nos étapes de sélection ont permis d'éliminer 615 articles. Parmi ces articles, nous avons supprimé 96 doublons, 429 articles ont été rejetés sur le titre et après lecture du résumé et 79 articles ont été rejetés après lecture intégrale de l'article. Nous avons finalement retenu 11 articles. Les étapes de sélection et les motifs de rejet sont présentés dans le diagramme de flux ci-dessous :

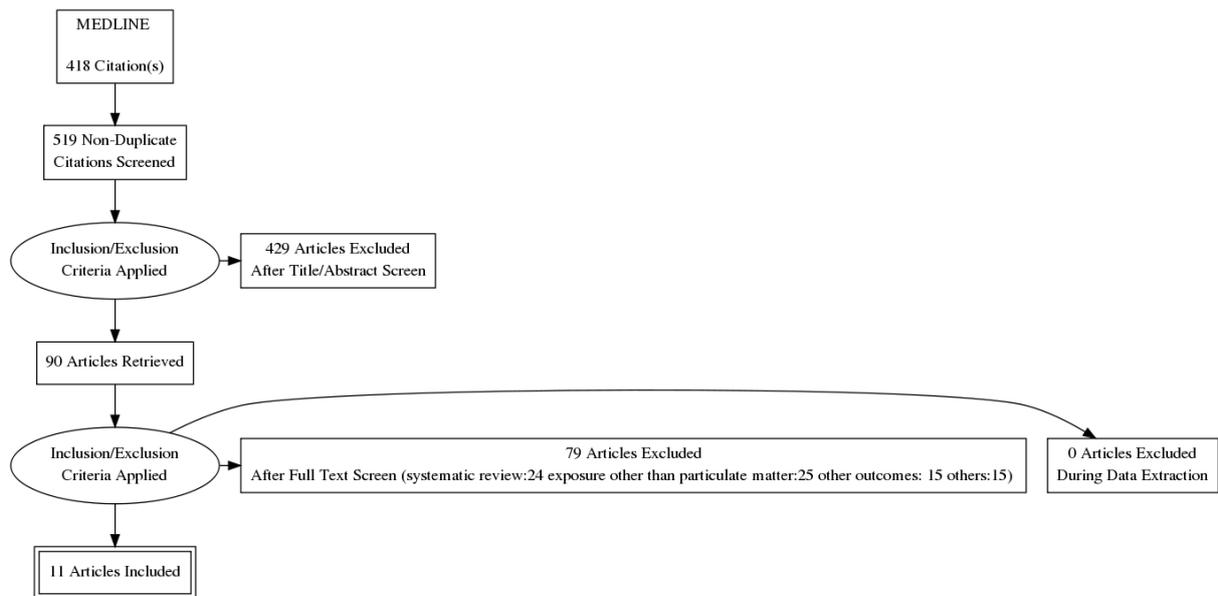


Figure. Diagramme de flux pour la sélection des articles de la recherche bibliographique portant sur l'exposition maternelle prénatale aux particules de la pollution atmosphérique et développement neurologique de l'enfant à l'âge préscolaire.

Parmi les 11 études identifiées, six ont montré des associations significatives entre l'exposition en période prénatale aux particules (PM₁₀ ou PM_{2,5}) et le développement neurologique de l'enfant à l'âge préscolaire :

Tableau. Description des 11 études sélectionnées sur l'exposition maternelle aux particules de la pollution atmosphérique pendant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant jusqu'à l'âge de 5 ans

Références; Pays; Étude	Objectif de l'étude	Population	Évaluation de l'exposition	Evènement	Variables d'ajustement	Résultats
Yorifuji et al. 2016; Japon; The Longitudinal Survey of Babies in the 21st century) – Cohorte prospective (2001-)	Évaluer l'association entre l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique durant la grossesse et le retard du développement comportemental de l'enfant	Cohorte nationale au Japon 47 015 bébés nés en 2001. Questionnaires annuels	A l'échelle de la municipalité des participants.	A l'âge de 2,5 ans, 7 questions relatives au développement moteur et verbal extraites du Manuel japonais de santé maternelle et infantile*	Individuelles : Sexe, mois de naissance, parité, âge de la mère à l'accouchement, tabagisme de la mère, niveau d'éducation de la mère et revenu du père l'année de la naissance de l'enfant. Municipalité : Type de municipalité de naissance des participants, revenu imposable par habitant et densité de population.	Incapacité à marcher RCa: 1,01; IC: 0,71, 2,27; Incapacité à courir RCa: 1,08; IC: 0,83, 1,40; Incapacité à monter les escaliers RCa: 1,05; IC: 0,91, 1,22; Mots incompréhensibles RCa: 1,08; IC: 0,85, 1,38; Incapacité d'une phrase de deux mots RCa: 1,07; IC: 0,97, 1,18; Incapacité à dire son propre nom RCa: 1,06; IC: 0,99, 1,12; Incapacité à utiliser une cuillère pour manger RCa: 0,97; IC: 0,84, 1,11

Volk et al. 2013; USA; CHARGE study : Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment study in California	Étudier l'association entre la pollution atmosphérique liée au trafic et l'autisme	Étude cas-témoins. Enfants âgés de 24 à 60 mois. Témoins appariés en fréquence par sexe, âge et zone géographique aux enfants autistes. 279 enfants autistes et 245 enfants témoins	Pollution atmosphérique liée au trafic au niveau de l'adresse de résidence par un modèle de dispersion de la qualité de l'air à source linéaire.	Autisme : diagnostic de syndrome complet d'autisme. Échelles d'apprentissage précoce de Mullen et des échelles de comportement adaptatif de Vineland. Témoins population générale score inférieur à 15 au Social Communication Questionnaire, aucun signe d'autres types de retard (cognitif ou adaptatif).	Enfants : sexe et origine ethnique. Parents : niveau d'études des parents, âge de la mère, statut tabagique de la mère pendant sa grossesse et zone de résidence (urbaine ou rurale)	Pour exposition pendant la grossesse aux PM _{2,5} : RCa: 2,08; IC: 1,93, 2,25; Pour exposition pendant la grossesse aux PM ₁₀ : RCa: 2,17; IC: 1,49, 3,16
Talbot et al. 2015; USA; Etude cas-témoins (dans 6 comtés du Sud-Ouest de la Pennsylvanie)	Étudier l'association entre l'exposition prénatale et l'exposition pendant la petite enfance aux particules fines (PM _{2,5}) et le risque de TSA pendant l'enfance	217 Cas de TSA recrutés dans des cliniques et services spécialisés. 226 Témoins. Appariement en fréquence sur l'année de naissance, le sexe et la race.	Estimation de l'exposition moyenne résidentielle aux PM _{2,5} par géocodage sur les périodes clés (trois mois avant la grossesse, durant la grossesse et à 1 et 2 ans).	Cas de TSA: enfants ayant obtenu un score de ≥15 au Social Communication Questionnaire (SCQ) et ayant un diagnostic documenté de TSA	Âge, éducation, race et tabagisme de la mère	RCa: 1,20; IC: 0,88, 1,63

Raz et al. 2015; USA; the Nurses' Health Study II Cohort; Etude cas-témoins nichée dans une cohorte	Etudier l'association entre l'exposition de maternelle aux particules en suspension de la pollution atmosphérique et le risque de TSA chez l'enfant	245 enfants nés entre 1990 et 2002 et atteints de TSA. 1522 enfants sans TSA. Appariement de fréquence sur les années de naissance.	Concentrations résidentielles moyennes mensuelles de PM _{2,5} et PM ₁₀ prédites à partir d'un modèle spatio-temporel pour les États-Unis continentaux.	Diagnostic de TSA validé par un questionnaire par téléphone: Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)	Enfants: année, mois et sexe de naissance. Parents: âge maternel, âge paternel et revenu moyen des parents l'année de naissance. Dans une analyse de sensibilité : naissance prématurée, poids à la naissance, diabète gestationnel, pré éclampsie, tabagisme pendant la grossesse, état matrimonial, revenu moyen du ménage, niveaux d'études du père et des grands-parents maternels.	Pour exposition pendant toute la grossesse aux PM _{2,5} : RCa: 1,63; IC: 1,08, 2,47; Pour exposition pendant le troisième trimestre : RCa: 1,42; IC: 1,09, 1,86
Lin et al. 2014; Taiwan; Taiwan Birth Cohort Pilot Study - TBCS-p); Etude de cohorte prospective	Étudier l'association entre les niveaux de pollution de l'air ambiant pendant les phases prénatale et postnatale et le	533 mères et leurs enfants de 11 villes de Taiwan (sélection aléatoire à la naissance)	Concentrations atmosphérique des PM ₁₀ mesurée dans des stations de surveillance de	2 échelles de développement neurocomportemental rempli par les parents à 6 et 18 mois: 1) échelle de	Niveau d'études de la mère, nationalité de la mère, tabac, âge gestationnel du nourrisson, allaitement et type	Aucune association significative avec les PM ₁₀

développement
neurocomportemental
de la petite enfance

la qualité de l'air
dans les villes où
vivaient les
sujets.

développement
de l'enfant 2) échelle
TBC (motricité globale,
motricité fine, langage
et capacités sociales)

de crèche des
parents.

Lertxundi et al.
2015; Espagne;
Etude de cohorte
prospective
(INMA cohort of
Guipúzcoa)

Évaluer si l'exposition
prénatale aux PM_{2,5},
au dioxyde d'azote
(NO₂) et au benzène
était associée à une
altération du
développement des
nourrissons au cours
de leur deuxième
année de vie.

638 femmes
recrutées lors des
visites prénatales
du premier
trimestre de la
grossesse. 438
mères et leurs
enfants ont été
incluses pour
l'étude

Mesures
quotidiennes
des niveaux de
PM_{2,5} de
l'inclusion de la
mère à la
naissance par
trois
échantillonneurs
d'aérosols
Digitel DHA-80 à
grand volume

Evaluation du
développement
neuropsychologique à
deux ans par l'échelle
de Bayley Scales of
Infant Development.

Age de l'enfant, sexe,
âge gestationnel,
parité maternelle,
classe sociale, durée
d'allaitement, apport
en antioxydants
pendant la grossesse,
suivi par un
neuropsychologue et
distance entre la
résidence et
l'industrie et la route
(distance < 100 m,
distance entre 100 et
300 m, distance > 300
m)

Une augmentation
de 1 µg/m³ pendant
la grossesse des
niveaux moyens de
PM_{2,5} a été associée
à une diminution de -
1,14 point du score
moteur (IC à 90 % : -
1,75 ; -0,53). En
considérant les
femmes vivant plus
près (≤100 m)
d'activités de
traitement des
métaux, les scores
moteurs ont diminué
de -3,20 (IC à 90 % : -
5,18 ; -1,21) pour les
PM_{2,5}.

<p>Kim et al. 2014; Corée du Sud; Etude de cohorte prospective: Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study since 2006</p>	<p>Étudier l'association entre l'exposition prénatale aux PM₁₀ et au dioxyde d'azote (NO₂) et le neurodéveloppement des enfants au cours des 24 premiers mois de leur vie.</p>	<p>520 mères et leurs enfants</p>	<p>Les niveaux d'exposition moyens aux PM₁₀ et au NO₂ pendant toute la grossesse ont été estimés à l'aide de la méthode de pondération inverse de la distance (IDW).</p>	<p>Echelle coréenne de Bayley Scales of Infant Development II (K-BSID-II). Evaluation du développement neurologique à 6, 12 et 24 mois. 2 variables dépendantes : Indice de développement mental IDM et Indice de développement psychomoteur (IDP) du K-BSID-II.</p>	<p>Sexe, poids de naissance, âge maternel, âge gestationnel, niveau d'études de la mère et revenu familial</p>	<p>Exposition prénatale aux PM₁₀ associée à l'IDM ($\beta = -4,60$; $p < 0,001$) et à l'IDP ($\beta = -7,24$; $p < 0,001$) à 6 mois, mais aucune association significative n'a été trouvée à 12 et 24 mois. Exposition maternelle aux PM₁₀ associée à l'IDM ($\beta = -2,83$; $p = 0,003$) et l'IDP ($\beta = -3,00$; $p = 0,002$) tout au long des 24 premiers mois de la vie Aucun résultat significatif</p>
<p>Guxens et al. 2014; ESCAPE project: GENERATION R (Pays-Bas), DUISBURG (Allemagne), EDEN (France), GASPII (Italie), RHEA (Grèce), et INMA (Spain)</p>	<p>Étudier l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique pendant la grossesse et le développement cognitif et psychomoteur de l'enfant.</p>	<p>9482 enfants</p>	<p>Estimation de l'exposition pendant la grossesse aux PM_{2,5} et PM₁₀ par modélisation tenant compte des adresses de naissance (LUR:lan-use regression models)</p>	<p>Développement cognitif et psychomoteur entre de 1 et 6 ans.</p>		

Becerra et al. 2013; USA / Californie; Etude cas-témoins	Etudier l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique liée au trafic pendant la grossesse et le développement de l'autisme	7603 enfants nés de mères résidant en Los Angeles avec un diagnostic primaire de l'autisme entre l'âge de 3 et 5 ans entre 1998 et 2009. 10 témoins par cas, appariés par sexe, année de naissance et âge gestationnel	Concentrations de PM _{2,5} et PM ₁₀ évaluée par modélisation (modèle LUR basé sur environ 200 mesures de pollution de l'air extérieur prises entre 2006-2007 en Los Angeles). Expositions évaluées au 1er, 2e, et 3e trimestre de la grossesse	Diagnostic primaire d'autisme entre 36 et 71 mois	Âge de la mère, lieu de naissance de la mère, race/ethnicité et éducation ; type de naissance (simple, multiple), parité ; type d'assurance (publique, privée ou autre, un indicateur du statut socio-économique) ; et âge gestationnel à la naissance (semaines).	Les auteurs ont estimé une augmentation relative des risques d'autisme pour les PM _{2,5} RCa: 1,15; IC: 1,06, 1,24; par augmentation de 4,68- μ g/m ³ .
--	--	--	--	---	--	---

<p>Forns et al. 2018; ESCAPE project : DNBC (Danemark), ABCD (Pays-Bas), GENERATION R (Pays-Bas), GINIplus/LISAplus (Allemagne), EDEN (France), GASPII (Italie), INMA (Espagne) et CATSS (Suède)</p>	<p>Évaluer l'association entre l'exposition à la pollution de l'air pendant la grossesse, y compris aux particules et les troubles de l'attention et hyperactivité (TDAH)</p>	<p>29 127 enfants âgés de 3 à 10 ans recrutés de 1992 à 2008</p>	<p>Estimation de l'exposition pendant la grossesse aux PM par modélisation tenant compte des adresses de naissance (LUR : land-use regression models).</p>	<p>4 questionnaires TDAH : 1) Autism-tics, Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, and Other Comorbidities (A-TAC) 2) Sous-échelle des problèmes de déficit d'attention et d'hyperactivité de la Child Behavior Checklist for Toddlers 3) Sous-échelle des problèmes d'hyperactivité / inattention du questionnaire sur les forces et les difficultés (SDQ) 4) Liste des critères du TDAH du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition (TDAH-DSM-IV)</p>	<p>Modèle 1 : âge et sexe de l'enfant. Modèle 2 : caractéristiques maternelles (niveau d'éducation ou niveau socio-économique, pays de naissance, âge à l'accouchement, indice de masse corporelle avant la grossesse, taille, tabagisme prénatal et parité), sexe de l'enfant, saison à la naissance de l'enfant, type de zone à l'adresse de naissance de l'enfant, âge de l'enfant au moment de l'évaluation et type d'évaluateur du test.</p>	<p>Pas d'association entre l'exposition aux PM_{2,5} pendant la grossesse le TDAH (RCa: 0,98, IC à 95%: 0,80, 1,19 par augmentation de 5 µg / m³ en PM_{2,5}).</p>
--	---	--	--	--	---	---

Perera et al. 2006; USA/New York; Etude de cohorte	Étudier les effets de l'exposition prénatale aux HAP pendant la grossesse et le développement psychomoteur des enfants jusqu'à 36 mois.	536 femmes enceintes dans la cohorte à la naissance.	Mesure de l'exposition aux PM _{2,5} à partir du troisième trimestre par des capteurs (filtre en microfibre de quartz)	Échelle de Bayley du développement du nourrisson révisée (BSID-II) pour évaluer le développement cognitif et psychomoteur à 12, 24 et 36 mois. Deux indices analysés : indice de développement mental IMD et indice de développement psychomoteur (IDP).	Facteurs sociodémographiques et exposition prénatale à la fumée de tabac et au chlorpyrifos	Exposition prénatale aux HAP (quartile supérieur) associée à un IDM inférieur à l'âge de 3 ans ($\beta = -5,69$; IC à 95%: $-9,05, -2,33$; $p < 0,01$) et à un retard de développement cognitif (RCa: 2,89; IC: 1,33, 6,25; $p: 0,01$).
--	---	--	--	--	---	--

* : 1) Votre enfant peut-il marcher ? 2) Votre enfant peut-il courir ? 3) votre enfant peut-il monter des escaliers ? 4) votre enfant peut-il dire des choses qui ont un sens ? 5) votre enfant peut-il composer des phrases de deux mots ? 6) votre enfant peut-il dire son propre nom ? 7) votre enfant peut-il utiliser une cuillère pour manger ?; RCa: Rapport de cote ajusté; IC: Intervalle de confiance à 90%; β : coefficient de régression linéaire; TSA: trouble de spectre autistique; LUR: lands use regression model; PM₁₀: particules de diamètre aérodynamique $\leq 10 \mu\text{m}$; PM_{2,5}: particules de diamètre aérodynamique $\leq 2,5 \mu\text{m}$; HAP: hydrocarbures aromatiques polycycliques

Annexe 8 : Les professions occupées pendant la grossesse des mères exposées aux PNNI de carbone

Les professions occupées pendant la grossesse des mères exposées aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone (N=1068)

Professions des mères (CITP)	N	%
Bonne à tout faire	158	14,8
Serveur en général	154	14,4
Cuisinier d'établissement	62	5,8
Représentant de commerces	60	5,6
Technicien des sciences médicales	60	5,6
Technicien des sciences biologiques	49	4,6
Autres cuisiniers	47	4,4
Agent commercial technicien	32	3,0
Propriétaire-gérant de restaurant	32	3,0
Facteur	31	2,9
Magasinier	25	2,3
Agent représentant de fabrique	23	2,2
Dentiste spécialiste	17	1,6
Boulangier-pâtissier, en général	16	1,5
Autres conducteurs de véhicule à moteur	15	1,4
Ingénieur chimiste en général	15	1,4
Vétérinaire en général	15	1,4
Dentiste en général	11	1,0
Ouvrier qualifié (viticulture)	11	1,0
Peintre en bâtiment	11	1,0
Éleveur	11	1,0
Conducteur d'autobus	10	0,9
Ouvrier agricole de cultures maraîchères	8	0,8
Autres vendeurs ambulants, vendeurs à domicile et vendeurs de journaux	7	0,7
Conseiller agricole	7	0,7

Horticulteur-maraîcher	7	0,7
Vendeur ambulant	7	0,7
Vendeur à domicile	7	0,7
Assistant vétérinaire	6	0,6
Ouvrier pépiniériste	6	0,6
Propriétaire-gérant d'hôtel ou de pension de famille	6	0,6
Autres ouvriers agricoles de l'élevage, sauf du bétail laitier	5	0,5
Chauffeur de taxi	5	0,5
Chef de cuisine	5	0,5
Conducteur de camion ou de camionnette (transports locaux)	5	0,5
Directeur de restaurant	5	0,5
Exploitant agricole polyvalent	5	0,5
Pâtissier	5	0,5
Chimiste (chimie organique)	4	0,4
Conducteur de camions sur longues distances	4	0,4
Démonstrateur	4	0,4
Ouvrier jardinier	4	0,4
Technicien de chimie industrielle en général	4	0,4
Vendeur de journaux	4	0,4
Autres techniciens du génie civil	3	0,3
Chirurgien (chirurgie générale)	3	0,3
Chirurgien spécialiste	3	0,3
Femme ou valet de chambre (service privé)	3	0,3
Ingénieur des constructions navales	3	0,3
Messenger	3	0,3
Ouvrier agricole de l'élevage, sauf du bétail laitier, en général	3	0,3
Ouvrier jardinier (entretien de terrains de jeu et de sport)	3	0,3
Pompier, en général	3	0,3
Technicien mécanicien en général	3	0,3
Éleveur bétail laitier	3	0,3
Autres boulangers, pâtisseries, confiseurs	2	0,2

Chimiste en général	2	0,2
Directeur exploitation agricole	2	0,2
Exploitant de cultures d'arbres et d'arbustes	2	0,2
Horloger	2	0,2
Ingénieur chimiste (raffineur de pétrole)	2	0,2
Joaillier, en général	2	0,2
Ouvrier agricole (élevage de porcins)	2	0,2
Ouvrier qualifié (arboriculture)	2	0,2
Propriétaire-gérant d'hôtel-restaurant	2	0,2
Technicien chimiste	2	0,2
Technicien génie civil en général	2	0,2
Agent de maîtrise (construction et installation d'équipements électriques et électroniques)	1	0,1
Agent de maîtrise (préparation de denrées alimentaires et de boissons)	1	0,1
Agent de maîtrise (travaux de construction)	1	0,1
Ajusteur en construction mécanique, en général	1	0,1
Autres ingénieurs chimistes	1	0,1
Autres ouvriers agricoles des cultures d'arbres et d'arbustes	1	0,1
Autres peintres en construction	1	0,1
Autres techniciens des sciences biologiques et agronomiques	1	0,1
Bijoutier réparateur	1	0,1
Chocolatier	1	0,1
Confiseur	1	0,1
Exploitant de cultures de plein champ	1	0,1
Forestier	1	0,1
Ingénieur civil (construction de chaussées)	1	0,1
Ingénieur métallurgiste (production et affinage des métaux)	1	0,1
Inspecteur commercial technicien	1	0,1
Mécanicien d'automobiles	1	0,1
Mécanicien navigant	1	0,1
Ouvrier agricole (élevage d'animaux à fourrure)	1	0,1

Ouvrier agricole de l'aviculture, en général	1	0,1
Ouvrier agricole, en général	1	0,1
Ouvrier maraîcher	1	0,1
Souffleur de verre	1	0,1
Surveillant de travaux de construction	1	0,1
Technicien de l'aéronautique	1	0,1
Tôlier-chaudronnier, en général	1	0,1

Annexe 9 : Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone pendant la grossesse et le développement du langage de l'enfant à l'enquête de 2 ans en utilisant le score MB-CDI*. N = 8261, sous-étude Elfe, France métropolitaine, 2021. Régression logistique binaire. Analyse d'imputation multiple selon MICE.

Tableau. Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone pendant la grossesse et le développement du langage de l'enfant à l'enquête de 2 ans en utilisant le score MB-CDI*. N = 8261, sous-étude Elfe, France métropolitaine, 2021. Régression logistique binaire. Analyse d'imputation multiple selon MICE.

	N	RC (IC95%)	p
Faible développement lexical (<= 31 mots: décile le plus bas du score MB-CDI)			
Exposition aux PNNI de carbone			<.0001
Non exposées (0%)	6799	<i>Ref</i>	
Incertains (> 0 - 30%)	668	0,90 (0,77; 1,06)	
Exposées (>=30%)	794	1,10 (1,00; 1,28)	
Durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition (/jrs)			

Ajusté sur le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, le poids à la naissance de l'enfant, la vague de recrutement, l'âge maternel et l'âge du père à la naissance de l'enfant, la zone résidentielle, le revenu mensuel du ménage, le niveau d'éducation de la mère, l'état matrimonial, le tabagisme pendant la grossesse, l'alcool et des difficultés psychologiques maternelles pendant la grossesse, l'examen auditif normal de l'enfant et l'âge de l'enfant au cours de l'enquête de 2 ans.

*MB-CDI : MacArthur-Bates communicative development inventories-words and sentences-short form

Annexe 10 : Analyse secondaire de l'exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone et le développement neurologique de l'enfant à 2 ans

Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques non intentionnelles de carbone pendant la grossesse et le développement neurologique de l'enfant à l'enquête de 2 ans en utilisant le score M-CHAT*. N=8312, sous-étude de l'Elfe, France métropolitaine, 2021. Modèles de régression linéaire.

	N	β (IC95%)	p
Somme des scores M-CHAT (les scores inférieurs indiquent un meilleur développement neurologique) (0-23)			
Exposition aux PNNI de carbone			0,8925
Non exposées (0%)	6836	Ref	
Incertains (> 0 - 30%)	677	-0,03 (-0,19; 0,13)	0,6959
Exposées (>=30%)	799	-0,02 (-0,17; 0,12)	0,7559
Durée de travail pondérée par la fréquence d'exposition (/jrs)			
Exposées (>=30%)	355	0,01 (-0,03; 0,04)	0,6682

Ajusté sur le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, le poids de l'enfant à la naissance, la vague de recrutement, l'âge de la mère et l'âge du père à la naissance de l'enfant, la zone de résidence, le revenu mensuel du ménage, le niveau d'éducation de la mère, l'état civil, le tabagisme pendant la grossesse, l'alcool et les difficultés psychologiques de la mère pendant la grossesse, l'examen auditif normal de l'enfant et l'âge de l'enfant pendant l'enquête de 2 ans

TITRE : Exposition professionnelle maternelle aux particules nanométriques et développement de l'enfant

Résumé : La pollution atmosphérique est considérée comme le principal facteur de risque environnemental de l'incidence et de la progression de certaines pathologies. Des études épidémiologiques ont montré l'association entre des particules présentes dans la pollution atmosphérique (PM pour particulate matter) et le faible poids de naissance, le retard du langage et les troubles du comportement de l'enfant. Ces particules sont constituées d'une gamme de particules de tailles hétérogènes, dont les particules nanométriques (PN), définies comme des particules de taille inférieure à 100 nanomètres. Ces PN pourraient être responsables des effets délétères observés sur la santé en lien avec la pollution atmosphérique. Les données animales montrent que les PN inhalées peuvent induire une toxicité sur le fœtus par leur passage à travers la barrière placentaire ou par un mécanisme inflammatoire systémique. Majoritairement constituées de particules de carbone, il a été rapporté que les niveaux d'exposition aux PN sont plus élevés en milieux professionnels qu'en milieux non-professionnels. L'objectif de cette thèse est d'étudier l'association entre l'exposition professionnelle aux PN émises de façon non intentionnelle (PNNI) durant la grossesse et le développement in et post utero de l'enfant et spécifiquement : 1) l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI et le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ; 2) l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone durant la grossesse et le PAG, le périmètre crânien (PC) à la naissance et à 2 ans de vie ; 3) l'association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le développement du langage et le comportement de l'enfant à 2 ans. A partir des données de l'Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE), nous avons inclus les mères qui ont travaillé durant la grossesse ainsi que leurs enfants. Les expositions aux PNNI et aux PNNI de carbone ont été évaluées par la matrice MatPUF (matrice emploi-exposition aux particules ultrafines). Nous avons montré une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI durant la grossesse et le PAG (RCa : 1,63, IC à 95% :1,22, 2,18). De même, une association significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone durant la grossesse et le PAG (RCa : 1,80, IC à 95% : 1,29, 2,46) a été trouvée, plus particulièrement pour les mères qui ont travaillé jusqu'au deuxième (RCa : 1,84, IC à 95% : 1,13, 3,02) et au troisième trimestre (RCa : 1,80, IC à 95% : 1,10, 2,95) de grossesse. Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI de carbone et le PC. Enfin, nos résultats sont en faveur d'une association entre l'exposition aux PNNI de carbone et un retard de développement du langage de l'enfant à 2 ans (RCa :1,34 ; IC à 95% :1,00, 1,80) mais pas avec des troubles du comportement (troubles du spectre autistique) à 2 ans. Ce travail de thèse a permis, d'apporter des connaissances nouvelles sur les effets de l'exposition professionnelle maternelle aux PNNI sur le PAG et le développement de langage de l'enfant à l'âge de 2 ans. Ces recherches doivent être poursuivies afin d'adapter les recommandations et les politiques de prévention sur l'exposition des femmes enceintes en milieu professionnel.

Mots clés : Petit poids pour l'âge gestationnel ; Troubles neuro-développementaux ; Exposition professionnelle ; Particules nanométriques ; Cohorte ELFE

TITLE: Maternal occupational exposures to nanoscale particles and child development

Abstract: Air pollution is considered to be the main environmental risk factor for the incidence and progression of certain diseases. Epidemiological studies have shown the association between particulate matter (PM) of ambient air pollution and low birth weight, language delay and behavioural disorders in children. These particles are made up of a range of heterogeneous particle sizes, including nanoscale particles (NPs), defined as particles smaller than 100 nanometres. These NPs may be responsible for the adverse health effects observed in relation to air pollution. Toxicological studies show that inhaled NPs can induce toxicity in the foetus through passage across the placental barrier or through a systemic inflammatory mechanism. Mostly composed of carbonaceous particles, it has been reported that exposure levels to NPs are higher in occupational than in non-occupational settings. The aim of our study is to investigate the association between occupational exposure to unintentionally emitted NPs (UNPs) during pregnancy and the in and post utero child development, specifically: 1) the association between maternal occupational exposure to UNPs and small for gestational age (SGA); 2) the association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs during pregnancy and SGA, head circumference (HC) at birth and at two years olds; 3) the association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs and the child's language development and behaviour at two years olds. Using data from the French Longitudinal Study of Childhood (ELFE), we selected mothers who worked during pregnancy and their children. Exposures to UNPs and carbonaceous UNPs were assessed by the MatPUF (job-exposure matrix for ultrafine particles). We showed a significant association between maternal occupational exposure to UNPs during pregnancy and SGA (aOR: 1.63, 95% CI: 1.22, 2.18). Similarly, a significant association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs during pregnancy and SGA (aOR: 1.80, 95% CI: 1.29, 2.46) was found, especially for mothers who worked until the second trimester (aOR: 1.84, 95% CI: 1.13, 3.02) and third trimester (aOR: 1.80, 95% CI: 1.10, 2.95) of pregnancy. We did not find a significant association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs and HC. Finally, we found an association between maternal occupational exposure to carbonaceous UNPs and delayed child language development (aOR: 1.34; 95% CI: 1.00, 1.80) but not with behavioural disorders (autism spectrum disorders) at two years olds. This thesis project has provided new knowledge on the effects of maternal occupational exposure to NIPs on PAG and language development of the child at the age of two years. This research must be continued in order to adapt recommendations and prevention policies on the exposure of pregnant women in the workplace.

Keywords: Small for gestational age; Neurodevelopmental Disorders; Occupational exposure; carbonaceous nanoscale particles; ELFE cohort