

Certitudes

- DES (Diéthylstilbestrol) : entraînent lors d'une exposition *in utero* des cancers dans la descendance, que se soit chez l'animal ou l'être humain.
- ▶ Chez l'animal, cancers observés dans les 2^{ème} et 3^{ème} générations qui n'avaient pas été directement exposées au DES
- Radiations ionisantes : Fœtus est plus sensible que l'adulte aux effets des rayonnements ionisants.
- Modifications du locus 11q23 observé dans une majorité des leucémies de l'enfant pouvaient avoir une origine *in utero*.
- Etudes chez l'animal ont montré qu'un certain nombre de produits cancérigènes administrés *in utero* ou dans la période postnatale, pouvaient entraîner des cancers chez l'enfant
- Chez l'animal exposition des cellules germinales à des cancérigènes ou mutagènes entraîne un excès de tumeurs dans la descendance
- Substances mutagènes engendrent plus facilement des micronoyaux dans des tissus fœtaux que maternels.
- Susceptibilité d'un embryon ou d'un fœtus à un cancérigène peut être différent de celle d'un adulte

Facteurs pouvant expliquer une susceptibilité accrue aux substances cancérogènes durant la gestation

- Certaines cellules embryonnaires manquent d'enzymes de réparation de l'ADN
- Certains composants du système immunitaire pas fonctionnels durant le développement
- Fonctionnement du système hormonal différent
- Plus les cellules sont en phase de division, plus elles sont sensibles à l'action d'un génotoxique. Le temps nécessaire pour la réparation des lésions de l'ADN est trop long. Cependant cela pourra se traduire plutôt par une destruction des cellules (d'où d'éventuelles malformations) que par un phénomène cancérogène.
- Nombre de cellules à risque : plus le fœtus comporte de cellules, plus il est à risque (donc plutôt fin de gestation).
- Certaines anomalies du développement peuvent entraîner une prédisposition à la survenue de cancers ultérieurement.

Comment évaluer le risque de cancer lors d'exposition *in utero*

- Etudes épidémiologiques :
 - Notamment pour les cancers survenant dans l'enfance (plus facile de retracer l'exposition)
 - Problème pathologies rares, nombre de sujets à enrôler est important :
 - Cohorte : 15 000 sujets pour avoir 80 % de chance de montrer une différence pour une pathologie présente dans moins de 0,1 % des cas.
 - Etude rétrospective, 600 cas comparés à 1 200 témoins
- Etudes de toxicologie :
 - Tests de cancérogenèse actuels réalisés sur des animaux âgés de 6 à 8 semaines.
 - Idéal : réaliser des études de cancérogenèse avec des expositions *in utero*. Actuellement, il n'existe pas de ligne directrice OCDE validée pour cela et ces tests ne sont pas réalisés en routine.

Dans le doute, et en absence de données spécifiques, il semble légitime de penser **qu'une substance capable d'engendrer des cancers chez l'animal ou l'homme soit également susceptible d'en créer lors d'une exposition *in utero*.**

Le même raisonnement peut être tenu vis-à-vis des **substances mutagènes.**

Les atteintes du développement neurologique

- Substances avérées ou reconnues toxiques chez l'homme
 - Alcool
 - Plomb
 - Méthylmercure
 - PCB / dioxines

Comment évaluer le risque d'atteinte du développement neurologique

- Les études épidémiologiques
 - Difficultés méthodologiques classiques en épidémiologie
 - Absence de techniques d'examen précises et/ou homogènes pour les déficits neuro-comportementaux
 - Influence possible de cofacteurs pré- et post-nataux (alimentation maternelle, environnement familial économique et socioculturel)
 - Effets difficiles à déceler et ne se révéler que tardivement (ex : lors du développement psychomoteur de l'enfant)
 - Substances peuvent n'affecter que certaines structures de façon subtile, et donc certaines tâches très spécifiques.

- Les études toxicologiques

- Directive de test normalisée depuis 1991 par l'EPA
- Ligne directrice pour les essais de produits chimiques portant sur la neurotoxicité développementale (426) depuis 2006 pour OCDE
- REACH n'exige pas d'étude de neurotoxicité pour le développement dans l'évaluation des substances chimiques, mais recommande de tenir

Les produits non testés

- En théorie, les produits chimiques mis sur le marché doivent faire l'objet de tests expérimentaux réalisés afin d'évaluer la présence d'un danger potentiel vis-à-vis de la reproduction.

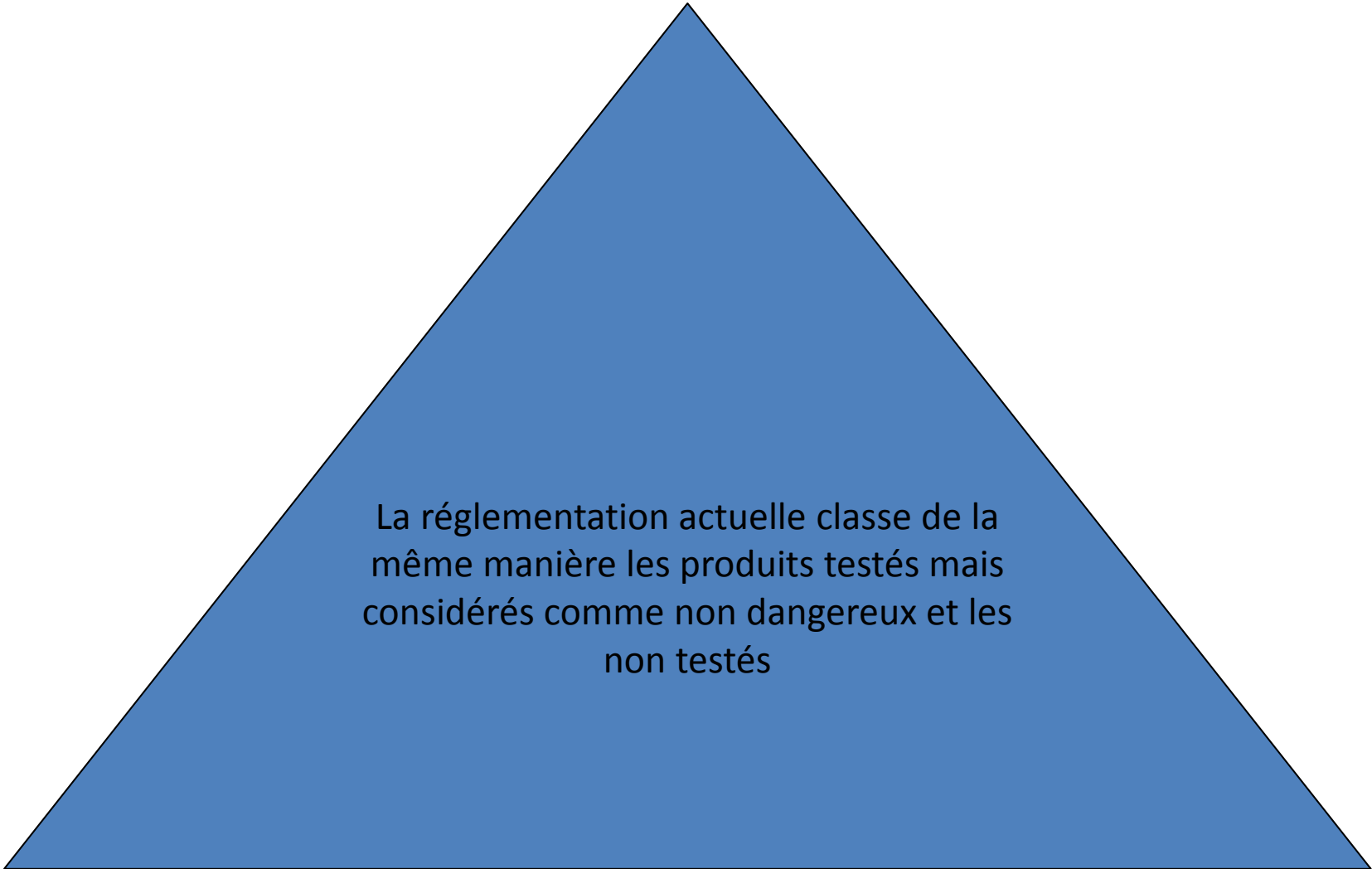
Mais

- Avant 1981, en l'absence de réglementation, les substances réellement évaluées vis-à-vis de ce risque sont peu nombreuses.
- Après 1981, les tests toxicologiques pour explorer le développement deviennent obligatoires lorsque le fabricant met sur le marché plus de 100 tonnes sur une année ou plus de 500 tonnes au total quel que soit le nombre d'années de commercialisation

Sur 984 substances (dont 597 nouvelles) dont les dossiers de mise sur le marché européen ont été transmis à l'INRS entre 1998 et 1999, seules 13 présentaient dans leurs dossiers des tests de reprotoxicité

REACH ne devrait que peu améliorer la situation. Le système des seuils de tonnage mis sur le marché pour demander des tests toxicologiques à l'industriel est maintenu.

- Les tests couramment utilisés pour évaluer les dangers permettent de détecter des signaux d'alerte pour la mortalité, les malformations, le retard de développement ou l'hypotrophie.
- Ils ne permettent pas d'évaluer :
 - Les risques de cancer,
 - Les atteintes de l'immunité
 - Les atteintes du système nerveux.
- NB : La nouvelle ligne directrice d'une génération étendue prévoit de tester l'immunotoxicité et le développement neurologique, mais ce n'est pas exigé.
- Produits classés toxiques pour le développement cat. 3 : expertise démarrée en 2009 par l'INSERM à la demande du ministère de la Santé.
- Déchets, produits de combustion, nanoparticules...

A large blue triangle is centered on the page. Inside the triangle, there is text in black font. The text reads: "La réglementation actuelle classe de la même manière les produits testés mais considérés comme non dangereux et les non testés".

La réglementation actuelle classe de la même manière les produits testés mais considérés comme non dangereux et les non testés

Atteintes du développement du système immunitaire

- Chez l'Homme
 - Vulnérabilité du système immunitaire commence assez tôt au cours de la vie intra-utérine
 - Cellules souches hématopoïétiques sont présentes dans le sac vitellin 21 jours après la conception
 - Production des lymphocytes T par le thymus commence aux alentours de la 9^{ème} semaine de vie intra-utérine
 - Maturation des lymphocytes B précoce
 - Lymphopoïèse débute vers la 12^{ème} semaine
 - Maturation du système immunitaire spécifique se poursuit pendant la gestation et les premiers mois de la vie postnatale, complète que vers la puberté

- Etudes épidémiologiques rares : quelques exemples

- Exposition prénatale aux PCBs associée à une diminution de la taille du thymus chez des nouveau-nés et à une augmentation des affections ORL et respiratoires chez de jeunes enfants
- Relation entre une exposition pré- et post-natale à des PCBs et des dioxines, et des anomalies de la formule lymphocytaire
- Des enfants nés de mères exposées accidentellement à des organochlorés (PCB, polychlorodibenzofuranes) ont eu d'avantage d'épisodes infectieux (bronchite, pneumonie, otite de l'oreille moyenne)
- Risque accru d'otites moyennes à la suite d'une exposition périnatale à des organochlorés
- Lien entre risque accru d'affections respiratoires chez des nourrissons et la présence d'hydrocarbures polycycliques aromatiques dans l'air ambiant de leurs mères pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse
- Tabagisme maternel pendant la grossesse associé à une augmentation du risque d'asthme

- Chez le rongeur :

- Expositions *in utero* à certains produits chimiques peuvent entraîner un défaut du développement de la réponse immunitaire et causer des altérations persistantes.
- Manifestations de la toxicité varient en fonction du stade de développement au moment de l'exposition.
- Altérations ont généralement été observées à des doses plus faibles que celles de la toxicité de l'adulte.
- Ex : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), des biphényls polychlorés (PCBs), des pesticides (ex. : chlordane), des métaux lourds (ex. : plomb)

Pas encore d'exigences réglementaires formelles vis-à-vis de l'évaluation de l'immunotoxicité du développement.

Mise au point de systèmes d'essais standards en cours

Discussion sur l'évaluation des risques au poste de travail

L'évaluation des risques

- L'évaluation des risques suivra les étapes classiques :
 - Étude des dangers de la substance
 - Évaluation des expositions
 - Étude de la relation dose-effet

Difficultés pour évaluer les risques individuels, au poste de travail

- Manque de données sur les dangers
Ex : produits chimiques non testés, doutes sur certains effets (cancéro, immunitaire...), effet des vibrations, impact du stress...
- Manque de mesures d'exposition
- Manque de connaissances sur les seuils à risque
Ex : VTR repro, charge physique, rayonnement non ionisant...
- Connaissance de l'état de grossesse tardive



--- les risques de travail physique, de
la posture, des contraintes
thermiques, des vibrations, du
bruit

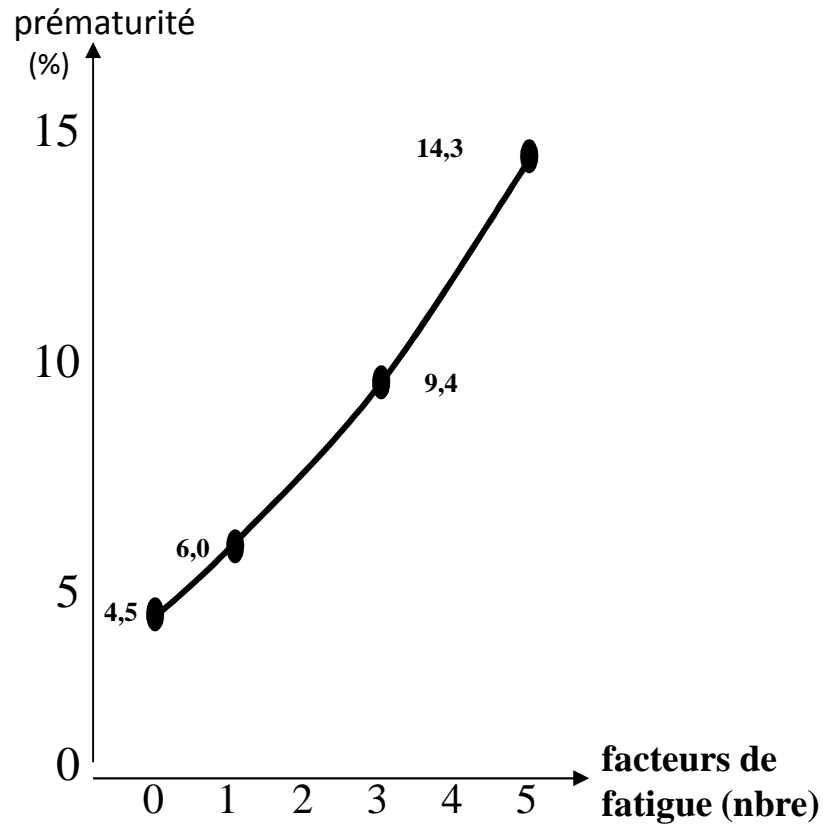
Des effets avérés chez l'Homme

- Activité physique au travail (manutention de charges lourdes, station debout prolongée...) : prématurité et hypotrophie.
- Vibrations : risques accrus d'accouchement prématuré .
- Station debout prolongée et port de charges : avortements.
- Travail physiquement exigeant : hypertension et pré-éclampsie.
- Bruits de basses fréquences atteinte audition à partir de la 25^{ème} semaine de grossesse.
- Exposition au bruit professionnel : risque accru d'hypotrophie.
- Cumuls de contraintes physiques (par exemple, travail physique, horaires prolongés, posture debout prolongée...) : prématurité et ont parfois été associés avec le risque d'hypotrophie.

taux de prématurité et travail

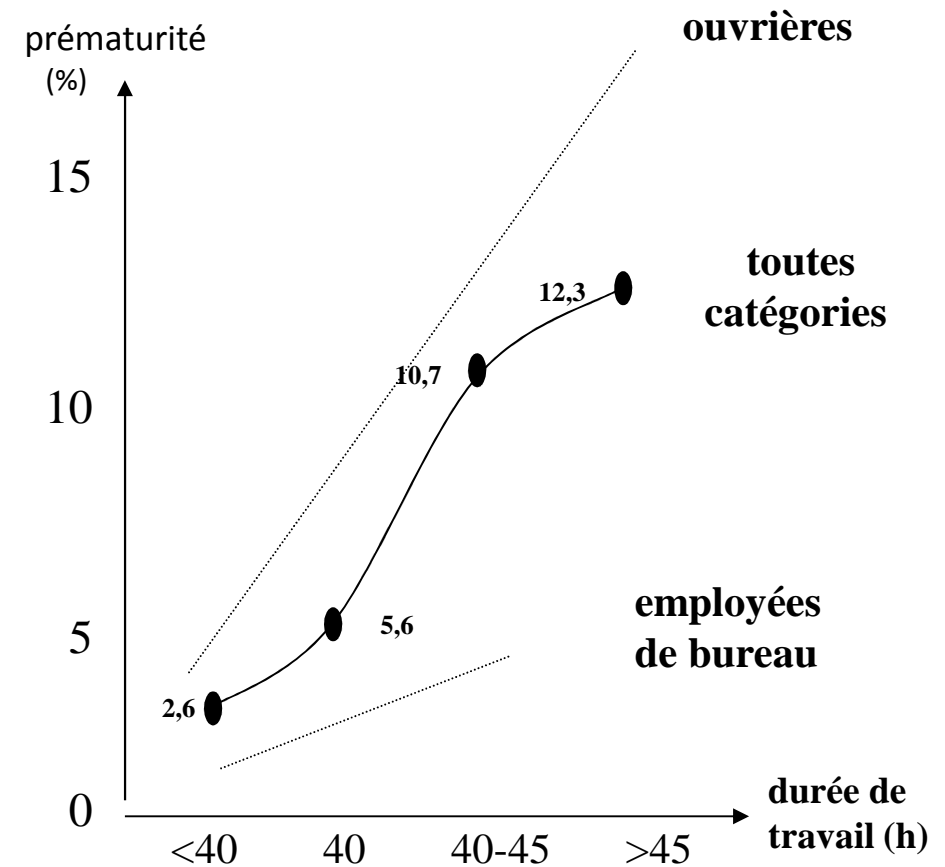
mamelle et al, archives, 1981, 42/4, 205-216

les cumuls



les 5 facteurs de fatigue

postures,
machines,
charge physique,
charge mentale et
environnement



Le Bruit

- Des effets avérés chez l'Homme
 - Bruits de basses fréquences atteinte audition à partir de la 25^{ème} semaine de grossesse.
 - Exposition au bruit professionnel : risque accru d'hypotrophie.
- Des interrogations sur d'autres effets
 - Impact sur l'audition de la co-exposition aux bruits et à certains facteurs ototoxiques (solvants aromatiques, médicaments...) fait l'objet de nombreuses discussions et études.

Les seuils



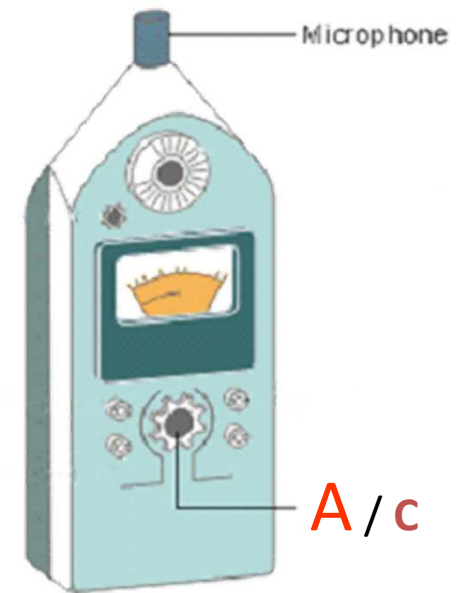
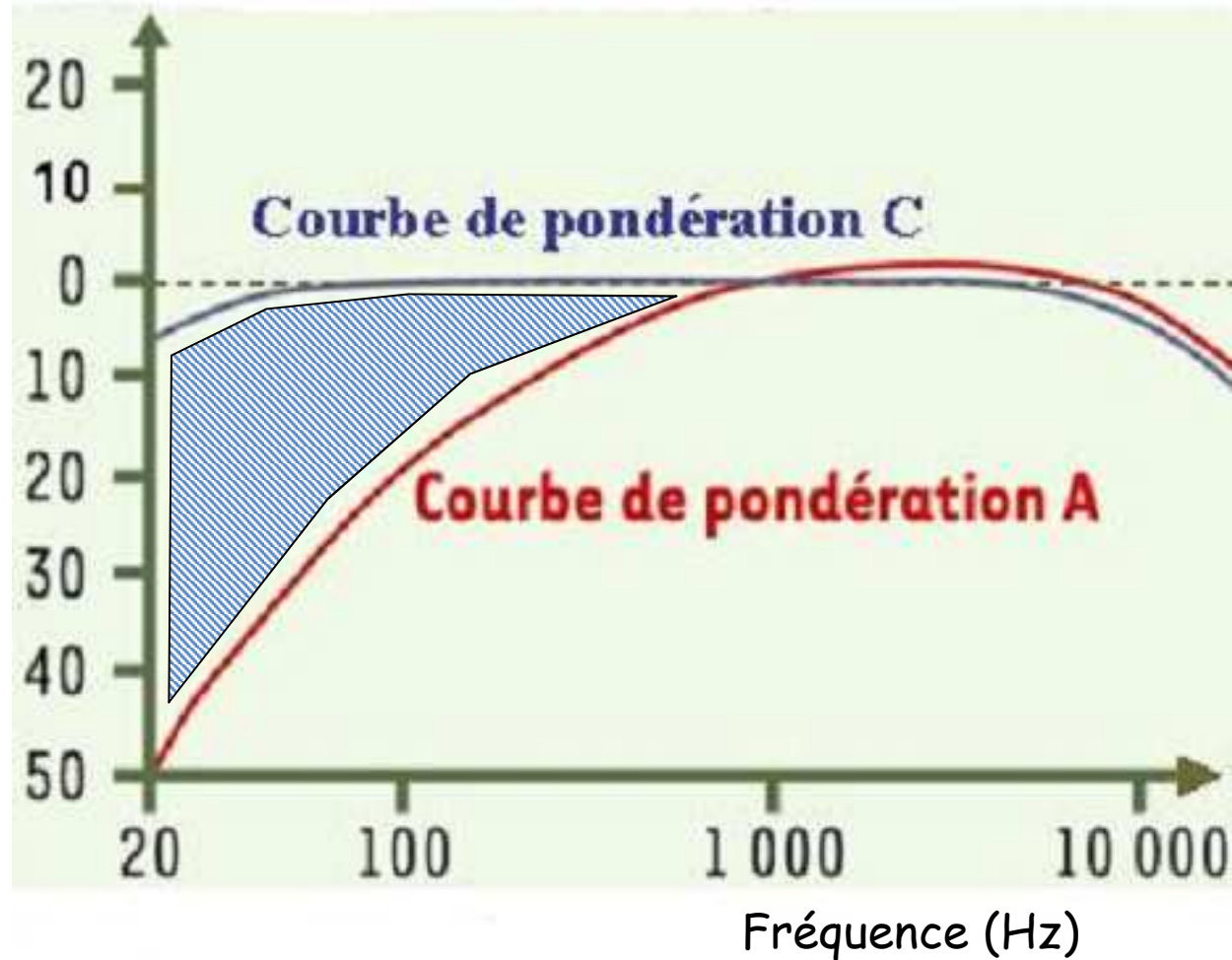
► Bruit

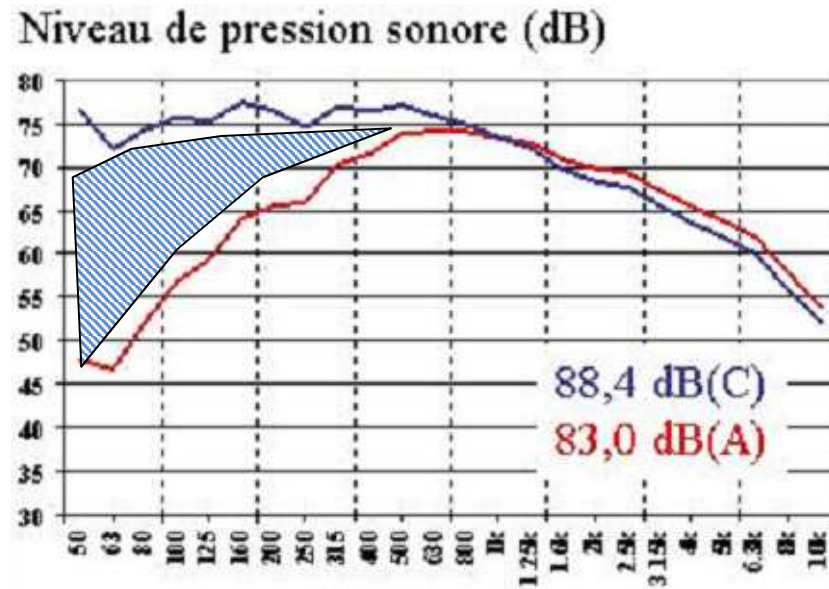
- Basses fréquences sont susceptibles d'atteindre le fœtus et de pouvoir perturber son audition jusqu'à 15 jours avant terme
- Après un délai de latence également
- Le niveau pour



Les pondérations A et C

Niveau de pression sonore (dB)





Spectre de bruit riche en basses fréquences (< 250 Hz) provenant d'un atelier de cartonnage : le niveau sonore du bruit est de 83 (A), tandis qu'il atteint 88,4 dB en pondération (C).

Absence de réglementation spécifique pour protéger la travailleuse enceinte et son futur enfant

La législation a négligé la problématique de la femme enceinte. Preuve en est, la valeur de 87 dB(A) est obtenue en soustrayant la valeur de l'atténuation du casque à la mesure effectuée en milieu ambiant.

On est en droit de se demander quelle valeur de casque anti-bruit doit-on retirer pour établir une limite pertinente chez le fœtus?



RECOMMANDATIONS

- ✓ 3 derniers mois de grossesse,
- ✓ basses fréquences sont particulièrement nocives pour le fœtus,
- ✓ alors une limite d'exposition de bruit **ambient** mesurée en **dB(C)** serait plus adaptée à la protection de l'audition de l'enfant à naître.

Femme enceinte



Fœtus



$$L_{ex8h} = 87 \text{ dB(A)}$$

calculé

$$L_{ex8h} = 87 \text{ dB(C)}$$

mesuré

Des interrogations sur d'autres effets

- Vibrations
 - Vibrations et avortement : trop peu d'études.
 - Pratiquement aucune étude fiable n'a été consacrée aux effets des vibrations induites par la conduite automobile ou d'engins.

- Hyperthermie
 - Engendre des malformations chez l'animal ;
 - Pas été observées chez l'homme en cas de travail à la chaleur, mais études épidémiologiques rares et leurs résultats contradictoires.

▶ Travail au froid

- ▶ Pas d'études pertinentes

- Chaleur, vibrations
 - : pas de seuil connu.

- Charges physiques ou posturales : des seuils ont été proposés pour des durées de maintien de posture ou des intensités de travail physique mais il s'agit de données observées ponctuellement qui ne peuvent être généralisées même s'il s'agit de repères de bon sens.
- Manutention manuelle (poids des charges, fréquence et distance de transport, hauteurs de prise ou de déposée...) : impossible de

- Co-exposition à différents risques (travail debout, port de charges, bruit, stress...)
 - effets plus importants sur la grossesse que l'exposition isolée à chacun de ces risques.
 - quantification de l'incidence de l'intensité des expositions et de leur nombre sur la grossesse est impossible.

Les risques des champs électromagnétiques

Des effets avérés chez l'Homme

- Pas d'effets chez l'homme.
- Cependant, l'exposition aux ondes électromagnétiques est susceptible d'entraîner une hyperthermie au niveau du foetus
 - cette dernière crée, chez l'animal, malformations, avortements ou accouchements prématurés en fonction de la période d'exposition.