

Université de Sherbrooke

Étude de l'association entre le poids à la naissance et l'exposition environnementale aux produits organohalogénés et métaux au début de la grossesse

Par

Laetiscia Lavoie
Département de pédiatrie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en Physiologie

Sherbrooke, Québec, Canada
(avril 2013)

Membres du jury d'évaluation

Dre Larissa Takser, directrice de recherche, Département de Pédiatrie

Dr Jiping Zhu, codirecteur de recherche, Health Canada, Exposure and Biomonitoring
division

Dr Alan Cohen, membre interne au Programme de Physiologie, Département de Médecine
de Famille

Dr Alain Vanasse, membre externe, Département de Médecine de Famille



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-499-00299-0

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-499-00299-0

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

RÉSUMÉ

Par

Laetiscia Lavoie
Programme de Physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en Physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Contexte : L'effet des contaminants environnementaux sur la grossesse, en particulier sur le développement du fœtus, est l'un des sujets les plus « chauds » de la santé publique. Le potentiel des contaminants environnementaux (incluant les biphényles polychlorés (BPC), le plomb (Pb), le mercure (Hg), le cadmium (Cd) et le manganèse (Mn)) pour induire un retard de croissance du fœtus à la suite d'une exposition in utero a été suggéré par plusieurs études épidémiologiques. Cependant, les effets des polluants émergents, tels que les retardateurs de flamme comme les polybromodiphényles éther (PBDE), sur la croissance fœtale demeurent flous. Le poids à la naissance est influencé par une multitude de facteurs, y compris le tabagisme maternel, la masse corporelle de la mère, les complications de la grossesse ou la présence d'infections. La majorité des études épidémiologiques ne considère pas tous ces facteurs de risque de faible poids de naissance et analyse les contaminants de l'environnement, un par un. **Objectifs :** Déterminer la relation entre l'exposition environnementale aux PBDE, aux BPC et aux métaux (Pb, Hg, Cd, Mn) chez les femmes enceintes et le poids à la naissance, en considérant les facteurs de risques de petit poids de naissance confirmé par des évidences scientifiques. **Méthodes :** Cette étude est effectuée à l'aide de notre cohorte prospective de femmes enceintes, la cohorte GESTE, dans laquelle ont été recrutées 397 femmes enceintes à <20 semaines de grossesse, à leur première visite au Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS), Québec, Canada, entre 2007 et 2009. Lors de cette visite, le sang maternel a été recueilli pour l'analyse des PBDE, des BPC et des métaux. Les informations sociodémographiques ont été recueillies à l'aide de questionnaires lors d'entrevues avec les membres de l'équipe. Toutes les données sur la santé maternelle et les antécédents obstétricaux, les médicaments et l'accouchement ont été obtenues à partir des dossiers médicaux. **Résultats :** Les concentrations de métaux et de BPC chez les femmes enceintes dans notre étude étaient très faibles, alors que les concentrations de PBDE sont similaires à ceux répertoriés dans les populations américaines, mais plus élevés qu'en Europe. Il n'y avait pas de corrélation significative entre la coexposition aux contaminants en début de grossesse et le poids de naissance après avoir pris en compte les facteurs de risque majeurs pour la restriction de croissance fœtale. **Conclusion** Les résultats ne supportent pas l'idée de l'effet néfaste d'une exposition aux PBDE, aux BPC, au plomb, au mercure, au cadmium et au manganèse en début de grossesse sur le paramètre principal de la croissance fœtale, le poids de naissance. **Mots clés :** PBDE, BPC, plomb, mercure, cadmium, manganèse, poids de naissance, facteurs de risque

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|------|
| Table des figures..... | iv |
| Table des tableaux..... | v |
| Table des abréviations..... | vii |
| Résumé..... | viii |
| Chapitre 1 : Introduction générale..... | 1 |
| Mise en contexte..... | 2 |
| Recension des écrits..... | 5 |
| I. Polybromodiphényles éther (PBDE)..... | 5 |
| 1. Généralité..... | 5 |
| 2. Réglementation..... | 6 |
| 3. Propriété physicochimique..... | 7 |
| 4. Effets sur la santé..... | 7 |
| II. Biphényles polychlorés (BPC)..... | 8 |
| 1. Généralité..... | 8 |
| 2. Réglementation..... | 9 |
| 3. Propriété physicochimique..... | 9 |
| 4. Effets sur la santé..... | 9 |
| III. Le plomb..... | 10 |
| 1. Généralité..... | 10 |
| 2. Réglementation..... | 11 |
| 3. Effets sur la santé..... | 11 |
| IV. Mercure..... | 12 |
| 1. Généralité..... | 12 |
| 2. Réglementation..... | 12 |
| 3. Effets sur la santé..... | 13 |
| V. Cadmium..... | 13 |
| 1. Généralité..... | 13 |
| 2. Réglementation..... | 14 |
| 3. Effets sur la santé humaine..... | 15 |
| VI. Manganèse..... | 15 |
| 1. Généralité..... | 15 |
| 2. Règlementation..... | 16 |
| 3. Effet sur la santé..... | 16 |
| VII. Poids de naissance..... | 17 |
| 1. Définitions et statistiques..... | 17 |
| 2. Coût associé à une naissance de petit poids..... | 19 |
| 3. Effets sur la santé..... | 19 |
| 4. Facteurs qui influencent le PN..... | 22 |
| VIII. Études expérimentales sur l'association entre poids de naissance et les contaminants à l'étude..... | 24 |
| 1. PBDE..... | 24 |
| 2. BPC..... | 25 |
| 3. Plomb..... | 26 |
| 4. Mercure..... | 27 |
| 5. Cadmium..... | 29 |
| 6. Manganèse..... | 30 |
| IX. Association entre poids de naissance et les contaminants à l'étude..... | 30 |
| 1. PBDE..... | 31 |

| | |
|--|-----|
| 2. BPC..... | 32 |
| 3. Plomb..... | 34 |
| 4. Mercure..... | 36 |
| 5. Cadmium | 37 |
| 6. Manganèse..... | 39 |
| X. Contrôle du poids par le fœtus..... | 40 |
| XI. Hypothèse et objectifs | 45 |
| Chapitre 2 : Méthodes..... | 46 |
| I. Devis et population..... | 47 |
| II. Variables à l'étude et collecte de données..... | 49 |
| 1. Exposition et mesure d'effet..... | 49 |
| 2. Déroulement de la visite de recrutement | 50 |
| 3. Questionnaires | 51 |
| 4. Accès base Ariane | 51 |
| 5. Prélèvement et conservation des échantillons | 51 |
| III. Analyses en laboratoire..... | 52 |
| 1. PBDE et BPC dans le sérum..... | 52 |
| 2. Dosage des métaux | 53 |
| 3. Analyse des lipides dans le sérum | 53 |
| IV. Traitement des données et gestion de la base de données | 53 |
| V. Analyses statistiques..... | 55 |
| VI. Considérations éthiques | 57 |
| Chapitre 3 : Résultats..... | 58 |
| I. Caractéristiques de la population..... | 59 |
| II. Les facteurs de risque et leur relation avec le poids de naissance | 60 |
| III. Biomarqueurs d'exposition, intercorrélations et leur association avec les caractéristiques de la population..... | 62 |
| IV. Analyse en composantes principales (ACP)..... | 69 |
| V. Association des contaminants poids à la naissance | 69 |
| Chapitre 4 : Discussion..... | 74 |
| I. Exposition aux contaminants..... | 75 |
| 1. PBDE..... | 75 |
| 2. BPC..... | 77 |
| 3. Plomb..... | 79 |
| 4. Mercure..... | 80 |
| 5. Cadmium | 81 |
| 6. Manganèse..... | 81 |
| II. Association entre les contaminants et le poids à la naissance | 82 |
| III. Inclusion des facteurs de risque | 83 |
| IV. Forces et limites..... | 85 |
| Conclusion..... | 86 |
| Retombées et recommandations | 87 |
| Remerciements | 88 |
| Références | 89 |
| Annexe I : Association entre les facteurs de risques (de type variables dichotomiques) et les contaminants (table complète)..... | 109 |

TABLE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Structure chimique des PBDE (http://www.eoearth.org/article/Polybrominated_diphenyl_ethers_(PBDEs))..... | 5 |
| Figure 2 : Le mécanisme d'action des retardateurs de flammes (adapté de http://www.cefic-efra.com)..... | 6 |
| Figure 3 : Structure chimique des BPC (http://www.eoearth.org/article/PCBs) | 8 |
| Figure 4 : Représentation schématique des différents éléments associés au PN | 18 |
| Figure 5: Schéma synthèse de la physiologie de la croissance fœtale et la modulation des contaminants à l'étude | 44 |
| Figure 6 : Déroulement de l'étude GESTE | 48 |

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Facteurs de risques de petit poids de naissances par catégorie..... | 23 |
| Tableau 2 : Études animales du lien entre l'exposition aux PBDE et au poids de naissance..... | 24 |
| Tableau 3 : Études animales du lien entre l'exposition aux BCP et au poids de naissance..... | 25 |
| Tableau 4: Études animales du lien entre l'exposition au plomb et au poids de naissance..... | 26 |
| Tableau 5 : Études animales du lien entre l'exposition au mercure et au poids de naissance..... | 28 |
| Tableau 6 : Études animales du lien entre l'exposition au cadmium et au poids de naissance..... | 29 |
| Tableau 7 : Études animales du lien entre l'exposition au manganèse et au poids de naissance..... | 30 |
| Tableau 8 : Revue d'études sur l'association entre PBDE et poids de naissance..... | 31 |
| Tableau 9 : Revue d'études sur l'association entre BPC et poids de naissance..... | 32 |
| Tableau 10 : Revue d'études sur l'association entre plomb et poids de naissance..... | 35 |
| Tableau 11 : Revue d'études sur l'association entre mercure et poids de naissance..... | 36 |
| Tableau 12 : Revue d'études sur l'association entre cadmium et poids de naissance..... | 38 |
| Tableau 13 : Revue d'études sur l'association entre manganèse et poids de naissance..... | 39 |
| Tableau 14 : Caractéristique de la population et facteurs de risque..... | 59 |
| Tableau 15 : Comparaison des moyennes du poids de bébé selon les variables dichotomiques..... | 61 |
| Tableau 16 : Corrélation de Pearson avec les facteurs de risque continus et le poids du bébé..... | 62 |
| Tableau 17 : Distribution des contaminants à <20 semaines de gestation..... | 63 |
| Tableau 18 : Intercorrélation entre les différents contaminants..... | 65 |
| Tableau 19 : Association entre les facteurs de risques (de type variables dichotomiques) et les contaminants..... | 66 |
| Tableau 20 : Association entre les facteurs de risque (de type variables continues) et les contaminants..... | 68 |
| Tableau 21 : Caractéristiques des facteurs de rotation dans l'analyse factorielle..... | 69 |
| Tableau 22 : Association entre les contaminants et le PN..... | 70 |
| Tableau 23 : Modèle finale de régression linéaire multiple, incluant les facteurs de risques et les contaminants..... | 71 |
| Tableau 24 : Modèle de régression linéaire multiple, incluant les facteurs de risques et englobant le manganèse dans les métaux..... | 72 |
| Tableau 25: Modèle de régression linéaire multiple, incluant les facteurs de risques et un score global pour l'ensemble des contaminants..... | 73 |
| Tableau 26 : Niveau d'exposition au BDE-47 des femmes enceintes à travers le monde..... | 77 |
| Tableau 27 : Niveau d'exposition au CB-153 des femmes enceintes à travers le monde..... | 78 |
| Tableau 28 : Niveau d'exposition au plomb des femmes enceintes à travers le monde..... | 79 |
| Tableau 29 : Niveau d'exposition au mercure des femmes enceintes à travers le monde..... | 80 |
| Tableau 30 : Niveau d'exposition au cadmium des femmes enceintes à travers le monde..... | 81 |
| Tableau 31 : Niveau d'exposition au manganèse des femmes enceintes à travers le monde..... | 82 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 32 : Facteurs de risque fortement associés au PPN fondés sur des évidences et leur faisabilité de considération dans les études épidémiologiques | 84 |
| Tableau 33 : Association entre les facteurs de risques dichotomiques (de type variables dichotomiques) et des contaminants | 110 |

TABLE DES ABBRÉVIATIONS

ACP: Analyse en composantes principales
BPC : Biphényl polychloré
Cd : Cadmium
CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CRC : Centre de recherche clinique
CTQ-INSPQ : Centre de toxicologie du Québec – Institut national de santé publique du Québec
CVAFS : Fluorescence atomique à vapeur froide
DCM : Dichlorométhane
DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane
EPPN : Extrême petit poids de naissance
GCMS : Chromatographie gazeuse – spectrométrie de masse
GD : Âge gestationnel chez les animaux (Gestational day)
GESTE : Grossesse et enfants en santé, étude sur la thyroïde et l’environnement
Hg : Mercure
HPL : Lactogène placentaire humaine
HTA : Hypertension artérielle
ICP-MS : Spectrométrie de masse par torche à plasma
IGF : Insuline-like growth factor
IHE : Institute of Health Economic du Canada
IMC : Indice de masse corporelle
LD : Limite de détection
Mn : Manganèse
ONU : Organisation des Nations Unies
PAG : Petit pour âge gestationnel
Pb : Plomb
PBDE : Polybromodiphényle éther
PGH : Hormone de croissance placentaire
PN : Poids de naissance
PND : Jour de vie post naissance pour les animaux (Postnatal day)
POP : Polluant organique persistant
PPN : Petit poids de naissance
RCIU : Retard de croissance intra-utérin
TPPN : Très petit poids de naissance
UCP : Uncoupled protein

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

MISE EN CONTEXTE

On estime que cent-mille produits chimiques sont utilisés dans les biens de consommation qui nous entourent. Que ce soit des plastifiants, des stabilisateurs, des lubrifiants, les produits chimiques ne manquent pas dans notre environnement immédiat. Parmi cette large diversité, environ trois mille sont les chefs de file et sont produits à plus de 500 tonnes par année. Un rapport de l'*Environmental Protection Agency* publié en 1998 mentionne que pour quarante-trois pour cent de ces produits à large utilisation on ne possède aucune information toxicologique de base ni sur l'Homme ni sur l'environnement (Office of Pollution Prevention and Toxics 1998). On ne détiendrait d'ailleurs l'information complète que pour sept pour cent d'entre eux. Dans un souci d'analyse, ils ont constaté qu'on possédait de l'information sur la toxicité de la reproduction développementale pour seulement 22.8 % des produits analysés. L'exposition grandissante à de tels produits dont on ignore pratiquement tout représente une situation alarmante du côté sanitaire. En effet, ils peuvent représenter un risque pour les différents axes de la santé publique, notamment la santé reproductive et métabolique.

Le fœtus est particulièrement vulnérable étant donné que plusieurs substances peuvent passer la barrière placentaire. Avant 1961 et l'épisode de la thalidomide, suivi par les cas d'intoxications au mercure en Irak et au Japon (Cox et al. 1989; Cox et al. 1995; Harada 1976) on croyait que le placenta était un filtre parfait, mais on sait maintenant que ce n'est pas le cas (Almond et al. 2011). L'exposition fœtale à ces substances est particulièrement intéressante à étudier, car elle peut présenter des répercussions à long terme. En effet, l'hypothèse de l'origine fœtale des maladies mentionne que l'environnement du fœtus peut être associé à de nombreux problèmes de santé à l'âge adulte, notamment le diabète et l'hypertension (HTA) (Barker 1995). Cette théorie s'énonce en disant qu'un environnement fœtal non favorable pourrait programmer l'organisme à développer des pathologies plus tard dans la vie.

Un marqueur de ces atteintes fœtales est sans contredit la mesure du poids du bébé à la naissance. Par exemple, une croissance utérine retardée se soldant en un petit poids à la naissance (PPN) peut être le reflet de cette condition subi par le fœtus. Dans l'hypothèse de

l'origine fœtale, on parle de tous éléments qui pourraient affecter le développement normal du fœtus, notamment de malnutrition et de pollution (Almond & Currie 2011). Ainsi, l'étude du poids à la naissance pourrait être un élément intéressant pour évaluer l'effet des contaminants sur la santé du fœtus. Il est possible, par contre que cette mesure soit un témoin indirect des effets des contaminants, mais demeure assez utilisé dans la littérature.

Plusieurs études ont été conduites en ciblant justement ce facteur comme marqueur de santé de l'enfant à la naissance. L'exposition *in utero* au tabac, tant par la fumée primaire que secondaire, a été largement étudiée et démontre une association avec un PPN (Salmasi et al. 2010). Il en est de même avec la consommation d'alcool, qui augmente les risques d'une naissance de petits poids (Patra et al. 2011). L'impact de l'exposition environnementale à différents produits chimiques a également été évalué en regard du poids de naissance. On retrouve par exemple une association positive entre la quantité de pesticide utilisé par habitant et le nombre de cas de PPN (Boccolini et al. 2012; Lopez-Espinosa et al. 2007). L'exposition aux biphényles polychlorés (BPC) et au plomb ont également été associée à un PPN.

Les polybromodiphényles éther (PBDE) sont des retardateurs de flamme qui possède une structure similaire aux BPC. Leurs impacts sur le poids à la naissance commencent à être étudiés et les résultats sont contradictoires. D'autres métaux sont aussi étudiés pour leurs effets potentiels sur la croissance utérine, notamment le cadmium; retrouvé dans la cigarette, le mercure et le manganèse. On retrouve dans la littérature plusieurs études autant humaines qu'animales sur cette question de recherche (Voir section VIII et IX de l'introduction).

En général, lorsqu'on conduit une étude sur les effets de certaines expositions environnementales sur le poids de bébé, on procède de la même manière. On sélectionne une molécule, ou une famille de molécules et on regarde son association avec le poids en considérant, parfois non, certains facteurs de confusion liés au poids du bébé. Par contre, certains facteurs impliqués dans la croissance utérine ne sont pas mentionnés. On se limite également lorsqu'on choisit d'étudier un seul contaminant, en effet la coexposition est bien réelle et l'ignorer peut entrainer de grandes variations dans les conclusions d'une étude.

Dans ce contexte, on peut se demander si l'exposition conjointe aux PBDE, aux BPC et aux métaux tôt dans la grossesse entraîne une diminution du poids du bébé à la naissance, en considérant une série de facteurs de risques basés sur des évidences scientifiques.

Ce projet de recherche contribuera à repenser le design d'une étude humaine quant à l'investigation du lien entre les contaminants et le poids de bébé. Il permettra également de réévaluer le choix du poids de bébé comme marqueur de la santé du fœtus.

Ce mémoire se divise en 4 sections. Tout d'abord dans la section *Recension des écrits* on présente l'état des connaissances actuelles sur les différents contaminants à l'étude, soit les PBDE, les BPC, le plomb, le cadmium, le mercure et le manganèse. On aborde également le thème du poids de naissance (PN). On traite entre autres de l'impact d'un PPN sur la santé de l'enfant à court et à long terme. De plus, cette section présente une revue de littérature des différentes études ayant lié ces contaminants au poids à la naissance. La *Méthode* décrit les différentes procédures méthodologiques associées à la population, à la mesure des variables et aux différentes analyses statistiques utilisées pour répondre aux objectifs de l'étude. La section suivante rassemble les *résultats* générés par les différents tests statistiques utilisés pour tester notre hypothèse de recherche. Dans la dernière section, *Discussion*, on analyse et compare les résultats obtenus dans cette étude avec la littérature pour voir l'impact de l'approche développée dans ce travail. Cette étude permettra de remettre en question la marche à suivre dans le cadre d'études environnementales, en optant pour une approche plus globale.

RECENSION DES ÉCRITS

I. POLYBROMODIPHÉNYLES ÉTHER (PBDE)

1. Généralité

Les PBDE sont constitués de deux anneaux aromatiques liés par un éther (Figure 1), un ou plusieurs bromes ont été substitués aux hydrogènes présents sur les anneaux autour de la molécule. Chaque configuration, soit la position et le nombre de bromes sur la molécule, va déterminer le nom du congénère de PBDE avec lequel on a affaire, on peut avoir ici 209 possibilités différentes. Commercialement parlant, il existe différents mélanges de PBDE soit un mélange de penta-BDE, d'octa-BDE et de déca-BDE. Le congénère le plus fréquent et celui qu'on retrouve en plus grande concentration dans les échantillons humains en Amérique du Nord est le BDE-47.

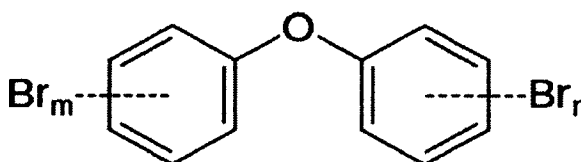


Figure 1 : Structure chimique des PBDE
([http://www.eoearth.org/article/Polybrominated_diphenyl_ethers_\(PBDEs\)](http://www.eoearth.org/article/Polybrominated_diphenyl_ethers_(PBDEs)))

Les PBDE sont des retardateurs de flammes bromés, ils ont la capacité de retarder le processus d'initiation du feu du matériel auquel ils ont été ajoutés. Le retardateur de flamme peut agir à deux niveaux du cycle du feu (Figure 2). Il intervient soit dans la phase condensée, en créant une barrière entre le polymère et l'apport en oxygène, soit dans la phase gazeuse en interrompant la production de radicaux libres très énergétiques comme les superoxydes et les remplacer par des moins énergétiques. C'est de cette manière que vont fonctionner les PBDE en créant des bromines radiaux libres moins énergétiques (EFRA 2012). Par ces actions, ils augmentent le temps nécessaire à la combustion. Par exemple, lors d'un incendie résidentiel son action donne plus de temps aux occupants pour sortir de

la maison avant que le feu devienne un fort brasier. On explique qu'en 1975 le temps pour sortir d'une résidence était en moyenne de 17 minutes, en 2004 ce temps était diminué à 3 minutes du notamment à la croissance du matériel électronique dans les maisons. Le Brominated Science and Environmental Forum affirme que, avec l'ajout de retardateur de flammes dans ces éléments permet de se rapprocher davantage des temps de 1975. Il rapporte également que l'utilisation des retardateurs de flammes halogénés a entraîné une diminution de 20 % des incendies mortels en Europe depuis les dix dernières années (BSEF 2008). On l'ajoute donc aux matériaux qui sont susceptibles de surchauffer comme dans le matériel informatique, mais également dans d'autres matériaux comme les mousses de rembourrages, les tapis et autres textiles (Schechter et al. 2010).

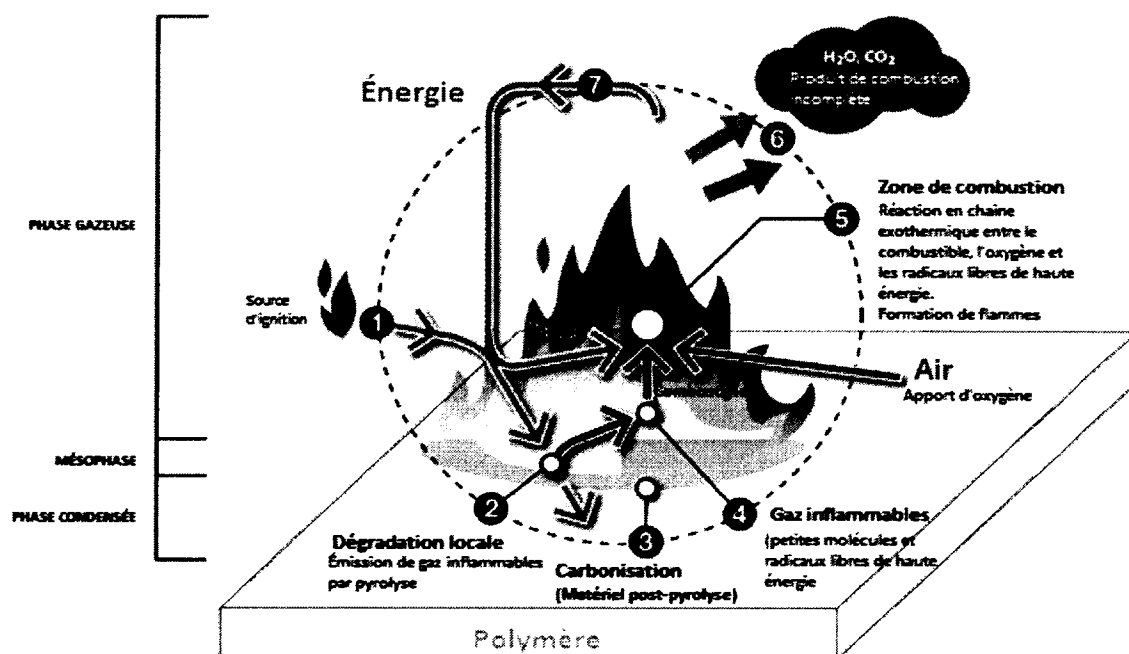


Figure 2 : Le mécanisme d'action des retardateurs de flammes (adapté de <http://www.cefic-efra.com>)

2. Réglementation

Fabriqués depuis les années 60, ils ont commencé à intéresser les chercheurs dans les années 90, soit trente ans après leur commercialisation. En 2004, l'Union Européenne interdit les deux types de PBDE qui s'étaient avérés les plus toxiques dans les études *in vivo*, soit le penta et l'octa-BDE. Le déca-BDE est considéré comme le moins

dommageable et va entrer plus tard, soit en 2008, dans le processus de bannissement. Plusieurs États Américains ont suivi l'Union Européenne et ont interdit la production et l'importation de ces deux types sur leur territoire, Hawaï, la Californie, Washington et le Maine, entre autres (NCLS 2012). Au Canada, la législation sur les PBDE est entrée en vigueur le 19 juin 2008. À ce jour, au Canada il est interdit de fabriquer des PBDE (penta- et octa-BDE) et limite l'importation, l'utilisation et la vente de PBDE que l'on trouve dans les mélanges commerciaux. Un règlement complémentaire tente de contrôler les PBDE dans les produits fabriqués importés ou déjà en utilisation. Une démarche volontaire a également mis sur place pour réduire l'émission de deca-BDE dans l'environnement lors de la production en sol canadien (Substances chimiques 2008).

3. Propriété physicochimique

Les PBDE sont lipophiles, bioaccumulables et persistants dans l'environnement. Les propriétés physicochimiques de plusieurs congénères ont été évaluées. Le BDE-47, par exemple, a montré un facteur de bioaccumulation de 14350 dans les poissons, ce facteur est déterminé par le ratio de la concentration trouvée dans l'organisme versus la concentration dans l'environnement. Lorsque la valeur de ce facteur est supérieure à 1000, on parle d'une substance bioaccumulable. Il présente également un coefficient de partage octanol/eau (ou logP) de 6.57, ce qui signifie qu'il est lipophile (lipophile lorsque supérieur à 1) et il s'est avéré impossible à biodégrader (Delahaye et al. 2005). Dans l'organisme des rats, le principal mécanisme de métabolisation passe par la débromination, avec l'aide du cytochrome P450. Ce processus de métabolisation prolonge leur demi-vie qui varie de quelques mois à quelques années (ATSDR 2004).

4. Effets sur la santé

De nombreux effets ont été associés à l'exposition à différentes doses de PBDE. On compte chez l'animal, un déséquilibre thyroïdien (Mensching et al. 2012), de l'hyperactivité (Suvorov et al. 2009b), de l'hépatotoxicité (Lee et al. 2010b), de l'obésité (Lyche et al. 2010) et un retardement de la puberté (Kester et al. 2002). Chez l'Homme on

note une atteinte possible à la qualité du sperme (Abdelouahab et al. 2011), l'hyperactivité (Roze et al. 2009) et l'hypothyroïdie (Abdelouahab et al. 2013).

II. BIPHÉNYLES POLYCHLORÉS (BPC)

1. Généralité

Les BPC sont une famille de molécules avec deux anneaux aromatiques, comparativement au PBDE les deux anneaux ne sont pas liés par un lien éther (Figure 3). Les hydrogènes substitués sur les anneaux sont des chlores. Il peut y avoir plus ou moins de substitution donnant encore une fois 209 structures différentes. Tout comme les PBDE, les BPC étaient commercialisés sous forme de mélange de différents congénères. Les mélanges Aroclor, breveté par la compagnie Monsanto étaient les plus connus (Moore et al. 1995). En général, l'exposition au BPC est représentée par la somme d'exposition à sept congénères (CB-28, 52, 101, 118, 138, 153 et 180) qui sont ceux qui sont les plus présents et ils sont tous peu métabolisables.

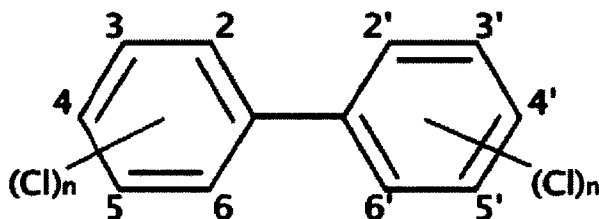


Figure 3 : Structure chimique des BPC (<http://www.eoearth.org/article/PCBs>)

Les BPC étaient utilisés pour leurs propriétés d'isolants électriques pratiquement ininflammables et pour leurs capacités de conduction thermique. De par leurs propriétés chimiques et physiques différentes, on les retrouvait dans une large variété d'objets allant des transformateurs électriques, aux condensateurs, passant par certains pesticides. Plus proche de nous, ils étaient ajoutés à certaines peintures à l'huile, dans les adhésifs et dans les tubes fluorescents (U.S. Environmental Protection Agency 2012). La principale source d'exposition aux BPC aujourd'hui demeure par le biais de l'alimentation, notamment par la consommation de produits animaux comme le poisson ou la viande (Schwartz et al. 1983).

2. Réglementation

L'utilisation massive des BPC débuta très rapidement après le début de leur production en 1929. Les risques potentiels liés à l'utilisation et à l'élimination des BPC ont commencé à intéresser les autorités lorsqu'il y a eu détections dans les eaux et les poissons des Grands Lacs en 1949, spécifiquement dans le Lac Michigan (Neidermyer et al. 1976). En 1977, une réglementation nord-américaine interdit la fabrication et l'importation des BPC (Boucher et al. 2009). Les objets qui en contenaient déjà avant la réglementation commencent progressivement à être éliminés (Santé Canada 2005). Le Gouvernement Canadien a établi des lignes de conduite visant à encadrer l'entreposage et l'élimination complète des objets en contenant (Laperrière 2008).

3. Propriété physicochimique

Malgré les réglementations qui ont en place depuis plus de 30 ans, on retrouve encore aujourd'hui dans la presque totalité des différents échantillons humains des niveaux détectables de BPC. Cette constatation s'explique entre autres par leur demi-vie qui peut s'étendre jusqu'à plusieurs dizaines d'années. Les BPC sont lipophiles, bioaccumulables et persistants. Selon le congénère étudié, la valeur du facteur de bioaccumulation varie entre 100 et 100 000 (Katritzky et al. 2010), ce qui implique que certains congénères ne présentent pas les caractéristiques de bioaccumulations. Le logP varie pour sa part entre 4 et 8 selon le congénère (Han et al. 2006) le plaçant manifestement dans la catégorie des lipophiles. Ce caractère lipophile explique bien sa présence dans les produits alimentaires comme le saumon, qui est un poisson gras. Dans la nature, la biodégradation est possible par un lent processus en deux étapes de déchloration des anneaux aromatiques par des bactéries (Quensen et al. 1988). Dans l'organisme humain, on aurait un mécanisme de détoxification hépatique passant par l'activation des CYP-A1/2 et CYP-B1/2 (Colombo et al. 2006).

4. Effets sur la santé

Les BPC, tout comme les PBDE, sont considérés comme des perturbateurs endocriniens. Ils ont également des effets toxiques reconnus sur la reproduction et sur le

système nerveux. Les deux épisodes de contamination au Japon, en 1968 et à Taiwan en 1979 ont permis de mettre en lumière ces effets toxiques. En effet, les bébés exposés *in utero* avec l'huile de riz contaminés ont présenté un nombre plus important de retard de croissance, de malformation, de retard de développement cognitif et de problème de comportement (Guo et al. 2004). Les BPC ont également été inclus dans la liste des cancérigènes probables par l'Institut national du cancer de l'ONU. Ils seraient impliqués plus précisément dans les cancers hépatobiliaires (Faroon et al. 2003).

III. LE PLOMB

1. Généralité

Le plomb est un métal gris-bleu retrouvé à l'état naturel. C'est un métal très stable et résistant à la corrosion. Utilisé depuis plus de 2000 ans pour ces nombreuses propriétés, notamment pour sa malléabilité. Avant la réglementation, il a été ajouté dans l'essence sous forme de plomb tétraéthyl. On le retrouve dans la peinture, les sols et dans l'essence une fois brûlée sous forme de sels (bromure, chlorure et oxydes. La principale source d'exposition demeure la peinture. Après l'interdiction d'ajout du plomb dans la peinture, la peinture sans plomb a été appliquée par-dessus la peinture au plomb, ainsi en se dégradant la peinture de surface peut laisser s'échapper le plomb dans la poussière et ainsi être inhalé par les occupants (Santé Canada 2013). On retrouve également du plomb dans les batteries de voitures, dans certaines munitions de fusils, dans les alliages d'étain et également dans certains remèdes traditionnels et certains cosmétiques. Historiquement, il était utilisé dans la fabrication des conduites d'eau. Lorsque l'eau acidifiée passait dans les conduites, des particules de plomb étaient emportées avec elle. Le plomb se retrouvait donc dans les cours d'eau et y est demeuré en partie (ATSDR 2010).

2. Réglementation

Le Gouvernement Canadien travaille activement depuis 1970 pour réduire au maximum l'exposition des Canadiens au plomb. L'essence sans plomb a fait son entrée en 1975 sur le marché canadien et l'essence avec plomb est interdite depuis le début des années 90. Il est de même pour la peinture au plomb et l'utilisation du plomb dans la tuyauterie, qui représentait une source majeure de contamination de l'eau potable. Dans le secteur de l'alimentation, des efforts sont également faits pour interdire l'usage de soudure au plomb pour les conserves. D'autres mesures de réduction d'utilisation sont en vigueur, notamment pour les bijoux et autres matériaux destinés aux enfants (Santé Canada 2012).

Aujourd'hui, en général, on retrouve du plomb dans l'ensemble de la population, malgré les lois interdisant son utilisation. Ce fait s'explique par sa stabilité dans l'environnement et sa propriété de bioaccumulation (Rani 2000).

3. Effets sur la santé

Vingt pour cent du plomb ingéré par l'adulte sont absorbés par l'organisme. La majorité du plomb inhalé est pour sa part absorbé. Une fois absorbée, la majeure partie du plomb s'accumule dans les os et les dents (Casarett et al. 2008). L'empoisonnement au plomb peut causer des effets neurologiques, particulièrement chez un jeune enfant en développement. On compte parmi les effets des convulsions, de l'ataxie, une diminution du QI et de l'hyperactivité. Dans les plus graves contaminations, on peut noter des encéphalopathies (Canfield et al. 2003; Centers for Disease Control and Prevention 1997). Chez l'adulte, on retrouve des effets neurologiques de moins grandes envergures comme la fatigue, l'irritabilité et la léthargie. On retrouve également une panoplie d'effets sur d'autres systèmes du corps, les reins, le système endocrinien, le système circulatoire, le sang, le système gastro-intestinal et les organes reproducteurs (Jiang et al. 2011).

IV. MERCURE

1. Généralité

Le mercure est un métal qu'on retrouve à l'état naturel dans la croûte terrestre. On le retrouve sous forme d'un minéral rougeâtre appelé cinabre. À l'état élémentaire, il est le seul métal présent sous forme liquide à la température de la pièce. Le mercure se retrouve sous trois formes, la forme élémentaire, la forme inorganique et la forme organique. Selon la forme, l'absorption dans l'organisme sera différente. Le mercure élémentaire va être absorbé dans le sang à 80 % par inhalation et la forme organique est absorbée à 95 % lors d'une ingestion. Il est principalement excrété par les reins et présente une demi-vie de 42 jours en moyenne dans l'organisme (Santé Canada 2008).

On le retrouve dans l'environnement en partie par sa présence normale dans la croûte terrestre, mais en bonne partie également en raison de l'activité humaine. La combustion de combustibles fossiles, notamment le charbon est une grande source d'émanation de mercure. On en retrouve également dans l'exploitation minière, la fusion de métal, dans la production du béton et l'incinération de déchets municipaux. Un peu plus près de nous, on en retrouve dans certains tubes fluorescents, dans les amalgames dentaires gris et dans les thermomètres et thermostats au mercure. La principale source d'exposition humaine demeure tout de même par le biais de la consommation de poisson contaminé au méthylmercure. En plus, sous forme de méthylmercure, il a la propriété de s'accumuler dans l'organisme et ainsi créer des concentrations importantes au sommet de la chaîne alimentaire (ATSDR 1999).

2. Réglementation

Les mesures antipollution ont été efficaces pour réduire les niveaux environnementaux de mercure. Depuis les années 80, de nouvelles réglementations ont fait leur apparition notamment dans le secteur de la fusion de métaux pour réduire les émissions de mercure. On a également fermé les usines de fabrications de chlore à cathode de mercure, une source importante de contamination. En 2000, le ministre de l'Environnement

du Canada a réaffirmé son désir de réduire l'exposition du peuple canadien au mercure avec une nouvelle série de norme, visant en particulier la pollution dans le territoire nordique et les Premières nations (NFNECP 2009). Du côté alimentaire, il a également des mesures prises pour réduire l'exposition des Canadiens. Les poissons importés au Canada se doivent d'avoir un niveau inférieur à 0.5 ppm, cet élément est surveillé par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA 1996). Santé Canada conseille également de limiter sa consommation de grands poissons (requin, espadon, thon frais) à une fois par semaine. De plus, le mercure est mentionné sur la liste des Substances toxiques de la Loi sur la protection de l'environnement, 1999.

3. Effets sur la santé

Une inhalation à forte concentration de vapeurs de mercure inorganique peut entraîner une irritation pulmonaire. À plus faible dose, elle peut provoquer des tremblements, des problèmes de coordinations, des picotements aux membres et des pertes d'équilibre (Santé Canada 2004). Le méthylmercure a la propriété de traverser la barrière hémato-encéphalique et donc d'entraîner des troubles neurologiques. Il aurait aussi une incidence sur la reproduction des espèces très contaminées, les poissons et les oiseaux piscivores principalement. Une forte intoxication peut provoquer de l'ataxie, de la dysarthrie, une perte de l'ouïe et du champ visuel. Les enfants de mère ayant consommé beaucoup de poissons durant la grossesse sont susceptibles de développer un déficit neuropsychologique (Santé Canada 2004).

V. CADMIUM

1. Généralité

Le cadmium est un métal blanc-argenté mou et malléable. Il a des propriétés semblables au zinc. Il est d'ailleurs produit par l'affinage des minéraux de zinc où on le retrouve en quantité, notamment dans le carbonate de zinc. On retrouve des émanations de cadmium dans plusieurs industries, de métallurgie et des mines de zinc par exemple. La principale source d'exposition demeure tout de même dans la fumée de cigarette (Mannino

et al. 2004), en effet la plante de tabac a la propriété d'accumuler beaucoup de cadmium (Satarug et al. 2003) et cette concentration élevée demeure dans tout le processus de transformation. Chaque cigarette contient en moyenne 2 µg de cadmium dont entre 2 et 10 % de cette quantité se retrouve dans la fumée, soit entre 40 et 200 ng (Mannino et al. 2004). Cinquante pour cent de ce cadmium sont ensuite absorbés par les poumons et transférés à la circulation systémique (Jarup 2002).

On retrouve également du cadmium dans certains fertilisants et les boues d'épuration. Dans l'alimentation, les champignons et le foie sont deux éléments qui en accumulent beaucoup (Satarug et al. 2003; Tucker 1999). Le gibier sauvage peut également présenter un risque de contamination. Un rapport français portant sur un petit nombre d'échantillons de gibier a montré qu'entre 12 et 15 % des échantillons dépassaient les limites maximales permises (Direction Générale de l'Alimentation 2005). Chez les non-fumeurs, la principale source d'exposition est donc l'alimentation. En Amérique du Nord, on estime à 30 µg/jour l'ingestion typique de cadmium dans l'alimentation et seulement 1 % de cette quantité serait absorbé par l'organisme (Horiguchi et al. 2004).

Le cadmium est davantage absorbé par inhalation que par absorption gastro-intestinale. Le cadmium a une demi-vie qui peut être relativement longue dans l'organisme, entre 6 et 38 ans dans les reins et entre 4 et 19 ans dans le foie. Le processus d'élimination est lent ce qui permet une accumulation du cadmium dans l'organisme variant en moyenne entre 9.5 mg et 50 mg (Tucker 1999).

2. Réglementation

Le cadmium fait partie des substances énoncées sur la Loi de sur la protection de l'environnement, 1999. Le Conseil canadien des ministres de l'Environnement recommande une limite maximale dans l'eau potable de 0.005 µg/L d'eau. Pour protéger la vie aquatique, une limite maximale de 0.017 µg/L d'eau a également été établie (CCME 2009). L'exposition en milieu de travail est également réglementée par la Commission santé et sécurité au travail (CSST). On fixe la limite dans l'air à 0.025 mg/m³ (Loi sur la santé et la sécurité du travail 2013). Il y a également un projet de loi à l'étude actuellement pour

limiter l'ajout de cadmium à 130mg/kg dans les bijoux destinés aux enfants (Santé Canada 2011).

3. Effets sur la santé humaine

Les deux organes principalement touchés par une intoxication au cadmium sont les reins et les os. Durant les années 50, au Japon, une compagnie minière a déversé ses eaux contaminées au cadmium dans un cours d'eau irriguant des rizières de Toyamata. Les habitants ont été gravement malades, souffrant de faiblesses osseuses et d'insuffisance rénale, on appelle cette maladie « itai-itai » qui signifie « j'ai mal, j'ai mal » en japonais (Watanabe et al. 2004). Le cadmium peut également entraîner des maladies pulmonaires obstructives et de l'emphysème. Il est également considéré comme un carcinogène probable pour l'Homme par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2006).

VI. MANGANÈSE

1. Généralité

Le manganèse est un métal de transition gris-blanc dur, fragile et facilement oxydé. Il existe sous plusieurs formes d'oxydation entre +1 et +7. Le Mn^{+2} , par exemple, peut entrer en compétition avec le Mg^{+2} dans l'organisme, ce qui fait que cette valence est la plus pertinente du point de vue biologique.

Le manganèse se retrouve à l'état naturel dans différents aliments notamment dans les céréales, comme le quinoa, le seigle, le riz complet, également dans les épinards, les huîtres, le jaune d'œuf et le thé. Il est également ajouté à plusieurs métaux pour augmenter la résistance des alliages, à l'acier, à l'aluminium et au bronze par exemple. On utilise également le manganèse pour colorer le verre ou la céramique. On se sert également de ses propriétés biologiques pour les plantes, en l'ajoutant dans certains engrais. Il est aussi utilisé comme fongicide. Certains isotopes du manganèse peuvent également être utilisés comme radiotraceur (Santé Canada 1987).

La bioaccumulation du manganèse dans les poissons augmente avec la température de l'environnement et diminue avec le pH et la salinité de l'eau (OMS 2005). Dans les sols, la mobilité du manganèse est également liée au pH, un milieu acide a tendance à solubiliser le métal et ainsi à faciliter son déplacement, alors qu'en milieu basique ce déplacement sera lent.

2. Règlementation

La quantité de manganèse retrouvé dans l'eau potable est un sujet de discussion dans les différentes sphères législatives. Au Canada, un rapport de Santé Canada suggère de maintenir les niveaux à 0.05 mg/litre (Santé Canada 1987). Au Québec, un rapport du ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs mentionne, concernant les normes de la qualité de l'eau : « Les substances qui touchent l'aspect esthétique de l'eau (fer, manganèse, soufre, dureté, etc.) et qui n'ont pas d'incidence sur la santé ne font donc pas partie du règlement québécois » (MDDEP 2004). L'exposition dans l'air, par contre, est réglementée par la CSST. La valeur d'exposition admissible est de 5mg/m³, cette valeur sera diminuée à 0.2 mg/m³ à la fin de l'année 2013 (Loi sur la santé et la sécurité du travail (L.R.Q c S-2.1 a. 223, 1er al., par. 3, 19, 42 et 2e al.) 2011). La région métropolitaine a également réglementé la quantité de manganèse retrouvé dans l'air, se fixant une limite de 0.065 mg/L par heure (Ville de Montréal 2002).

3. Effet sur la santé

Pour l'Homme, le manganèse est un oligo-élément à la fois essentiel et toxique selon la dose d'exposition. Dans l'organisme, le manganèse est essentiel pour le fonctionnement de nombreux enzymes pour qui il agit comme cofacteur, parmi ces enzymes on retrouve le glycosyltransférase, le pyruvate carboxylase, et la glutamine synthétase. Ces enzymes sont impliqués dans divers processus métaboliques (Vigeh et al. 2008). Le manganèse est également un co-facteur essentiel de la superoxyde dismutase, enzyme œuvrant contre les radicaux libres et le stress oxydatif. Enfin, on retrouve le manganèse dans la synthèse des vitamines E et B1. De ce fait, les besoins quotidiens en

manganèse se situent entre 2 et 3 mg pour un adulte. On recommande une consommation sécuritaire entre 3.5 et 7 mg (Zidenberg-Cherr et al. 1987).

Une surexposition au manganèse entraîne une toxicité sur le système nerveux. Tu ne parles pas du manganisme? L'étude de Bouchard c'est la pire de point de vue méthodologique Elle serait, par exemple, liée à un retard du développement intellectuel des enfants exposés (Bouchard et al. 2011). Chez l'animal, on retrouve différents effets nocifs à un excès de manganèse, notamment des troubles de reproductions (Chandra et al. 1974; Gray et al. 1980), des altérations du système nerveux (Cordova et al. 2012; Sanchez-Betancourt et al. 2012; Tran et al. 2002) et des cancers (DiPaslo 1964; Stoner et al. 1976).

VII. POIDS DE NAISSANCE

1. Définitions et statistiques

Le poids de naissance (PN) est largement utilisé comme indicateur en santé publique parce qu'il est fortement associé à la mortalité et aux morbidités infantiles. Les deux extrêmes de poids de naissance sont associés à des problèmes de santé.

On parle de PPN lorsque le nouveau-né pèse moins de 2500 g à la naissance. Il existe une gradation dans la nomenclature, on parle de très petit poids (TPPN) à moins de 1500 g et d'extrême petit poids (EPPN) à moins de 1000 g. Un PPN est en général lié à deux origines soit la prématurité ou/et un retard de croissance intra-utérin. La prématurité se définit par une naissance ayant lieu avant la 37^e semaine d'aménorrhée. Dans le cas de la prématurité également, il y a une classification, grand prématuré entre 28 et 32 semaines, et très grand prématuré pour des naissances à moins de 28 semaines. L'association avec le PPN s'explique simplement par une moins grande période de temps passé dans l'utérus à croître. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU), pour sa part, se traduit par un poids du nouveau-né se situant sous le 10^e percentile de poids d'autres bébés de même âge gestationnel et de même sexe, le nouveau-né sera alors parfois nommé petit pour l'âge gestationnel (PAG). Dans l'autre portion du spectre du PN, on retrouve les bébés qui sont considérés comme trop gros, si le PN dépasse 4500 g on parle alors de macrosomie (Figure 4).

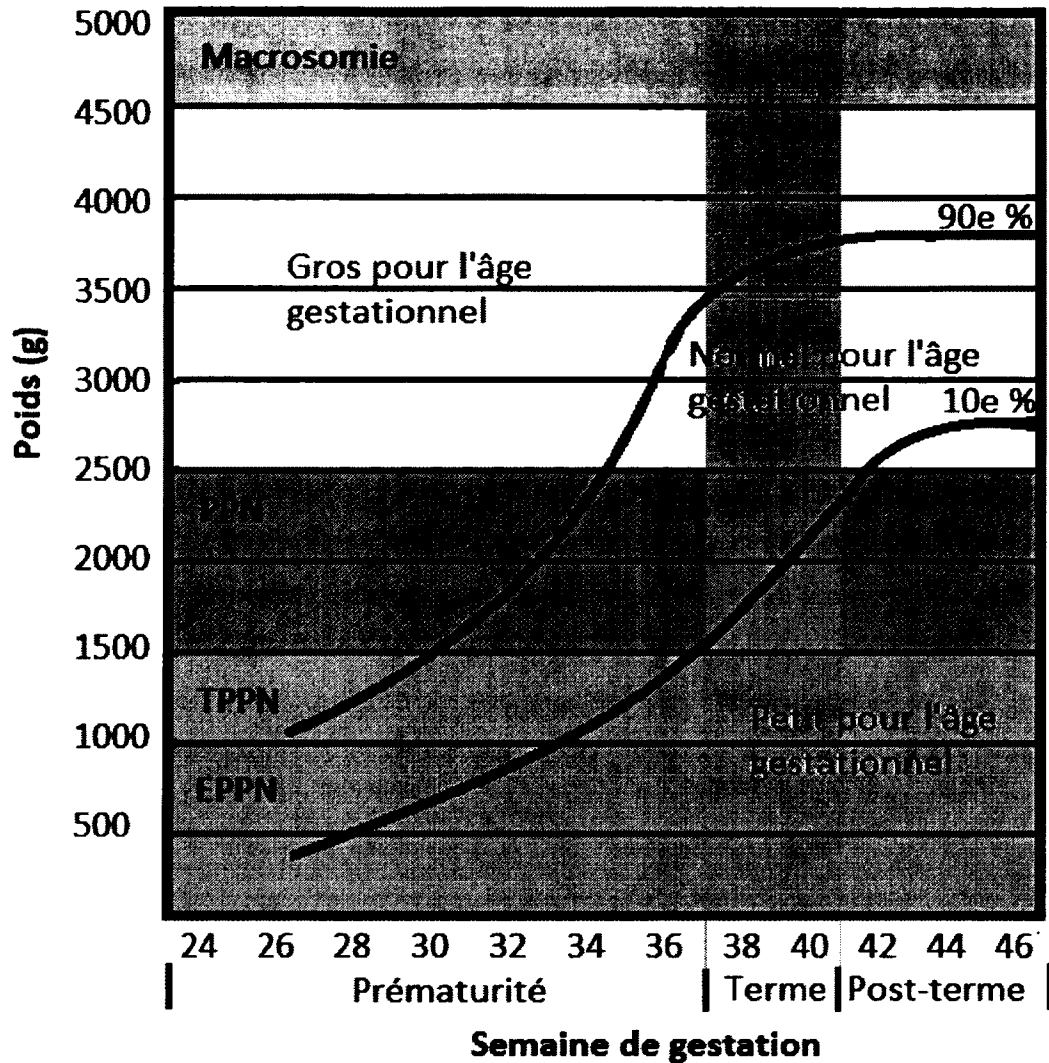


Figure 4 : Représentation schématique des différents éléments associés au PN

Au Québec, il y a environ 88 000 naissances par année. Selon les plus récentes données de l'Institut de la Statistique du Québec, en 2010 il y a eu 5,7 % de ces naissances, soit environ 5000 qui étaient PPN et 1,4 % des naissances étaient macrosomales (Institut de la statistique du Québec 2010b). Le Québec fait bonne figure sur la scène internationale pour son faible taux de PPN, devançant l'ensemble du Canada (6,1 %), l'Australie (6,4 %), la France (6,8 %), les États-Unis (8,2 %) et le Japon (9,6 %) (INSPQ 2010b). Le taux de prématurité au Québec pour 2010 était de 7,2 %. Ce taux est en augmentation depuis 1980, il était à l'époque de 5,6 % (Institut de la statistique du Québec 2010a). L'augmentation des interventions obstétricales est responsable en partie de cette augmentation, car environ 30 % des naissances prématurées sont provoqués par interventions médicales (Iams et al.

2008). Le taux de RCIU est de 8,6 % au Québec, ce taux a diminué de moitié en 30 ans (INSPQ 2010a).

2. Coût associé à une naissance de petit poids

Une naissance de petit poids entraîne en général un séjour plus long en milieu hospitalier, demande de l'équipement spécialisé et plus de médecins spécialistes. Cela présente donc une augmentation des coûts. L'Institut canadien d'information sur la santé a fait l'analyse des coûts associés au PN en 2005-2006 (ICIS 2009). Ils ont estimé, que pour une naissance de poids normal, un bébé passait 2 jours à l'hôpital et coûtait environ 1000 \$, à l'extrême, un nouveau-né de moins de 750 g, passe jusqu'à 100 jours à l'hôpital et coûte environ 117 000 \$. La prématurité entraîne également une augmentation des coûts hospitaliers associés, un bébé né prématuré va entraîner une dépense équivalente à 9 fois celle d'une naissance à terme, cette augmentation va jusqu'à 85 fois pour un extrême prématuré (moins de 28 semaines).

En plus des coûts immédiats à la naissance, une naissance de petits poids entraîne de nombreux coûts indirects; frais de déplacement des parents, hébergement si la résidence est loin du centre pédiatrique, et des coûts de santé à long terme; service d'éducation spécialisé, traitement des maladies chroniques associées aux PPN par exemple.

3. Effets sur la santé

Les conséquences d'une naissance de petits poids sont nombreuses. Elles peuvent avoir lieu sur trois plans différents; sur l'enfant dans les premières années de vie, sur l'enfant à long terme et aussi sur les parents et l'entourage de cet enfant.

Santé de l'enfant

Comme mentionné plus haut, la naissance de petit poids peut avoir deux origines, soit le RCIU ou/et la prématurité. Selon la raison du PPN, le nouveau-né aura une série de complications différentes. En effet, un petit poids relié à une RCIU va s'orienter à des complications principalement d'ordre hématologique ou psychomoteur. Les PPN liés à la prématurité s'expliquent davantage par une immaturité des différents systèmes du corps. Il y a également des conséquences qui sont communes aux deux origines de PPN. Les conséquences seront présentées ici selon le système physiologique touché.

Systeme cardio-respiratoire

Du point de vue pulmonaire, le plus grand problème réside, pour le prématuré, dans la capacité réduite ou absente de sécréter du surfactant, qui se résulte en apnées fréquentes. La dysplasie broncho-pulmonaire, une maladie chronique résultant de l'inflammation et à certaines lésions pulmonaires, est assez fréquente également (Lee et al. 2000; Lemons et al. 2001; Smith et al. 2005). L'aspiration méconiale est également fréquente pour les bébés PAG (Ross 2011). Au niveau cardiaque, on retrouve une problématique appelée la persistance du canal artériel. Le canal artériel est essentiel pour la circulation sanguine durant la vie fœtale. La fermeture de ce canal permet l'oxygénation du sang par les poumons lors de la naissance du nouveau né (Lee et al. 2000).

Systeme gastro-intestinal

Le problème avec les prématurés et les PAG se dirige plutôt vers une difficulté de coordination de la succion, de la déglutition et de la respiration. Ainsi, ces enfants seront nourris par tube nasogastrique en général. Les enfants ont souvent également des reflux gastro-œsophagiens (Lee et al. 2000; Smith et al. 2005).

L'ouïe et l'audition

Les oreilles commencent à être sensibles au son à 24 semaines, mais n'atteignent leur pleine capacité que quelques mois suivant la naissance (Allen et al. 1986). L'utilisation d'appareils auditifs est nécessaire pour certains enfants prématurés (Hintz et al. 2005). Du côté ophtalmique, la vascularisation de la rétine est complétée à 36 semaines, ce retard de la

vascularisation peut entraîner une rétinopathie (Lee et al. 2000). On retrouve également une faible proportion de myopie du prématuré et de cécité (Vohr et al. 2005).

Système hématologique

Des nouveaux-nés PAG sont confrontés à des problèmes d'hypoglycémie, de coagulation, de polycythémie, et d'hyperviscosité. Ces deux dernières affections sont dues à un trop grand nombre de globules rouges dans le sang ce qui fait décroître le flot sanguin. À l'inverse, les bébés prématurés font souvent face à de l'anémie parce que les prélèvements sanguins sont nombreux pour s'assurer de l'évolution de l'enfant, et que l'hématopoïèse est limitée dans les premières semaines de vie (Freise et al. 2009).

Système nerveux central

Chez les enfants prématurés, la matière blanche est particulièrement vulnérable. Ces enfants présentent des problèmes d'auto-régulation du flot cérébral, de l'ischémie, de l'hypoxie, de différentes inflammations, de la leucomalacie periventriculaire ou de la paralysie cérébrale (Lee et al. 2000; Lemons et al. 2001). Au niveau neuropsychologique, les enfants de PPN ont, selon la gravité de leur état, des retards de développement psychomoteur, des difficultés d'apprentissage, ils peuvent également faire faces à des désordres émotionnels et des détresses psychologiques (Cheung 2002; Larroque et al. 2001; Vohr et al. 2000). Des troubles d'attention avec hyperactivité, le recours à l'éducation spécialisée et une plus faible proportion de diplomation secondaire font également partie des éléments que doivent affronter les bébés nés avec un PPN (Larroque et al. 2001; Resnick et al. 1999; Saigal et al. 2003).

Ces problèmes de santé peuvent être la conséquence directe d'une naissance de petit poids. Il est possible également que certaines substances toxiques, comme les contaminants dans cette étude, causent ces effets sur la santé du nouveau-né. En effet, ils peuvent provoquer la prématurité, un retard de développement ou une toxicité sur un système biologique. Ainsi les contaminants peuvent être un intermédiaire dans l'association du PN et les effets sur la santé du bébé.

Santé à l'âge adulte

On répertorie dans la littérature principalement quatre maladies chroniques associées à un PPN, on parle ici d'obésité, de diabète, d'hypertension et de maladies coronariennes. Il est un peu contradictoire, à première vue, d'associer une faible croissance intra-utérine et des maladies associées en général à un surpoids. Une hypothèse est énoncée pour expliquer cette association; l'hypothèse de l'origine fœtale. Cette hypothèse, énoncée pour la première fois par Barker en 1992, suppose que les conditions fœtales peuvent être persistantes et avoir des répercussions à la vie adulte (Barker 1995). On dit que le fœtus peut être préprogrammé, principalement par un état de restriction alimentaire intra-utérine, résultant en variation de l'expression génique, par épissage alternative par exemple (Petronis 2010). Cette hypothèse est par contre très critiquée. On lui reproche souvent de baser ses conclusions sur des analyses n'ayant pas considéré les facteurs de confusions (Almond & Currie 2011). Quoiqu'il en soit de l'explication, l'association semble être bien présente entre les naissances de petits poids et ces maladies chroniques.

Effet sur l'entourage

Les bébés de petit poids sont en général hospitalisés pour des périodes plus ou moins longues, placés dans des incubateurs et branchés à plusieurs appareils. L'environnement hospitalier peut être très stressant pour les parents. Malgré ces éléments effrayants, les parents rapportent que l'élément le plus stressant dans cet environnement c'est le sentiment d'impuissance, de ne pas pouvoir être parent. Ils ne peuvent pas s'occuper des tâches de base, bien souvent, tel nourrir ou changer leur bébé. Plus l'hospitalisation sera longue, plus il y aura d'interventions sur le nouveau-né, plus le stress de l'entourage est important. Les sentiments des parents lorsqu'ils sont pratiquement 24 h sur 24 dans l'unité de soin intensif néonatale sont confus, allant de la dépression à de l'anxiété, en passant par de la culpabilité et de la colère (Turan et al. 2008). L'intervention du personnel est primordiale pour assurer l'adaptation des parents à ce nouvel environnement. Ce dernier encourage les contacts avec le nouveau-né et les attitudes parentales positives le plus souvent possibles.

4. Facteurs qui influencent le PN

Une multitude de facteurs représente une augmentation des risques de donner naissance à un nouveau-né de petit poids. On peut classer ces facteurs selon leur origine, un PPN est soit d'origine placentaire, fœtale ou maternelle.

Les PN associés au placenta sont en général d'ordre nutritionnel. Des affections circulatoires empêchent les nutriments ou l'oxygène de se rendre au fœtus adéquatement. Ces affections peuvent prendre plusieurs formes : le placenta preavia, le décollement prématuré placentaire normalement inséré, l'infarctus placentaire et l'hématome décidual. On retrouve aussi un affaiblissement du lien placent-fœtal par certains problèmes avec le cordon ombilical, soit par l'insertion vélamenteuse du cordon et par la chorioangiome (Du Plessis 2012; Pladys et al. 2003). Ces éléments demeurent toutefois relativement peu fréquents et difficilement modifiable. Du côté fœtal, on compte parmi ces facteurs les grossesses multiples, les infections fœtales telles la toxoplasmose, les malformations congénitales et les anomalies chromosomiques (Du Plessis 2012; Pladys & Labarthe 2003). Hormis les infections fœtales qui peuvent être évitées, les autres sont plutôt difficiles à modifier. Ainsi ils ne représentent pas une cible dans le cadre de ce travail.

Les facteurs d'origine maternelle sont beaucoup plus nombreux et plus complexes. Les études cherchant à établir l'association entre ces différents facteurs et le risque de PPN sont nombreuses et ont été résumé par l'Institute of Health Economic of Canada (IHE) (Tyrrell et al. 2008). Campbell (Campbell et al. 2012) a également fait l'exercice avec une cohorte de bébés PAG. Les facteurs qui sont les plus fortement associés à ces états peuvent être classé en trois catégories, le statut socioéconomique, l'histoire maternelle et le déroulement de la grossesse tels que décrit dans le Tableau 1. Ce sont ces facteurs de risques qui seront étudiés dans le présent mémoire.

Tableau 1 : Facteurs de risques de petit poids de naissances par catégorie

| Facteurs socioéconomiques | Histoire maternelle | Déroulement de la grossesse |
|----------------------------------|--|------------------------------------|
| Habitude tabagique | Parité | Âge gestationnel |
| Exposition secondaire au tabac | IMC au recrutement | Sexe du nouveau-né |
| Consommation d'alcool | Taille de la mère | Âge maternel |
| Consommation de drogue | Histoire d'avortement | Gain de poids durant la grossesse |
| Revenu familial | Grossesse antérieure prématurée | Hypertension et prééclampsie |
| État civil | Grossesse antérieure PPN | Diabète et diabète gestationnel |
| Pays d'origine | Court (<18 mois) ou long (>60 mois) intervalle inter-grossesse | Asthme mal contrôlé |
| | | Stress aigu ou chronique |

| | | |
|--|---------------------------|---|
| Niveau d'éducation parental Qualité et quantité des soins prénataux | Histoire familiale de PPN | Mode d'accouchement Infection prénatale (vaginale, urinaire et périodontale) |
|--|---------------------------|---|

VIII. ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR L'ASSOCIATION ENTRE POIDS DE NAISSANCE ET LES CONTAMINANTS À L'ÉTUDE

Les études animales qui évaluent le lien entre le poids et l'exposition aux six contaminants à l'étude sont nombreuses. Souvent, la mesure du PN et de la croissance sont plutôt des variables secondaires, associés à divers sujets d'études. Les protocoles utilisés (comprenant la dose, la période d'exposition et les espèces animales) et les conclusions des études sont variés.

1. PBDE

Les études concernant l'exposition aux PBDE ont des conclusions très variées. On retrouve soit aucune influence sur le PN, une diminution ou une augmentation du poids. La différence majeure avec les études répertoriées au Tableau 2 est les doses administrées aux animaux dans l'étude de Suvorov qui est très faible par rapport aux autres études. On remarque qu'ici les doses administrées sont plus proches de ce qu'on observe chez l'Homme. Le congénère employé varie également entre les études ce qui peut expliquer la différence entre les conclusions.

Tableau 2 : Études animales du lien entre l'exposition aux PBDE et au poids de naissance

| Espèce animale | Groupe d'exposition | Congénère | Période d'exposition | Effets sur la croissance | Références |
|--------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|---|---------------------|
| Rat Long-Evans | 0, 1, 10, or 30 mg/kg/jour | DE-71 (mélange commercial) | GD6 à PND21 | Pas de différence à la naissance ni dans un suivis postnatal jusqu'à 21 jours | (Zhou et al. 2002) |
| Souris CD-1 | 0, 10, 500, et 1500 mg/kg/jour | BDE-200 | GD0 à GD17 | Pas de différence à la naissance ni dans un suivis postnatal jusqu'à 21 jours | (Tseng et al. 2008) |
| Rat Sprague-Dawley | 0, 30, 150, 750 mg/kg/jour | BDE-209 | GD6 à GD18 | Pas de différence à la naissance, poids diminué entre 30 et 45 jours | (Kim et al. 2009) |

| | | | | | |
|------------|-----------------------------|--------|------------------|---|---------------------------|
| Rat Wistar | 0, 0,002, 0,2 mg/kg/jour | BDE-47 | GD15 à PND 20 | Plus grand poids à la naissance et même écart à PND 20 | (Suvorov et al. 2009a) |
|------------|-----------------------------|--------|------------------|---|---------------------------|

2. BPC

Pour le BPC, l'ensemble des études répertoriées dans le Tableau 3 font consensus sur une réduction du poids à la naissance des rejetons. Encore ici, on a une grande variation entre les dosages administrés et on utilise souvent des mélanges commerciaux pour ces études. Malgré ces différences de protocoles, on obtient une réduction du poids qui semble se prolonger avec le temps, tel que démontré par Shirota qui conserve un poids plus faible à 24 jours post-natal (PND). Il est noté que dans l'étude d'Allen, un seul singe est né de la plus grande exposition ce qui rend les résultats peu solides.

Tableau 3 : Études animales du lien entre l'exposition aux BCP et au poids de naissance

| Espèce animale | Groupe d'exposition | Congénère | Période d'exposition | Effets sur la croissance | Références |
|----------------|---|--------------------------------------|--|--|------------------------|
| Singe rhésus | 2,5 et 5.0 ppm Pas de contrôle négatif | Aroclor 1248 (mélange commercial) | 6 mois précédent la gestation jusqu'à 3 mois suivant la mise bas | Réduction du PN | (Allen et al. 1976) |
| Rat Wistar | 10 mg/kg/jour | Aroclor 1254 (mélange commercial) | 1 mois au moins | Retard de croissance dans les premiers mois de vie | (Brezner et al. 1984) |
| Rat | 0, 2,5, 26, ou 269 ppm | Aroclor 1254 (mélange commercial) | À partir du début de la gestation | Réduction du PN dans le groupe plus exposé | (Overmann et al. 1987) |
| Cochon dinde | 0, 2,2 mg/jour | Clophen A50 (mélange commercial) | GD18 à GD60 | Réduction du PN à la naissance | (Lundkvist 1990) |

| | | | | | |
|--------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|---|-----------------------|
| Rat Sprague-Dawley | 8 ou 32 mg/kg/jour | CB-28 | GD10 à GD16 | Réduction du PN pour la plus grande dose de CB-118 et pour les femelles de la plus grandes doses de CB-28 | (Ness et al. 1993) |
| | 4 ou 16 mg/kg/jour | CB-118 | | | |
| | 16 ou 64 mg/kg/jour Ou contrôle | CB-153 | | | |
| Souris | 0 ou 5 mg/kg | Aroclor 1254 (mélange commercial) | Durant 12 mois précédent la gestation et maintenu | Réduction du PN | (McCoy et al. 1995) |
| Rat Long-Evans | 0 ou 6 mg/kg | Aroclor 1254 (mélange commercial) | GD 6 à PND 21 | À PND3 il y a une diminution du poids dans le groupe exposé | (Crofton et al. 2000) |
| Rat Sprague-Dawley | 0, 1 ou 3 µg/kg | CB-126 | De 2 semaines avant la gestation jusqu'à PND20 | PND1 poids plus faible pour le groupe plus exposé, cet écart s'agrandit jusqu'à PND24. Diminution du poids dans le groupe 1 µg/kg à PND24 | (Shirota et al. 2006) |

3. Plomb

Les conclusions des études concernant l'exposition au plomb sont également diffuses (Tableau 4). Trois études trouvent une augmentation du poids. Par contre, l'étude de Cragg n'évalue pas le poids à la naissance, mais à PND13 seulement. C'est important de noter que dans les études d'Antonio on étudie la coexposition du plomb et du cadmium ce qui peut interférer dans l'effet. Cette augmentation du poids n'est pas conservée au-delà de PND5 dans l'étude d'Antonio. Betharia pour sa part étudie à la fois l'exposition au plomb et la coexposition au manganèse respectivement. Les deux études qui concluent à une diminution du poids ont été évalués à PND5 (Ronis) et à PND21 (Clifford).

Tableau 4: Études animales du lien entre l'exposition au plomb et au poids de naissance

| Espèce animale | Groupe d'exposition | Période d'exposition | Effets sur la croissance | Références |
|----------------|---------------------|----------------------|---|------------------------|
| Rat Long-Evans | 0 ou 22mg/kg | GD7, GD14, GD21 | Augmentation du poids à PND13 chez les femelles | (Cragg et al. 1984) |
| Rat Sprague- | 0 ou 0.1% | GD14 à la mise | Pas de différence à la naissance ni plus | (McGivern et al. 1991) |

| Dawley | | bas | tard (PND86) | |
|------------------------|---|--|--|---------------------------|
| | | 30 jours précédent | | |
| Rat Wistar | 0 ou 1.0 mM | l'accouplement jusqu'à l'accouchement | Pas de différence | (Mello et al. 1998) |
| Rat Sprague- Dawley | 0.6%, + acétate 0.6% et contrôle | GD5 à PND24 | Masse plus faible chez les exposés à PND5, ce retard de croissance persiste avec l'exposition | (Ronis et al. 1998a) |
| Rat Wistar | 10 mg/l d'acétate de cadmium et 300mg/l d'acétate de plomb ad libidum dans l'eau Ou contrôle 0 ou 300 mg/L | GD1 à accouchement ou à PND5 (selon le groupe) | Augmentation à la naissance, mais pas à PND5 | (Antonio et al. 1999) |
| Rat Wistar | (acétate de plomb) | GD1 à PND 12 | Pas de différence de masse à PND12 | (Corpas et al. 2002) |
| | | 30 jours précédent la gestation jusqu'au sevrage | | |
| Rat Sprague- Dawley | 0 ou 16 mg (acétate de plomb) | | Réduction du poids à PND21 | (Clifford et al. 2009) |
| Rat Sprague- Dawley | 10 mg/mL Pb, 2 mg/mL Mn un mélange 10 mg/mL Pb et 2 mg/mL Mn et contrôle. | GD0 à PND20 | Plus grande masse dans les groupes exposés à PND1 et PND7, plus important chez les femelles | (Betharia et al. 2012) |

4. Mercure

Les études sur l'exposition du mercure sont plus standardisées dans les dosages administrés et la période d'exposition (Tableau 5). Deux des études conclues à une diminution du poids à la

naissance. La source d'exposition de l'étude de Morgan est faite via l'air respiré. La diminution du poids persiste jusqu'au sevrage dans l'étude de Hugues. Les deux autres études ne concluent pas à une différence dans le poids.

Tableau 5 : Études animales du lien entre l'exposition au mercure et au poids de naissance

| Espèce animale | Groupe d'exposition | Période d'exposition | Effets sur la croissance | Références |
|--------------------|--|----------------------------|---|----------------------|
| Souris Swiss | 0, 1, 2, 3, 5 ou 10 mg/kg | GD8 | Diminution à la plus grande dose à la naissance et pour les groupes 3, 5 et 10 mg à partir d'une semaine jusqu'au sevrage | (Hugues et al. 1976) |
| Rat Long-Evans | 0, 5, ou 8 mg/kg | GD8 ou GD15 | Pas d'effet sur le poids à la naissance ni durant la période pré-sevrage | (Eccles et al. 1982) |
| Rat Sprague-Dawley | 4 ou 6 mg /kg 3 doses de 4 mg/kg Ou contrôle 1, 2, 4, 8 | GD8 Ou GD8, 10 et 12 | Pas d'effet sur le poids à la naissance | (Smith et al. 1983) |
| Rat Long Evans | mg/m ³ dans l'air ou contrôle | GD5 à GD15 | Réduction du poids à la naissance dans le groupe plus exposé | (Morgan et al. 2002) |

5. Cadmium

Quatre études des sept répertoriées au Tableau 6 observent une diminution du poids à la naissance. Les études qui précèdent 1996 n'étaient pas disponibles pour une lecture complète, je ne possède donc pas l'information concernant l'espèce de rats utilisés. L'étude de Baranski de 1987 a évalué la masse du fœtus lors du sacrifice à GD20. Cette masse est représentative du poids de naissance qui aurait eu lieu quelques jours plus tard. Les trois autres ne voient pas de différence.

Tableau 6 : Études animales du lien entre l'exposition au cadmium et au poids de naissance

| Espèce animale | Groupe d'exposition | Période d'exposition | Effets sur la croissance | Références |
|----------------|--|--|---|-------------------------|
| | | 5 semaines | | |
| Rat | 0,04, 0,4, et 4 mg /kg/jour Contrôle | 5 semaines avant l'accouplement puis durant la gestation | Pas d'effet persistant jusqu'à 2 mois | (Baranski et al. 1983) |
| Rat | 12 et 40 mg/kg per os | GD7 à GD16 | Diminution du poids à la naissance | (Baranski 1984) |
| Rat | 0, 4,2 ou 8,4 µg/ml dans l'eau de breuvage | Durant la gestation | Diminution du poids à la naissance dans le groupe de 8,4µg/ml | (Ali et al. 1986) |
| Rat | 0, 60 ou 180 ppm | GD1 à GD20 | Diminution masse fœtale | (Baranski 1987) |
| | | Avant | | |
| Rat | 0, 2,5, 5 ou 10 mg/kg | l'accouplement (période d'estrus et de diestrus) | Pas d'effet à la naissance ni à PND21 | (Paksy et al. 1996) |
| Rat Wistar | 20 mg/kg Cd per os | GD6 à GD14 | Pas de différence jusqu'à PND21 | (Salvatori et al. 2004) |
| Rat Wistar | 0, 3, 15 ou 30 mg/l, | GD1 à GD20 | Diminution du poids naissance à 30 mg/l | (Ronco et al. 2009) |

6. Manganèse

L'ensemble des études répertoriées au Tableau 7 observe une réduction du poids. Ces observations n'ont pas été faites à la naissance. Sanchez et Colomina ont fait leur observation à GD18. Chandra a trouvé une diminution à PND21 chez le groupe coexposé, mais pas dans le groupe exposé uniquement au manganèse. Pappas n'a pas trouvé de différence du poids à la naissance, mais constate un écart de la croissance à partir de PND9 jusqu'à PND30.

Tableau 7 : Études animales du lien entre l'exposition au manganèse et au poids de naissance

| Espèce animale | Groupe d'exposition | Période d'exposition | Effets sur la croissance | Références |
|--------------------|--|--|--|------------------------|
| Rat | 5 mg Pb/kg, 6 mg Mn/kg 5.0 mg Pb et 6 mg Mn/kg (IP) ou contrôle | GD0 à la mise bas GD0 jusqu'au sevrage Mise bas au sevrage | Réduction du poids à PND21 dans le groupe coexposé Et aussi dans le PB dans le groupe exposé gestation+lactation | (Chandra et al. 1983) |
| Souris Swiss | 0, 2, 4, 8 et 16 mg/kg | GD6 à GD15 | Diminution de la masse du fœtus à GD18 pour les groupes de 8 et 16mg/kg | (Sanchez et al. 1993) |
| Souris Swiss | 50 mg /kg | GD 9, 10, 11 ou 12 | Diminution de la masse du fœtus à GD18 | (Colomina et al. 1996) |
| Rat Sprague-Dawley | 0, 2 ou 10 mg/ml dans l'eau de breuvage | GD1 à PND30 | Pas de différence de poids à la naissance, diminution du poids pour le groupe le plus exposé à partir de PND9 jusqu'à la fin de l'expérience | (Pappas et al. 1997) |
| Rat Wistar | 0 ou 250 ppm maneb (fungicide au manganese) | GD6 à la mise bas | Réduction du poids à PND1 | (Guven et al. 1998) |

IX. ASSOCIATION ENTRE POIDS DE NAISSANCE ET LES CONTAMINANTS À L'ÉTUDE

L'association entre les différents contaminants à l'étude et le poids du nouveau-né à la naissance a été évaluée par de nombreuses équipes de recherche à travers le monde. La méthodologie et les échantillons utilisés pour faire le dosage des contaminants varient d'une étude à l'autre. La revue présentée aujourd'hui, qui s'avère la plus exhaustive

possible, est construite pour faire ressortir les différences dans les conclusions et dans la méthodologie utilisée.

1. PBDE

Parmi les six études sur l'association entre PBDE et PN (Tableau 8), quatre études ont trouvé une association négative. Les deux études qui concluent à aucune association n'ont fait aucun ajustement, mais ont également un très petit effectif ce qui peut se traduire en une faible puissance statistique. L'association de Harley (Harley et al. 2011) n'est pas conservée s'ils ajustent pour le gain de poids durant la grossesse. Dans cette étude également, l'IMC est calculé à partir du poids et de la taille autorapportés par les participantes. Étant donné le peu d'études et les petits effectifs pour plusieurs, c'est difficile d'évaluer l'impact de l'ajustement sur les résultats.

Tableau 8 : Revue d'études sur l'association entre PBDE et poids de naissance

| Pays (n) | Échantillons utilisés pour doser le contaminant | Association trouvée | Facteurs considérés dans l'analyse | Études |
|------------------|--|--|--|----------------------|
| États-Unis (12) | Sang maternel et sang de cordon | Pas association | Pas ajustement | (Mazdai et al. 2003) |
| Taiwan (20) | Lait maternel | Association négative | Âge maternel, IMC, parité | (Chao et al. 2007) |
| Singapore (41) | Sang de cordon | Pas association | Pas ajustement | (Tan et al. 2009) |
| China (167) | Sang de cordon | Association avec des issues défavorables de naissances dont le PPN | Pas ajustement | (Wu et al. 2010) |
| Canada (97) | 2e trimestre (24-28 semaines), sang à l'accouchement et sang de cordon | Association négative avec le BDE-99 dans le sang de cordon | Âge maternel, IMC, parité, âge gestationnel, sexe du bébé, revenu familial, niveau d'éducation, cotinine | (Foster et al. 2011) |
| États-Unis (286) | 2e trimestre (moyenne 25,7 semaines) | Association négative | Âge maternel, IMC, parité, âge gestationnel, sexe du bébé, état civil, origine (association perdue si ajustée pour le gain de poids) | (Harley et al. 2011) |

2. BPC

Les études cherchant l'association entre BPC et PN sont nombreuses (Tableau 9). La plus ancienne remonte à près de 20 ans (Fein et al. 1984). Encore une fois, on ne retrouve pas de consensus entre les études, 11 études concluent à une association négative et 6 à aucune association. Parmi les associations négatives trouvées, trois études trouvent cette association seulement chez un groupe particulier de nouveaux nés, chez les garçons (Hertz-Picciotto et al. 2005), chez les fillettes (Lamb et al. 2006) et spécifiquement chez les garçons d'origine Roms (Sonneborn et al. 2008). On retrouve également deux études qui considèrent une coexposition dans l'analyse statistique. On ajuste pour le dichlorodiphényldichloroethylene (DDE); le métabolite d'un insecticide largement utilisé (dichlorodiphényltrichloroethane; DDT) (Karmaus et al. 2004; Longnecker et al. 2005) et pour l'oxychlordan; métabolite d'un pesticide utilisé jusqu'au début des années 80, le chlordan (Longnecker et al. 2005).

En général, une grande quantité de facteurs ont été considérés dans les analyses de ces études sur les BPC. Cela démontre l'importance de cette méthodologie sur l'étude du PN. Étant donné qu'une seule étude n'a effectué aucun ajustement, il est difficile d'attribuer cette absence d'ajustement à la conclusion d'aucune association entre les BPC et le PN. On dira tout de même, en général, que les BCP et le PPN sont liés.

Tableau 9 : Revue d'études sur l'association entre BPC et poids de naissance

| Pays (n) | Échantillons utilisés pour doser le contaminant | Association trouvée | Facteurs considérés dans l'analyse | Études |
|------------------|--|----------------------|---|--------------------------|
| États-Unis (313) | Sang à l'accouchement et sang de cordon | Association négative | Sexe du bébé, type d'accouchement, gain de poids, âge maternel (plus de 75 facteurs de confusions analysés) | (Fein et al. 1984) |
| États-Unis (912) | Sang à l'accouchement, sang de cordon, lait maternel | Pas d'association | Pas clairement mentionné | (Rogan et al. 1986b) |
| Finlande (166) | lait maternel | Pas d'association | Pas d'ajustement | (Vartiainen et al. 1998) |

| | | | | |
|------------------|--|---|--|-------------------------------|
| Pays-Bas (207) | Sang maternel lors du dernier mois et sang de cordon | Association négative | Âge gestationnel, taille des parents, tabac, alcool | (Patandin et al. 1998) |
| Suède (192) | À l'accouchement | Association négative | âge gestationnel, tabac | (Rylander et al. 1998) |
| Danemark (182) | Sang maternel à 34 semaines et Sang de cordon | Pas d'effet | Âge gestationnel, sexe du bébé, taille de la mère, parité, tabac | (Grandjean et al. 2001) |
| Ukraine (197) | Lait maternel et sang de cordon | Pas d'association | Ville de résidence, parité, âge maternel, IMC pré-grossesse, sexe du bébé | (Gladden et al. 2003) |
| États-Unis (168) | Sang à l'accouchement | Association négative | Sexe du bébé, niveau de DDE, parité, âge gestationnel, âge de la mère, taille, niveau d'éducation, tabac, année de naissance | (Karmaus & Zhu 2004) |
| États-Unis (399) | Sang maternel 2 ^e ou 3 ^e trimestre | Association négative seulement chez les garçons | Âge maternel, éducation, taille, IMC, parité, tabac, médication, hypertension, prééclampsie, ethnie | (Hertz-Picciotto et al. 2005) |
| États-Unis(1200) | Sang maternel au 3 ^e trimestre | Pas d'association | Sexe, race, âge de la mère, tabac, cholestérol, triglycéride, oxychlodane, DDE | (Longnecker et al. 2005) |
| États-Unis(150) | Sang maternel au 3 ^e trimestre | Association négative chez les filles | Poids pré-grossesse, prématurité, triglycéride et cholestérol | (Lamb et al. 2006) |
| États-Unis (788) | Sang de cordon | Association négative | Âge gestationnel, sexe, âge de la mère, race, parité, taille, IMC pré-grossesse, tabac, consommation de poissons | (Sagiv et al. 2007) |
| États-Unis (404) | Sang au 3 ^e trimestre | Pas d'association | Âge de la mère, ethnie, IMC, gain de poids, sexe du bébé, âge gestationnel, lipides | (Wolff et al. 2007) |
| Danemark (100) | Sang maternel à 8 et 23 semaines mélangé | Association négative | Âge gestationnel, sexe du bébé, tabac, IMC pré-grossesse, lipide | (Halldorsson et al. 2008) |
| Slovaquie (1057) | Sang maternel | Association négative chez les | Âge gestationnel, intervalle inter- | (Sonneborn et al. 2008) |

| | | garçons Roms | | |
|-----------------------------------|---|----------------------|---|-------------------------|
| Japon (514) | Sang maternel à l'accouchement ou durant (23-35 semaines) | Pas d'association | grossesse, tabac, âge de la mère, éducation, IMC pré-grossesse, taille de la mère, ethnique Âge gestationnel, âge de la mère, taille, poids pré-grossesse, parité, tabac, consommation de poissons et période de prélèvement | (Konishi et al. 2009) |
| États-Unis (99) | sang maternel en début de grossesse | Association négative | Taille, tabac, sexe du bébé Âge maternel, | (Murphy et al. 2010) |
| Danemark, Ukraine, Pologne (1322) | Sang maternel à 24 semaines | Association négative | niveau d'éducation, parité, alcool, sexe du bébé, IMC, état civil, tabac | (Wojtyniak et al. 2010) |

3. Plomb

L'association entre le plomb et le PN a également été étudiée de nombreuses fois (Tableau 10). Sept études ont trouvé une association négative, une équipe a montré une association positive avec le PN et 5 n'ont pas trouvé d'association. Dans l'étude de Uryu (Uryu et al. 2004), le plomb est dosé de manière postnatale, soit dans l'émail des dents de lait des enfants, ils estiment que cette valeur est représentative de l'exposition du fœtus intra-utérin. On analyse également les niveaux de plomb dans les os maternels pour Gonzales-Cossio et Kordas, dans les deux cas les mesures étaient faites 1 mois après l'accouchement. Dans un autre ordre d'idée, l'équipe d'Osman a ajusté l'effet du cadmium, du zinc et du sélénium dans leur association avec le plomb.

Encore une fois, il est impossible d'affirmer que l'ajustement influence les conclusions de ces études étant donné que certaines études n'ont pas fait d'ajustement et obtiennent une association négative avec le PN. Il s'avère, par contre, que l'ajustement de plusieurs facteurs soit assez répandu dans la construction de ces études, mais ne mène pas à chaque fois à une association négative. C'est donc difficile d'évaluer la solidité des conclusions basée sur ce critère, mais pour le plomb, comme les BPC la communauté scientifique s'entend pour dire qu'une association négative existe avec le PN.

Tableau 10 : Revue d'études sur l'association entre plomb et poids de naissance

| Pays (n) | Échantillons utilisés pour doser le contaminant | Association trouvée | Facteurs considérés dans l'analyse | Études |
|------------------------------|--|--|---|----------------------------------|
| États-Unis (185) | Sang maternel, sang de cordon | Pas d'association | Âge gestationnel | (Ernhart et al. 1986) |
| Arabie Saoudite (124) | Sang maternel et sang de cordon | Association négative avec le sang maternel | Pas d'ajustement | (Al-Saleh et al. 1995) |
| Mexique (272) | Sang à l'accouchement et sang de cordon Niveau dans le tibia de la mère | Association négative non linéaire avec le niveau dans l'os | Âge gestationnel, tabac, parité, éducation, | (Gonzalez-Cossio et al. 1997) |
| Russie et Norvège (148; 114) | Sang à l'accouchement et sang de cordon | Pas d'association (association entre sang accouchement et IMC du bébé) | Âge gestationnel | (Odland et al. 1999) |
| Suède (106) | Sang à 36 ^e semaine et sang de cordon | Association négative avec le sang de cordon | Âge maternel, parité, tabac, âge gestationnel, sexe du bébé, concentration de zinc, cadmium et sélénium | (Osman et al. 2000) |
| Inde (500) | Sang maternel | Association positive | Âge maternel, taille, poids de la mère, hémoglobine, parité, sexe du bébé | (Awasthi et al. 2002) |
| États-Unis (702) | Sang maternel à chaque trimestre + accouchement | Pas d'association | Âge de la mère, ethnique, supplément en calcium durant la grossesse | (Sowers et al. 2002) |
| Japon (141) | Émail des dents de lait perdu par les enfants | Association négative | Âge gestationnel, gain de poids, IMC pré-grossesse et parité | (Uryu et al. 2004) |
| Québec (351) | sang de cordon | Association négative | Pas d'ajustement | (Lucas et al. 2004) |
| États-Unis (262) | Sang du deuxième trimestre | Association négative | Âge gestationnel, origine, statut socioéconomique, parité, âge maternel et sexe du bébé Statut santé, supplément de vitamine C, parité, nombre de visite périnatale, taille de la mère | (Jelliffe-Pawlowski et al. 2006) |
| Pakistan (540) | Sang de cordon | Pas d'association | Âge gestationnel, IMC, niveau d'éducation, état civil, âge | (Janjua et al. 2009) |
| Italie (474) | niveau dans l'os (par fluorescence au rayon gamma) | Association négative | | (Kordas et al. 2009) |

| | | | | |
|--------------|---|-------------------|--|---------------------|
| France (901) | Sang maternel entre 24 et 28 ^e semaine | Pas d'association | gestationnel, tabac, sexe du bébé, Pas d'ajustement | (Menai et al. 2012) |
|--------------|---|-------------------|--|---------------------|

4. Mercure

Quatre études ont montré une association négative entre le mercure et le PN, 6 n'ont pas trouvé d'association (Tableau 11). Lucas et Drouillet-Pinard (Drouillet-Pinard et al. 2010; Lucas et al. 2004) sont les deux seules études qui n'ajustent pour aucun facteur. L'étude de Hujoel n'évalue pas directement le niveau de mercure chez les participantes, mais plutôt l'association entre le fait ou non d'avoir des amalgames dentaires, une des sources principales d'exposition humaine, après la consommation de poissons tel que vu plus tôt. Xue et Gundaker présente des cohortes de moins de 100 participantes, ce qui peut présenter une puissance statistique faible. Par contre, ces derniers, ont le même genre de profil de facteurs considérés et la même conclusion que la majorité des études répertoriés ce qui permet de conforter leurs conclusions.

Tableau 11 : Revue d'études sur l'association entre mercure et poids de naissance

| Pays (n) | Échantillons utilisés pour doser le contaminant | Association trouvée | Facteurs considérés dans l'analyse | Études |
|-------------------|---|--|---|-------------------------|
| Pologne (141) | Cheveux | Association négative | Non disponible | (Sikorski et al. 1986) |
| Danemark (376) | Sang maternel | Association négative | Non disponible | (Foldspang et al. 1990) |
| Danemark (182) | Sang maternel à 34 semaines et Sang de cordon | Pas d'association | Âge gestationnel, sexe du bébé, taille de la mère, parité, tabac | (Grandjean et al. 2001) |
| Québec (351) | sang de cordon | Pas d'association, mais tendance positive (p=0.06) | Pas d'ajustement | (Lucas et al. 2004) |
| États-Unis (5585) | Présence ou non d'amalgame dentaire | Pas d'augmentation du risque de petit poids | Éducation, état civil, parité, tabac, alcool hypertension, pré-éclampsie, diabète, gain de poids, poids pré-grossesse, indice de Kessner (représente la qualité | (Hujoel et al. 2005) |

| | | | | |
|--------------------|---|--|--|--------------------------------|
| | | | des soins prénataux). | |
| États-Unis (52) | Cheveux à 15-27 semaines | Pas d'association directe (mais association avec l'âge gestationnel) | Consommation de poisson, âge maternel, origine, statut socioéconomique, et la communauté ou la famille vie | (Xue et al. 2007) |
| États-Unis (329) | Sang à l'accouchement et sang de cordon | Pas d'association | sexe du bébé, âge gestationnel, origine, âge de la mère, statut socioéconomique, consommation de poisson, parité, tabac, IMC, complication de grossesse, trimestre lors du WTC | (Lederman et al. 2008) |
| Espagne (554) | Sang de cordon | Association négative | Consommation de poisson, consommation de légumes, âge de la mère, poids pré-grossesse, taille du père, gain de poids, sexe, parité, tabac, âge gestationnel | (Ramon et al. 2009) |
| Autriche (53) | Cheveux maternels | Pas d'association | Âge gestationnel, sexe du bébé, taille de la mère, éducation, | (Gundacker et al. 2010) |
| France (700) | Cheveux maternels | Pas d'association | Consommation de poisson | (Drouillet-Pinard et al. 2010) |
| Corée du Sud (417) | Sang maternel (12-20 semaines et 28-40 semaines) Sang de cordon | Association négative | Âge gestationnel, IMC, âge maternel, éducation, sexe, parité, gain de poids | (Lee et al. 2010a) |

5. Cadmium

Sur les dix études cherchant à déterminer l'association entre l'exposition au cadmium et le PN (Tableau 12), 50 % concluent à une association négative. Une étude obtient une association qui tend vers la significativité ($p=0.06$) (Galicia-Garcia et al. 1997). L'association trouvée chez Kippler est exclusivement chez les fillettes. Il est à noter que la moitié des études effectuées son de petits effectifs, sans égard à la conclusion par contre. On retrouve dans la liste trois études qui ajustent pour d'autres contaminants. Menai et Tian ajuste pour le plomb et Kippler pour l'arsenic.

Pour le cadmium, l'ajustement pour des facteurs liés au PPN fait également partie de la norme, une seule étude n'en a fait aucun. Ainsi, la variation des conclusions ne peut pas être attribuée à cet élément. On peut penser que la forte présence de cadmium est directement lié au tabagisme qui par d'autres produits chimiques nocifs pourrait causer le PPN.

Tableau 12 : Revue d'études sur l'association entre cadmium et poids de naissance

| Pays (n) | Échantillons utilisés pour doser le contaminant | Association trouvée | Facteurs considérés dans l'analyse | Études |
|------------------------------|--|---|--|------------------------------|
| Italie (49) | Sang à l'accouchement et sang de cordon | Association négative marginale (p=0.06) dans le sang de cordon | Source potentielle de contamination au cadmium et statut tabagique | (Galicia-Garcia et al. 1997) |
| Russie et Norvège (148; 114) | Sang à l'accouchement et sang de cordon | Pas d'association | Âge gestationnel | (Odland et al. 1999) |
| Italie (45) | Sang à l'accouchement et sang de cordon | Association négative | Pas ajustement | (Salpietro et al. 2002) |
| Japon (50) | Sang à 30-32 semaines | Pas d'association (mais association négative avec la taille) | Âge gestationnel, poids de la mère à 30-32 semaines | (Nishijo et al. 2004) |
| Chine (44) | Sang à l'accouchement et sang de cordon et placenta | Pas d'association (mais association négative avec la taille) | Âge de la mère, la taille de la mère, le poids et l'âge gestationnel | (Zhang et al. 2004) |
| Chine (109) | Sang maternel une semaine avant l'accouchement Sang de cordon | Association négative dans le sang de cordon | Niveau de plomb dans le sang , âge gestationnel, âge de la mère, poids de la mère, taille de la mère, mode d'accouchement, parité | (Tian et al. 2009) |
| Japon (78) | Urine entre 9 et 40 semaines | Association négative | Âge gestationnel et IMC pré-grossesse Âge gestationnel, sexe du bébé, niveau de plomb dans le sang de la mère , niveau d'éducation, statut socio-économique, hypertension, diabète, parité, IMC, gain de poids | (Shirai et al. 2010) |
| France (901) | | Association négative trouvée dans le groupe des femmes fumeuses | | (Menai et al. 2012) |

| | | | | |
|----------------------------|-----------------------|--|---|--------------------------|
| Bangladesh rural (1382) | Urine à 8 semaines | Association négative chez les filles seulement | Âge de la mère, IMC, statut socioéconomique, hémoglobine à 14 semaines, Arsenic à 8 sem. Consommation de bétel (ressemble au tabac), saison de naissance (mousson) et âge gestationnel | (Kippler et al. 2012) |
|----------------------------|-----------------------|--|---|--------------------------|

6. Manganèse

Seulement deux études épidémiologiques ont étudié l'impact du manganèse sur le PN (Tableau 13). L'étude iranienne conclut à une association négative entre les niveaux de manganèse dans le sang de cordon et le PN (Vigeh et al. 2008). L'équipe de Zota (Zota et al. 2009) démontre plutôt une association non linéaire, montrant que le PN augmente avec des niveaux allant jusqu'à 3,1 µg/L et ensuite entraîne une diminution du PN. Dans les deux cas, plusieurs facteurs de risques ont été considérés. Le peu d'études sur cette association s'explique peut-être par le caractère essentiel du manganèse pour l'organisme et la présence peu fréquente de contamination au manganèse.

Tableau 13 : Revue d'études sur l'association entre manganèse et poids de naissance

| Pays (n) | Échantillons utilisés pour doser le contaminant | Association trouvée | Facteurs considérés dans l'analyse | Études |
|------------------|---|---|--|---------------------|
| Iran (271) | Sang à l'accouchement et sang de cordon | Association négative avec le sang de cordon | Parité, pression artérielle, gain de poids, IMC, taille de la mère, hématocrite, âge gestationnel, âge de la mère, sexe du bébé Âge gestationnel, sexe du bébé, âge maternel, origine, niveau d'éducation, parité, taille de la mère, poids à l'accouchement, tabac, hémoglobine, supplémentation de vitamine | (Vigeh et al. 2008) |
| États-Unis (440) | Sang à l'accouchement et sang de cordon | Association non linéaire | | (Zota et al. 2009) |

Deux éléments différents ressortent lorsqu'on fait l'analyse de ces études. Premièrement, un des éléments majeurs qui varient le plus entre les études est la section de l'analyse statistique. On se concentre plus particulièrement sur les analyses multivariées et les facteurs utilisés pour faire les ajustements. Cette réflexion découle du grand nombre de facteurs de risques associés à un PPN mentionné plus haut. Le fait de ne pas considérer certains facteurs de risque peut entraîner des biais dans les associations trouvées. Deuxièmement, l'étude de la coexposition de différentes familles de contaminants ne fait pas partie des études répertoriées. En effet, très peu d'études s'intéressent à l'association avec d'autres contaminants que celui d'intérêt. Une autre chose peut s'ajouter à la liste; la précision des mesures utilisées comme facteurs d'ajustement. En effet, certaines études utilisent uniquement des données qui sont autorapportées alors qu'il existe des outils de mesures plus précises pour obtenir l'information. C'est à partir de ces trois points que l'on a établi les objectifs de mon projet de recherche.

X. CONTRÔLE DU POIDS PAR LE FŒTUS

En plus des facteurs de risques qui influencent le poids du nouveau-né à la naissance, il faut savoir que plusieurs éléments hormonaux permettent au fœtus de réguler son propre poids. Il est essentiel de bien comprendre les processus régulateurs de la croissance du fœtus dans le cadre de cette étude. En effet, en évaluant la capacité des contaminants à l'étude d'influencer la sécrétion et l'activation des différentes molécules impliquées, on peut expliquer en partie le mécanisme d'action de ces contaminants sur le PN.

Du côté maternel, plusieurs éléments vont être régulés souvent à la hausse ou à la baisse pour orienter les nutriments vers le fœtus. L'apport alimentaire est augmenté. L'insuline est également augmentée en réponse à une diminution de la sensibilité à l'insuline. Cette augmentation de la production d'insuline inhibe la lipolyse et la cétogénèse, stimule l'utilisation des acides aminés glucoformateur, augmente la synthèse des gras. Ces éléments ont pour même objectif de fournir le fœtus en glucose. La mère va donc utiliser la cétogénèse et les acides gras libres pour son énergie. Les « déchets » vont

pouvoir être utilisés par le fœtus pour la lipogenèse. Le cholestérol et les VLDL sont augmentés pour fournir des acides gras et les précurseurs des stéroïdes placentaires. On trouve également une diminution des acides aminés circulants parce qu'ils sont utilisés par la mère pour l'énergie et pour la synthèse de protéine par le fœtus. L'insuline like growth factor-1 (IGF-1) va être augmentée pour stimuler la croissance du placenta (pour qu'il puisse fournir à la demande) et l'IGF-2 va augmenter le flot sanguin (Freemark 2006).

Au niveau du placenta, le **lactogène placentaire humain (HPL)** et l'**hormone de croissance placentaire (PGH)** contribuent à l'homéostasie du glucose. C'est la HPL qui est responsable de la perte de sensibilité à l'insuline. La PGH est également impliquée dans la modification du métabolisme maternel. Elle régule aussi la IGF. Elle ne stimule pas directement la croissance fœtale, parce qu'elle n'est pas trouvée dans le sang fœtal, mais stimule dans le foie maternel, la gluconéogenèse, la lipolyse et l'anabolisme, soit la production de novo de métabolites destinés au fœtus.

Insuline like growth factor est le premier facteur de croissance fœtale. Il a des effets d'antiapoptose, de croissance et de prolifération cellulaire. Il est régulé par l'insuline et les glucocorticoïdes. Ce facteur est essentiel à la croissance du fœtus, l'utilisation d'une souris knock-out pour l'un ou l'autre des types de l'IGF a été utilisée pour le démontrer. En effet, les souriceaux de ces souris présentaient un poids diminué à 60 % d'un contrôle. (Gicquel et al. 2006).

L'insuline est également sécrétée par le fœtus très rapidement lors de la grossesse, autour de la 10^e semaine. Par contre, encore à la 20^e semaine la sécrétion est indépendante du glucose sanguin, l'insuline est donc sécrétée au même titre qu'un facteur de croissance qui stimule la synthèse des protéines et la croissance cellulaire. La sécrétion d'insuline augmente avec l'âge gestationnel et coïncide avec la période de croissance accrue des cellules (autour de 24 semaines). En fin de grossesse, l'insuline devient sensible au glucose et peut répondre, avec un délai beaucoup plus important que l'adulte à une hyperglycémie de la mère. Il n'en demeure pas moins que le glucose sanguin est sous contrôle majoritairement maternel tout au long de la grossesse (Grasso et al. 1980).

La **ghréline** contrôle l'appétit par le biais du noyau arqué et les neurones oréxigéniques et en inhibant les neurones anorexigéniques. Des cellules réactives à la ghréline ont été montrées à 10 semaines de gestations, elle a donc un effet dans la croissance fœtale. Elle est fort probablement sécrétée par le placenta. Elle serait active pour le contrôle de l'appétit, la régulation du glucose et de l'adiposité seulement en fin de grossesse (Savino et al. 2012). On retrouve un niveau plus élevé de ghréline chez des fœtus présentant une RCIU. Il existe d'ailleurs une association négative entre la ghréline et le poids du bébé à la naissance (Cortelazzi et al. 2003). La **leptine** est l'antagoniste de la ghréline, elle va à diminuer l'appétit en contrôlant la satiété. Elle a les mêmes cibles que la ghréline. Chez le fœtus, elle est détectable à partir de la 35^e semaine et est liée à la uncoupling protein (UCP) qui est responsable d'un gain de chaleur important dans les secondes suivant la naissance. Chez l'agneau, sa concentration fœtale augmente en même temps que l'augmentation de la masse adipeuse et de la sécrétion de glucocorticoïde (Mostyn et al. 2001). Elle agirait comme un facteur de croissance, mais ses fonctions fœtales sont mal connues.

La croissance du tissu adipeux chez le fœtus a un objectif principal, celui de fournir suffisamment de UCP à la naissance pour que le bébé puisse augmenter sa température rapidement suite au choc thermique du passage de l'utérus vers monde extérieur. La quantité de graisse brune augmente en fin de gestation et est médiée par plusieurs facteurs endocriniens. Le tissu adipeux fœtal est plus sensible à ces facteurs que le tissu adulte. Les **catécholamines, la prolactine et les hormones thyroïdiennes** sont essentielles pour l'augmentation de l'UCP. La leptine peut également avoir un effet sur les niveaux de UCP et est dow régulé adéquatement chez le fœtus en réponse à une diminution de la taille des adipocytes. Une restriction alimentaire en début de grossesse va augmenter la sécrétion de IGFR ce qui provoque la sensibilisation au tissu adipeux aux fonctions anaboliques de IGF, en parallèle on a une augmentation de glucose et une augmentation du stockage de lipides.

L'influence des contaminants sur ces facteurs

Par contre, très peu d'études ont été menées pour lier un ou l'autre de ces facteurs avec les six contaminants à l'étude ici. L'exposition prénatale aux BPC augmenterait l'expression de l'ARN messager d'IGF-1 chez le raton à la naissance (Dickerson et al.

2011). On retrouve également l'augmentation de l'expression de l'IGF-1 chez les rats mâles à 27 jours de vie suivant une exposition prénatale au BDE-47 (Suvorov et al. 2009a). Les niveaux de PBDE retrouvés dans le lait maternel de femmes enceintes de Taiwan ont également été corrélés positivement avec l'IGF-1 (Shy et al. 2012). À l'inverse, l'exposition prénatale au plomb chez le rat diminue la quantité de l'IGF-1 (Ronis et al. 1998b). Il a été montré qu'il existerait une association positive entre le niveau d'IGF-1 et le poids à la naissance (Chiesa et al. 2008; Karamizadeh et al. 2008; Ong et al. 2000).

Les niveaux d'hormones thyroïdiennes sont également influencés par l'exposition prénatale aux BPC, aux PBDE et au mercure. Kobayashi et al. 2008 suggère que les hormones thyroïdiennes seraient plus sensibles aux effets du BPC que la croissance du fœtus le serait ce qui expliquerait que la diminution de sécrétion de T4 n'aurait pas d'effet sur le poids des rats à la naissance. On retrouve le même genre de diminution de sécrétion avec l'exposition au mercure (Soldin et al. 2008). Chez l'Homme, c'est plutôt l'hyperthyroïdie qui a été associée avec un retard de croissance fœtale (Medici et al. 2013). Dans notre cohorte, nous avons montré une augmentation des niveaux de T4 associés avec l'exposition prénatale aux PBDE (Abdelouahab et al. 2013), mais cette augmentation n'est pas substantielle pour influencer le poids à la naissance. Cet élément a été testé en introduisant la valeur de fT4 retrouvés dans le sang de cordon de chaque enfant, ce qui ne provoqua aucun changement aux associations.

Les niveaux de catécholamines dans le cerveau de rats exposés au cadmium et au plomb ont été altérés, notamment le niveau de dopamine qui était diminué dans le métencéphale (Antonio et al. 1999). Une exposition au manganèse et au PCB n'ont pas démontré de variation dans les niveaux de dopamine et de norépinéphrine dans les cerveaux de rats exposés *in utero* (Kontur et al. 1985; Zahalka et al. 2001). Ces variations pourraient entraîner une modification de l'expression de l'UCP. Par contre, puisque cette dernière est régulée par plusieurs médiateurs, le changement de sécrétion de catécholamines aura sûrement un effet minime.

Pour ce qui est des autres éléments, notamment la ghréline et la leptine, je n'ai pas trouvé d'études concernant ces facteurs et nos contaminants. Ainsi, il n'y a pas beaucoup d'évidence disponible pour expliquer par quel mécanisme ces contaminants auraient un

impact sur la croissance fœtale. La Figure 5 présente une synthèse de la présente section, elle permet de bien mettre en relation chacune des molécules énoncées plus haut et l'effet des polluants sur ces dernières.

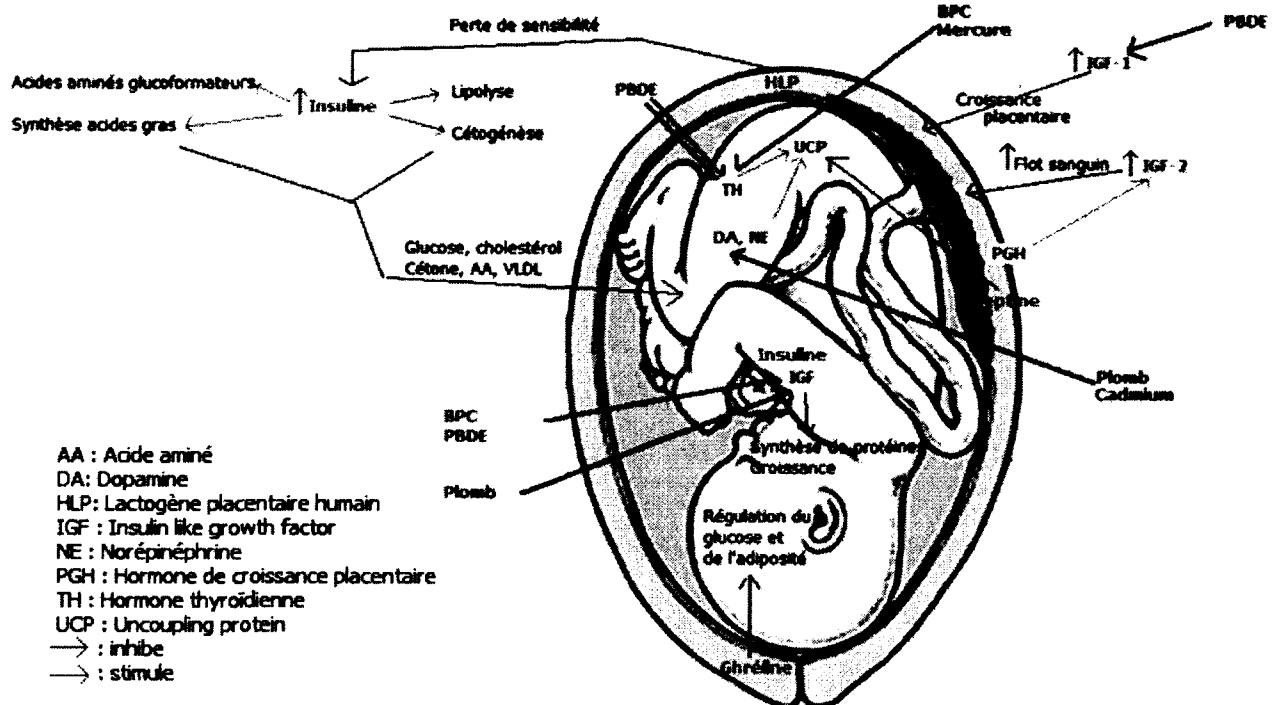


Figure 5: Schéma synthèse de la physiologie de la croissance fœtale et la modulation des contaminants à l'étude

Ce schéma synthèse rassemble les différents éléments régulateurs de la croissance fœtale lors de la grossesse. On retrouve du côté maternel principalement l'insuline et l'IGF qui sont augmentés lors de la grossesse. Dans le placenta, on retrouve l'HLP et la PGH qui permettent la modulation du glucose et de l'insuline chez la mère. Le placenta sécrète également de la ghréline et de la leptine qui contrôlent le glucose fœtal et l'adiposité. Le fœtus lui-même sécrète également de l'insuline et des IGF pour stimuler sa propre croissance. L'influence des six contaminants à l'étude (soit les BCP, les PBDE, le Pb, le Hg, le Cd et le Mn) ont été peu étudiés au regard de ces éléments régulateurs. Il semble que les PBDE stimulent la production d'IGF et le plomb l'inhibe. Les hormones thyroïdiennes sont également influencées par les contaminants, elles sont inhibées par les BCP et le mercure, par contre l'effet des PBDE ne fait pas consensus. Ainsi, il est difficile d'établir, à partir de ces éléments, le mécanisme d'action précis qui conduit les contaminants à l'étude à réduire le poids à la naissance. Par contre, ce schéma synthétise bien les cibles potentielles qui demanderaient de futures investigations.

XI. HYPOTHÈSE ET OBJECTIFS

Hypothèse :

L'exposition simultanée à de faibles doses d'organohalogénés (PBDE et BPC) et de métaux (Pb, Hg, Cd, Mn) au début de la grossesse sera associée à une diminution du poids à la naissance

Objectif :

Déterminer l'association entre la coexposition des contaminants tôt durant la grossesse et le poids à la naissance en incluant les facteurs de risques de PPN.

CHAPITRE 2 : MÉTHODES

I. DEVIS ET POPULATION

GESTE (grossesse et enfant en santé, étude sur la thyroïde et l'environnement) est une étude prospective comptant environ 800 femmes de la région de l'Estrie. Les femmes ont été recrutées à leur première visite de suivi (moins 20 semaines) à la clinique de recherche sur la grossesse du centre de recherche clinique (CRC) du CHUS (première cohorte, n=400) ou à l'accouchement au CHUS (deuxième cohorte, n=400) entre 2007 et 2009. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les impacts des contaminants environnementaux, plus spécifiquement le PBDE, sur le déroulement de la grossesse et le développement de l'enfant et les hormones thyroïdiennes.

Les participantes ont été recrutées en respectant les critères d'inclusion et d'exclusion suivants.

Les critères d'inclusion :

- Âge de 18 ans et plus
- Parlant français ou anglais

Le seul critère d'exclusion pour l'étude GESTE était un diagnostic d'une pathologie de la glande thyroïde affectant les niveaux des hormones thyroïdiennes.

Une large biobanque a été construite à partir de différents échantillons des participantes et de leur bébé. Elle contient des échantillons sanguins à 20 semaines, à l'accouchement, du sang de cordon, un échantillon de placenta, des ongles, des cheveux tant de la mère que de l'enfant, des échantillons d'urine, de méconium et de lait maternel. L'étude GESTE se poursuit actuellement et prévoit suivre les enfants périodiquement

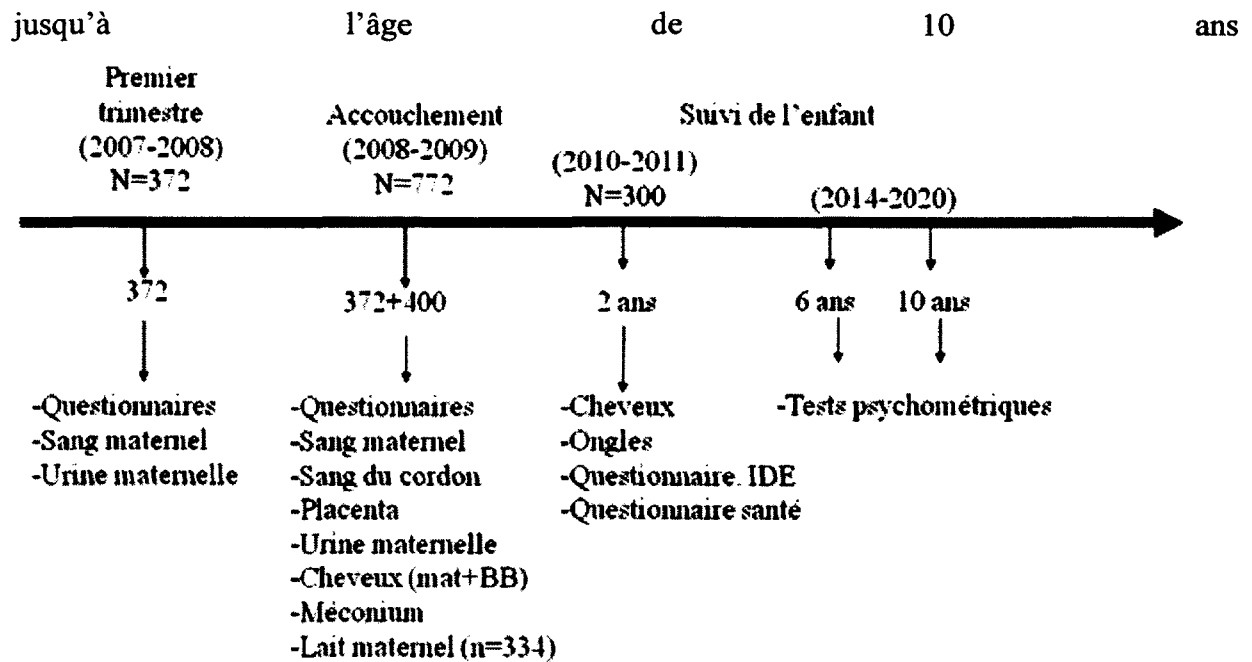


Figure 6).

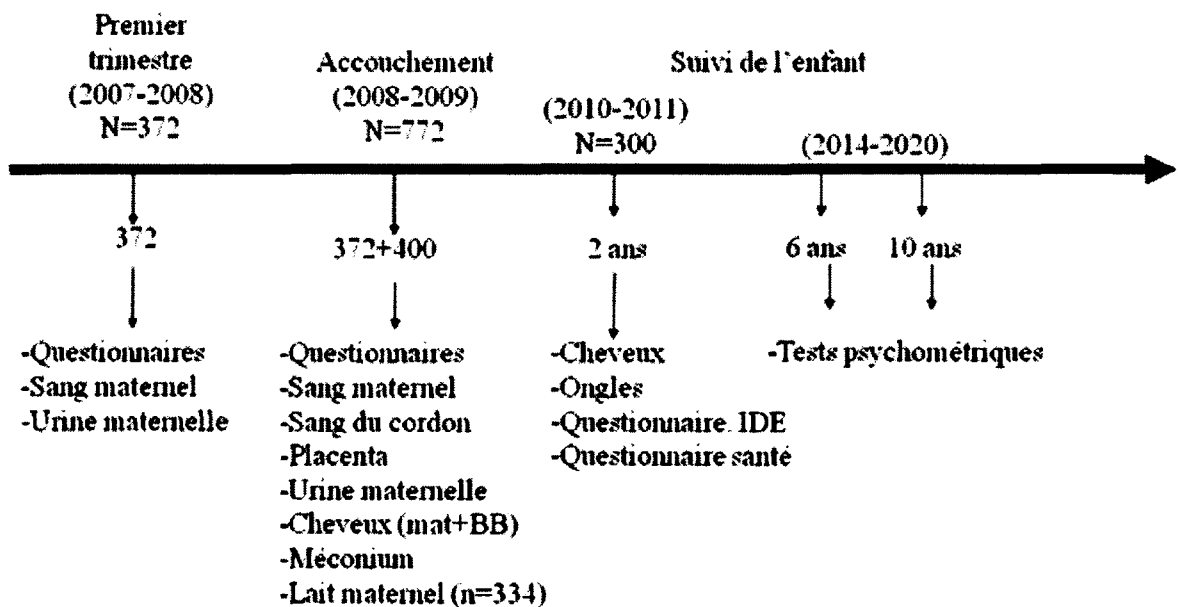


Figure 6 : Déroulement de l'étude GESTE

L'étude présentée ici est une étude sous-jacente utilisant la première cohorte de GESTE. Pour ce projet spécifique, certains critères de sélections se sont ajoutés à ceux de GESTE. Les femmes devaient avoir donné naissance à un bébé vivant. Je sélectionnais

également des participantes pour qui on détenait les analyses complètes des différents contaminants dosés au recrutement (<20 semaines). Les naissances gémellaires ont également été exclues.

Basé sur ces critères de sélection, 10 échantillons ont été perdus dû à un problème lors de la mise en place de la technique d'extraction, 24 femmes ont fait une fausse-couche et 5 ont volontairement mis fin à leur grossesse. Dans cette cohorte, il y avait 4 couples de jumeaux qui ont également été exclus. Ainsi, des 400 participantes qui ont été recrutées durant une période de 1 an et 3 mois s'étalant de fin septembre 2007 à décembre 2008, j'ai retenu un échantillon final de 357 femmes.

Sur la base de plusieurs caractéristiques sociodémographique tels le revenu familial, le niveau d'éducation, l'âge de la mère et des caractéristiques de grossesses soit taux de prématurité et de PPN, la cohorte GESTE est très similaires à la population québécoise et canadienne en générale.

II. VARIABLES À L'ÉTUDE ET COLLECTE DE DONNÉES

1. Exposition et mesure d'effet

La mesure de l'exposition comprend le dosage plasmatique de PBDE et de BPC. Seulement les congénères les plus prévalents ont été dosés (BDE-47, BDE-99, BDE-100, BDE-153 et CB-138, CB-153, CB-180). Elle comprend également le dosage plasmatique des métaux, incluant le plomb, le mercure, le cadmium et le manganèse.

La mesure de l'effet principale est le poids du nouveau-né à la naissance. Cette variable est recueillie dans le dossier médical de chaque participante. Les autres variables rapportées dans le chapitre théorique sur les facteurs de risques de PPN et donc considérées comme potentiellement confondantes ont été rapportées afin de contrôler leur pouvoir d'interaction lors de l'analyse multivariée de l'association PN-contaminants. Les facteurs confondants potentiels comprennent l'âge gestationnel, le sexe du bébé, la présence d'infection durant la grossesse, la présence de grossesses antérieures de PPN, la taille de la mère, l'intervalle inter-grossesse, la consommation d'alcool, de tabac, l'hypertension et le

diabète. Pour l'hypertension et le diabète, nous avons inclus l'ensemble des cas, présent avant la grossesse ou développé durant la grossesse, car selon le rapport de l'IHE, les deux formes ont un impact sur le PN.

2. Déroulement de la visite de recrutement

Lors de leur visite habituelle pour suivi de grossesse à la clinique du CRC, les femmes enceintes ont été approchées par l'équipe soignante pour leur proposer le projet GESTE. Si elles acceptaient de participer, elles ont rencontré une infirmière de recherche pour leur expliquer l'étude, leur faire signer le formulaire de consentement et remplir un questionnaire pour le recueil de covariables. Les femmes ont été par la suite pesées et mesurées, puis l'infirmière de la clinique a procédé aux différents prélèvements qui ont été ensuite acheminés aux différents laboratoires pour les analyses.

3. Questionnaires

Le premier questionnaire, tenu lors de la visite de recrutement, contient des questions pour le recueil des informations sociodémographiques (âge, niveau scolarité, statut matrimonial), de leur consommation de tabac, d'alcool et de drogue, de leur exposition potentielle aux contaminants durant le travail et dans les loisirs, ainsi que de leur habitude d'utilisation des ordinateurs. Un deuxième questionnaire a été administré aux participantes le plus tôt possible suivant l'accouchement. Il contenait des questions sur le déroulement de la grossesse et les antécédents familiaux de maladies chroniques, de cancers et de complications associés aux naissances (prématurité, PPN, malformation, retard mental). On trouvait également des questions qui venaient valider les informations obtenues au recrutement.

4. Accès base Ariane

Les informations sur le déroulement de la grossesse, les médicaments prescrits, les complications et les informations sur la naissance du bébé (poids, sexe, type d'accouchement) ont été collectées à même le dossier médical de chaque participante. On a également pu trouver des informations sur les grossesses antérieures.

5. Prélèvement et conservation des échantillons

Un échantillon de sang veineux de la femme a été obtenu lors de la visite de recrutement. L'échantillon de sang a été collecté dans deux tubes différents contenant soit de l'EDTA (Métaux) ou de l'héparine (PBDE, lipides, BPC). Les tubes contenant de l'héparine ont ensuite été centrifugés dans les 3 heures suivant le prélèvement puis conservés à -20°C pour le dosage des PBDE et des BPC. L'autre échantillon de sang a été gardé à 0°C puis envoyé au Centre de Toxicologie du Québec pour le dosage des métaux.

III. ANALYSES EN LABORATOIRE

1. PBDE et BPC dans le sérum

L'extraction des PBDE et des BPC a été faite dans le laboratoire de la Dre. Takser. Le protocole est une adaptation de la méthode développée par Covaci (Covaci et al. 2001).

Extraction des PBDE et des BPC

Deux millilitres de sérum ont été prélevés et 2 µl de standard interne ont été ajoutés contenant 500 pg de BDE-140, BDE-104 et BDE-209. Le lendemain, le mélange a subi une sonification de 20 minutes. Trois millilitres d'eau distillée et 2 ml d'acide formique ont été ajoutés au mélange et une deuxième sonification de 20 minutes a eu lieu. Les cartouches (Oasis HLB) ont été conditionnées avec du dichlorométhane (DCM), du méthanol et de l'eau distillée (5ml de chaque). Les échantillons ont été ajoutés, et la filtration a eu lieu goutte à goutte. Les cartouches ont ensuite été lavées avec de l'eau distillée et séchées sous flux d'azote pour 10 minutes et centrifugé 15 minutes à 4000 rpm. Une fois sèche, les cartouches ont été remplacées et l'élution des polluants avec 10 ml de DCM a été effectuée, toujours au goutte-à-goutte. Une fois les éluions terminées, le résultat est séché sous flux d'azote à environ 1 ml.

Purification des PBDE et des BPC

Des colonnes de 3 ml ont été préparées avec 1 g de silice acide (rapport silica gel/acide sulfurique 50g / 27ml), 0,2 g de silica gel et 0,5 g de sulfate de sodium anhydre. Les colonnes ont été activées avec 3 ml de DCM. Les éluats ont ensuite été ajoutés sur les colonnes, ils ont été, par la suite, lavés avec 10 ml de DCM. Les échantillons recueillis ont été évaporés à sec sous flux d'azote. Le tout a été résolubilité dans 100 µl d'isooctane et placé dans des vials. Quatre microlitres de perylène (5 ng/µl) ont été ajoutés aux échantillons. Les échantillons purifiés sont ensuite dosés au GC/MS. 1 µl de l'éluat a été injecté utilisant l'auto-injecteur Varian CP-8400 dans le Varian 400 couplé à un détecteur de spectrophotomètre de masse (4800Ms/MS), équipé d'une colonne capillaire de 12 m x 0.18 mm x 0.10 µm AT-5 (5% phényle diméthylpolysiloxane) (George et al. 2007).

2. Dosage des métaux

Les métaux ont été analysés au centre de toxicologie du Québec de l'Institut de Santé publique du Québec (CTQ-INSPQ). Le mercure total sanguin a été analysé par spectrométrie de fluorescence atomique à vapeur froide (CVAFS) utilisant un moniteur à mercure (model 100; Pharmacia Instruments, Piscataway, NJ, USA). Le plomb, le cadmium et le manganèse sanguin ont été analysés par spectrométrie de masse par torche à plasma (ICP-MS). La limite de détections pour le plomb est de 2.1 µg/dL, pour le mercure de 0.2 µg/L, pour le cadmium de 0.1 µg/dL et pour le mercure de 2.0 µg/L.

Des substances certifiées ont été analysées à des fins de contrôle de la qualité. Le CTQ-INSPQ est accrédité, ISO 17025 et le score du laboratoire dans le Programme de comparaison interlaboratoires pour les métaux en milieu biologique était de 36/36 pour la précision et 6/6 pour la reproductibilité pour le mercure par exemple.

3. Analyse des lipides dans le sérum

La détermination des lipides totaux (incluant cholestérol et triglycérides) dans le sérum a été faite utilisant la méthode colorimétrique à la sulfovanilline avec 20 µl de sérum (Frings et al. 1972). L'absorbance à 540 nm a été mesurée avec un spectrophotomètre Spectronic 70.

IV. TRAITEMENT DES DONNÉES ET GESTION DE LA BASE DE DONNÉES

Certaines variables de notre liste ont été dichotomisées. Avant tous la dichotomisation nous permet de faire un tableau descriptif détaillé de notre groupe à l'étude, elle nous permet de connaître les détails de leur consommation de substances et de leur éducation par exemple. Ces variables ont été testées dans les modèles linéaires, mais ensuite elles sont dichotomisées :

- Permettre une organisation simpliste des données.
- Rassembler les sous-groupes avec de faibles effectifs, ce qui nous permettra d'appliquer certains tests statistiques avec moins d'erreurs.

- Permettre de comparer les mesures d'effets (exemple : niveaux d'un contaminant selon tabacs oui/non) et nous permet de voir s'il existe des différences entre les sujets qui se trouvent aux extrêmes d'une échelle.
- Permettre de comparer notre groupe à l'étude avec d'autre population dans les diverses publications.

Le niveau de scolarité recueilli par le questionnaire a été dichotomisé. Au début il comportait 4 niveaux soit primaire, secondaire, collégiale, universitaire. Il était plus facile de cette manière de comparer nos niveaux de scolarité avec les autres études, où le niveau collégial n'existe pas. Le niveau secondaire a été attribué aux femmes ayant comme études maximales complétées soit le primaire, le secondaire, ou des études professionnelles soit moins de 12 ans de scolarité et le niveau postsecondaire aux autres. Pour la consommation de tabac, d'alcool et de drogues, en raison de la faible proportion de participantes ayant consommé de façon occasionnelle ou régulière ces substances durant leur grossesse, ces variables ont été dichotomisées. D'un côté, le score 0 a été attribué à celles n'ayant jamais consommé ces substances et le score 1 pour les consommatrices sans égard à la fréquence. Il est vrai que la dichotomisation entraîne la perte d'une partie de l'information c'est pour cette raison que les statistiques sont faites sur les variables brutes (telles que recueillies sur le questionnaire, exemple : tabac oui, non occasionnel, ancien fumeur) et les catégories obtenues après dichotomisation.

En ce qui concerne l'indice de masse corporelle, ce dernier a été calculé à partir du poids et de la taille mesurés selon la formule :

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Poids (kg)}/\text{taille (m}^2\text{)}.$$

La présence d'infections a été évaluée à partir de trois sources d'information : la réception d'antibiotique durant la grossesse ou à l'accouchement, un test de dépistage pour le streptocoque de type B positif et une numération globulaire supérieure à 19 000 à tout temps lors de la grossesse. On attribuait à une participante qui était positive pour une des trois sources le score de 1, 0 pour les autres. Les infections ont également été séparées en

deux catégories, soit durant la grossesse (antibiotique ou globule blanc supérieur à 19000 durant la grossesse) ou à l'accouchement (antibiotique et dépistage de streptocoque positif).

Les concentrations des différents analytes qui étaient inférieures à la limite de détection (LD) ont été considérées comme égales à la moitié de la LD spécifique à chaque analyte. Les concentrations des différents congénères de PBDE ou de BPC ont été ajustées en fonction des niveaux de lipides sanguins et rapportés à l'unité ng/g de lipide selon la formule :

Organohalogéné ajusté selon les lipides = PBDE ou BPC (ug/L) / lipide (g/L) * 1000.

Le calcul de la somme de PBDE ou des BPC a été obtenu par la sommation des concentrations des congénères à l'étude excluant ceux qui étaient sous la LD.

L'ensemble des variables recueillies par les questionnaires et les analyses de laboratoire a été saisi dans Excel 2007. Les données recueillies dans la base de dossiers médicaux Ariane ont été colligées dans la base de données Pierce.

V. ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS version 9.2. Dans un premier temps, une description simple de l'ensemble des variables à l'étude a été faite pour dégager les moyennes et les écarts types (si la distribution est normale), ou les médianes et les percentiles de distribution (si la distribution est non gaussienne.) Parmi les variables étudiées, les concentrations des polluants, excepté la distribution du manganèse, étaient non gaussienne. Ainsi, des transformations logarithmiques ont été effectuées à ces variables afin de répondre aux critères de normalité pour les régressions multivariées. Ces variables se sont avérées normales suite à ces transformations.

Des analyses de corrélation simple, corrélation de Pearson pour les variables normales, et Spearman pour les distributions asymétriques, ont été réalisées afin de vérifier l'intercorrélation entre les différents contaminants, de même qu'entre le PN et les facteurs de confusions afin de déterminer les éventuelles associations entre ces variables. Les facteurs confondants associés à une valeur $p < 0.15$ ont été retenus pour l'analyse subséquente

de régression multivariée. Le potentiel de colinéarité entre les facteurs de risques a également évalué pour éviter d'introduire ce problème dans les analyses. Par exemple, l'usage du tabac et le niveau d'éducation maternelle étaient liés ensemble, nous avons choisi d'inclure le tabac. Nous avons exploré aussi l'impact de l'IMC par rapport à la taille de la mère sur le poids à la naissance, ces deux variables sont liées au PN et nous avons sélectionné la taille. L'équipe de Honest a effectué une revue sur les différentes mesures anthropométrique de la mère et l'influence sur la prématurité et le PN. Cette revue incluant plus de 120 000 conclus que l'utilisation de l'IMC ou de la taille comme prédicateur de prématurité est de même ordre (Honest et al. 2005). De plus, plusieurs études cités dans la section IX de l'introduction on également fait le choix de cette variable plutôt que l'IMC. Cette variable est utilisé en continue selon la valeur mesurée lors du recrutement.

L'analyse des résultats s'est faite en trois étapes. La première étape a consisté en des corrélations entre les contaminants et le poids à la naissance uniquement. Ensuite, pour la deuxième étape, nous incluons 11 facteurs de risque dans les modèles de régression pour chaque contaminant séparément. Les facteurs de risques sélectionnés sont : l'âge gestationnel au recrutement, l'âge gestationnel à l'accouchement, le sexe du bébé, la présence d'infection durant la grossesse, la présence de grossesses antérieures de PPN, la taille de la mère, l'intervalle intergrossesse, la consommation d'alcool, de tabac, l'hypertension et le diabète. Pour l'hypertension et le diabète, nous avons inclus l'ensemble des cas, présent avant la grossesse ou développé durant la grossesse, car selon le rapport de l'IHE, les deux formes ont un impact sur le PN.

La troisième étape de notre analyse permet l'étude de l'exposition du fœtus à tous les contaminants dans un modèle de régression linéaire simple. En effet, il est bien connu que toutes les substances dans le corps peuvent avoir une influence entre elles, certains peuvent potentialiser les effets néfastes d'une autre substance ou en faire taire son effet. Pour éviter d'introduire de la colinéarité entre les différents contaminants une analyse factorielle par analyse en composantes principales (ACP) avec rotation Varimax à 3 facteurs a été faite. Pour chacun des trois groupes déterminés avec l'ACP, un score a été assigné à chaque individu. Ces scores étaient centrées-réduites pour assurer une distribution standard normale. Le score z de chaque contaminant a été calculé selon la formule suivante :

$$\text{Score } z = \frac{\text{Valeur observée} - \text{Moyenne de la valeur pour l'ensemble}}{\text{Écart type de la valeur dans le groupe}}$$

Ce score a été inclus dans le modèle final de régression linéaire multiple.

VI. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Le projet de recherche a été soumis au Comité d'Éthique du CHUS et a reçu l'approbation avant le début de l'étude. Chaque participante à qui l'on a proposé de participer à l'étude a reçu une information verbale et écrite et des explications détaillées sur son but et ses modalités. Les participantes ont signé un formulaire de consentement éclairé contenant un résumé du but et du déroulement de l'étude. Les femmes qui ont participé à cette étude n'étaient soumises à aucun risque clinique hormis celui minime de la ponction veineuse durant la prise sanguine de routine. Par ailleurs,

- Les participantes pouvaient refuser de participer à l'étude
- Elles peuvent se retirer à tout moment
- Les coordonnées des participantes sont recueillies sur une feuille séparée
- Les sujets sont identifiés par un numéro
- Les questionnaires, les feuilles des coordonnées et les consentements sont gardés sous clé dans un classeur au CRC
- Les fichiers informatisés sont sécurisés par un code dont l'accès est limité afin d'en garder la confidentialité.

CHAPITRE 3 : RÉSULTATS

I. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Le Tableau 14 montre les caractéristiques du groupe d'étude de 357 femmes enceintes. L'âge moyen au moment du recrutement est de $28,0 \pm 4$ ans. La majorité des participantes sont nées au Canada (94,4 %). Cinquante-huit pour cent ont fait des études postsecondaires. Le revenu familial moyen est de 65 000 \$ et s'étend de 8 400 \$ à 200 000 \$. Durant leur grossesse, 17 % des femmes ont déclaré avoir fumé, avec une moyenne de 5 cigarettes par jour, et 16,8 % avoir consommé occasionnellement de l'alcool.

La durée moyenne des grossesses était de 39,2 semaines et le poids moyen des nouveaux nés était de 3370 g. Il est à noter que les protocoles d'induction à 41 semaines de grossesse peuvent modifier légèrement la réalité. Certaines femmes pourraient avoir accouchées à des âges gestationnels plus avancés et ainsi présenter des poids de naissances un peu plus grand. Vingt-quatre (6,7 %) des naissances étaient prématurés et 16 (4,5 %) étaient des bébés de PPN. Quarante-trois pour cent des grossesses étaient primipares et 15 % des grossesses se sont terminées par une césarienne.

Tableau 14 : Caractéristique de la population et facteurs de risque

| Caractéristiques de la mère (n=357) | Moyenne \pm écart-type (min-max) |
|--|--|
| Âge de la mère | 28,1 \pm 4,43 (17-40) |
| Taille (cm) | 161,7 \pm 6,9 (130 – 183) |
| IMC (kg/m ²) | 25,7 \pm 5,7 (15,8 - 49,0) |
| Revenu familial (\$) | 65 000 \pm 31 000 (8 400 – 200 000) |
| | N (%) |
| Éducation postsecondaire (>12 ans) | 206 (57,9) |
| Pays de naissance (Canada) | 336 (94,4) |
| Information sur la grossesse | Moyenne \pm écart-type (min-max) |
| Âge gestationnel (semaines) | 39,2 \pm 1,6 (30 - 42,3) |
| Poids à la naissance (g) | 3370 \pm 498 (1555 - 4705) |
| | N (%) |

| | |
|--|---------------------------------------|
| Naissance prématurée (<37 semaines) | 24 (6,7) |
| Naissance de petit poids (<2500g) | 16 (4,5) |
| Sexe du bébé (garçon) | 181 (50,8) |
| Primipare | 151 (42,7) |
| Césarienne | 52 (15,0) |
| Facteurs de risques | Moyenne ± écart-type (min-max) |
| Temps avec la grossesse précédente (mois) | 38,7 ± 31,0 (10,8-199,6) |
| Gain de poids durant la grossesse (kg) | 12,3 ± 8,0 (n=287) [2,3-62,6] |
| | N (%) |
| Mariée | 28 (7,9) |
| Conjoint de fait | 75 (21,1) |
| Consommation d'alcool | 60 (16,8) |
| Consommation de tabac | 60 (16,8) |
| Consommation de drogue | 3 (0,9) |
| Intervalle inter-grossesse de moins de 18 mois | 25 (12,1) |
| Intervalle inter-grossesse de plus de 60 mois | 26 (12,6) |
| Grossesse antérieure prématurée | 17 (8,3) |
| Grossesse antérieure de petit poids | 29 (14,1) |
| Histoire familiale de petit poids | 53 (17,5) |
| Histoire d'avortement | 112 (33,1) |
| Hypertension (tous cas compilés) | 31 (8,7) |
| Diabète (tous cas compilés) | 38 (10,6) |
| Infection durant la grossesse | 121 (34,0) |

II. LES FACTEURS DE RISQUE ET LEUR RELATION AVEC LE POIDS DE NAISSANCE

Le Tableau 14 résume également les facteurs de risque pris en compte dans notre analyse. L'historique maternel d'avortements précédent et la présence d'infection durant la grossesse sont les deux facteurs les plus fréquents dans notre cohorte avec respectivement 33,1 % et 34,0 % de l'ensemble des grossesses. Dans un quart des 206 grossesses de

femmes multipares, il y a un écart de moins de 18 mois ou de plus de 60 mois avec la précédente grossesse. Dans le même groupe de femmes, 8,3 % a eu une naissance précédente prématurée et 14,1 % un bébé de PPN. Soixante-trois femmes ont un état de santé spécifiquement associé à la variation de poids à la naissance : l'hypertension ou le diabète avec respectivement 8,7 % et 10,6 %, dont 6 participantes qui sont les deux à la fois. Nous avons considéré ici toutes formes de diabète et d'hypertension, avec ou sans médicaments présentes ou non avant la grossesse.

L'analyse des différents facteurs de risques de type dichotomique (oui ou non) et le PN dans notre cohorte (Tableau 15) a permis de montrer que les moyennes des PN pour les femmes ayant fait des études postsecondaires et les naissances masculines sont supérieures et cette différence est statistiquement significative. Pour les autres variables dichotomiques, on retrouve des moyennes plus faibles à tendance significative ($p < 0,10$) pour les femmes ayant consommé du tabac, ayant des antécédents de prématurité et de PPN, ainsi que les infections à l'accouchement. Du côté des variables continues (Tableau 16), les corrélations de Pearson permettent de voir une association moyenne pour l'âge gestationnel et faible pour la taille de la mère et l'IMC au recrutement. Il faut par contre considérer le nombre important de test qui est effectués. On estime qu'avec un grand nombre de tests statistique ont crée des faux positifs à un taux d'environ 10 %. Dans notre cas, on obtient plus de 10 % de valeurs positives et ainsi ces dernières peuvent être considéré comme correctes. Il faut aussi noter le nombre de test qui résulte en tendance positive ce qui peut résulter d'une faible taille d'effet et considéré comme important malgré tout.

Tableau 15 : Comparaison des moyennes du poids de bébé selon les variables dichotomiques

| Facteurs de risques | Poids de bébé (g) | Facteurs de risqué | Poids de bébé (g) | Facteurs de risques | Poids de bébé (g) | Facteurs de risques | Poids de bébé (g) |
|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| Infection durant | | Antécédent prématuré | | Tabac | | Pays Naissance | |
| Non | 3331 | Non | 3341 | Non | 3359 | Canada | 3323 |
| Oui | 3343 | Oui | 3116† | Oui | 3195† | Autres | 3476 |
| Infection accouchement | | Antécédent PPN | | Alcool | | Césarienne | |
| Non | 3368 | Non | 3347 | Non | 3344 | Non | 3319 |
| Oui | 3251† | Oui | 3153† | Oui | 3269 | Oui | 3353 |
| Infection totale | | Histoire familiale PPN | | Drogue | | Histoire d'avortement | |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|------|-------------|--------|------------------------|-------|---------|------|
| | Non | 3352 | Non | 3328 | Non | 3343 | Non | 3360 |
| | Oui | 3290 | Oui | 3299 | Oui | 3348 | Oui | 3300 |
| Intervalle moins 18 mois | | | Sexe | | Éducation | | HTA | |
| | Non | 3331 | Garçon | 3394 | Secondaire | 3248 | Non | 3346 |
| | Oui | 3269 | Fille | 3265** | Postsecondaire | 3394* | Oui | 3177 |
| Intervalle plus 60 mois | | | Primiparité | | État civil | | Diabète | |
| | Non | 3328 | Non | 3336 | Marié/conjoint fait | 3345 | Non | 3328 |
| | Oui | 3369 | Oui | 3329 | Célibataire | 3325 | Oui | 3355 |

† p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Tableau 16 : Corrélation de Pearson avec les facteurs de risque continus et le poids du bébé

| Facteurs de risque continus | Coefficient de Pearson | Valeur de P |
|--|------------------------|-------------|
| Âge de la mère | 0,08 | 0,14 |
| Âge gestationnel au recrutement (semaines) | -0,03 | 0,52 |
| Âge gestationnel à l'accouchement (semaines) | 0,52**** | <0,0001 |
| Taille de la mère (cm) | 0,18*** | 0,0007 |
| IMC au recrutement (kg/m ²) | 0,16 ** | 0,0027 |
| Prise de poids (kg) | 0,09 | 0,15 |
| Revenu familial (\$) | 0,09 | 0,11 |
| Nombre de mois avec la grossesse précédente | 0,07 | 0,21 |

† p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001

III. BIOMARQUEURS D'EXPOSITION, INTERCORRÉLATION ET LEUR ASSOCIATION AVEC LES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Le Tableau 17 résume l'étendue des concentrations des contaminants chez les participantes. Dans le profil de PBDE, le BDE-47 représente environ 65 % de l'exposition totale. La concentration médiane de ce congénère est 20,8 ng/g de lipides. Ce congénère est détecté dans chaque échantillon. Le BDE-99 est indétectable dans 4,5 % des cas, le BDE-100 dans 23 % des échantillons et le BDE-153 dans 21 % des échantillons. Le CB-153 est le congénère de BPC présent en plus grande quantité dans les échantillons, il représente environ 50 % de l'exposition totale. La concentration médiane de ce congénère est de 7,8 ng/g de lipides. Le CB-153 n'a pas été détecté dans seulement un échantillon, les CB-

138 et CB-180 sont détectables dans 98 % de tous les échantillons. Le dosage des métaux était incomplet pour 2 participantes. Parmi les analyses complètes, les participantes sont toutes exposées au manganèse et au plomb; avec des concentrations médianes respectives de 9,3 mg/ L et 8,1 mg/ L. Le cadmium est inférieur à la limite de détection pour 7 participantes (2 %), le mercure était non détectable pour 52 (15 %) des participantes. Les concentrations médianes de ces deux derniers sont respectivement de 0,5 mg/L et 0,2 mg/L.

Tableau 17 : Distribution des contaminants à <20 semaines de gestation

| | 25° | 50° | 75° | Max |
|------------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| PBDE (ng/g lipides) (n=355) | | | | |
| BDE-47 | 10,98 | 20,84 | 41,54 | 547,00 |
| BDE-99 | 0,66 | 2,14 | 5,88 | 96,01 |
| BDE-100 | 0,16 | 0,96 | 2,28 | 82,73 |
| BDE-153 | 0,37 | 2,01 | 7,04 | 85,92 |
| ΣBDE | 17,29 | 34,05 | 60,85 | 726,09 |
| BPC (ng/g lipides) (n=355) | | | | |
| CB-153 | 4,45 | 7,85 | 19,07 | 409,92 |
| CB-138 | 1,79 | 3,65 | 9,32 | 177,63 |
| CB-180 | 1,63 | 3,66 | 8,15 | 90,82 |
| ΣCB | 8,94 | 15,50 | 37,52 | 455,97 |
| Métaux (µg/L) (n=355) | | | | |
| Pb | 6,11 | 8,08 | 10,98 | 64,23 |
| Hg | 0,20 | 0,52 | 0,92 | 6,82 |
| Cd | 0,11 | 0,23 | 0,37 | 3,07 |
| Mn | 7,63 | 9,34 | 11,54 | 32,41 |

Le Tableau 18 présente les intercorrélations entre les contaminants. L'intercorrélations entre les PBDE est relativement faible en général. Le BDE-47 est fortement corrélé avec la somme des PBDE puisqu'il en est son constituant majeur. Les PBDE sont faiblement corrélés avec les BPC, mais pas avec les métaux. Entre eux, les BPC sont modérément corrélés et fortement corrélés avec la somme des BPC. Les BPC ne sont pas corrélés aux métaux non plus. Entre eux, seuls le plomb et le cadmium sont faiblement corrélés.

La comparaison des concentrations des contaminants classifiés selon les différents facteurs de risques dichotomiques (test de Mann-Whitney) nous montre plusieurs associations (Tableau 19; voir annexe I pour tableau complet). Un intervalle de moins de 18 mois entre deux grossesses est négativement associé au BDE-99, BDE-153, et la somme des PBDE et positivement avec le plomb. Les garçons ont une moyenne plus grande pour le BDE-99 par rapport aux filles. La primiparité est associée négativement au BDE-47 et au manganèse. Les consommatrices de tabac ont une moyenne de cadmium et de plomb supérieure. Lorsque la consommation d'alcool est présente, on a des moyennes de tous les BPC, du cadmium et du plomb supérieur par rapport aux non-consommatrices.. Chez les femmes ayant fait des études postsecondaires la moyenne de BDE-100, de mercure et de manganèse est plus élevée, mais la moyenne de cadmium est, elle, moins élevée. Finalement, les femmes hypertendues ont des moyennes plus faibles de CB-153, de CB-180 et pour la somme des BPC.

Au regard de l'association entre les facteurs de risques continus de PPN et les différents contaminants, les quelques associations trouvées sont très faibles (Tableau 20). L'âge de la mère est associé à la somme des PBDE et au mercure et négativement au cadmium. L'indice de masse corporel au recrutement est négativement corrélé avec le BDE-153. La prise de poids est associée au CB-153. Finalement, le revenu familial est associé au mercure. On retrouve également une association à tendance statique pour au moins un contaminant avec chaque facteur de risque excepté la taille de la mère.

Tableau 18 : Intercorrélation entre les différents contaminants

| | BDE-47 (ng/g lipide) | BDE-99 (ng/g lipide) | BDE-100 (ng/g lipide) | BDE-153 (ng/g lipide) | ΣBDE (ng/g lipide) | CB-153 (ng/g lipide) | CB-138 (ng/g lipide) | CB-180 (ng/g lipide) | ΣCB (ng/g lipide) | Cd (µg/L) | Mn (µg/L) | Hg (µg/L) |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| BDE-99 (ng/g lipide) | 0,41 *** | 1,00 | | | | | | | | | | |
| BDE-100 (ng/g lipide) | 0,14 * | 0,32*** | 1,00 | | | | | | | | | |
| BDE-153 (ng/g lipide) | 0,19 *** | 0,68*** | 0,26 *** | 1,00 | | | | | | | | |
| ΣBDE (ng/g lipide) | 0,87 *** | 0,66*** | 0,28 *** | 0,51 *** | 1,00 | | | | | | | |
| CB-153 (ng/g lipide) | 0,25*** | 0,37*** | 0,10 † | 0,17 ** | 0,31*** | 1,00 | | | | | | |
| CB-138 (ng/g lipide) | 0,24 *** | 0,20*** | 0,008 | 0,003 | 0,22*** | 0,73*** | 1,00 | | | | | |
| CB-180 (ng/g lipide) | 0,18 *** | 0,35*** | 0,096 † | 0,12 * | 0,26*** | 0,78*** | 0,60*** | 1,00 | | | | |
| ΣCB (ng/g lipide) | 0,26 *** | 0,35*** | 0,07 | 0,13 * | 0,31*** | 0,96*** | 0,84 *** | 0,86 *** | 1,00 | | | |
| Cd (µg/L) | -0,03 | -0,04 | -0,02 | -0,03 | -0,06 | 0,00 | 0,05 | 0,03 | 0,02 | 1,00 | | |
| Mn (µg/L) | -0,06 | 0,05 | -0,02 | -0,03 | -0,06 | -0,01 | -0,04 | 0,00 | -0,02 | 0,03 | 1,00 | |
| Hg (µg/L) | 0,06 | 0,18*** | 0,06 | 0,14 * | 0,106 * | 0,07 | 0,02 | 0,08 | 0,07 | 0,05 | 0,11 * | 1,00 |
| Pb (µg/L) | -0,05 | -0,04 | -0,09 | -0,05 | -0,05 | -0,02 | 0,04 | 0,04 | 0,00 | 0,37*** | 0,13 * | 0,22*** |

† p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Tableau 19 : Association entre les facteurs de risques (de type variables dichotomiques) et les contaminants

| Facteurs de risques | BDE-47 | BDE-99 | BDE-100 | BDE-153 | ΣBDE | CB-153 | CB-138 | CB-180 | ΣCB | Pb | Hg | Cd | Mn |
|---------------------------------|--------|---------|---------|---------|----------|---------|--------|--------|---------|--------|------|----------|-------|
| Infection totale | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 21,69 | 2,18 | 0,83 | 1,51 | 34,63 | 9,26 | 3,98 | 3,82 | 19,56 | 8,37 | 0,43 | 0,26 | 9,44 |
| Oui | 17,22 | 1,81 | 0,61 | 1,72 | 27,74† | 8,00 | 3,54 | 3,06 | 16,61 | 8,62 | 0,42 | 0,30 | 9,56 |
| Intervalle moins 18 mois | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,06 | 2,05 | 0,75 | 1,58 | 32,12 | 8,81 | 3,82 | 3,54 | 18,50 | 8,46 | 0,43 | 0,27 | 9,48 |
| Oui | 16,23† | 0,94*** | 0,62 | 0,56*** | 21,98*** | 8,15 | 4,09 | 3,00 | 17,42 | 9,54** | 0,38 | 0,32† | 9,95 |
| Intervalle plus 60 mois | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,68 | 2,06 | 0,74 | 1,58 | 32,82 | 8,94 | 3,81 | 3,57 | 18,72 | 8,43 | 0,43 | 0,27 | 9,53 |
| Oui | 13,89† | 1,89 | 0,88 | 1,63 | 24,46 | 7,18 | 3,97 | 3,18 | 15,83 | 8,85 | 0,39 | 0,34 | 8,83 |
| Sexe | | | | | | | | | | | | | |
| Garçon | 21,05 | 2,54 | 0,78 | 1,57 | 33,70 | 8,50 | 3,66 | 3,38 | 17,58 | 8,79 | 0,44 | 0,26 | 9,62 |
| Fille | 19,10 | 1,63** | 0,72 | 1,59 | 30,57 | 9,14 | 4,00 | 3,72 | 19,50 | 8,13 | 0,41 | 0,29 | 9,34 |
| Primiparité | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 21,52 | 2,04 | 0,78 | 1,47 | 33,72 | 9,23 | 3,83 | 3,84 | 19,33 | 8,32 | 0,42 | 0,26 | 9,71 |
| Oui | 18,06* | 2,02 | 0,71 | 1,69 | 29,76 | 8,22 | 3,77 | 3,16 | 17,33 | 8,72 | 0,44 | 0,30 | 9,15* |
| Tabac | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 19,93 | 1,95 | 0,72 | 1,49 | 31,55 | 8,90 | 3,82 | 3,57 | 18,73 | 8,22 | 0,43 | 0,21 | 9,61 |
| Oui | 20,73 | 2,59 | 0,93 | 2,14 | 35,15 | 8,34 | 3,85 | 3,38 | 17,38 | 9,71* | 0,39 | 0,94 *** | 8,84 |
| Alcool | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 19,46 | 1,97 | 0,75 | 1,56 | 31,12 | 8,25 | 3,66 | 3,31 | 17,38 | 8,23 | 0,42 | 0,26 | 9,50 |
| Oui | 22,89 | 2,44 | 0,78 | 1,72 | 37,19 | 12,04** | 4,76* | 4,87** | 24,93** | 9,52* | 0,46 | 0,36* | 9,42 |
| Drogue | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 19,46 | 1,94 | 0,75 | 1,51 | 31,25 | 8,59 | 3,73 | 3,48 | 18,14 | 8,33 | 0,43 | 0,26 | 9,54 |
| Oui | 58,97 | 6,07 | 0,65 | 1,51 | 75,96 | 51,29* | 11,02 | 10,59 | 83,29 | 14,45 | 0,37 | 1,437* | 7,15 |
| Éducation | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|------|--------|---------|--------|-------|--------|--------|
| Secondaire | 19,61 | 1,97 | 0,62 | 1,47 | 30,84 | 9,16 | 3,93 | 3,54 | 19,18 | 8,84 | 0,37 | 0,36 | 9,10 |
| Postsecondaire | 20,42 | 2,10 | 0,87* | 1,67 | 33,14 | 8,55 | 3,75 | 3,54 | 18,00 | 8,18 | 0,48* | 0,22** | 9,78** |
| Histoire d'avortement | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,96 | 2,37 | 0,89 | 1,67 | 34,16 | 9,21 | 4,02 | 3,67 | 19,34 | 8,16 | 0,42 | 0,25 | 9,62 |
| Oui | 18,59 | 1,49** | 0,57* | 1,21 | 28,10 | 8,06 | 3,41 | 3,25 | 16,93 | 9,14** | 0,42 | 0,32* | 9,16 |
| HTA | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,56 | 2,13 | 0,78 | 1,67 | 32,93 | 9,19 | 3,89 | 3,74 | 19,23 | 8,47 | 0,43 | 0,26 | 9,47 |
| Oui | 15,53 | 1,31 | 0,50 | 0,84† | 24,55 | 5,56** | 3,18 | 1,94** | 12,15** | 8,35 | 0,42 | 0,39 | 9,612† |

† p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Tableau 20 : Association entre les facteurs de risque (de type variables continues) et les contaminants

| Facteurs de risque | BDE-4 7 | BDE-9 9 | BDE-10 0 | BDE-15 3 | ΣBD E | CB-15 3 | CB-13 8 | CB-18 0 | ΣBP C | Pb | Hg | Cd | Mn |
|-----------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| Âge de la mère | 0,094† | 0,053 | 0,030 | 0,085 | 0,12* | 0,066 | 0,010 | 0,10† | 0,067 | 0,04 5 | 0,22** * | - 0,12 * | 0,07 1 |
| Âge gestationnel à l'accouchement | 0,059 | 0,004 | 0,003 | 0,079 | 0,023 | 0,097† | 0,093† | 0,032 | 0,087 | - 0,02 8 | 0,007 | 0,05 2 | - 0,02 0 |
| Taille maternelle | -0,011 | -0,022 | -0,010 | -0,039 | - 0,017 | 0,061 | 0,006 | 0,012 | 0,039 | - 0,03 6 | -0,016 | 0,00 2 | 0,03 4 |
| IMC au recrutement | 0,018 | -0,036 | -0,088 | -0,12* | - 0,034 | -0,057 | 0,010 | -0,10† | - 0,065 | - 0,07 4 | -0,13 | - 0,01 8 | 0,07 6 |
| Prise de poids | 0,013 | -0,080 | 0,092 | -0,11† | - 0,020 | 0,123* | 0,091 | 0,080 | 0,11† | 0,03 8 | -0,072 | 0,00 8 | - 0,04 8 |
| Revenu familial | 0,085 | 0,055 | -0,082 | 0,095 | 0,093 | 0,11† | 0,011 | 0,088 | 0,088 | 0,06 0 | 0,17 ** | - 0,09 0 | 0,06 9 |

† p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

IV. ANALYSE EN COMPOSANTES PRINCIPALES (ACP)

Une ACP regroupant les 4 congénères de PBDE, les 3 congénères de BPC et les 4 métaux de notre étude a été faite. Cette méthode statistique a permis de classer ces 11 contaminants en trois groupes distincts. On remarque que les 3 congénères de BPC ont une affinité pour le facteur 1, que les 4 congénères de PBDE ont une bonne affinité pour le facteur 2 et que le plomb, le mercure et le cadmium ont une bonne affinité pour le facteur 3. Ici on considère une bonne affinité par une valeur supérieure à 0,5 dans la table. Comme on peut le remarquer, le manganèse n'a pas cette affinité avec le facteur 3 tel que fixé avec la limite de 0,5, il est donc inclus séparément dans les analyses subséquentes (Tableau 21).

Tableau 21 : Caractéristiques des facteurs de rotation dans l'analyse factorielle

| Contaminants | Facteur 1 | Facteur 2 | Facteur 3 |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| BDE-47 | 0,13 | 0,53 | -0,088 |
| BDE-99 | 0,21 | 0,85 | 0,077 |
| BDE-100 | -0,002 | 0,567 | -0,032 |
| BDE-153 | -0,008 | 0,79 | 0,010 |
| CB-153 | 0,84 | 0,20 | -0,007 |
| CB-138 | 0,84 | 0,014 | 0,032 |
| CB-180 | 0,85 | 0,098 | 0,020 |
| Pb | 0,057 | -0,12 | 0,83 |
| Hg | -0,019 | 0,33 | 0,51 |
| Cd | -0,043 | -0,035 | 0,58 |
| Mn | 0,036 | -0,036 | 0,45 |

V. ASSOCIATION DES CONTAMINANTS POIDS À LA NAISSANCE

En analyse bivariée (Tableau 22, sans ajustement), les CB-153 et CB-138 étaient positivement corrélés avec le PN. La plombémie était corrélée négativement avec le PN.

Dans l'analyse de régression multiple dont chaque contaminant est analysé séparément (Tableau 22, avec ajustement), aucun des contaminants n'a été corrélé avec le PN. Il est intéressant de noter l'impact majeur des facteurs de risque dans les associations. Prenons par exemple la somme des PBDE, avant ajustement le coefficient β , qui représente la variation de poids à chaque unité de log de Σ BDE dans ce cas, était à 23,86 g. Une fois l'ajustement fait, le β demeure dans le même ordre, mais devient, cette fois, négatif avec -37,64 g. On peut également noter, pour le plomb par exemple, que le β passe de -284,29 g à -24,62 g après ajustement pour les facteurs de risque. On demeure dans le même sens, mais l'impact du plomb une fois les facteurs considérés est mineur.

Tableau 22 : Association entre les contaminants et le PN

| Contaminants | Coefficient β non ajusté | Valeur de p | Coefficient β ajusté [#] | Valeur de p |
|------------------|--------------------------------|-------------|---|-------------|
| Log BDE-47 | 54,38 | 0,33 | 0,14 | 0,96 |
| Log BDE-99 | 32,06 | 0,42 | -4,25 | 0,91 |
| Log BDE-100 | 27,16 | 0,47 | 27,12 | 0,35 |
| Log BDE-153 | -22,37 | 0,46 | -42,06 | 0,12 |
| Log Σ BDE | 23,86 | 0,71 | -37,64 | 0,47 |
| Log CB-138 | 82,06† | 0,059 | 39,66 | 0,28 |
| Log CB-153 | 114,83* | 0,048 | 62,74 | 0,20 |
| Log CB-180 | -17,05 | 0,72 | -34,21 | 0,38 |
| Log Σ CB | 110,84† | 0,075 | 53,45 | 0,32 |
| Log Pb | -284,29* | 0,03 | -24,62 | 0,16 |
| Log Hg | -33,58 | 0,56 | -149,91 | 0,58 |
| Log Cd | -86,72 | 0,18 | 14,48 | 0,83 |
| Mn (g/L) | 5,38 | 0,47 | 4,34 | 0,46 |

Modèles de régression linéaire multiple ajustés sur âge gestationnel, sexe du bébé, infection durant la grossesse, histoire de PPN, taille de la mère, intervalle intergrossesse, alcool, tabac, hypertension et diabète

† p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Dans le modèle de régression multiple finale (Tableau 23), comprenant tous les contaminants et les facteurs de risques, aucun des contaminants n'a été corrélé avec le PN. Cependant, la relation entre l'âge gestationnel, le sexe du nouveau-né et la taille de la mère et le PN demeure statistiquement significative et d'explique 31,1 % de la variance totale de PN dans cette population.

Tableau 23 : Modèle finale de régression linéaire multiple, incluant les facteurs de risques et les contaminants

| Variabiles indépendantes | Coefficient β | Valeur de P |
|---|----------------------|-------------|
| Taille maternel (cm) | 13,84**** | <0,0001 |
| Consommation de tabac (oui vs non) | 22,75 | 0,80 |
| Consommation d'alcool (oui vs non) | -45,50 | 0,45 |
| Âge gestationnel au recrutement (semaine) | 0,52 | 0,96 |
| Âge gestationnel à l'accouchement (semaine) | 167,10**** | <0,0001 |
| Nouveau-né masculin | 179,12**** | <0,0001 |
| Intervalle inter-grossesse (mois) | 1,13 | 0,13 |
| Hypertension | -110,49 | 0,17 |
| Diabète | 174,71* | 0,017 |
| Infection | -61,01 | 0,19 |
| Antécédent de PPN | -140,31 [†] | 0,090 |
| Groupe 1 BPC (Σ des z-scores) | 97,34 | 0,18 |
| Groupe 2 PBDE (Σ des z-scores) | -66,15 | 0,13 |
| Groupe 3 Métaux (Pb, Hg, Cd) (Σ des z-scores) | -52,92 | 0,33 |
| Mn ($\mu\text{g/L}$) | 4,88 | 0,46 |

[†] p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **** p<0,0001

Dans la détermination de facteur de l'ACP, le manganèse était très près de la limite du groupe 3 soit les métaux. Puisque la limite fixée est arbitraire, il est intéressant de voir l'effet de l'ajout du manganèse dans le score z des métaux dans la régression linéaire. Cet effet est présenté au Tableau 24. On observe ainsi un changement total du sens de l'orientation des métaux, bien que toujours non significatif.

Tableau 24 : Modèle de régression linéaire multiple, incluant les facteurs de risques et englobant le manganèse dans les métaux

| Variables indépendantes | Coefficient β | Valeur de P |
|---|---------------------|-------------|
| Taille maternel (cm) | 18,18** | 0,0024 |
| Consommation de tabac (oui vs non) | -80,04 | 0,36 |
| Consommation d'alcool (oui vs non) | -114,87 | 0,23 |
| Âge gestationnel au recrutement (semaine) | 9,51 | 0,54 |
| Âge gestationnel à l'accouchement (semaine) | 197,90**** | <0,0001 |
| Nouveau-né masculin | -68,07 | 0,36 |
| Intervalle inter-grossesse (mois) | 0,124 | 0,93 |
| Hypertension | -170,94 | 0,21 |
| Diabète | 363,47** | 0,0070 |
| Infection | -63,18 | 0,44 |
| Antécédent de PPN | -127,54 | 0,35 |
| Groupe 1 BPC (Σ des z-scores) | -157,15 | 0,25 |
| Groupe 2 PBDE (Σ des z-scores) | -28,84 | 0,73 |
| Groupe 3 Métaux (Pb, Hg, Cd, Mn) (Σ des z-scores) | 52,61 | 0,42 |

† p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **** p<0,0001

Il est également possible de faire un score totale pour l'ensemble des contaminants en faisant la somme de chaque score z indépendant. Ainsi le Tableau 25 présente l'effet synergique de chaque contaminant dans un seul modèle. On ne retrouve pas d'effet statistiquement significatif pour ce score global, mais on retrouve toujours les associations pour la taille de la mère et l'âge gestationnel, ainsi que pour le diabète.

Tableau 25: Modèle de régression linéaire multiple, incluant les facteurs de risques et un score global pour l'ensemble des contaminants

| Variables indépendantes | Coefficient β | Valeur de P |
|---|---------------------|-------------|
| Taille maternel (cm) | 15,06** | 0,0062 |
| Consommation de tabac (oui vs non) | 56,09 | 0,54 |
| Consommation d'alcool (oui vs non) | -158,07 | 0,11 |
| Âge gestationnel au recrutement (semaine) | 15,69 | 0,29 |
| Âge gestationnel à l'accouchement (semaine) | 213,63**** | <0,0001 |
| Nouveau-né masculin | -101,95 | 0,17 |
| Intervalle inter-grossesse (mois) | -0,479 | 0,74 |
| Hypertension | -247,31 | 0,14 |
| Diabète | 250,505* | 0,072 |
| Infection | -130,08 | 0,12 |
| Antécédent de PPN | -161,52 | 0,22 |
| Contaminants totaux (score z total) | 14,73 | 0,83 |

† p<0,1, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **** p<0,0001

CHAPITRE 4 : DISCUSSION

I. EXPOSITION AUX CONTAMINANTS

De nombreuses cohortes de femmes enceintes ont fait l'objet d'étude sur les différents contaminants à l'étude. J'ai fait une revue de quelques-unes de ces études pour faire un portrait de l'exposition sur la planète et situer notre cohorte GESTE par rapport à ces autres études. Les années des prélèvements, le pays et le moment de la grossesse où ces prélèvements ont été faits sont répertoriés dans chacun des tableaux. En général, les prélèvements sont effectués à l'accouchement ou dans le sang de cordon, ce qui représente la principale différence avec notre cohorte où nous avons effectué le prélèvement à moins de 20 semaines de gestation avec une moyenne de 11 semaines. Il est également difficile d'évaluer la distribution des contaminants dans les différentes études. Les moyennes et les médianes sont souvent la seule information que je peux sortir. Par contre, il est fort possible que les niveaux observés ne présentent pas risque de PPN et que seule les femmes avec une plus grande exposition soient à risque. Il pourrait être utile dans ce cas d'évaluer les expositions de ces femmes séparément pour avoir une meilleure exactitude. Quoiqu'il en soit, les tableaux présentés ici permettent d'évaluer la situation québécoise, par le biais de notre cohorte de femmes avec le reste du monde.

1. PBDE

La concentration moyenne du congénère de PBDE le plus prévalent, le BDE-47 est de 35.95 ng/g de lipides dans le sérum des femmes GESTE (

Tableau 26). Cette valeur est comparable au niveau trouvé dans une cohorte canadienne (Foster et al. 2011) et à peu près le double à une cohorte américaine (Stapleton et al. 2011). Par contre, les concentrations trouvées en Europe et en Asie sont inférieures. Notre concentration de BDE-47 est entre 5 (Frederiksen et al. 2010) à 10 fois (Kim et al. 2011) supérieures aux valeurs répertoriées. Dans deux études (Bi et al. 2006) on ne présente pas la moyenne, mais bien la médiane du BDE-47, de la même manière, la médiane de la cohorte GESTE est environ 15 fois la valeur de ces deux études.

Tableau 26 : Niveau d'exposition au BDE-47 des femmes enceintes à travers le monde

| Année de prélèvement | Pays de l'étude (n) | Moment du prélèvement dans la grossesse | Niveaux (moyenne ng/g de lipides) | Référence |
|-----------------------------|----------------------------|--|--|--|
| 2007-2009 | Canada (357) | À moins de 20 semaines de gestation | 35,95 | Cette étude (Lavoie et al. en préparation) |
| 2004-2005 | Canada (97) | 24-28 semaines de gestation | 26,94 | (Foster et al. 2011) |
| 2008-2010 | États-Unis (137) | À l'accouchement Sang de cordon | 26,9 56 | (Stapleton et al. 2011) |
| 2007 | Danemark (51) | 35-36 semaines | 16,5 | (Stapleton et al. 2011) |
| 2003-2005 | Espagne (174) | À l'accouchement (par césarienne pour toutes les femmes) | 8,59 | (Frederiksen et al. 2010) |
| | | Sang de cordon | 6,5 4,3 | (Vizcaino et al. 2011) |
| Pas mentionné | Corée du Sud (21) | À l'accouchement Sang de cordon | 3,50 7,88 | (Kim et al. 2011) |
| Année de prélèvement | Pays de l'étude (n) | Moment du prélèvement dans la grossesse | Niveaux (médiane ng/g de lipides) | Référence |
| 2007-2009 | Canada (357) | À moins de 20 semaines de gestation | 20,84 | Cette étude (Lavoie et al. en préparation) |
| 2001-2003 | Pays-Bas (62) | 35 ^e semaine | 0,9 | (Roze et al. 2009) |
| Pas mentionné | Chine (21) | À l'accouchement Sang de cordon | 1,0 1,4 | (Bi et al. 2006) |

2. BPC

La concentration médiane du congénère de BPC le plus prévalent, le CB-153 est de 7.84 ng/g de lipides et la moyenne est de 7.49 ng/g de lipides dans le sérum des femmes GESTE (Tableau 27). Il est à noter que les études de Darill, Rogan, Daniels, Winneke, Grandjean et Patandin ont été rapportées dans une revue publiée par Boucher en 2004 (Boucher et al. 2009). En relisant l'article dont l'information a été tirée, je n'ai pas trouvé la valeur exacte du dosage du congénère de BPC, j'ai donc laissé dans ce tableau la valeur

arrondie par la revue de Boucher. Cette fois, on peut constater que les valeurs trouvées dans notre cohorte sont inférieures à l'ensemble des cohortes. On peut expliquer les valeurs très divergentes par la consommation de poissons qui, comme mentionnée plus tôt, représente une des principales sources d'exposition aux BPC. En effet, dans une population Inuite du Canada on retrouve des valeurs de beaucoup supérieures à celle trouvée chez des femmes canadiennes citadines (137.4 ng/g lipides versus 1.2 ng/g lipides) (Muckle et al. 2001). La consommation de poisson est plus importante dans cette population par rapport à la population canadienne en général. On peut faire la même constatation avec la population de îles Faroe, où les femmes étaient dans une communauté de pêcheurs (Grandjean et al. 2001). L'année de prélèvement peut également être responsable de la divergence, les cohortes de Rogan et de Daniels ont été constituées avant ou durant la vague d'interdiction de production et d'importation de BPC.

Tableau 27 : Niveau d'exposition au CB-153 des femmes enceintes à travers le monde

| Année de prélèvement | Pays de l'étude (n) | Moment du prélèvement dans la grossesse | Niveaux (médiane ng/g de lipides) | Référence |
|----------------------|--|---|--------------------------------------|--|
| 2007-2009 | Canada (357) | À moins de 20 semaines de gestation | 7,84 | Cette étude (Lavoie et al. en préparation) |
| 1991-1994 | États-Unis (309) | À l'accouchement | 40 | (Darvill et al. 2000) |
| 1978-1982 | États-Unis (859) | À l'accouchement | 80 | (Rogan et al. 1986a) |
| 1959-1965 | États-Unis (1207) | À l'accouchement | 140 | (Daniels 2003) |
| 1993-1995 | Allemagne (171) | À l'accouchement | 140 | (Winneke et al. 1998) |
| 1986-1987 | Faroe Islands (Danemark) (435) | À l'accouchement | 450 | (Grandjean et al. 2001) |
| 1990-1992 | Pays-Bas (418) | Dernier mois de grossesse | 100 | (Patandin et al. 1999) |
| 2002-2004 | Japon (135) | Second trimestre | 23 | (Nakajima et al. 2006) |
| 2000-2001 | Taiwan (50) | Entre 28 et 32 semaines de gestation | 21,3 (la somme de BPC 138; 153; 180) | (Wang et al. 2006) |
| Année de prélèvement | Pays de l'étude (n) | Moment du prélèvement dans la grossesse | Niveaux (Moyenne ng/g de lipides) | Référence |
| 2007-2009 | Canada (357) | À moins de 20 semaines de gestation | 7,49 | Cette étude (Lavoie et al. en préparation) |
| 1995-2001 | Canada (Inuit du Nord québécois) (175) | À l'accouchement | 137,4 | (Muckle et al. 2001) |

| | | | | |
|-----------|----------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 2003-2008 | Espagne (1175) | Entre 7 et 26 semaines de gestation | Moyenne (ng/g de lipides) 39,81 | (Gascon et al. 2012) |
|-----------|----------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------|

3. Plomb

La concentration moyenne de plomb retrouvé dans la cohorte GESTE est de 12.6 µg/L (Tableau 28). Une étude canadienne retrouve une moyenne similaire pour les femmes du Sud du Québec (Lucas et al. 2004). Les concentrations retrouvées chez les femmes enceintes des États-Unis (Rothenberg et al. 2002) et en France (Yazbeck et al. 2009) sont également similaires à celle trouvée dans notre cohorte. Par contre, en Asie et en Afrique les valeurs sont supérieures, pour des périodes de temps de prélèvement similaire (Kaul et al. 2002; Ugwuja et al. 2011). On peut expliquer une partie de cette variation en prenant l'exemple de l'essence sans plomb. Un accord entre 48 pays africains, lors de la conférence de Johannesburg en 2002, a décrété la fin de l'usage de l'essence avec plomb pour janvier 2006. On peut rappeler que c'est en 1990 que l'ensemble de l'essence avec plomb a été éliminé au Canada. Certains pays moyen-orientaux et asiatiques comme l'Afghanistan, la Mongolie et l'Irak refusent encore l'élimination de l'essence avec plomb (Smée 2006).

Tableau 28 : Niveau d'exposition au plomb des femmes enceintes à travers le monde

| Année du prélèvement | Pays (N) | Moment de prélèvement | Moyenne µg/l | Référence |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|----------------|--|
| 2007-2009 | Canada (357) | À moins de 20 semaines de gestation | 12,6 | Cette étude (Lavoie et al. en préparation) |
| 1993-1996 | Canada (Nunavut) (491) | Sang de cordon | 39 | (Lucas et al. 2004) |
| 1993-1994 | Canada (Sud du Québec) (24) | Sang de cordon | 16,56 | |
| 1995-2001 | États-Unis (720) | 3e trimestre | 19 | (Rothenberg et al. 2002) |
| pas mentionné | Malte (143) | 37 semaines de gestation | 77 | (Magri et al. 2003) |
| 2003-2005 | France (971) | Entre 22 et 28 semaines de gestation | 20,5 | (Yazbeck et al. 2009) |
| 1994-1996 | Suède (106) | À l'accouchement | 72,4 (médiane) | (Osman et al. 2000) |
| 2007-2008 | Nigeria (349) | À moins de 25 semaines de | 363,7 | (Ugwuja et al. 2011) |

| | | | | |
|-----------|-------------|-------------------------------------|------|------------------------|
| 2002 | Inde | gestation Durant la grossesse | 184 | (Kaul et al. 2002) |
| 2003-2004 | Iran (396) | À l'accouchement | 49,5 | (Vigeh et al. 2006) |
| 2007-2008 | Chine (128) | Moyenne de trois trimestres | 56,8 | (Jiang et al. 2011) |

4. Mercure

La valeur moyenne de mercure retrouvé dans la cohorte GESTE est de 1.04 µg/l (Tableau 29). On constate que les peuples qui consomment beaucoup de poissons sont les plus exposés au mercure. La population des îles Faroe au Danemark (Grandjean et al. 2001) est principalement une communauté de pêcheurs. La comparaison des valeurs entre les Nunavut et le sud de Québec fait également état de cette différence, car le peuple autochtone consomme davantage de poissons et de mammifères marins que les autres habitants du Québec. En effet, la concentration de mercure est plus que doublée dans le sang de cordon de ces nouveaux nés du Nord (Lucas et al. 2004). Par contre, la valeur du mercure chez les femmes du sud du Québec est de beaucoup supérieure à celle de notre cohorte. On peut expliquer cette divergence par l'année de prélèvement soit entre 1993 et 1994, ce qui précède une vague gouvernementale visant à réduire l'exposition des Canadiens au mercure, soit au début de 2000. L'étude américaine mentionnée ici rapporte une valeur moyenne très similaire à la nôtre (Lederman et al. 2008).

Tableau 29 : Niveau d'exposition au mercure des femmes enceintes à travers le monde

| Année de prélèvement | Pays (N) | Moment de prélèvement | Moyenne µg/l | Référence |
|-------------------------|-----------------------------------|---|-----------------|--|
| 2007-2009 | Canada (357) | À moins de 20 semaines de gestation | 1,04 | Cette étude (Lavoie et al. en préparation) |
| 1993-1996 | Canada (Nunavut) (491) | Sang de cordon | 39 | (Lucas et al. 2004) |
| 1993-1994 | Canada (Sud du Québec) (24) | Sang de cordon | 16,56 | |
| 1995-2001 | Canada (Nunavik) (130) | À l'accouchement | 12,6 | (Muckle et al. 2001) |
| 2001-2002 | États-Unis (329) | À l'accouchement | 2,32 | (Lederman et al. 2008) |

| | | | | |
|-----------|-------------------------------------|------------------|-------|-------------------------|
| 1994-1995 | Danemark (Faroe Island) (182) | À l'accouchement | 203,4 | (Grandjean et al. 2001) |
| 2000-2002 | Brésil (1510) | À l'accouchement | 11,53 | (Santos et al. 2007) |

5. Cadmium

La valeur moyenne de cadmium retrouvé dans la cohorte GESTE est de 0.2 µg/l (Tableau 30). Cette valeur est très similaire à celle retrouvée dans la cohorte américaine (Sanders et al. 2012). Elle est, par contre, inférieure aux autres études répertoriées. Lorsqu'on regarde la consommation industrielle de cadmium sur la planète, par le biais du World Bureau of Metal Statistics on se rend compte que l'Europe et la Chine représente le deux tiers de la consommation totale de cadmium. En 2007, on estimait cette consommation à 15 900 tonnes, l'Europe et la Chine étant responsable de respectivement 5500 et 5400 tonnes (Société chimique de France et al. 2011). Une plus grande utilisation pourrait se traduire par de plus grandes émanations et donc une exposition plus importantes pour ces habitants.

Tableau 30 : Niveau d'exposition au cadmium des femmes enceintes à travers le monde

| Année de prélèvement | Pays (N) | Moment de prélèvement | Moyenne µg/l | Référence |
|----------------------|------------------|--------------------------------------|--------------|--|
| 2007-2009 | Canada (357) | À moins de 20 semaines de gestation | 0,2 | Cette étude (Lavoie et al. en préparation) |
| 2009-2011 | États-Unis (211) | 3 ^e trimestre | 0,18 | (Sanders et al. 2012) |
| 1994-1996 | Suède (106) | À l'accouchement | 1,56 | (Osman et al. 2000) |
| 2002 | France (901) | Entre 24 et 28 semaines de gestation | 0,8 | (Menai et al. 2012) |
| 2006-2007 | Chine (130) | À l'accouchement | 0,84 | (Wang et al. 2008) |

6. Manganèse

La concentration moyenne de manganèse retrouvé dans la cohorte GESTE est de 6.04 µg/l (Tableau 31). La moyenne de notre cohorte est environ le tiers de la moyenne de

l'autre étude canadienne citée (Takser et al. 2004) et d'une étude japonaise (Vigeh et al. 2008) et le quart d'une étude américaine (Zota et al. 2009). Par contre, l'étude chinoise a une moyenne de neuf fois la nôtre. Il faut savoir que la Chine est le plus grand producteur de manganèse selon le rapport de la conférence des Nations Unies sur le Commerce et le Développement (Guay 2011). On peut donc poser l'hypothèse que cette grande production peut expliquer cette importante exposition des femmes chinoises.

Tableau 31 : Niveau d'exposition au manganèse des femmes enceintes à travers le monde

| Année | Pays (N) | Moment de prélèvement | Moyenne $\mu\text{g/l}$ | Référence |
|-----------|------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|
| 2007-2009 | Canada (357) | À moins de 20 semaines de gestation | 6,04 | Cette étude (Lavoie et al. en préparation) |
| | Canada (101) | À l'accouchement | 16,3 | (Takser et al. 2004) |
| 2002-2007 | États-Unis (470) | À l'accouchement | 24 | (Zota et al. 2009) |
| 2003-2004 | Japon (410) | À l'accouchement | 18 | (Vigeh et al. 2008) |
| 2006-2007 | Chine (130) | À l'accouchement | 54,26 | (Wang et al. 2008) |

II. ASSOCIATION ENTRE LES CONTAMINANTS ET LE POIDS À LA NAISSANCE

Dans la première partie de notre analyse, sans ajustement, on a trouvé une association négative entre le plomb et le poids à la naissance ainsi qu'une association positive avec le CB-153. Cette technique d'analyse statistique est la moins précise puisqu'elle ne prend pas en considération des éléments qui sont connus comme confondants. Dans la recension des études, tous contaminants confondus, il y a relativement peu d'étude qui ont optés pour ce mode d'analyse. Dans ce cas de figure, deux études sur le plomb ont obtenu le même résultat que nous (Al-Saleh et al. 1995; Lucas et al. 2004). Malgré son manque d'exactitude, cette analyse sans ajustement est utile pour les étapes subséquentes, afin de vérifier la solidité de l'association trouvée.

Pour la seconde étape de l'analyse, nous incluons dans notre modèle les facteurs de risques de PPN sélectionnés. Lorsque l'ajustement pour les facteurs de risque a été fait, nous n'avons pas trouvé d'association statistiquement significative. Ce type d'analyse est utilisé par la majorité des équipes qui étudient les effets des contaminants sur le PN. C'est à

ce moment, que nos résultats divergent beaucoup avec les autres études. Par contre, cette divergence peut s'expliquer par les facteurs que nous avons considérés dans notre analyse. Très peu d'études incluent les infections ou les complications de grossesses (HTA et diabète). Le moment du prélèvement est également un élément qui peut expliquer la variation. La majorité des études ont utilisé le sang maternel à l'accouchement ou le sang de cordon pour leur dosage de contaminant. Nous avons effectué les prélèvements en début de grossesse, c'est peut-être trop tôt. L'analyse avec nos échantillons en fin de grossesse n'a pas été encore complétée, mais selon nos résultats préliminaires il ne semble pas non plus avoir d'effet avec ces dosages. Ainsi, il semblerait que les facteurs de risques soient les majeurs responsables de ces variations.

Dans la troisième étape de l'analyse statistique, nous avons inclus l'ensemble des contaminants dans le même modèle avec les autres facteurs de risque. Nous sommes demeurés sans aucune association. Sur la soixantaine d'études analysées tous contaminants confondus, on trouve 6 études qui ont fait des ajustements pour d'autres contaminants. Cette très faible proportion montre bien que cela ne fait pas partie de la norme des études épidémiologique de faire l'inclusion de plusieurs contaminants dans les modèles étudiant le poids à la naissance.

III. INCLUSION DES FACTEURS DE RISQUE

Pour s'assurer de la qualité des informations que nous avons recueillies, nous avons privilégié la multitude des sources. Lorsque c'était possible, nous colligions les informations des questionnaires obtenus par les participantes avec celles retrouvées dans les dossiers médicaux. Nous avons également validé certaines réponses en posant la question dans les deux questionnaires qui ont été répondu avec un intervalle de temps d'au moins 4 mois. Nous avons également pris des mesures directes chez les participantes. En réunissant les facteurs ayant le plus grand nombre d'évidences concluant sur leur association avec le PPN (Tableau 32), il y a certains facteurs qui sont faciles à inclure dans une étude épidémiologique. En effet, en connaissant ces facteurs de risques il est possible de les inclure par la formulation des questionnaires lors du recrutement ou des suivis des participants. D'autres facteurs de risque nécessitent un peu plus de travail, demandant

l'accès aux dossiers médicaux des participantes pour y faire quelques recherches, mais sont toujours susceptibles de figurer dans les bases de données. Pour d'autres facteurs, tels que la violence domestique, les problèmes psychologiques et des facteurs anatomiques spécifiques, il est un peu plus difficile d'obtenir ces informations, voire non pertinents dans le contexte d'une étude environnementale. Il est important d'être conscient de cette liste de facteurs de risque lors de la conception d'une étude épidémiologique visant le PPN. Car la sous-estimation de certains de ces facteurs peut inclure un biais de confusion.

Tableau 32 : Facteurs de risque fortement associés au PPN fondés sur des évidences et leur faisabilité de considération dans les études épidémiologiques

| Critères | Évalués dans notre étude | Certitude de l'information | Faisabilité de considérer dans les études épidémiologiques |
|---|----------------------------------|--|--|
| Court ou long intervalle entre les grossesses | Oui | Dossier médical, affirmation de la participante | Accès au dossier médicaux Questionnaire |
| Grossesse antérieure prématurée ou de PPN | Oui | Dossier médical et affirmation de la participante | Accès au dossier médicaux Questionnaire |
| Histoire maternelle de PPN | Oui | Affirmation de la participante | Questionnaire |
| Mère adolescente | Non | - | Âge de consentement de 18 ans |
| Minorité ethnique | Oui | Affirmation de la participante | Questionnaire |
| Célibataire | Oui | Affirmation de la participante | Questionnaire |
| Déficit en fer | Non | - | Questionnaire Dosage biochimique |
| Déficit en huile de poisson | Non | - | Question sur la consommation de poissons à inclure dans les questionnaires |
| Faible IMC | Oui | Calculé à partir de mesures faites au recrutement | Calculé à partir de mesures faites |
| Conditions médicales | Oui | Dossier médical | |
| Facteurs anatomiques | Non | - | Difficile voir impossible |
| Infection vaginale | | 3 sources d'informations | |
| Infection urinaire | | (globules blancs, antibiotiques prescrits durant la grossesse, Streptocoque B positif) | Accès au dossier médicaux |
| Infection dentaire | Toutes les infections confondues | | |
| Facteurs psychologiques | Non | | Difficile |
| Tabac | Oui | Affirmation de la participante | Questionnaire Niveau de cotinine dans |

| | | | |
|--|-----|--|---------------------------------|
| Alcool | Oui | Affirmation de la participante | l'urine Questionnaire |
| Drogue récréative | Oui | Affirmation de la participante | Questionnaire |
| Exposition à la fumée secondaire | Non | - | Niveau de cotinine dans l'urine |
| Violence/abus | Non | - | Difficile |
| Trauma | Non | - | Difficile |
| Traitement FIV | Non | - | Questionnaire |
| Faible gain de poids durant la grossesse | Oui | Suivi du poids dans le dossier médical | Accès au dossier médicaux |

IV. FORCES ET LIMITES

La grande force de cette étude repose sur la réflexion derrière sa construction. En effet, l'analyse des facteurs de risques de PPN a conduit à une prise de conscience de leur impact dans l'issue de l'hypothèse. Cette prise de conscience c'est traduite par une considération d'un nombre important de ces facteurs de risques. En plus, à notre connaissance, c'est la première fois que différentes classes de contaminants sont intégrées dans un seul modèle pour l'étude du poids à la naissance. De cette façon, nous pouvons avoir une meilleure vue d'ensemble des effets combinés des polluants différents.

La principale limite de cette étude est certainement l'impossibilité d'analyser l'ensemble des facteurs de risques de PPN. En effet, comme mentionnés dans le Tableau 32, certains éléments qui sont clairement associés à une réduction du PN sont pratiquement impossibles à inclure dans une étude épidémiologique. Cette omission peut inclure un biais de confusion non contrôlé. Le type de recrutement peut également présenter une limite, étant donné le caractère de volontariat qui rend difficile toute extrapolation et généralisation des résultats de cette étude à l'ensemble de la population de la région de l'Estrie. Le fait de ne pas avoir un groupe témoin pour l'exposition aux contaminants peut certainement représenter une certaine limite quant à l'émission des conclusions. Par contre, il faut être conscient que l'ensemble de la population est exposé à ces contaminants, il est donc très difficile, voir impossible de trouver cedit groupe témoin.

CONCLUSION

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'effet de la coexposition aux PBDE, aux BPC, au plomb, au mercure, au cadmium et au manganèse sur le poids à la naissance.

Premièrement, cette étude a permis de démontrer que les femmes enceintes de l'Estrie étaient exposées à de hauts niveaux de PBDE par rapport à des femmes enceintes européennes. Cela a également permis de voir que pour les autres contaminants à l'étude leur niveau d'exposition est similaire (Cd, Mn) ou inférieur (BPC, Pb, Hg).

Les résultats de cette cohorte prospective ne supportent pas l'hypothèse sur l'effet néfaste d'une exposition aux PBDE, aux BPC, au plomb, au mercure, au cadmium et au manganèse en début de grossesse sur le paramètre principal de la croissance fœtale, le poids de naissance.

Cette étude nous a permis de démontrer l'importance de repenser la façon de faire l'analyse statistique derrière ce type d'étude. En effet, il a été observé que certaines associations qui semblaient présentes soient diminuées ou absentes après ajustement pour des facteurs basés sur des preuves scientifiques.

Enfin, le PN ne semble pas assez sensible et, utilisé seul, n'est pas le paramètre approprié à utiliser pour l'étude des effets sur la santé dans le cas des expositions à faible dose sur l'environnement.

RETOMBÉES ET RECOMMANDATIONS

Cette étude a permis de montrer des divergences importantes entre les méthodologies des études environnementales sur le PN. La considération des nombreux facteurs de risques et l'évaluation de la coexposition à différents contaminants peuvent complètement changer les résultats d'une telle étude. Il est donc recommandé de repenser la collecte des informations lors de la conception d'études environnementales sur le PN.

L'exposition aux contaminants énoncés dans cette étude ne semble pas avoir d'effet néfaste sur la croissance du fœtus. Il n'en demeure pas moins que ces contaminants peuvent avoir d'autres effets sur le fœtus ou plus tard dans la vie de l'enfant. Ainsi, recommander aux femmes enceintes de limiter leur contact avec les différents objets contenant ces polluants serait un premier pas dans la bonne direction. C'est évident, par contre, que par le caractère bioaccumulable de plusieurs polluants de la liste, il faut œuvrer davantage sur les réglementations strictes pour mettre fin progressivement à ces expositions.

Quoi qu'il en soit, la problématique du PPN est toujours présente. Cette réalité s'explique bien, comme on l'a mentionné plus tôt, par le grand nombre de facteurs qui augmente le risque d'une telle naissance. Parmi ces facteurs, certains sont évitables ou du moins contrôlables. On doit recommander aux femmes enceintes de cesser tout usage tabagique lors de leur grossesse, l'alcool doit également être évité. On doit les encourager à avoir une alimentation équilibrée et complète. Dans des cas de femmes défavorisées, on doit soutenir des programmes gouvernementaux comme OLO pour fournir à ces futures mères les vitamines et les nutriments nécessaires pour la croissance de leur fœtus (Ministère de la Santé et des Services sociaux 2012). On doit aussi encourager les femmes à être à l'affut des infections, on peut encourager la prophylaxie, mais également le traitement rapide lors de l'apparition de symptômes, particulièrement chez des femmes avec antécédents de naissances prématurées ou de petit poids. Le suivi des potentielles complications dont le diabète et l'hypertension doivent également être fait pour bien les contrôler.

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier la Dre Larissa Takser de m'avoir accueilli dans son laboratoire, de m'avoir fait confiance dès les premières semaines de mon stage du bac.

Merci à mon codirecteur Jiping Zhu pour m'avoir accueilli à Ottawa, de m'avoir donné l'opportunité de découvrir la recherche dans une institution fédérale

Merci à Shabana Siddique et à Nadia Abdelouahab pour votre support technique tout au long de mon cheminement

Un gros merci aux infirmières qui ont participé au recrutement des participantes GESTE et aux participantes elles-mêmes sans qui le projet n'aurait pas sa raison d'être.

Finalement, je tiens à remercier ma famille et mes amis pour leur soutien constant durant mes études universitaires, Pierre-Luc qui a eu le don d'appeler quand il fallait et tout spécialement à Louisane qui a su être l'épaule, l'oreille et la béquille aux moments opportuns.

RÉFÉRENCES

- Abdelouahab N, Ainmelk Y, Takser L. Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality. *Reprod Toxicol* 2011; 31 (4):546-50.
- Abdelouahab N, Langlois MF, Lavoie L et al. Maternal and cord blood thyroid hormone levels and exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Polychlorinated Biphenyls during early pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2013; In press.
- ACIA. Manuel des normes des produits du poissons. Ottawa: Agence canadienne d'inspection des aliments, .
- Ali MM, Murthy RC, Chandra SV. Developmental and longterm neurobehavioral toxicity of low level in-utero cadmium exposure in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8 (5):463-8.
- Allen JR, Barsotti DA. The effects of transplacental and mammary movement of PCBs on infant rhesus monkeys. *Toxicology* 1976; 6 (3):331-40.
- Allen MC, Capute AJ. Assessment of early auditory and visual abilities of extremely premature infants. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28 (4):458-66.
- Almond D, Currie J. Killing Me Softly: The Fetal Origins Hypothesis. *The Journal of Economic Perspectives* 2011; 25 (3):153-72.
- Al-Saleh I, Khalil MA, Taylor A. Lead, erythrocyte protoporphyrin, and hematological parameters in normal maternal and umbilical cord blood from subjects of the Riyadh region, Saudi Arabia. *Arch Environ Health* 1995; 50 (1):66-73.
- Antonio MT, Corpas I, Leret ML. Neurochemical changes in newborn rat's brain after gestational cadmium and lead exposure. *Toxicol Lett* 1999; 104 (1-2):1-9.
- ATSDR. Case Studies in Environmental Medicine (CSEM) Lead Toxicity. U.S. Department of health and human services.
- ATSDR. Toxicological profile for mercury. Atlanta: U.S Department of health and human services.
- ATSDR. Toxicological profile for polybrominated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers. Atlanta: U.S. Department of health and human services.

Awasthi S, Awasthi R, Srivastav RC. Maternal blood lead level and outcomes of pregnancy in Lucknow, North India. *Indian Pediatr* 2002; 39 (9):855-60.

Baranski B. Effect of cadmium on prenatal development and on tissue cadmium, copper, and zinc concentrations in rats. *Environ Res* 1987; 42 (1):54-62.

Baranski B. Effect of exposure of pregnant rats to cadmium on prenatal and postnatal development of the young. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1984; 29 (3):253-62.

Baranski B, Stetkiewicz I, Sitarek K et al. Effects of oral, subchronic cadmium administration on fertility, prenatal and postnatal progeny development in rats. *Arch Toxicol* 1983; 54 (4):297-302.

Barker D. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ (Clinical research ed.)* 1995; 311 (6998):171-4.

Betharia S, Maher TJ. Neurobehavioral effects of lead and manganese individually and in combination in developmentally exposed rats. *Neurotoxicology* 2012; 33 (5):1117-27.

Bi X, Qu W, Sheng G et al. Polybrominated diphenyl ethers in South China maternal and fetal blood and breast milk. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 2006; 144 (3):1024-30.

Boccolini PD, Boccolini CS, Meyer A et al. Pesticide exposure and low birth weight prevalence in Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 2012.

Bouchard MF, Sauve S, Barbeau B et al. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environ Health Perspect* 2011; 119 (1):138-43.

Boucher O, Muckle G, Bastien Cl. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environmental health perspectives* 2009; 117 (1):7-16.

Brezner E, Terkel J, Perry A. The effect of Aroclor 1254 (PCB) on the physiology of reproduction in the female rat--I. *Comparative biochemistry and physiology. C, Comparative pharmacology and toxicology* 1984; 77 (1):65-135.

BSEF BSaEF. Flame retardants & fire safety : Why do we need Flame Retardants? Brussels.

Campbell MK, Cartier S, Xie B et al. Determinants of small for gestational age birth at term. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 (6):525-33.

Canfield RL, Henderson CR, Jr., Cory-Slechta DA et al. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003; 348 (16):1517-26.

Casarett L, Doull J, Klaassen C. Casarett and Doull 's toxicology: the basic science of poisons. New York: Mc-Graw-Hill; 2008.

CCME. Cadmium. Winnipeg: Conseil canadien des ministres de l'environnement.

Centers for Disease Control and Prevention. Screening young children for lead poisoning: guidance for state and local public health officials. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC Childhood Lead Poisoning Prevention Program.

Chandra S, Tandon SK. Enhanced manganese toxicity in iron-deficient rats. *Environ. Physiol. Biochem* 1974; 4:16.

Chandra SV, Murthy RC, Saxena DK et al. Effects of pre- and postnatal combined exposure to Pb and Mn on brain development in rats. *Ind Health* 1983; 21 (4):273-9.

Chao H-R, Wang S-L, Lee W-J et al. Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects. *Environment international* 2007; 33 (2):239-45.

Cheung YB. Early origins and adult correlates of psychosomatic distress. *Soc Sci Med* 2002; 55 (6):937-48.

Chiesa C, Osborn JF, Haass C et al. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem* 2008; 54 (3):550-8.

Clifford PS, Hart N, Thompson J et al. Prenatal lead exposure enhances methamphetamine sensitization in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 93 (2):165-9.

Colombo A, Bonfanti P, Costa B et al. Distribution and cytochrome P450 induction in mothers and offspring rat organs after PCB treatment during pregnancy and lactation. *Toxicology letters* 2006; 164S:S171-S2.

Colomina M, Domingo J, Llobet J et al. Effect of day of exposure on the developmental toxicity of manganese in mice. *Veterinary and human toxicology* 1996; 38 (1):7-16.

Cordova FM, Aguiar AS, Jr., Peres TV et al. In vivo manganese exposure modulates Erk, Akt and Darpp-32 in the striatum of developing rats, and impairs their motor function. *PLoS One* 2012; 7 (3):e33057.

Corpas I, Castillo M, Marquina D et al. Lead intoxication in gestational and lactation periods alters the development of male reproductive organs. *Ecotoxicol Environ Saf* 2002; 53 (2):259-66.

Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS et al. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol* 2003; 149 (2):111-6.

Covaci A, Schepens P. Simplified method for determination of organochlorine pollutants in human serum by solid-phase disk extraction and gas chromatography. *Chemosphere* 2001; 43 (4-7):439-47.

Cox C, Clarkson TW, Marsh DO et al. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res* 1989; 49 (2):318-32.

Cox C, Marsh D, Myers G et al. Analysis of data on delayed development from the 1971-72 outbreak of methylmercury poisoning in Iraq: assessment of influential points. *Neurotoxicology* 1995; 16 (4):727-30.

Cragg B, Rees S. Increased body:brain weight ratio in developing rats after low exposure to organic lead. *Exp Neurol* 1984; 86 (1):113-21.

Crofton KM, Kodavanti PR, Derr-Yellin EC et al. PCBs, thyroid hormones, and ototoxicity in rats: cross-fostering experiments demonstrate the impact of postnatal lactation exposure. *Toxicol Sci* 2000; 57 (1):131-40.

Daniels JL. Prenatal Exposure to Low-Level Polychlorinated Biphenyls in Relation to Mental and Motor Development at 8 Months. *American Journal of Epidemiology* 2003; 157.

Darvill T, Lonky E, Reihman J et al. Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology* 2000; 21 (6):1029-38.

Delahaye E, Herrera M, Oudot C. Evaluation et gestion des risques liés à l'exposition aux substances ignifuges bromés. Rennes: École nationale de la santé publique; 2005. 60 p.

Dickerson SM, Cunningham SL, Gore AC. Prenatal PCBs disrupt early neuroendocrine development of the rat hypothalamus. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 252 (1):36-46.

DiPaslo JA. The potentiation of lymphosarcomas in the mouse by manganous chloride. *Fed. Proc.* 1964; 23:393.

Direction Générale de l'Alimentation. Bilan des plans de surveillance et de contrôle Ministère de l'agriculture et de la pêche.

Drouillet-Pinard P, Huel G, Slama R et al. Prenatal mercury contamination: relationship with maternal seafood consumption during pregnancy and fetal growth in the 'EDEN mother-child' cohort. *The British journal of nutrition* 2010; 104 (8):1096-100.

Du Plessis N. Intra Uterine growth restriction. *Obstetrics & Gynaecology Forum* 2012; 22:7-12.

Eccles CU, Annau Z. Prenatal methyl mercury exposure: I. Alterations in neonatal activity. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4 (3):371-6.

EFRA. Actions of different flame retardant classes 2012 [cited 2013].

Ernhart C, Wolf A, Kennard M et al. Intrauterine exposure to low levels of lead: the status of the neonate. *Archives of environmental health* 1986; 41 (5):287-91.

Faroon O, Keith L, Smith-Simon C et al. Concise International Chemical Assessment Document 55 : Polychlorinated biphenyls: Human Health aspects. Atlanta: ATSDR & WHO.

Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984; 105 (2):315-20.

Foldspang A, Hansen JC. Dietary intake of methylmercury as a correlate of gestational length and birth weight among newborns in Greenland. *Am J Epidemiol* 1990; 132 (2):310-7.

Foster WG, Gregorovich S, Morrison KM et al. Human maternal and umbilical cord blood concentrations of polybrominated diphenyl ethers. *Chemosphere* 2011; 84 (10):1301-9.

Frederiksen M, Vorkamp K, Mathiesen L et al. Placental transfer of the polybrominated diphenyl ethers BDE-47, BDE-99 and BDE-209 in a human placenta perfusion system: an experimental study. *Environ Health* 2010; 9:32.

Freemark M. Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3:41-9.

- Freise KJ, Widness JA, Veng-Pedersen P. Erythropoietic response to endogenous erythropoietin in premature very low birth weight infants. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 332 (1):229-37.
- Frings CS, Fendley TW, Dunn RT et al. Improved determination of total serum lipids by the sulfo-phospho-vanillin reaction. *Clin Chem* 1972; 18 (7):673-4.
- Galicia-Garcia V, Rojas-Lopez M, Rojas R et al. Cadmium levels in maternal, cord and newborn blood in Mexico City. *Toxicology letters* 1997; 91:57-61.
- Gascon M, Verner M-A, Guxens Mn et al. Evaluating the neurotoxic effects of lactational exposure to persistent organic pollutants (POPs) in Spanish children. *Neurotoxicology* 2012; 34C:9-15.
- George J, Payne T. Tandem Mass Spectrometry for the Determination of Polybrominated Flame Retardants for RoHS Using the Varian 4000 GC/MS. 2007.
- Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3:28-33.
- Gladen BC, Shkiryak-Nyzhnyk ZA, Chyslovska N et al. Persistent organochlorine compounds and birth weight. *Ann Epidemiol* 2003; 13 (3):151-7.
- Gonzalez-Cossio T, Peterson K, Sanin L et al. Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics* 1997; 100 (5):856-62.
- Grandjean P, Bjerve KS, Weihe P et al. Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *Int J Epidemiol* 2001; 30 (6):1272-8.
- Grasso S, Palumbo G, Rugolo S et al. Human fetal insulin secretion in response to maternal glucose and leucine administration. *Pediatr Res* 1980; 14 (5):782-3.
- Gray L, Jr., Laskey JW. Multivariate analysis of the effects of manganese on the reproductive physiology and behavior of the male house mouse. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6 (4):861-7.
- Guay J-H. Production de manganese en milliers de tonnes - principaux producteurs 2000. *Perspective Monde de l'Université de Sherbrooke* 2011.
- Gundacker C, Frohlich S, Graf-Rohrmeister K et al. Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *The Science of the total environment* 2010; 408 (23):5744-9.

- Guo Y, Lambert G, Hsu C et al. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arc Occup Environ Health* 2004; 77:153-8.
- Guven K, Deveci E, Akba O et al. The accumulation and histological effects of organometallic fungicides Propineb and Maneb in the kidneys of fetus and female rats during pregnancy. *Toxicol Lett* 1998; 99 (2):91-8.
- Halldorsson TI, Thorsdottir I, Meltzer HM et al. Linking Exposure to Polychlorinated Biphenyls With Fatty Fish Consumption and Reduced Fetal Growth Among Danish Pregnant Women: A Cause for Concern? *American Journal of Epidemiology* 2008; 168.
- Han X, Wang Z, Zhai Z et al. Estimation of n-octanol/water Partition Coefficients (Kow) of all PCB Congeners by Ab initio and a Cl Substitution Position Method. *QSAR & Combinatorial Science* 2006; 25 (4):333-41.
- Harada M. Intrauterine poisoning clinical and epidemiological studies and significance of the problem. *Bull Inst Constitutional Med (Kumamoto University)* 1976; 25(suppl) (1):59.
- Harley KG, Chevrier J, Schall RA et al. Association of prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and infant birth weight. *Am J Epidemiol* 2011; 174 (8):885-92.
- Hertz-Picciotto I, Charles MJ, James RA et al. In Utero Polychlorinated Biphenyl Exposures in Relation to Fetal and Early Childhood Growth. *Epidemiology* 2005; 16.
- Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR et al. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics* 2005; 115 (6):1645-51.
- Honest H, Bachmann LM, Ngai C et al. The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth--a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119 (1):11-20.
- Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S et al. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 196 (1):114-23.
- Hugues J, Annau Z. Postnatal Behavioral Effects in Mice After Prenatal Exposure to Methylmercury. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 1976; 4:385-91.

Hujoel P, Lydon-Rochelle M, Bollen A et al. Mercury exposure from dental filling placement during pregnancy and low birth weight risk. *American journal of epidemiology* 2005; 161 (8):734-40.

Iams JD, Romero R, Culhane JF et al. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9607):164-75.

ICIS. Nés trop vite et trop petits: étude sur les bébés de faible poids au Canada. Ottawa.

INSPQ. Proportion de naissances ayant un retard de croissance intra-utérine, Québec, 1981-2009. Québec.

INSPQ. Proportion de naissances de faible poids, Québec et pays sélectionnés, 2006. Québec.

Institut de la statistique du Québec. Naissance selon la durée de la grossesse et le poids à la naissance, par région administrative, Québec, 2010. Québec.

Institut de la statistique du Québec. Naissance selon le poids à la naissance, le groupe d'âge de la mère et le sexe, Québec, 2010. Québec.

Janjua N, Delzell E, Larson R et al. Determinants of low birth weight in urban Pakistan. *Public health nutrition* 2009; 12 (6):789-98.

Jarup L. Cadmium overload and toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 2:35-9.

Jelliffe-Pawlowski L, Miles S, Courtney J et al. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2006; 26 (3):154-62.

Jiang Y, Wang H, Chen J et al. Blood lead levels during different trimesters of pregnancy and the possible influencing factors in Chengdu, China. *Biological trace element research* 2011; 144 (1-3):27-35.

Karamizadeh Z, Saki S, Kashef S et al. Comparison of umbilical cord and maternal serum levels of IGF-1, leptin and cortisol in appropriate for gestational age and small for gestational age neonates. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2008; 2:89-94.

Karmaus W, Zhu X. Maternal concentration of polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichlorethylene and birth weight in Michigan fish eaters: a cohort study. *Environmental health : a global access science source* 2004; 3 (1):1.

Katritzky A, Radzvilovits M, Slavov S. Quantitative structure-activity relationship modeling of bioconcentration factors of polychlorinated biphenyls. *Toxicological & Environmental Chemistry* 2010.

Kaul PP, Srivastava R, Srivastava SP et al. Relationships of maternal blood lead and disorders of pregnancy to neonatal birthweight. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44 (6):321-3.

Kester MH, Bulduk S, van Toor H et al. Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated metabolites of polyhalogenated aromatic hydrocarbons reveals alternative mechanism for estrogenic activity of endocrine disrupters. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3):1142-50.

Kim TH, Lee YJ, Lee E et al. Effects of gestational exposure to decabromodiphenyl ether on reproductive parameters, thyroid hormone levels, and neuronal development in Sprague-Dawley rats offspring. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72 (21-22):1296-303.

Kim UJ, Lee IS, Kim HS et al. Monitoring of PBDEs concentration in umbilical cord blood and breast milk from Korean population and estimating the effects of various parameters on accumulation in humans. *Chemosphere* 2011; 85 (3):487-93.

Kippler M, Tofail F, Gardner R et al. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012; 120 (2):284-9.

Konishi K, Sasaki S, Kato S et al. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environmental research* 2009; 109 (7):906-13.

Kontur PJ, Fechter LD. Brain manganese, catecholamine turnover, and the development of startle in rats prenatally exposed to manganese. *Teratology* 1985; 32 (1):1-11.

Kordas K, Ettinger A, Lamadrid-Figueroa Hc et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, A1298C and G1793A genotypes, and the relationship between maternal folate intake, tibia lead and infant size at birth. *The British journal of nutrition* 2009; 102 (6):907-14.

Lamb M, Taylor S, Liu X et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and postnatal growth: a structural analysis. *Environmental health perspectives* 2006; 114 (5):779-85.

Laperrière F. Loi canadienne sur la protection de l'environnement. *Canada Gazette Part II* 2008; 142 (19):198-260.

Larroque B, Bertrais S, Czernichow P et al. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 2001; 108 (1):111-5.

Lederman S, Jones R, Caldwell K et al. Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environmental health perspectives* 2008; 116 (8):1085-91.

Lee BE, Hong YC, Park H et al. Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight. *Environ Health Perspect* 2010a; 118 (3):437-43.

Lee E, Kim TH, Choi JS et al. Evaluation of liver and thyroid toxicity in Sprague-Dawley rats after exposure to polybrominated diphenyl ether BDE-209. *J Toxicol Sci* 2010b; 35 (4):535-45.

Lee S, McMillan D, Ohlsson A et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106 (5 1):1070-9.

Lemons JA, Bauer CR, Oh W et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107 (1):E1.

Loi sur la santé et la sécurité du travail. Quebec.

Loi sur la santé et la sécurité du travail (L.R.Q c S-2.1 a. 223, 1er al., par. 3, 19, 42 et 2e al.). Québec.

Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW et al. Maternal Levels of Polychlorinated Biphenyls in Relation to Preterm and Small-for-Gestational-Age Birth. *Epidemiology* 2005; 16.

Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J et al. Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors. *Placenta* 2007; 28 (7):631-8.

Lucas M, Dewailly E, Muckle G et al. Gestational age and birth weight in relation to n-3 fatty acids among Inuit (Canada). *Lipids* 2004; 39 (7):617-26.

Lundkvist U. Clinical and reproductive effects of Clophen A50 (PCB) administered during gestation on pregnant guinea pigs and their offspring. *Toxicology* 1990; 61 (3):249-57.

Lyche JL, Nourizadeh-Lillabadi R, Almaas C et al. Natural mixtures of persistent organic pollutants (POP) increase weight gain, advance puberty, and induce changes in gene

expression associated with steroid hormones and obesity in female zebrafish. *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73 (15):1032-57.

Magri J, Sammut M, Savona-Ventura C. Lead and other metals in gestational hypertension. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2003; 83.

Mannino DM, Holguin F, Greves HM et al. Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax* 2004; 59 (3):194-8.

Mazdai A, Dodder NG, Abernathy MP et al. Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples. *Environ Health Perspect* 2003; 111 (9):1249-52.

McCoy G, Finlay MF, Rhone A et al. Chronic polychlorinated biphenyls exposure on three generations of oldfield mice (*Peromyscus polionotus*): effects on reproduction, growth, and body residues. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995; 28 (4):431-5.

McGivern RF, Sokol RZ, Berman NG. Prenatal lead exposure in the rat during the third week of gestation: long-term behavioral, physiological, and anatomical effects associated with reproduction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 110 (2):206-15.

MDDEP. Bilan de la qualité de l'eau potable au Québec. Québec: Environnement Québec.

Medici M, Timmermans S, Visser W et al. Maternal Thyroid Hormone Parameters during Early Pregnancy and Birth Weight: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (1):59-66.

Mello CF, Kraemer CK, Filippin A et al. Effect of lead acetate on neurobehavioral development of rats. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31 (7):943-50.

Menai M, Heude B, Slama R et al. Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The EDEN mother-child cohort study. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 2012; 34 (4):622-7.

Mensching DA, Slater M, Scott JW et al. The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)? *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75 (4):201-12.

Ministère de la Santé et des Services sociaux. Programme OLO (aide alimentaire aux femmes enceintes). Québec: MSSS.

Moore S, Gignac M, Laham N et al. Guide de caractérisation des échantillons contaminés par des biphényles polychlorés. Québec: Ministère de l'environnement du Québec, .

Morgan DL, Chanda SM, Price HC et al. Disposition of inhaled mercury vapor in pregnant rats: maternal toxicity and effects on developmental outcome. *Toxicol Sci* 2002; 66 (2):261-73.

Mostyn A, Keisler DH, Webb R et al. The role of leptin in the transition from fetus to neonate. *Proc Nutr Soc* 2001; 60 (2):187-94.

Muckle G, Ayotte P, Dewailly EE et al. Prenatal exposure of the northern Quebec Inuit infants to environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (12):1291-9.

Murphy L, Gollenberg A, Buck Louis G et al. Maternal serum preconception polychlorinated biphenyl concentrations and infant birth weight. *Environmental health perspectives* 2010; 118 (2):297-302.

Nakajima S, Saijo Y, Kato S et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114 (5):773-8.

NCLS NCoSL. State Regulation of Flame Retardants in Consumer Products. Denver.

Neidermyer W, Hickey J. Chronology of organochlorine compounds in Lake Michigan fish, 1929-66. *Pestic Monit J.* 1976; 10 (3):92-5.

Ness DK, Schantz SL, Moshtagian J et al. Effects of perinatal exposure to specific PCB congeners on thyroid hormone concentrations and thyroid histology in the rat. *Toxicol Lett* 1993; 68 (3):311-23.

NFNECP. Heavy metals, Persistent organic pollutants, Environment and health. Regina: Programme national sur les contaminants de l'environnement chez les Premières nations.

Nishijo M, Tawara K, Honda R et al. Relationship between newborn size and mother's blood cadmium levels, Toyama, Japan. *Arch Environ Health* 2004; 59 (1):22-5.

Odland J, Nieboer E, Romanova N et al. Blood lead and cadmium and birth weight among sub-arctic and arctic populations of Norway and Russia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1999; 78 (10):852-60.

Office of Pollution Prevention and Toxics. Chemical Hazard Data Availability study : What Do We Really Know About the Safety of High Production Volume Chemicals? Environmental Protection Agency.

OMS. Le tabac : mortel sous toute ses formes. Genève: ONU.

OMS. Manganese and its compounds: environmental aspects. Genève: OMS.

Ong K, Kratzsch J, Kiess W et al. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11):4266-9.

Osman K, Akesson A, Berglund M et al. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clinical biochemistry* 2000; 33 (2):131-9.

Overmann S, Kostas J, Wilson L et al. Neurobehavioral and somatic effects of perinatal PCB exposure in rats. *Environmental research* 1987; 44 (1):56-126.

Paksy K, Varga B, Lazar P. Effect of cadmium on female fertility, pregnancy and postnatal development in the rat. *Acta Physiol Hung* 1996; 84 (2):119-30.

Pappas BA, Zhang D, Davidson CM et al. Perinatal manganese exposure: behavioral, neurochemical, and histopathological effects in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19 (1):17-25.

Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA et al. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 1998; 44 (4):538-45.

Patandin S, Lanting C, Mulder P et al. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 1999; 134:33-41.

Patra J, Bakker R, Irving H et al. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011; 118 (12):1411-21.

Petronis A. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature* 2010; 465 (7299):721-7.

Pladys P, Labarthe C. Le retard de croissance intra-utérin.

Quensen JI, Tiedje J, Boyd S. Reductive dechlorination of PCBs by anaerobic microorganisms from sediments. *Science* 1988; 242:723-54.

Ramon R, Ballester F, Aguinagalde X et al. Fish consumption during pregnancy, prenatal mercury exposure, and anthropometric measures at birth in a prospective mother-infant cohort study in Spain. *The American journal of clinical nutrition* 2009; 90 (4):1047-55.

Rani A. Cadmium-induced bioaccumulation in the selected tissues of a freshwater teleost, *Oreochromis mossambicus* (Tilapia). *Ann. NY. Acad. Sci* 2000; 919:318-20.

Resnick MB, Gueorguieva RV, Carter RL et al. The impact of low birth weight, perinatal conditions, and sociodemographic factors on educational outcome in kindergarten. *Pediatrics* 1999; 104 (6):e74.

Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am J Public Health* 1986a; 76 (2):172-7.

Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD et al. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr* 1986b; 109 (2):335-41.

Ronco A, Urrutia M, Montenegro M et al. Cadmium exposure during pregnancy reduces birth weight and increases maternal and foetal glucocorticoids. *Toxicology letters* 2009; 188 (3):186-277.

Ronis MJ, Badger TM, Shema SJ et al. Effects on pubertal growth and reproduction in rats exposed to lead perinatally or continuously throughout development. *J Toxicol Environ Health A* 1998a; 53 (4):327-41.

Ronis MJ, Badger TM, Shema SJ et al. Endocrine mechanisms underlying the growth effects of developmental lead exposure in the rat. *J Toxicol Environ Health A* 1998b; 54 (2):101-20.

Ross M. Fetal Growth restriction *Medscape Reference*.

Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M et al. Increases in hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (12):1079-87.

Roze E, Meijer L, Bakker A et al. Prenatal exposure to organohalogenes, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect* 2009; 117 (12):1953-8.

Rylander L, Stromberg U, Dyremark E et al. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (5):493-502.

Sagiv SK, Tolbert PE, Altshul LM et al. Organochlorine Exposures During Pregnancy and Infant Size at Birth. *Epidemiology* 2007; 18.

Saigal S, den Ouden L, Wolke D et al. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. *Pediatrics* 2003; 112 (4):943-50.

Salmasi G, Grady R, Jones J et al. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (4):423-41.

Salpietro CD, Gangemi S, Minciullo PL et al. Cadmium concentration in maternal and cord blood and infant birth weight: a study on healthy non-smoking women. *J Perinat Med* 2002; 30 (5):395-9.

Salvatori F, Talassi CB, Salzgeber SA et al. Embryotoxic and long-term effects of cadmium exposure during embryogenesis in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26 (5):673-80.

Sanchez D, Domingo J, Llobet J et al. Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse. *Toxicology letters* 1993; 69 (1):45-97.

Sanchez-Betancourt J, Anaya-Martinez V, Gutierrez-Valdez AL et al. Manganese mixture inhalation is a reliable Parkinson disease model in rats. *Neurotoxicology* 2012; 33 (5):1346-55.

Sanders A, Flood K, Chiang S et al. Towards prenatal biomonitoring in North Carolina: assessing arsenic, cadmium, mercury, and lead levels in pregnant women. *PloS one* 2012; 7 (3).

Santé Canada. Le cadmium dans les bijoux pour enfants. Ottawa: Santé Canada.

Santé Canada. Le manganèse. Ottawa: Santé Canada, .

Santé Canada. Le mercure et la santé humaine. Ottawa: Santé Canada.

Santé Canada. Le mercure, votre santé et l'environnement. Ottawa: Santé Canada.

Santé Canada. Les effets du plomb sur la santé humaine. Ottawa: Santé Canada.

Santé Canada. Stratégie de gestion des risques pour le plomb. Ottawa: Santé Canada.

Santé Canada. *Votre Santé et vous: BPC*. Ottawa: Ministère de la Santé du Canada.

Santos E, Jesus I, Camara V et al. Correlation between blood mercury levels in mothers and newborns in Itaituba, Para State, Brazil. *Cad. Saude Publica* 2007; 24 (Sup 4):S622-S9.

Satarug S, Baker JR, Urbenjapol S et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett* 2003; 137 (1-2):65-83.

Savino F, Lupica MM, Liguori SA et al. Ghrelin and feeding behaviour in preterm infants. *Early Hum Dev* 2012; 88 Suppl 1:S51-5.

Schechter A, Colacino J, Sjodin A et al. Partitioning of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in serum and milk from the same mothers. *Chemosphere* 2010; 78 (10):1279-84.

Schwartz P, Jacobson S, Fein G et al. Lake Michigan fish consumption as a source of polychlorinated biphenyls in human cord serum, maternal serum, and milk. *Am J Public Health* 1983; 73:293-5.

Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J et al. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size. *Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering* 2010; 45 (11):1468-542.

Shirota M, Mukai M, Sakurada Y et al. Effects of vertically transferred 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB-126) on the reproductive development of female rats. *J Reprod Dev* 2006; 52 (6):751-61.

Shy CG, Huang HL, Chao HR et al. Cord blood levels of thyroid hormones and IGF-1 weakly correlate with breast milk levels of PBDEs in Taiwan. *Int J Hyg Environ Health* 2012; 215 (3):345-51.

Sikorski R, Paszkowski T, Szprengier-Juszkiewicz T. Mercury in neonatal scalp hair. *Sci Total Environ* 1986; 57:105-10.

Smée V. *L'Afrique élimine l'essence au plomb* 2006 [cited 2013].

Smith JH, McCormack KM, Braselton WE, Jr. et al. The effect of prenatal methylmercury administration on postnatal renal functional development. *Environ Res* 1983; 30 (1):63-71.

Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC et al. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 2005; 146 (4):469-73.

Société chimique de France, Zhu Y, Vignes J. *Le Cadmium* 2011.

Soldin OP, O'Mara DM, Aschner M. Thyroid hormones and methylmercury toxicity. *Biol Trace Elem Res* 2008; 126 (1-3):1-12.

Sonneborn D, Park H-Y, Petrik J et al. Prenatal polychlorinated biphenyl exposures in eastern Slovakia modify effects of social factors on birthweight. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2008; 22.

Sowers M, Jannausch M, Scholl T et al. Blood lead concentrations and pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 2002; 57 (5):489-95.

Stapleton HM, Eagle S, Anthopolos R et al. Associations between polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants, phenolic metabolites, and thyroid hormones during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2011; 119 (10):1454-9.

Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC et al. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 1976; 36 (5):1744-7.

Substances chimiques. Polybromodiphényléthers (PBDE). Ottawa: Gouvernement du Canada.

Suvorov A, Battista MC, Takser L. Perinatal exposure to low-dose 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether affects growth in rat offspring: what is the role of IGF-1? *Toxicology* 2009a; 260 (1-3):126-31.

Suvorov A, Girard S, Lachapelle S et al. Perinatal exposure to low-dose BDE-47, an emergent environmental contaminant, causes hyperactivity in rat offspring. *Neonatology* 2009b; 95 (3):203-9.

Takser L, Mergler D, de Grosbois S et al. Blood manganese content at birth and cord serum prolactin levels. *Neurotoxicology and teratology* 2004; 26 (6):811-5.

Tan J, Loganath A, Chong YS et al. Exposure to persistent organic pollutants in utero and related maternal characteristics on birth outcomes: a multivariate data analysis approach. *Chemosphere* 2009; 74 (3):428-33.

Tian L-L, Zhao Y-C, Wang X-C et al. Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years. *Biological trace element research* 2009; 132 (1-3):51-9.

Tran TT, Chowanadisai W, Lonnerdal B et al. Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. *Neurotoxicology* 2002; 23 (4-5):645-51.

Tseng LH, Li MH, Tsai SS et al. Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere* 2008; 70 (4):640-7.

Tucker P. *Toxicological Profile for Cadmium*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Turan T, Basbakkal Z, Ozbek S. Effect of nursing interventions on stressors of parents of premature infants in neonatal intensive care unit. *J Clin Nurs* 2008; 17 (21):2856-66.

Tyrrell L, Miller L, McBlain B et al. *Determinants and Prevention of Low Birth Weight: A Synopsis of the Evidence*. Alberta: Institute of Health Economics.

U.S. Environmental Protection Agency. *Polychlorinated Biphenyls (PCBs) : Basic Information 2012 [cited 2013 03 février 2013]*.

Ugwuja E, Ejikeme B, Obuna J. Impacts of elevated prenatal blood lead on trace element status and pregnancy outcomes in occupationally non-exposed women. *Int J Occup Environ Med* 2011.

Uryu T, Hojo S, Kida A et al. [Relationship between fetal lead exposure and birth weight--evaluation using deciduous incisor enamel]. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2004; 59 (4):387-94.

Vartiainen T, Jaakkola JJ, Saarikoski S et al. Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother. *Environ Health Perspect* 1998; 106 (2):61-6.

Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F et al. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 2008; 25 (2):219-42.

Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F et al. Lead and other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. *Environ Res* 2006; 100 (2):268-75.

Ville de Montréal. *Le Règlement 90 (Règlement 2001-10 de la Communauté métropolitaine de Montréal*. Montréal.

Vizcaino E, Grimalt J, Lopez-Espinosa M-J et al. Polybromodiphenyl ethers in mothers and their newborns from a non-occupationally exposed population (Valencia, Spain). *Environment international* 2011; 37 (1):152-7.

Vohr BR, Wright LL, Dusick AM et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105 (6):1216-26.

Vohr BR, Wright LL, Poole WK et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116 (3):635-43.

Wang P, Tian Y, Shi R et al. [Study on maternal-fetal status of Pb, As, Cd, Mn and Zn elements and the influence factors]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2008; 42 (10):722-6.

Wang S-L, Chang Y-C, Chao H-R et al. Body burdens of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls and their relations to estrogen metabolism in pregnant women. *Environmental health perspectives* 2006; 114 (5):740-5.

Watanabe K, Kobayashi E. Tolerable lifetime cadmium intake calculated from the inhabitants living in the Jinzu River basin, Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 2004; 72:1091-7.

Winneke G, Bucholski A, Heinzow B et al. Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:423-8.

Wojtyniak B, Rabczenko D, Jönsson B et al. Association of maternal serum concentrations of 2,2', 4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) levels with birth weight, gestational age and preterm births in Inuit and European populations. *Environmental health : a global access science source* 2010; 9:56.

Wolff MS, Engel S, Berkowitz G et al. Prenatal Pesticide and PCB Exposures and Birth Outcomes. *Pediatric Research* 2007; 61.

Wu K, Xu X, Liu J et al. Polybrominated diphenyl ethers in umbilical cord blood and relevant factors in neonates from Guiyu, China. *Environ Sci Technol* 2010; 44 (2):813-9.

Xue F, Holzman C, Rahbar M et al. Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environ Health Perspect* 2007; 115 (1):42-7.

Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T et al. Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN cohort study. *Environmental health perspectives* 2009; 117 (10):1526-30.

Zahalka EA, Ellis DH, Goldey ES et al. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls Aroclor 1016 or 1254 did not alter brain catecholamines nor delayed alternation performance in Long-Evans rats. *Brain Res Bull* 2001; 55 (4):487-500.

Zhang Y-L, Zhao Y-C, Wang J-X et al. Effect of Environmental Exposure to Cadmium on Pregnancy Outcome and Fetal Growth: A Study on Healthy Pregnant Women in China. *Journal of Environmental Science and Health, Part A- Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering* 2004; 39.

Zhou T, Taylor MM, DeVito MJ et al. Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. *Toxicol Sci* 2002; 66 (1):105-16.

Zidenberg-Cherr S, Parks NJ, Keen CL. Tissue and subcellular distribution of bismuth radiotracer in the rat: considerations of cytotoxicity and microdosimetry for bismuth radiopharmaceuticals. *Radiat Res* 1987; 111 (1):119-29.

Zota A, Ettinger A, Bouchard M et al. Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2009; 20 (3):367-440.

**ANNEXE I : ASSOCIATION ENTRE LES FACTEURS DE RISQUES
(DE TYPE VARIABLES DICHOTOMIQUES) ET LES
CONTAMINANTS (TABLE COMPLÈTE)**

Tableau 33 : Association entre les facteurs de risques dichotomiques (de type variables dichotomiques) et des contaminants

| Facteurs de risques | BDE-47 | BDE-99 | BDE-100 | BDE-153 | ΣBDE | CB-153 | CB-138 | CB-180 | ΣCB | Pb | Hg | Cd | Mn | PN (g) |
|---------------------------------|--------|---------|---------|---------|----------|--------|--------|--------|-------|--------|------|-------|------|--------|
| Infection durant | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,06 | 2,05 | 0,75 | 1,58 | 32,12 | 8,81 | 3,82 | 3,54 | 18,50 | 8,46 | 0,43 | 0,27 | 9,48 | 3331 |
| Oui | 17,31 | 1,94 | 0,53 | 2,16 | 30,64 | 7,53 | 2,78 | 2,33 | 14,67 | 9,08 | 0,42 | 0,44 | 9,24 | 3343 |
| Infection accouchement | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 9,91 | 2,15 | 0,80 | 1,49 | 34,28 | 9,04 | 3,82 | 3,67 | 18,98 | 8,32 | 0,44 | 0,27 | 9,39 | 3368 |
| Oui | 17,04 | 1,83 | 0,65 | 1,79 | 27,86 | 8,32 | 3,83 | 3,26 | 17,48 | 8,76 | 0,40 | 0,29 | 9,66 | 3251 |
| Infection totale | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 21,69 | 2,18 | 0,83 | 1,51 | 34,63 | 9,26 | 3,98 | 3,82 | 19,56 | 8,37 | 0,43 | 0,26 | 9,44 | 3352 |
| Oui | 17,22 | 1,81 | 0,61 | 1,72 | 27,74† | 8,00 | 3,54 | 3,06 | 16,61 | 8,62 | 0,42 | 0,30 | 9,56 | 3290 |
| Intervalle moins 18 mois | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,06 | 2,05 | 0,75 | 1,58 | 32,12 | 8,81 | 3,82 | 3,54 | 18,50 | 8,46 | 0,43 | 0,27 | 9,48 | 3331 |
| Oui | 16,23† | 0,94*** | 0,62 | 0,56*** | 21,98*** | 8,15 | 4,09 | 3,00 | 17,42 | 9,54** | 0,38 | 0,32† | 9,95 | 3269 |
| Intervalle plus 60 mois | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,68 | 2,06 | 0,74 | 1,58 | 32,82 | 8,94 | 3,81 | 3,57 | 18,72 | 8,43 | 0,43 | 0,27 | 9,53 | 3328 |
| Oui | 13,89† | 1,89 | 0,88 | 1,63 | 24,46 | 7,18 | 3,97 | 3,18 | 15,83 | 8,85 | 0,39 | 0,34 | 8,83 | 3369 |
| Antécédent prématuré | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,44 | 1,89 | 0,75 | 1,33 | 32,04 | 9,19 | 4,25 | 3,81 | 19,71 | 8,70 | 0,41 | 0,29 | 9,60 | 3341 |
| Oui | 25,70 | 1,70 | 1,05 | 0,82 | 35,74 | 8,59 | 3,05 | 4,39 | 18,91 | 7,90 | 0,40 | 0,21 | 9,34 | 3116 |
| Antécédent PPN | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 19,90 | 2,04 | 0,77 | 1,55 | 32,02 | 8,81 | 3,88 | 3,50 | 18,43 | 8,41 | 0,43 | 0,27 | 9,45 | 3347 |
| Oui | 21,99 | 2,14 | 0,56 | 1,95 | 33,33 | 8,76 | 3,28 | 3,98 | 19,19 | 9,04 | 0,36 | 0,26 | 9,75 | 3153 |
| Histoire familiale PPN | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 21,06 | 1,93 | 0,79 | 1,53 | 33,21 | 8,99 | 3,99 | 3,50 | 18,92 | 8,56 | 0,42 | 0,28 | 9,62 | 3328 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------|--------|-------|------|-------|---------|-------|--------|---------|--------|---------|---------|--------|------|
| Oui | 17,50 | 2,40 | 0,68 | 1,78 | 30,00 | 8,40 | 3,90 | 3,33 | 17,55 | 8,66 | 0,44 | 0,27 | 9,32 | 3299 |
| Sexe | | | | | | | | | | | | | | |
| Garçon | 21,05 | 2,54 | 0,78 | 1,57 | 33,70 | 8,50 | 3,66 | 3,38 | 17,58 | 8,79 | 0,44 | 0,26 | 9,62 | 3394 |
| Fille | 19,10 | 1,63** | 0,72 | 1,59 | 30,57 | 9,14 | 4,00 | 3,72 | 19,50 | 8,13 | 0,41 | 0,29 | 9,34 | 3265 |
| Primiparité | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 21,52 | 2,04 | 0,78 | 1,47 | 33,72 | 9,23 | 3,83 | 3,84 | 19,33 | 8,32 | 0,42 | 0,26 | 9,71 | 3336 |
| Oui | 18,06* | 2,02 | 0,71 | 1,69 | 29,76 | 8,22 | 3,77 | 3,16 | 17,33 | 8,72 | 0,44 | 0,30 | 9,15* | 3329 |
| Tabac | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 19,93 | 1,95 | 0,72 | 1,49 | 31,55 | 8,90 | 3,82 | 3,57 | 18,73 | 8,22 | 0,43 | 0,21 | 9,61 | 3359 |
| Oui | 20,73 | 2,59 | 0,93 | 2,14 | 35,15 | 8,34 | 3,85 | 3,38 | 17,38 | 9,707* | 0,39 | 0,94*** | 8,84 | 3195 |
| Alcool | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 19,46 | 1,97 | 0,75 | 1,56 | 31,12 | 8,25 | 3,66 | 3,31 | 17,38 | 8,23 | 0,42 | 0,26 | 9,50 | 3344 |
| Oui | 22,89 | 2,44 | 0,78 | 1,72 | 37,19 | 12,04** | 4,76* | 4,87** | 24,93** | 9,52* | 0,46 | 0,36* | 9,42 | 3269 |
| Drogue | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 19,46 | 1,94 | 0,75 | 1,51 | 31,25 | 8,59 | 3,73 | 3,48 | 18,14 | 8,33 | 0,43 | 0,26 | 9,54 | 3343 |
| Oui | 58,97 | 6,07 | 0,65 | 1,51 | 75,96 | 51,29* | 11,02 | 10,59 | 83,29 | 14,45 | 0,37 | 1,44* | 7,15 | 3348 |
| Éducation | | | | | | | | | | | | | | |
| Secondaire | 19,61 | 1,97 | 0,62 | 1,47 | 30,84 | 9,16 | 3,93 | 3,54 | 19,18 | 8,84 | 0,37 | 0,36 | 9,10 | 3248 |
| Post-Secondaire | 20,42 | 2,10 | 0,87* | 1,67 | 33,14 | 8,55 | 3,75 | 3,54 | 18,00 | 8,18 | 0,4759* | 0,22** | 9,78** | 3394 |
| État civil | | | | | | | | | | | | | | |
| Marié/conjoint fait | 19,13 | 2,38 | 0,92 | 1,81 | 31,22 | 9,41 | 4,56 | 3,63 | 19,76 | 8,55 | 0,45 | 0,27 | 9,26 | 3345 |
| Célibataire | 20,45 | 1,92 | 0,69 | 1,50 | 32,50 | 8,57 | 3,56 | 3,50 | 18,00 | 8,42 | 0,42 | 0,27 | 9,57 | 3325 |
| Pays Naissance | | | | | | | | | | | | | | |
| Canada | 19,80 | 2,05 | 0,75 | 1,57 | 31,95 | 8,82 | 3,79 | 3,59 | 18,58 | 8,50 | 0,43 | 0,27 | 9,43 | 3323 |
| Autres | 25,02 | 1,90 | 0,77 | 1,73 | 35,09 | 8,60 | 4,49 | 2,76 | 17,14 | 7,82 | 0,41 | 0,39 | 10,36 | 3476 |
| Césarienne | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,35 | 1,99 | 0,77 | 1,52 | 32,06 | 8,57 | 3,80 | 3,49 | 17,98 | 8,51 | 0,43 | 0,27 | 9,40 | 3319 |
| Oui | 17,55 | 1,90 | 0,72 | 1,50 | 30,02 | 9,22 | 3,38 | 3,79 | 19,33 | 8,92 | 0,41 | 0,29 | 9,83 | 3353 |
| Avortement | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,96 | 2,37 | 0,89 | 1,67 | 34,16 | 9,21 | 4,02 | 3,67 | 19,34 | 8,16 | 0,42 | 0,25 | 9,62 | 3360 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|------|--------|---------|--------|------|-------|-------|------|
| Oui | 18,59 | 1,49** | 0,57* | 1,21 | 28,10 | 8,06 | 3,41 | 3,25 | 16,93 | 9,14** | 0,42 | 0,32* | 9,16 | 3300 |
| HTA | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 20,56 | 2,13 | 0,78 | 1,67 | 32,93 | 9,19 | 3,89 | 3,74 | 19,23 | 8,47 | 0,43 | 0,26 | 9,47 | 3346 |
| Oui | 15,53 | 1,31 | 0,50 | 0,84† | 24,55 | 5,56** | 3,18 | 1,94** | 12,15** | 8,35 | 0,42 | 0,39 | 9,61† | 3177 |
| Diabète | | | | | | | | | | | | | | |
| Non | 19,77 | 2,02 | 0,78 | 1,60 | 31,88 | 8,89 | 3,88 | 3,60 | 18,73 | 8,46 | 0,43 | 0,28 | 9,44 | 3328 |
| Oui | 22,70 | 2,28 | 0,57 | 1,42 | 34,22 | 8,14 | 3,39 | 3,06 | 16,62 | 8,47 | 0,43 | 0,22 | 9,79 | 3355 |