

# POIDS DU PLACENTA EN RELATION AVEC L'EXPOSITION MATERNELLE À DES PHTALATES ET PHÉNOLS

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 5, Septembre-Octobre 2019

**Cette investigation dans la cohorte mère-enfant française EDEN (Étude des déterminants pré- et postnatals du développement et de la santé de l'enfant) suggère que l'exposition à certains phénols et phtalates pendant la grossesse affecte le poids du placenta et sa capacité fonctionnelle. Étant donné leur nouveauté, ces résultats sont à interpréter avec une grande prudence.**

Organe clé de la grossesse, le placenta remplit des fonctions physiologiques cruciales pour le développement fœtal (apports nutritifs et d'oxygène, élimination des déchets métaboliques, transfert et production d'hormones peptidiques et stéroïdes). Deux récentes analyses du registre des naissances de Norvège indiquent une relation en « U » entre son poids ou son poids relatif à celui du nouveau-né (*placental-to-fœtal weight ratio* [PFR]) considéré comme un indicateur de l'efficacité placentaire, et les risques de pré-éclampsie et de mortinatalité à terme, accrus aux deux extrêmes de la distribution. Une troisième analyse du même registre associe la probabilité d'un score d'Apgar à 5 minutes  $\leq 7$  à un poids du placenta ou un PFR dans le dernier quartile. Deux anomalies de l'appareil génital masculin (la cryptorchidie et l'hypospadias) ont par ailleurs été reliées au faible poids du placenta au Danemark.

Les quelques études épidémiologiques rapportant un effet de la pollution atmosphérique sur le poids du placenta incitent à examiner l'influence d'autres contaminants environnementaux auxquels les femmes enceintes sont régulièrement exposées. Deux familles chimiques très présentes dans les produits du quotidien – les phtalates et les phénols, qui entrent notamment dans la composition de matériaux et

articles en plastique et de produits de soins et cosmétiques – ont été considérées pour cette analyse dans un sous-échantillon des naissances de sexe masculin ( $n = 473$ ) de la cohorte EDEN, constituée par le recrutement de 2 002 femmes enceintes, entre 2003 et 2006, dans les centres hospitaliers universitaires de Nancy et de Poitiers.

Les concentrations urinaires maternelles de 11 métabolites des phtalates et de neuf phénols (deux dichlorophénols, le bisphénol A, la benzophénone-3, le triclosan et quatre parabènes) avaient été ponctuellement déterminées entre la 23<sup>e</sup> et la 29<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA) dans le cadre d'une étude sur les malformations congénitales de l'appareil génital masculin. Neuf métabolites des phtalates, un dichlorophénol (2,5-DCP) et le méthylparabène étaient détectables dans 100 % des échantillons. Pour les autres composés, la fréquence de détection allait de 71 % (éthylparabène) à 99 % (monocarboxy-isononyl phtalate [MCNP], bisphénol A et propylparabène). Les naissances avaient eu lieu à 39,8 SA en moyenne (écart-type : 1,5 SA), le poids de naissance moyen était de 3 373 g ( $\pm 477$ ) et celui du placenta était de 545 g ( $\pm 111$ ). Le PFR moyen (poids du placenta divisé par le poids de naissance et multiplié par 100) était de  $16,2 \pm 2,79$ .

## PLAN D'ANALYSE

Un modèle de régression multipolluant « *Elastic Net* » (ENET) a été utilisé pour identifier les biomarqueurs d'exposition associés au poids de naissance, au poids du placenta, et au PFR. Leur nombre a été ramené à 13, en sommant les concentrations individuelles des deux dichlorophénols qui étaient fortement corrélées, de même que celles des quatre parabènes, et celles des quatre métabolites du di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP). L'effet de chaque biomarqueur d'influence identifié par ENET a ensuite été estimé par régression linéaire, le modèle étant ajusté, d'une part sur les autres biomarqueurs sélectionnés, d'autre part sur un jeu de facteurs de confusion potentiels établi *a priori* : l'âge

gestationnel, la parité, le tabagisme actif et passif durant la grossesse, quatre caractéristiques maternelles (âge, taille, poids de pré-grossesse, niveau d'études), et le centre investigateur. Les naissances de garçons avaient été un peu plus nombreuses à Poitiers ( $n = 533$ ) qu'à Nancy ( $n = 465$ ), et le poids du placenta (qui ne faisait pas partie des données à collecter dans le protocole original) avait été recueilli beaucoup plus fréquemment à Poitiers, conduisant à une sur-représentation des participantes de ce centre dans l'échantillon analysé (69 % de la population). Une méthode de pondération corrective a été appliquée et des analyses de sensibilité ont été réalisées.

## RÉSULTATS ET MISE EN PERSPECTIVE

Le poids du placenta apparaît positivement associé à la somme des parabènes :  $\beta = 7,12$  g ( $IC_{95} : 0,41-13,9$ ) pour une augmentation d'une unité de la concentration log-transformée. Bien que leurs effets ne soient pas statistiquement significatifs, les concentrations de quatre autres biomarqueurs sont reliées au poids du placenta : positivement pour la benzophénone-3 ( $\beta = 4,76$  g [-1,77 à 11,3]), et négativement pour le triclosan ( $\beta = -4,11$  g [-8,26 à 0,05],  $p = 0,05$ ), ainsi que le MCNP ( $\beta = -10,9$  g [-21,8 à 0,09],  $p = 0,05$ ). Ce métabolite des phtalates est également négativement corrélé au PFR ( $\beta = -0,20$  [-0,54 à 0,13]), comme le monocarboxy-isoocetyl phtalate (MCOP :  $\beta = -0,23$  [-0,58 à 0,11]). Seule la concentration de benzophénone-3 est identifiée en relation avec le poids de naissance (qui augmente de 21 g [-3,45 à 45,5] par augmentation d'une unité de la concentration linéaire).

Deux travaux pré-existaient, l'un sur les phtalates, l'autre sur les phénols, qui ne sont pas directement comparables à celui-ci. L'étude sur les phtalates avait rapporté, dans une population de 2 725 paires mère-enfant, des associations tantôt positives, tantôt négatives (selon le métabolite, la fenêtre d'exposition [échantillons collectés à chaque trimestre de la grossesse] et le sexe du fœtus) avec la dimension du placenta (longueur, largeur et épaisseur), mais aucune n'intéressait le MCNP ou le MCOP. L'étude sur les phénols portait sur une petite population (91 paires mère-enfant), mais elle reposait également

sur trois déterminations des concentrations urinaires et le critère examiné était le poids du placenta. Deux associations avaient été mises en évidence : l'une négative avec le triclosan dans les naissances de sexe féminin, l'autre positive avec le butylparabène dans les naissances de sexe masculin, qui peut être rapprochée de l'association avec la somme des parabènes observée dans cette étude.

D'une manière générale, la nouveauté de ces résultats appelle à les considérer pour les hypothèses qu'ils peuvent générer et qui doivent faire l'objet d'études adéquates.

**Publication analysée :** Philippat C<sup>1</sup>, Heude B, Botton J, Alfaidy N, Slama R and the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Prenatal exposure to select phthalates and phenols and associations with fetal and placental weight among male births in the EDEN Cohort (France). *Environ Health Perspect* 2019 ; 127(1) : 17002.

doi: 10.1289/EHP3523

<sup>1</sup> Team of Environmental Epidemiology applied to Reproduction and Respiratory Health, Institute for Advanced Biosciences (IAB), Inserm U1209, Centre national de la recherche scientifique (CNRS) Unité de recherche (UMR) 5309, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.