

Résumé

I-Cibles toxicologiques de la reproduction et du développement

Chez les mammifères, les gonades se forment pendant la vie intra utérine au cours du premier tiers de la gestation. Il existe un décalage dans le temps entre la différenciation mâle et femelle. La différenciation testiculaire est plus précoce que la différenciation ovarienne. Cela implique qu'une exposition à un perturbateur endocrinien à un moment donné du développement *in utero* n'aura pas les mêmes effets chez un fœtus mâle ou femelle. La différenciation du tractus génital mâle est beaucoup plus dépendante de la production d'hormones que ne l'est celle de la femelle. En effet, les ovaires du fœtus ne sont pas indispensables à la féminisation de l'organisme alors que les testicules le sont pour la masculinisation. Cela est à prendre en considération pour comprendre pourquoi certaines substances induisent des effets plus marqués chez le mâle que chez la femelle. Tout dérèglement de la fonction hormonale précoce aura certainement des conséquences plus marquées chez le mâle que chez la femelle.

En revanche, la disparition ou la diminution brutale d'un grand nombre de cellules germinales aura des répercussions sur la différenciation de l'ovaire alors que l'absence de spermatogonies n'influence pas la différenciation du testicule.

Le stock de follicules primordiaux formé dans l'ovaire fœtal, est fixe et déterminé pour toute la vie reproductive de la femelle tandis que la spermatogenèse produit des gamètes de façon continue, de la puberté à la sénescence, chez le mâle. Toute altération quantitative des cellules germinales survenue très tôt chez la femelle sera donc irréversible et peut avoir des effets à très long terme (20 à 30 ans) sur la fertilité. Chez le mâle, ce sont les altérations qualitatives qui risquent d'avoir des effets à long terme.

Les différentes étapes du développement ovarien et testiculaire, bien que globalement similaires chez tous les mammifères, présentent des variations importantes entre espèces et ne se déroulent pas pendant des périodes similaires. Ainsi par exemple, la formation des follicules débute dans l'ovaire pendant la vie fœtale chez l'être humain et pendant la vie Postnatale chez les rongeurs.

Il existe également des différences physiologiques (et pathologiques) au niveau du développement et de la fonction reproductive entre mammifères qui rendent l'extrapolation entre rongeurs et espèce humaine parfois difficile. Ainsi, l'ouverture vaginale qui signe le début de la puberté chez la souris n'existe pas chez les primates. À l'inverse, l'endométriome est une pathologie spécifique des primates.

Chez l'homme, le testicule, comme toutes les glandes endocrines, est sous le contrôle du complexe hypothalamo-hypophysaire.

La gonadotrophine (GnRH) libérée par l'hypothalamus stimule la sécrétion de deux hormones hypophysaires : la folliculostimuline (FSH) et l'hormone luthéinisante (LH). La FSH agissant sur les cellules de Sertoli, participe à l'initiation de la spermatogenèse. À la puberté, la LH augmente la production de testostérone qui agit directement sur les cellules de Sertoli pour assurer le bon déroulement de la spermatogenèse.

de la folliculogénèse, les cellules de la granulosa (qui ont la même origine que les cellules de Sertoli) deviennent sensibles à la FSH et vont continuer à se multiplier et à se différencier (comme les cellules de Leydig chez le mâle). Les androgènes sécrétés diffusent dans les cellules de la granulosa et, sous l'influence de la FSH, sont transformés en oestradiol. La différenciation des cellules de la granulosa pro-duit également le liquide folliculaire et le follicule devient le follicule à antrum. La sécrétion brutale de LH déclenche la maturation finale de l'ovocyte et l'ovulation.

B-Devenir d'un xénobiotique dans l'organisme

Le devenir d'un xénobiotique dans l'organisme peut se schématiser selon quatre étapes majeures : absorption ; distribution (avec stockage éventuel dans des organes ou des tissus cibles) ; biotransformation de la substance absorbée ; élimination. L'absorption dépend en premier lieu des propriétés physico-chimiques de la substance elle-même, à savoir sa masse moléculaire, son degré d'ionisation, sa réactivité, sa solubilité. Les agents chimiques lipophiles sont mieux à même de traverser une membrane dont les constituants sont pour l'essentiel des lipides. Toutefois, en particulier au niveau de l'intestin, les substances très lipophiles sont moins bien absorbées en raison de la difficulté à former une solution ou une émulsion dans la lumière intestinale. La relation entre la dose externe et interne dépend donc en grande partie du niveau d'absorption, qui peut être lui-même affecté par le caractère lipophile de la substance ou encore, pour certains composés, de l'efficacité des systèmes de pompe à efflux tels que les P-glycoprotéines.

Une fois formés, les métabolites sont excrétés dans l'urine par le rein ou éliminés dans les fèces via la bile. L'excrétion dans le lait maternel peut également intervenir de façon substantielle, comme cela a été montré pour les composés polybromés (PBDE), les phtalates ou le bisphénol A. Généralement, les rongeurs excrètent davantage de métabolites par voie biliaire que le chien, le singe ou l'homme. Cela est dû à des différences entre espèces dans le seuil d'excrétion biliaire des métabolites. Après avoir été éliminés dans la bile, les conjugués glucuronides et sulfates peuvent facilement être hydrolysés dans le tube digestif. Les produits de biotransformation ainsi libérés sont ensuite réabsorbés par l'intestin et de nouveau métabolisés au niveau du foie. On parle alors de cycle entéro-hépatique, dont la conséquence première est une augmentation du temps de séjour du xénobiotique dans l'organisme.

1-Bisphénol A

Le 4,4-isopropylidènediphénol, plus couramment appelé bis-phénol A (ou BPA), est un composé chimique de synthèse utilisé notamment dans la fabrication industrielle des plastiques de type polycarbonates et de celle des résines époxy.

Les polycarbonates sont présents dans un grand nombre d'objets courants (CD, lunettes, certaines bouteilles plastiques, biberons) ; on retrouve les résines époxy dans les revêtements intérieurs des boîtes de conserve ou les composites dentaires. Le bisphénol A entre également dans la composition du PVC et de certains plastifiants ainsi que dans les papiers thermosensibles (délivrés par exemple par les caisses enregistreuses).

Le bisphénol A est actuellement classé en tant que substance reprotoxique de catégorie 3. Les évaluations de risque réalisées à la demande des agences sanitaires internationales (EFSA en Europe) ont conduit à définir une dose journalière tolérable de 50 µg de bisphénol A par kg de poids corporel et par jour, soit 2,5 mg par jour pour un individu de 50 kg. Depuis juillet 2010, la

fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de biberons produits à base de bisphénol A sont suspendues en France jusqu'à l'adoption par l'Agence française (Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) d'un avis motivé autorisant éventuellement à nouveau ces opérations.

Chez l'adulte, certains auteurs estiment que la consommation de boissons contenues dans des bouteilles en polycarbonates, d'aliments en conserve ou de denrées chauffées au four à microondes dans leur emballage, entraîne une ingestion moyenne de 0,1 µg de bisphénol A par kg de poids corporel et par jour.

Dans son avis de janvier 2010, l'Afssa estime, d'après les données de la littérature, que l'exposition des nourrissons résultant à la fois du biberon et de l'emballage du lait maternisé se situerait entre 0,2 et 2 µg de bisphénol A par kg de poids corporel et par jour. Des données similaires sont présentées dans un récent rapport (*Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A Summary Report 1-5 novembre 2010*)⁹.

Chez l'homme adulte, le bisphénol A absorbé par voie digestive est éliminé rapidement dans l'urine sous forme de BPA-glucuronide. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 4-6 h. Dans le contexte d'une exposition ponctuelle, une grande partie du BPA est éliminée en 24 h. Des valeurs semblables ont été récemment rapportées chez les rongeurs et le singe.

2-Phtalates

Les phtalates sont le produit d'estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. On distingue des esters phtaliques dont les deux fonctions acides sont estérifiées par le même alcool (DEHP, DBP), ou par des alcools différents (BBP) ou encore par des alcools de type oxo (DINP, DIDP).

Parmi les phtalates les plus fréquemment utilisés, outre le DEHP, mentionnons le BBP, le DBP, le DEP et le DINP.

Les phtalates sont retrouvés dans plusieurs produits utilisés couramment tels les adhésifs, les revêtements de sol en vinyle, les huiles lubrifiantes, les condensateurs électriques, les détergents, les solvants, les produits pharmaceutiques, les fils et les câbles électriques et les produits cosmétiques (parfums, déodorants, lotions après rasage, shampooings, aérosols pour cheveux, vernis à ongles...). La particularité des phtalates utilisés en plasturgie tient au fait qu'ils ne sont pas liés de manière covalente aux polymères auxquels ils confèrent leur souplesse.

Les évaluations de risque effectuées par les autorités sanitaires, l'EFSA en Europe, sur le DEHP, le DBP, le DIDP, le BBP et le DINP ont abouti à des doses journalières tolérables (DJT) de respectivement 50, 10, 150, 500 et 150 µg par kg de poids corporel et par jour.

L'exposition chez l'adulte au DEHP est estimée en moyenne à environ 2 µg/kg de poids corporel par jour d'après les données de concentrations urinaires en DEHP ou de ses métabolites dans les populations occidentales. Elle est légèrement plus faible pour les autres phtalates. On observe peu de différences entre les hommes et les femmes. Comparés (dans le même temps et dans les mêmes études) aux adultes, tous les enfants (0-3 ans) présentent des concentrations urinaires 3 à 5 fois plus élevées. D'après des données allemandes, 1,5 % des enfants en Allemagne présentent une

exposition au DEHP supérieure au niveau d'exposition pour lequel l'absence d'effet adverse n'est pas certaine. En France, dans un échantillon de femmes le jour de l'accouchement, les taux urinaires en métabolites sont en valeur médiane égales à 42 µg/l et 28 µg/l respectivement pour le 5OH-MEHP et le 5oxo-MEHP.

Sur la base des teneurs en DEHP dans les aliments pour bébés, des auteurs ont estimé que l'exposition par la voie alimentaire des nourrissons de moins de 6 mois était de près de 10 µg/kg pc/j et de près de 20 µg/kg pc/j chez les enfants de plus de 6 mois.

Selon les composés, la demi-vie plasmatique chez l'Homme est de 8 à 48 heures. Elle est de 18 heures pour le DEHP. Si on n'observe pas de bioaccumulation, il est important de signaler que comme pour le BPA, l'exposition est continue du fait de la diversité des sources de contamination (alimentaire, environnement, cosmétiques...). Les études réalisées chez l'homme ou la femme montrent que certains phtalates ou leurs métabolites sont retrouvés dans les urines, le plasma sanguin, le plasma séminal, le lait maternel, le liquide amniotique et le sang du cordon.

3-Composés polybromés (retardateurs de flamme)

Il existe aujourd'hui de nombreux types de retardateurs de flamme, agissant soit par voie chimique soit par voie physique. Ceux-ci sont incorporés dans les produits et matériaux concernés (textiles, rideaux, vêtements, sièges, plastiques, mousses, capitonnages, résines, circuits imprimés, câbles, téléviseurs, ordinateurs...) à des teneurs allant en général de 5 à 20 %. Du point de vue de leur structure chimique, les PBDE sont des éthers aromatiques bicycliques. Leur classification s'appuie sur le nombre et la position des atomes de brome dans le cycle.

Les retardateurs de flamme chimiques appartiennent à différentes familles dont les plus utilisées sont les composés polybromés (RFB) tels que les polybromodiphényléthers (PBDE), le 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane (HBCD) et le tétrabromobisphénol A (TBBPA). Ils représentent 30 % des retardateurs de flamme au niveau européen.

Depuis août 2004, la réglementation européenne interdit les deux mélanges « techniques » de PBDE utilisés industriellement, l'octa-BDE et le penta-BDE, mais autorise toujours le deca-BDE. Ce dernier est essentiellement constitué de BDE 209 ou décabromodiphényléther, celui-ci pouvant se décomposer en congénères plus faiblement bromés par dégradation physique (notamment sous l'influence des rayonnements UV). Les retardateurs de flamme polybromés se caractérisent globalement par des propriétés physico-chimiques qui les rendent lipophiles et bioaccumulables, au même titre que certains autres polluants organiques persistants (POP) halogénés (dioxines, polychlorobisphénols). Il n'y a pas à l'heure actuelle de DJT définie par les Agences sanitaires. Les évaluations sont en cours. À titre d'indication, les valeurs de référence émises par l'agence américaine (USEPA) sont de 0,1 µg/kg pc/j pour le BDE 99 et de 7 µg/kg pc/j pour le BDE 209.

Les voies d'exposition aérienne (par l'ingestion de poussières) et directe (par contact avec certains matériaux plastiques) représentent d'autres voies d'exposition aux congénères les plus hautement bromés comme le BDE 209, en particulier chez les jeunes enfants.

En population générale, les niveaux d'exposition aux PBDE estimés sont de l'ordre de 1 ng/kg de poids corporel/jour. La présence de plusieurs congénères dans certains fluides et tissus biologiques

humains est avérée. Dans le sérum ou le lait maternel, les teneurs observées sont de l'ordre de quelques ng/g de lipide. Les études conduites chez le rat indiquent qu'après administration orale le BDE 209 est éliminé principalement dans les fécès alors que l'élimination urinaire est négligeable. La demi-vie du BDE 209 est estimée à 2 jours chez le rat et 14 jours chez l'homme. Globalement, les demi-vies des PBDE varient de quelques semaines (BDE 209) à quelques années (BDE 47).

4-Composés perfluorés

Les composés perfluorés ont été ou sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles notamment pour les traitements anti-taches et imperméabilisants de textiles (vêtements, tissus, tapis, moquettes...), les enduits résistants aux matières grasses, les emballages en papier et/ou carton autorisés pour le contact alimentaire, les revêtements anti-adhésifs, les mousses anti-incendie, les tensioactifs utilisés dans l'exploitation minière et les puits de pétrole, les cires à parquet, ou encore certaines formulations d'insecticides. En conséquence, les consommateurs des pays industrialisés sont aujourd'hui en contact avec ces composés dans leur vie quotidienne, à travers un grand nombre de produits manufacturés. Comme beaucoup d'autres polluants chimiques d'origine anthropique, les composés perfluorés peuvent être relargués dans l'environnement à chaque étape de leur cycle de vie, puis retrouvés dans la chaîne alimentaire et *in fine* dans les organismes vivants.

Par leur structure chimique comportant d'une part une chaîne carbonée polyfluorée apolaire et d'autre part un groupement fortement polaire, les PFC se caractérisent par des propriétés à la fois hydrophobes et lipophobes, et de ce fait ne s'accumulent pas dans les tissus adipeux. La demi-vie du PFOS et du PFOA est toutefois de plusieurs années chez l'Homme. Le PFOS a été récemment inclus dans la liste des polluants persistants de la convention de Stockholm (UNEP *United Nations Environment Programme*). Depuis 2006, le PFOS est interdit dans certains usages par la réglementation européenne. Dans son rapport scientifique rendu public en 2008, le panel Contam de l'EFSA a établi une valeur de dose journalière tolérable pour le PFOS égale à 0,15 µg/kg/jour et pour le PFOA de 1,5 µg/kg/jour. La source alimentaire apparaît comme la voie d'exposition principale aux composés perfluorés, en particulier pour l'adulte. D'autres sources notamment via le contact direct avec certains revêtements de type tapis ou moquette, représentent toutefois une voie non négligeable d'exposition pour les jeunes enfants. De façon générale, les valeurs estimées d'exposition aux composés perfluorés varient de quelques ng à quelques dizaines de ng/kg/jour. Elles apparaissent en deçà des limites tolérées pour l'adulte en population générale mais proches des limites pour des sous-populations particulièrement exposées. Pour les gros consommateurs de poisson, l'apport alimentaire en PFOS via le poisson a été estimé à 0,2 µg/kg/jour.

Dans le sérum, les teneurs observées sont de l'ordre de quelques ng à quelques dizaines de ng/ml. Le PFOS et le PFOA apparaissent comme étant deux principaux biomarqueurs d'exposition aux composés perfluorés.

5-Parabènes

Les parabènes sont des esters de l'acide 4-hydroxybenzoïque, présentant un cycle benzénique substitué en para par un groupement ester avec des chaînes alkyles de taille variable. Les structures les plus courantes sont : méthyl parabène, éthyl parabène, propyl parabène, butyl parabène, benzyl parabène. Les composés de la famille des parabènes autorisés comme additifs alimentaires sont: le méthyl parabène (E218) et son sel de sodium (E219) et l'éthyl parabène (E214) et son sel de sodium (E215).

Leur emploi en tant qu'additifs alimentaires est régi par la directive européenne 95/2/CE du 20 février 1995. Les parabènes les plus utilisés en cosmétique sont le méthyl, l'éthyl, le propyl, le butyl et l'isobutyl parabène. La directive 76/768/CEE régit l'utilisation des parabènes dans les produits cosmétiques et fixe leur emploi à 0,4 % (en acide) pour un ester et 0,8 % (en acide) pour les mélanges d'esters. Dans les médicaments, c'est le propyl parabène qui est principalement utilisé.

(shampooings, crèmes hydratantes, mousses à raser...), dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques, et comme additif alimentaire, l'être humain est régulièrement exposé aux parabènes. L'exposition aux méthyl, éthyl, propyl, et butyl parabènes a été évaluée dans un échantillon représentatif de la population générale des États-Unis (personnes âgées de 6 ans et plus) entre 2005 et 2006. Le méthyl et le propyl parabènes ont été détectés dans plus de 90 % des échantillons, l'éthyl et le butyl dans un peu moins de 50 %. La concentration médiane du méthyl parabène était de 63,5 µg/l d'urine et celle du propyl parabène de 8,7 µg/l. adolescentes et les femmes adultes avaient des concentrations significativement plus fortes que les adolescents et hommes adultes. Une estimation à partir des différentes sources possibles d'exposition indique un taux de 1 300 µg/kg/jour pour la population américaine.

II-Perturbateurs endocriniens et reproduction masculine et féminine.

A-LE SYSTÈME REPRODUCTEUR MASCULIN ET LA TOXICOLOGIE

La spermatogenèse et la spermio-genèse sont les processus cellulaires qui produisent des cellules sexuelles mâles matures. Ces processus ont lieu dans les tubes séminifères des testicules de l'homme pubère, comme le montre la figure 10. Les tubes séminifères de l'homme mesurent entre 30 et 70 cm de long et 150 à 300 µm de diamètre (Zaneveld, 1978). Les spermatogonies (cellules souches), disposées le long de la membrane basale des tubes séminifères, sont les cellules de base pour la production de spermatozoïdes.

La transformation morphologique des spermatides en spermatozoïdes s'appelle la

spermio-genèse. Lorsque celle-ci est terminée, chaque cellule spermatique est libérée par les cellules de Sertoli dans la lumière du tube séminifère par un processus appelé spermiation. Le spermatozoïde migre le long du tube vers le rete testis et dans la tête de l'épididyme. Les spermatozoïdes qui quittent le tube séminifère sont immatures: ils ne sont capables ni de féconder un ovule, ni de se déplacer. Les spermatozoïdes libérés dans la lumière du tube séminifère sont en suspension dans un liquide produit essentiellement par les cellules de Sertoli. En raison de légères modifications du milieu ionique du rete testis, du sperme concentré en suspension dans ce liquide s'écoule en permanence depuis les tubes séminifères jusque dans l'épididyme par les canaux efférents. L'épididyme est un tube unique très enroulé (5 à 6 mètres de long) dans lequel les spermatozoïdes séjournent 12 à 21 jours. fécondant, peut-être en raison d'un changement de nature du liquide contenant la suspension qui se trouve dans l'épididyme. C'est-à-dire que, au fur et à mesure que les cellules mûrissent, l'épididyme absorbe les composants du liquide contenant les sécrétions des cellules de Sertoli (la protéine liant les androgènes, par exemple), ce qui augmente la concentration en spermatozoïdes. L'épididyme apporte également ses propres sécrétions au liquide, dont la glycérylphosphorylcholine et la carnitine, qui sont des substances chimiques.

Des toxiques peuvent perturber la spermatogenèse à différents niveaux. Les toxiques les plus nocifs sont ceux qui détruisent ou modifient les spermatogonies, ou les cellules de Sertoli, du point de vue génétique (sans réparation possible), car leur action est irréversible. Des études chez l'animal ont

permis de déterminer le stade auquel un toxique attaque le processus de spermatogenèse. Pour ces études, on soumet les animaux à une exposition de courte durée à un toxique, puis on effectue des prélèvements destinés à en déterminer les effets. En connaissant la durée de chaque stade de la spermatogenèse, il est possible d'en déduire le stade affecté.

L'analyse du sperme peut également indiquer si la production de cellules spermatiques a été touchée par un toxique. Le nombre et la morphologie des spermatozoïdes donnent des indications sur l'intégrité de la spermatogenèse et de la spermiogenèse. Le nombre de spermatozoïdes présents dans l'éjaculat est directement lié au nombre de cellules germinales par gramme de testicule (Zukerman et coll., 1978), tandis qu'une morphologie anormale résulte probablement d'une spermiogenèse anormale. Des spermatozoïdes morts ou immobiles reflètent souvent les effets d'événements post-testiculaires. Le type d'effet toxique ou le moment de sa survenue donne des indications sur la cible du toxique. Par exemple, l'exposition de rats mâles au 2-méthoxyéthanol a entraîné une diminution de la fécondité après quatre semaines (Chapin et coll., 1985).

L'exposition professionnelle au 1,2-dibromochloropropane (DBCP) a diminué la concentration de spermatozoïdes dans les éjaculats, la faisant passer de 79 millions de cellules/ml en moyenne chez des hommes n'ayant pas été exposés à 46 millions de cellules/ml chez des travailleurs exposés (Whorton et coll., 1979). Une fois soustraits à cette exposition, les hommes dont le nombre de spermatozoïdes avait diminué ont récupéré partiellement, tandis que ceux qui étaient azoospermiques sont restés stériles.

L'atteinte génétique est difficile à déceler dans le sperme humain. Plusieurs études chez l'animal utilisant le test de mutation létale dominante (Ehling et coll., 1978) indiquent que l'exposition du père peut entraîner une issue pathologique de la grossesse. Des études épidémiologiques portant sur des populations importantes ont montré une augmentation de la fréquence des avortements spontanés chez des femmes dont le mari travaillait dans la mécanique automobile (McDonald et coll., 1989). De telles études indiquent la nécessité de trouver des méthodes permettant de déceler l'atteinte génétique du sperme humain.

A.3-Le système neuroendocrinien

Le fonctionnement global du système reproducteur est contrôlé par le système nerveux et les hormones produites par les glandes (système endocrinien). L'axe neuroendocrinien reproducteur de l'homme comprend essentiellement le système nerveux central, l'antéhypophyse et les testicules. Les afférences du système nerveux central et de la périphérie sont intégrées par l'hypothalamus, qui régule directement la sécrétion de gonadotrophines par l'antéhypophyse. Les gonadotrophines, à leur tour, agissent essentiellement sur les cellules de Leydig contenues dans l'interstitium et sur les cellules de Sertoli et les cellules germinales contenues dans les tubes séminifères, afin de réguler la spermatogenèse et la production d'hormones par les testicules.

A.4-L'axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus sécrète une neurohormone, la gonadostimuline, dans le système porte hypophysaire, qui la transporte vers l'antéhypophyse. La sécrétion pulsatile de ce décapeptide provoque la libération concomitante de l'hormone lutéinisante (LH) et, d'une manière moins synchrone et avec cinq fois moins de puissance, celle de l'hormone folliculo-stimulante (FSH)

(Bardin, 1986). Il existe des preuves convaincantes de la présence d'une hormone libératrice de la FSH particulière, bien qu'elle n'ait pas encore pu être isolée (Savy-Moore et Schwartz, 1980; Culler et Negro-Vilar, 1986). Ces hormones sont sécrétées par l'antéhypophyse. La LH agit directement sur les cellules de Leydig afin de stimuler la synthèse et la libération de testostérone, tandis que la FSH stimule l'aromatase de la testostérone en oestradiol par les cellules de Sertoli. La stimulation gonadotrope entraîne la libération de ces hormones stéroïdiennes dans la veine spermatique.

La sécrétion de gonadotrophines, à son tour, est contrôlée par la testostérone et l'oestradiol au moyen de mécanismes de rétroaction négative. La testostérone agit principalement sur l'hypothalamus pour réguler la sécrétion de gonadostimuline et, ainsi, diminue la fréquence des pulsations libérant essentiellement la LH. D'autre part, l'oestradiol agit sur l'hypophyse afin de diminuer l'amplitude de la libération de gonadotrophines. Par ces boucles endocriniennes rétroactives, la fonction testiculaire en général, et la sécrétion de testostérone en particulier, sont maintenues relativement constantes.

A.5-L'axe hypophysio-testiculaire

La LH et la FSH sont généralement considérées comme nécessaires à une spermatogenèse normale. Il est probable que l'effet de la LH est secondaire à l'induction d'une concentration intratesticulaire élevée de testostérone. Par conséquent, la FSH de l'hypophyse et la testostérone des cellules de Leydig agissent sur les cellules de Sertoli contenues dans l'épithélium du tube séminifère afin de déclencher la spermatogenèse. La production de spermatozoïdes se poursuit, bien que quantitativement réduite, après la disparition soit de la LH (et probablement de la forte concentration intratesticulaire de testostérone), soit de la FSH. La FSH est nécessaire pour déclencher la spermatogenèse à la puberté et, dans une moindre mesure, pour relancer la spermatogenèse lorsqu'elle a été interrompue.

La synergie hormonale qui sert à entretenir la spermatogenèse pourrait comporter le recrutement par la FSH de spermatogonies différenciées afin qu'elles entament la méiose, tandis que la testostérone contrôlerait des stades ultérieurs spécifiques de la spermatogenèse. La FSH et la testostérone peuvent également agir sur les cellules de Sertoli afin de stimuler la production d'un ou de plusieurs facteurs paracrines pouvant modifier le nombre de cellules de Leydig et leur production de testostérone (Sharpe, 1989). La FSH et la testostérone stimulent la synthèse de protéines par les cellules de Sertoli, notamment la synthèse de la protéine liant les androgènes (ABP), tandis que la FSH seule stimule la synthèse de l'aromatase et de l'inhibine. L'ABP, sécrétée essentiellement dans le liquide du tube séminifère, est transportée vers la partie proximale de la tête de l'épididyme, où elle sert probablement de support local pour les androgènes (Bardin, 1986). L'aromatase catalyse la conversion de la testostérone en oestradiol dans les cellules de Sertoli et dans d'autres tissus périphériques. L'inhibine est une glycoprotéine composée de deux sous-unités différentes, a et b, liées par un pont disulfure. Si l'inhibine entrave préférentiellement la libération de FSH, elle peut également diminuer la libération de LH en présence d'une stimulation par la gonadostimuline (Kotsugi et coll., 1988). La FSH et la LH stimulent la libération d'inhibine avec sensiblement la même puissance (McLachlan et coll., 1988). Il est intéressant de noter que l'inhibine est excrétée dans le sang de la veine spermatique par des pulsations synchrones avec celles de la testostérone (Winters, 1990). Cela ne reflète probablement pas une action directe de la LH ou de la testostérone sur l'activité des cellules de Sertoli, mais plutôt les effets d'autres produits des cellules de Leydig excrétés soit dans les espaces interstitiels, soit dans la circulation. La prolactine, également sécrétée

par l'antéhypophyse, agit en synergie avec la LH et la testostérone pour activer la fonction de reproduction chez l'homme. La prolactine se fixe sur des récepteurs spécifiques portés par les cellules de Leydig et augmente la quantité du complexe récepteur d'androgènes dans le noyau des tissus sensibles aux androgènes (Baker et coll., 1977). L'hyperprolactinémie s'accompagne d'une réduction de la taille des testicules et de la prostate, du volume de sperme et de la concentration de LH et de testostérone circulante (Segal et coll., 1979). L'hyperprolactinémie a également été associée à une impuissance, apparemment non liée à une modification de la sécrétion de testostérone (Thorner et coll.,

1977). Si on mesure la quantité de métabolites des hormones stéroïdes dans l'urine, il faut tenir compte du fait que l'exposition étudiée peut en modifier le métabolisme. Cela est d'autant plus pertinent que la plupart des métabolites sont formés par le foie, cible de nombreux toxiques. Le plomb, par exemple, diminue la quantité de stéroïdes sulfatés excrétés dans l'urine (Apostoli et coll., 1989). Chez l'homme, le taux sanguin de chaque gonadotrophine s'élève au cours du sommeil au début de la puberté, tandis que la testostérone se maintient à son taux diurne pendant tout l'âge adulte (Plant, 1988). C'est pourquoi les prélèvements de sang, d'urine et de salive doivent être faits à peu près à la même heure du jour afin d'éviter des variations liées au schéma sécrétoire diurne. Il est très vraisemblable que les effets patents de l'exposition à un toxique ayant pour cible le système neuroendocrinien reproducteur se manifestent par des modifications biologiques des androgènes. Chez l'homme adulte, les manifestations régulées de manière significative par les androgènes et pouvant être décelées au cours d'un examen physique de base sont les suivantes:

- 1) la rétention azotée et le développement musculaire;
- 2) l'état des organes génitaux externes et des organes génitaux annexes;
- 3) l'hypertrophie du larynx et l'épaississement des cordes vocales à l'origine de la voix masculine;
- 4) la croissance de la barbe et des poils axillaires et pubiens, les golfes temporaux et la calvitie;
- 5) la libido et les performances sexuelles;
- 6) la présence dans certains tissus (foie, reins, glandes salivaires) de protéines spécifiques d'organes;
- 7) un comportement agressif (Bardin, 1986). Une modification de l'un ou l'autre de ces traits peut indiquer une altération de la production d'androgènes.

A.6-Exemples d'effets des toxiques

Le plomb est un exemple classique de toxique qui atteint directement le système neuroendocrinien. Chez des hommes exposés au plomb pendant moins d'un an, la concentration sérique de LH était élevée. Cet effet n'était pas supérieur chez les hommes exposés pendant plus de cinq ans. Le taux sérique de FSH n'était pas modifié. D'autre part, le taux sérique d'ABP avait augmenté et celui de testostérone totale diminué chez les hommes exposés au plomb pendant plus de cinq ans. Le taux sérique de testostérone libre avait baissé de manière significative après une exposition au plomb de trois à cinq ans (Rodamilans et coll., 1988). En revanche, la concentration sérique de LH, de FSH,

de testostérone totale, de prolactine et de 17-cétostéroïdes neutres n'était pas modifiée chez les travailleurs ayant une plombémie basse, même si la fréquence de distribution des spermatozoïdes était modifiée (Assennato et coll., 1986). L'exposition de peintres de chantiers navals au 2-éthoxyéthanol avait entraîné une diminution du nombre de spermatozoïdes sans modification concomitante du taux sérique de LH, de FSH ou de testostérone (Welch et coll., 1988). Ainsi, des toxiques peuvent affecter séparément la production d'hormones et le taux de spermatozoïdes. Chez des travailleurs affectés à la fabrication du DBCP, un nématocide, le taux sérique de LH et de FSH avait augmenté, tandis que le nombre de spermatozoïdes et la fécondité avaient diminué. Ces effets sont apparemment des séquelles de l'action du DBCP sur les cellules de Leydig, qui modifie la production ou l'action des androgènes (Mattison et coll., 1990). Plusieurs composés peuvent être toxiques en raison de leur similitude structurale avec les hormones stéroïdiennes de la reproduction. C'est ainsi qu'en se fixant sur le récepteur endocrinien correspondant des toxiques peuvent se comporter en agonistes ou en antagonistes et perturber les réponses biologiques. La chlordécone (Képone), un insecticide qui se fixe sur les récepteurs oestrogéniques, avait fait diminuer le nombre et la motilité des spermatozoïdes, stoppé leur maturation et fait régresser la libido. S'il est tentant de supposer que ces effets sont dus à l'interférence de la chlordécone avec les oestrogènes au niveau neuroendocrinien ou testiculaire, les variations du taux sérique de testostérone, de LH et de FSH n'étaient pas, dans ces études, comparables à celles obtenues à la suite d'un traitement par l'oestradiol. Le DDT et ses métabolites possédant également des propriétés stéroïdiennes, on pourrait s'attendre à ce qu'ils modifient la fonction génitale de l'homme en interférant avec les fonctions des hormones stéroïdiennes. Des xénobiotiques comme les biphényles polychlorés, les biphényles polybromés et les pesticides organochlorés peuvent également perturber les fonctions reproductrices de l'homme par une activité oestrogénique agoniste ou antagoniste.

B-LA STRUCTURE DU SYSTÈME REPRODUCTEUR FÉMININ ET LA VULNÉRABILITÉ DES ORGANES CIBLES

L'appareil reproducteur féminin est contrôlé par des éléments du système nerveux central, notamment l'hypothalamus et l'hypophyse. Il se compose des ovaires, des trompes de Fallope, de l'utérus et du vagin. Les ovaires, gonades féminines, sont la source des ovocytes; ils synthétisent et sécrètent également les principales hormones sexuelles féminines: oestrogènes et progestérone. Les trompes de Fallope amènent les ovocytes vers l'utérus et permettent aux spermatozoïdes d'en sortir. L'utérus est un organe musculaire en forme de poire, dont la partie supérieure communique, par les trompes de Fallope, avec la cavité abdominale et la partie inférieure, par l'étroit canal du col, avec le vagin et, de là, avec l'extérieur.

B.1-L'hypothalamus et l'hypophyse

L'hypothalamus est situé dans le diencephale, qui se trouve au sommet du tronc cérébral, entre les hémisphères cérébraux. C'est le principal intermédiaire entre les systèmes nerveux et endocrinien, qui sont les deux grands systèmes de contrôle du corps. Il régule l'hypophyse et la production d'hormones. Les mécanismes par lesquels un produit chimique peut perturber la fonction reproductrice de l'hypothalamus sont, de façon générale, tous les événements susceptibles de modifier la production pulsatile de gonadostimuline. Cela peut impliquer une modification de la fréquence ou de l'amplitude des pulsations de gonadostimuline. Les processus sensibles à une

agression chimique sont ceux participant à la synthèse et à la sécrétion de gonadostimuline, plus spécifiquement la transcription ou la traduction, l'encapsulation ou le transport axonal, ainsi que les mécanismes sécrétoires. Ces processus représentent des sites au niveau desquels des composés chimiquement réactifs agissant directement peuvent interférer avec la synthèse ou la libération hypothalamique de gonadostimuline. Une modification de la fréquence ou de l'amplitude des pulsations de gonadostimuline pourrait être due à la perturbation des voies stimulatrices ou inhibitrices qui en régulent la libération. Des études sur la régulation du générateur de pulsations de gonadostimuline ont montré que les catécholamines, la dopamine, la sérotonine, l'acide gamma-aminobutyrique et les endorphines sont tous susceptibles, dans une certaine mesure, de modifier la libération de gonadostimuline. Par conséquent, des xénobiotiques agonistes ou antagonistes de ces composés pourraient modifier la libération de gonadostimuline, perturbant ainsi la communication avec l'hypophyse.

B.2-L'ovaire

Chez les primates, l'ovaire est responsable du contrôle de la reproduction par le biais de ses principaux produits, les ovocytes et les hormones stéroïdiennes et protéiniques. La folliculogénèse, qui implique des mécanismes de régulation à la fois intra- et extra-ovariens, est le processus de production des ovocytes et des hormones. L'ovaire lui-même se compose de trois sous-unités fonctionnelles: le follicule, l'ovocyte et le corps jaune. Au cours du cycle menstruel normal, ces composants, sous l'influence de la FSH et de la LH, fonctionnent de concert afin de produire un ovule viable pour la fécondation, ainsi qu'un milieu convenable pour l'implantation et la gestation qui s'ensuit.

Durant la période préovulatoire du cycle menstruel, la mobilisation et le développement des follicules ont lieu sous l'influence de la FSH et de la LH. Cette dernière stimule la production d'androgènes par les cellules thécales, tandis que la première entraîne l'aromatisation des androgènes en oestrogènes par les cellules de la granulosa et la production d'une hormone protéinique, l'inhibine. Celle-ci, au niveau de l'antéhypophyse, diminue la libération de FSH, ce qui empêche une stimulation excessive du développement des follicules, tout en permettant la poursuite du développement du follicule dominant destiné à l'ovulation. La production d'oestrogènes augmente, stimulant à la fois la poussée de LH (aboutissant à l'ovulation) et les modifications cellulaires et sécrétoires survenant dans le vagin, le col, l'utérus et les trompes de Fallope, qui accroissent la viabilité et le transport des spermatozoïdes.

En tant qu'unité reproductrice de base de l'ovaire, le follicule fournit le délicat milieu hormonal nécessaire à la croissance et à la maturation d'un ovocyte. Comme nous l'avons noté précédemment, ce processus complexe, appelé folliculogénèse, implique une régulation à la fois intra- et extra-ovarienne. De nombreuses modifications morphologiques et biochimiques se produisent lorsqu'un follicule primordial se transforme en follicule préovulatoire (contenant un ovocyte en cours de développement), et chaque stade du développement folliculaire possède un schéma caractéristique de sensibilité aux gonadotrophines, de production de stéroïdes et de voies de rétroaction. Ces caractéristiques semblent indiquer qu'un certain nombre de sites sont disponibles pour une interaction avec des xénobiotiques. Par ailleurs, il existe dans l'ovaire diverses populations de follicules, ce qui complique encore la situation en entraînant une toxicité folliculaire différentielle. Cela crée une situation dans laquelle les schémas de stérilité induits par un produit chimique dépendent du type de follicule atteint. Par exemple, un effet toxique pour des follicules primordiaux ne donne pas de signes immédiats de stérilité, mais va finalement diminuer la durée de la période

d'activité reproductrice. En revanche, un effet toxique pour les follicules antraux ou préovulatoires entraînera l'arrêt immédiat de la fonction reproductrice. Le complexe folliculaire se compose de trois éléments de base: les cellules de la granulosa, les cellules thécales et l'ovocyte. Chacun de ces composants possède des caractéristiques qui lui confèrent une sensibilité particulière à une agression chimique.

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à une méthodologie destinée à détecter les xénobiotiques toxiques pour la granulosa en mesurant les effets sur la production de progestérone par les cellules de la granulosa en culture. L'oestradiol interrompt la production de progestérone par les cellules de la granulosa, phénomène qui a été utilisé pour étudier la réactivité de ces dernières. Le p,p'-DDT, un pesticide, et son isomère o,p'-DDT arrêtent la production de progestérone avec une puissance apparemment égale à celle de l'oestradiol. En revanche, le malathion, le parathion et la dieldrine, d'autres pesticides, ainsi que l'hexachlorobenzène, un fongicide, sont sans effet. Une nouvelle analyse détaillée de la réaction aux xénobiotiques des cellules de la granulosa isolées est nécessaire afin de définir l'utilité de cette méthode d'essai. L'attrait de ces systèmes isolés réside dans le fait qu'ils sont bon marché et faciles à utiliser; toutefois, il ne faut pas oublier que les cellules de la granulosa ne représentent qu'un composant du système reproducteur.

➤ **Études épidémiologiques Phtalates**

Pour la première fois en 2008, une étude a montré une relation entre les taux les plus élevés de métabolites (MEP, MBP, MEHP) ainsi que des métabolites oxydés (MEHHP, MEOHP) chez les mères à 29 semaines de gestation (en moyenne) et une « distance anogénitale » (mesurée entre le centre de l'anus et la base du pénis) plus courte chez les nourrissons mâles. Concernant les anomalies de l'appareil génital du petit garçon (hypospadias, cryptorchidie), très peu d'études avec un nombre suffisant de cas ont été réalisées et ne permettent pas de conclure à l'existence d'un rôle des phtalates sur la survenue de ces troubles. Chez les fillettes, un effet sur la puberté précoce a été analysé et les résultats des études ne sont pas concluants.

➤ **Études épidémiologiques polybromés**

Les seuls composés bromés analysés sont les PBDE. L'étude de la cohorte mère-enfant finlandaise et danoise rapporte une relation entre cryptorchidie observée chez les nouveau-nés et 7 composés de la famille des PBDE mesurés dans le lait maternel recueilli entre 1 et 3 mois. Les auteurs indiquent également une augmentation des taux de l'hormone luthéinisante (LH). Dans une autre cohorte mère-enfant en Californie, une augmentation du délai pour concevoir a été notée chez certaines femmes en relation avec les taux sanguins plus élevés de PBDE. Cependant, ces études sont encore trop peu nombreuses pour constituer une preuve suffisante d'un rôle des PBDE sur la santé reproductive de l'homme et de la femme. Aucune étude n'a pris en considération les expositions à d'autres retardateurs de flamme polybromés (HBCD et TBBPA).

➤ **Études épidémiologiques Composés perfluorés**

Le nombre d'études concernant les effets potentiels du PFOA et du PFOS sur la fonction de reproduction humaine est très limité. Une étude réalisée sur une cohorte de naissance danoise rapporte une association entre les taux plasmatiques de PFOS et PFOA et la fertilité des couples (augmentation du risque d'infécondité involontaire). Une autre étude danoise suggère un lien entre les taux cumulés de PFOS et PFOA et une modification de la morphologie spermatique.

➤ **Études épidémiologiques Parabènes**

En ce qui concerne le butyl parabène, une étude menée chez une centaine d'hommes consultant pour infertilité a montré que sa présence dans le sérum est significativement associée aux altérations de l'ADN des spermatozoïdes. Une relation dose dépendante est observée avec l'augmentation de la fragmentation de l'ADN. Cependant, les données épidémiologiques sont insuffisantes pour confirmer l'impact des parabènes sur la qualité spermatique. En 2004, la mise en évidence des cinq parabènes les plus utilisés (méthyl, éthyl, n-propyl, nbutyl et isobutyl parabènes) dans la graisse de carcinomes mammaires a déclenché un débat scientifique et sociétal concernant l'effet possible de certains composés de la famille des parabènes utilisés en application cutanée locale sous les aisselles (notamment du fait de leur présence dans les déodorants) sur le risque de survenue de cancer du sein. Cette étude a été critiquée du fait qu'elle comportait peu d'échantillons et pas de témoins.

Par ailleurs, deux études épidémiologiques (2002, 2003) n'apportent pas d'éléments concernant l'impact possible des parabènes présents dans les déodorants ou anti-transpirants sur la survenue de cancer du sein. La première, une étude cas-témoins, ne rapporte aucune augmentation du risque associé à l'usage de déodorants/antitranspirants. La seconde constate seulement chez les femmes ayant un cancer du sein, une relation entre l'âge de survenue de ce cancer et la précocité de l'utilisation des déodorants/antitranspirants (associée au rasage).

VI-Toxicologie de la grossesse

La durée du transport d'un ovule fécondé avant l'implantation est de deux à six jours. Au cours de ce stade précoce, l'embryon peut se trouver exposé à des substances chimiques qui pénètrent dans les liquides utérins. L'absorption de xénobiotiques peut s'accompagner de modifications dégénératives, d'une altération du profil protéidique du blastocyte ou d'un échec de l'implantation. Durant cette période, une agression est susceptible de provoquer un avortement spontané. D'après des données expérimentales, on pense que l'embryon est assez résistant aux agressions tératogènes au cours de ce stade précoce, car les cellules n'ont pas encore amorcé la séquence complexe de la différenciation chimique.

La période foetale, qui va de l'embryogenèse à la naissance, commence entre le 54^e et le 60^e jour de la gestation, le produit de conception mesurant 33 mm du vertex au coccyx. La distinction entre la période embryonnaire et la période foetale est quelque peu arbitraire. Du point de vue du développement, la période foetale se caractérise par la croissance, l'histogenèse et la maturation fonctionnelle. Un effet toxique peut se manifester par une diminution de la taille et du nombre de cellules. Le cerveau demeure sensible aux agressions; la myélinisation est incomplète jusqu'à la période postnatale. Un effet toxique au cours de la période foetale peut provoquer un retard de croissance, des troubles fonctionnels, des perturbations de la grossesse, des troubles comportementaux, une cancérogenèse transplacentaire ou la mort. Le présent article traite des effets biologiques, sociologiques et épidémiologiques de l'exposition maternelle professionnelle ou environnementale.

A-La mort embryonnaire/foetale

La définition de stade foetal précoce et tardif varie considérablement, allant de la fin de la 20^e à la 28^e semaine. Les définitions de mort foetale et de mort néonatale recommandées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (OMS, 1977) figurent au tableau 3 Aux Etats-Unis, l'âge gestationnel de 20 semaines, qui détermine la limite inférieure pour la naissance d'un enfant mort-né, est

maintenant largement accepté. Lorsqu'on étudie les morts foetales tardives, il est également judicieux d'inclure les morts néonatales précoces, qui peuvent avoir des causes identiques.

L'OMS définit la mort néonatale précoce comme la mort d'un nouveau-né âgé de 7 jours ou moins, la mort néonatale tardive survenant entre le 7^e et le 29^e jour. Dans les études menées dans les pays en développement, il est important de faire la distinction entre la mort *prepartum* et *intrapartum*. En raison des mauvaises conditions d'accouchement, la mort *intrapartum* est à l'origine d'un pourcentage important des naissances de mort-nés dans les pays moins développés.

La multiparité en tant que facteur de risque peut être interprétée de diverses manières en raison de son association avec l'âge maternel, les antécédents gynécologiques et l'hétérogénéité des femmes à différents degrés de parité. Le pourcentage des avortements spontanés est plus élevé chez les femmes de moins de 16 ans et de plus de 36 ans. Après ajustement du nombre de grossesses et des antécédents d'avortement, le risque de perte foetale est deux fois plus élevé chez les femmes de plus de 40 ans que chez les femmes plus jeunes. L'augmentation du risque avec l'âge a été associée à une augmentation des anomalies chromosomiques, de la trisomie en particulier. La possibilité de perte foetale à médiation masculine a été rapportée récemment (Savitz, Sonnenfeld et Olshan, 1994). On a montré l'existence d'une relation plus nette avec une exposition paternelle au mercure et aux gaz anesthésiques, ainsi qu'une relation évocatrice, mais irrégulière, avec l'exposition au plomb, ainsi qu'avec la fabrication du caoutchouc et de certains solvants et pesticides.

B-Les anomalies congénitales

Pendant les 60 premiers jours suivant la conception, le foetus est sans doute plus sensible aux toxiques xénobiotiques qu'à tout autre stade de la vie. Historiquement, les monstruosité et les malformations congénitales étaient des défauts structuraux présents à la naissance, visibles à l'oeil nu ou au microscope, internes ou externes, héréditaires ou non, uniques ou multiples. Actuellement, la définition de l'anomalie congénitale est plus large et comprend les anomalies comportementales, fonctionnelles et biochimiques. Les malformations peuvent être uniques ou multiples; les altérations chromosomiques produisent généralement des troubles multiples, tandis que les modifications d'un gène unique ou l'exposition à des agents présents dans l'environnement peuvent provoquer un défaut unique ou un syndrome.

Un certain nombre de toxiques liés à l'environnement ou à la profession ont été associés à des malformations congénitales dans la descendance. L'un des plus importants est la consommation maternelle d'aliments contaminés par du méthylmercure, qui provoque des anomalies morphologiques et du système nerveux central, ainsi que des troubles neurocomportementaux. Au Japon, la grande majorité des cas était due à la consommation de poisson et de fruits de mer contaminés par le mercure provenant des effluents d'une usine chimique. Les enfants les plus sévèrement touchés présentaient une infirmité motrice cérébrale. Les mères ayant ingéré des biphényles polychlorés provenant d'huile de riz contaminée ont donné naissance à des bébés atteints de troubles multiples, parmi lesquels un retard de croissance, une pigmentation brune de la peau, la percée précoce des dents, une hyperplasie gingivale, un élargissement de la suture sagittale, un oedème facial et une exophtalmie. Des professions comportant une exposition à des mélanges ont été associées à différents types d'issues de grossesses défavorables. Chez les enfants de femmes travaillant dans l'industrie de la pâte à papier, soit dans un laboratoire, soit à des tâches comprenant des «transformations» ou un affinage du papier, le risque d'anomalie du système nerveux central, d'atteinte cardiaque ou de fentes faciales était plus élevé.

Chez les enfants de femmes travaillant dans l'industrie ou dans le bâtiment et soumises à des expositions non spécifiées, on a pu constater une augmentation de 50% des anomalies du système nerveux central et, chez les femmes travaillant dans les transports et les communications, on a noté un risque deux fois plus important de donner naissance à un enfant porteur d'une fente faciale. Les vétérinaires constituent un groupe particulier de personnel médical exposé aux gaz anesthésiques, aux rayonnements, aux traumatismes dus aux coups de pied des animaux, aux insecticides et aux zoonoses. Si aucune différence n'a été observée dans le pourcentage d'avortements spontanés et dans le poids de naissance des enfants entre les femmes vétérinaires et les avocates, le nombre d'anomalies congénitales est, en revanche, beaucoup plus important chez les vétérinaires.

C-Le retard de la croissance intra-utérine et l'hypotrophie

Parmi les multiples facteurs liés à la survie du nouveau-né, le sous-développement physique associé à un faible poids de naissance représente l'un des risques majeurs. Il faut attendre le deuxième trimestre de la gestation pour que le fœtus commence réellement à prendre du poids. Le produit de conception pèse 1 g à 8 semaines, 14 g à 12 semaines et il atteint 1 100 g à 28 semaines. Ensuite, il prend 1 100 g toutes les 6 semaines, jusqu'au terme. Le nouveau-né normal pèse environ 3 200 g à terme. Son poids dépend de son rythme de croissance et de son âge gestationnel au moment de l'accouchement. On dit d'un nouveau-né dont la croissance a été retardée qu'il est hypotrophe. Un nouveau-né né avant terme aura un poids réduit, mais pas nécessairement un retard de croissance.

Le tabagisme est l'un des principaux comportements les plus directement liés à la naissance d'enfants ayant un faible poids de naissance. Il a été démontré que le tabagisme maternel durant la grossesse multiplie par deux ou trois le risque d'avoir un enfant de faible poids à la naissance et qu'il entraîne un déficit pondéral de 150 à 400 g. La nicotine et l'oxyde de carbone sont considérés comme étant les agents les plus vraisemblablement responsables, car tous deux traversent rapidement et préférentiellement la barrière placentaire. La nicotine est un vasoconstricteur puissant et des différences significatives dans la taille des vaisseaux ombilicaux des mères fumeuses ont été observées.

L'alcool, qui est également très utilisé et qui fait l'objet de nombreuses études, est associé à un retard de croissance foetale (ainsi qu'à des anomalies congénitales). Une étude menée sur 9 236 naissances a montré qu'une consommation maternelle d'alcool supérieure à 45,36 g par jour entraînait une augmentation du taux d'enfants mort-nés ou porteurs d'un retard de croissance (Kaminski, Rumeau et Schwartz, 1978). L'ingestion d'alcool par la mère s'accompagne également d'une diminution de la taille et du périmètre crânien. Lorsqu'on évalue les effets possibles d'une exposition à des substances toxiques sur le poids de naissance, certains problèmes se posent. Il faut considérer l'accouchement prématuré comme un intermédiaire possible et prendre en compte les effets potentiels sur l'âge gestationnel. On a généralement observé une absence de spécificité dans le rapport exposition-issu, par exemple pour l'exposition au plomb, aux gaz anesthésiques et aux solvants. Du fait que la relation exposition-effet peut ne pas être spécifique, il est nécessaire de concevoir des études permettant d'analyser plusieurs issues associées à une série de mécanismes possibles.