

# EXPOSITION AUX GAZ D'ÉCHAPPEMENT DIESEL DURANT LA GESTATION: QUELLES CONSÉQUENCES SUR LE DÉVELOPPEMENT FŒTO-PLACENTAIRE ? APPORT DES MODÈLES ANIMAUX

## CONSEQUENCES OF EXPOSURE TO DIESEL EXHAUST DURING GESTATION ON FETO-PLACENTAL DEVELOPMENT. INSIGHT FROM ANIMAL MODELS

Par Sarah VALENTINO, Anne TARRADE<sup>(1)</sup>, Pascale CHAVATTE-PALMER<sup>(1)</sup>  
(Communication présentée le 20 Octobre 2016  
Manuscrit accepté le 18 Octobre 2016)

### RÉSUMÉ

La pollution atmosphérique est un problème majeur pour la santé humaine, causant 3,7 millions de décès prématurés en 2012 dans le monde. Les personnes âgées, les enfants ou les asthmatiques sont les cibles des messages de prévention lors de pics de pollution alors que les femmes enceintes sont le plus souvent négligées. Pourtant, les études épidémiologiques et les travaux sur les modèles animaux indiquent que la pollution atmosphérique et ses composants peuvent perturber la fonction placentaire, réduire la croissance fœtale et induire un stress oxydant et une inflammation. A long terme, ces effets peuvent participer à l'augmentation des risques de maladies métaboliques chez l'adulte. Il est donc important d'inclure les femmes enceintes dans les messages de prévention lors de pics de pollution atmosphérique et de continuer la recherche sur les effets à long terme grâce au recours aux modèles animaux.

**Mots-clés :** pollution atmosphérique, diesel, modèles animaux, grossesse, gestation, développement.

### ABSTRACT

Air pollution is a major threat for human health, causing 3.7 million premature deaths in 2012 worldwide. Elderly people, children and people suffering from asthma in outbursts of air pollution peaks are the most concerned whereas pregnant women are most often neglected. Epidemiological surveys and studies using animal models indicate that the components of air pollution can disturb placental function, reduce foetal growth and induce oxidative stress and inflammation in the mother, placenta and foetus. On the long term, these effects can contribute to the current worldwide increase in adult metabolic diseases in the context of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). It is therefore important to include pregnant women as recipients of preventative messages for air pollution and to carry on research on long term effects using relevant animal models and procedures.

**Keywords:** air pollution, diesel, animal models, pregnancy, gestation, development.

(1) INRA (équipe PEPPS – UMR Biologie du Développement et Reproduction), Domaine de Vilvert, 78350 Jouy-en-Josas, France  
Email : valentino.sarah@orange.fr ; anne.tarrade@inra.fr ; pascale.chavatte-palmer@inra.fr

## INTRODUCTION

La pollution atmosphérique est un problème majeur pour la santé humaine, causant 3,7 millions de décès prématurés en 2012 dans le monde (United Nations Environment Programme 2014). La plupart des villes des pays développés et en développement, où les taux de pollution sont mesurés, ne respectent pas les directives préconisées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (United Nations Environment Programme, 2014). Les personnes âgées, les enfants ou les asthmatiques sont les cibles des messages de prévention lors de pics de pollution alors que les femmes enceintes sont le plus souvent négligées.

## POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET GAZ D'ÉCHAPPEMENT DIÉSEL

### Caractérisation de la pollution atmosphérique

Les polluants atmosphériques sont soit émis (polluants primaires) ou formés dans l'atmosphère (polluants secondaires). Les polluants primaires incluent le dioxyde de soufre, les oxydes d'azote, le monoxyde de carbone, les composés volatiles organiques et les particules primaires. Ils sont libérés dans l'atmosphère par des sources telles que les cheminées d'usines, les systèmes d'échappement des véhicules, les feux de foyers ouverts. Dans les espaces confinés, les personnes peuvent être exposées à des solvants (vernis, peintures) et des nanoparticules manufacturées (industrie). Les polluants secondaires proviennent de la réaction chimique entre certains polluants primaires et l'atmosphère (ozone, oxydes d'azote et particules secondaires). Les polluants atmosphériques sont généralement classés en fonction de la taille de la fraction particulaire : PM10 (*Particulate Matter 10*, de diamètre inférieur à 10 µm), PM2,5 (inférieur à 2,5 µm) et les particules ultrafines (inférieur à 100 nm). La catégorie PM10 est la plus fréquemment utilisée comme indicateur de la concentration particulaire atmosphérique. Les concentrations annuelles moyennes dans les grandes villes au niveau mondial sont rassemblées dans le **tableau 1** (Organisation Mondiale de la Santé, 2005 ; AirParif, 2016). De par leur faible diamètre, les

PM 2,5 possèdent la capacité de pénétrer profondément dans les poumons et d'atteindre la circulation sanguine (Wichmann, 2007). Les particules ultrafines (ou nanoparticules) constituent la fraction dominante des particules (Morawska *et al.* 2004). Elles ne sont pas utilisées comme indicateurs des risques pour la santé ni soumises à réglementation, alors qu'elles possèdent un rapport surface/volume important qui permet l'adsorption d'une grande quantité de composés organiques et métalliques à leur surface, dont elles peuvent devenir les vecteurs. Parmi les composés volatiles utilisés comme indicateurs de pollution, le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), qui provient en majeure partie du trafic routier, est un des composants majeurs du *smog* (brume brunâtre épaisse limitant la visibilité dans l'atmosphère).

### Trafic routier et pollution

La première source majeure de la pollution atmosphérique est le transport routier. Des réglementations nationales ou internationales pour les taux de polluants émis par les véhicules ont été mises en place dans divers pays, visant en particulier le nombre de grammes de polluant émis (composés organiques volatiles et/ou particules ou une combinaison de ces derniers) par kilomètre au cours de cycles de conduite. Les cycles modaux, utilisés en Europe, sont une compilation d'accélération linéaire et de périodes à vitesse constante et ne sont pas représentatifs du comportement d'un vrai conducteur. Les cycles transitoires, utilisés aux États-Unis, comportent de nombreuses variations de vitesse et ressemblent davantage aux conditions de la conduite sur route.

En 2015, suite à une alerte de l'ONG américaine International Council on Clean Transportation ([www.theicct.org](http://www.theicct.org)), la société allemande Volkswagen a été accusée par l'agence américaine de protection environnementale ([www.epa.gov](http://www.epa.gov)) d'avoir inséré dans les véhicules de ses clients un dispositif permettant de reconnaître les conditions de test lors des cycles de conduite et de réduire artificiellement l'émission de polluants atmosphériques lors du passage du test. Un rapport de l'association Transport et Environnement soutenue par l'Europe (projet Life) et par l'International Council on Clean Transportation indique qu'en Europe des dispositifs de même type sont aussi présents dans 23 véhicules neufs produits par six constructeurs (Volkswagen, Audi, BMW, Citroën, Opel et Mercedes) (Transport & Environment, 2015).

### Gaz d'échappement de moteurs diesel

L'avantage majeur du moteur diesel comparé aux moteurs à essence est sa plus grande robustesse et son meilleur rendement énergétique. Cependant, les moteurs diesel émettent plus de particules par kilomètre parcouru que les moteurs à essence. L'utilisation importante des véhicules diesel dans le secteur du transport privé en Europe induit inévitablement une forte exposition continue de la majeure partie de la population (Steiner *et al.* 2016).

Région	Concentration moyenne annuelle (µg/m <sup>3</sup> )	
	PM10	Dioxyde d'azote
Afrique	40 – 150	35 – 65
Asie	35 – 220	20 – 75
Australie/Nouvelle-Zélande	28 – 127	11 – 28
Etats-Unis/Canada	20 – 60	35 – 70
Europe	20 – 70	18 – 57
Amérique latine	30 – 129	30 – 82
Valeurs seuils (OMS)	20	40
Objectifs actuels de qualité en Europe	<25	<40

**Tableau 1 :** Concentrations moyennes annuelles en PM10 et dioxyde d'azote en 2005 dans une sélection de villes représentatives, valeurs seuils au-delà-desquelles la pollution atmosphérique est considérée comme nuisible à la santé (Organisation Mondiale de la Santé, 2005) et seuils d'alerte préconisés en Europe (AirParif, 2016).

Les gaz d'échappement de moteur diesel sont un mélange complexe se divisant en trois fractions : une phase solide, une phase condensée et une phase gazeuse (Westerholm & Egeback, 1994 ; Chan *et al.* 2007). La phase solide PM (*Particulate Matter*) est majoritairement composée de particules carbonées primaires avec un noyau de carbone élémentaire (EC) ou « carbone suie » de 10 à 30 nm de diamètre (Liatl & Eggenschwiler, 2010). Ces particules peuvent s'agglomérer et former des agrégats d'un diamètre de 60 à 100 nm, sachant que les filtres à particules utilisés sur les véhicules actuels filtrent surtout les particules jusqu'à 400nm et ont une efficacité très réduite pour les particules de taille inférieure à 100nm. En plus du carbone suie, cette phase solide contient des métaux et des métaux oxydés provenant des additifs des huiles de lubrification et du carburant ainsi que de l'usure du moteur. Ces additifs contiennent des éléments métalliques comme composants fonctionnels tels le zinc et le magnésium pour les huiles et le cérium, le fer, le manganèse, le platine et le cuivre pour le carburant (Mayer *et al.* 2010). Le carbone suie possède une faible capacité à se dissoudre dans les tissus biologiques comme la muqueuse pulmonaire, ce qui joue un rôle dans sa toxicité (Steiner *et al.* 2012 ; Ma *et al.* 2014), mais les composés toxiques adsorbés à la surface des particules ainsi que leurs propriétés physico-chimiques participent aussi à sa toxicité.

La phase gazeuse, composée à 99% par des gaz inorganiques non toxiques comme l'azote, l'eau et l'oxygène, comporte aussi des gaz toxiques (dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), monoxyde de carbone (CO), le monoxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>).

La fraction organique est caractérisée par de petites molécules comme le méthanol, l'éthylène ou le formaldéhyde mais surtout par des grosses molécules comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les composés aromatiques hétérocycliques (CAH).

## POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET GROSSESSE : ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Dans les études épidémiologiques, plusieurs marqueurs sont utilisés afin d'estimer l'exposition des femmes enceintes à la pollution atmosphérique (mesures effectuées par les associations de surveillance de la qualité de l'air, météorologie, proximité du lieu de vie des grands axes routiers, capteur porté sur les vêtements...). Des modèles mathématiques alliant données réelles (concentrations pour un polluant donné, conditions météorologiques) et des estimations (modèles de dispersion) sont ensuite utilisés pour estimer au plus près l'exposition des personnes. Le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel, l'âge de la mère, sa parité, son lieu de résidence (lorsqu'il n'est pas utilisé comme facteur d'estimation), la saison, le tabagisme, les paramètres socio-économiques, etc. sont souvent pris en compte en tant que covariables.

### Effets sur la fertilité

Peu de données sont disponibles sur les effets de la pollution atmosphérique sur la fertilité de la femme. Cependant, dans une cohorte de femmes à Teplice en République tchèque, une diminution de la fécondité de 22% est observée pour chaque augmentation de 10µg/m<sup>3</sup> des concentrations en PM<sub>2,5</sub> et NO<sub>2</sub>, alors qu'aucune association significative n'est mise en évidence pour les autres polluants atmosphériques (Slama *et al.* 2013).

### Pollution atmosphérique et grossesse

Les maladies non-infectieuses les plus fréquentes pendant la grossesse sont le retard de croissance intra-utérin (RCIU) associé ou non à une pré-éclampsie (PE) (syndrome lié à un défaut d'invasion lors de l'implantation) (Tsatsaris *et al.* 2010 ; Geyl *et al.* 2014). Le RCIU et la PE sont tous deux dus à une hypoperfusion placentaire et affectent plus de 15% des grossesses (10% pour le RCIU et quatre à sept % pour la PE). Enfin, la prématurité affecte plus de 7% des naissances en France et est en constante augmentation (Valery *et al.* 2015). L'environnement maternel au sens large peut affecter la fonction placentaire et les échanges entre la mère et le fœtus et il est bien établi que le tabagisme est une cause majeure de RCIU et de prématurité (Mund *et al.* 2013 ; Banderali *et al.* 2015). Il est assez logique de suspecter un rôle de la pollution atmosphérique dans ces pathologies.

### Pathologie placentaire

Un lien a été observé entre l'augmentation des concentrations en NO et NO<sub>2</sub> et l'apparition de l'un des symptômes de PE (hypertension artérielle) chez la femme enceinte (Olsson *et al.* 2015). De plus, une augmentation de la concentration en oxydes d'azote dans l'air environnant la femme enceinte est associée à une réduction, chez le nouveau-né, de la concentration plasmatique en vitamine D, impliquée dans de nombreux processus cellulaires et métaboliques dont le métabolisme des os et du calcium (Baiz *et al.* 2012).

En France, le risque de naissances prématurées a été comparé entre les zones rurales et les zones urbaines de Bretagne : il est plus important dans ces dernières où la concentration en NO<sub>2</sub> est plus élevée (Bertin *et al.* 2015). De plus, cette relation est amplifiée en présence de maladies maternelles telles que le diabète, l'asthme ou la pré-éclampsie (Lavigne *et al.* 2016).

### Retard de croissance intra-utérin

Une série d'études indique des effets clairs, mais parfois faibles, de la pollution atmosphérique sur le risque de retard de croissance fœtale (Slama *et al.* 2007 ; Slama *et al.* 2009 ; Ebisu & Bell 2012 ; Romao *et al.* 2013 ; Cândido da Silva *et al.* 2014 ; Fleisch *et al.* 2015 ; Stieb *et al.* 2016). Aux États-Unis, une diminution du poids de naissance en rapport avec l'augmentation de la concentration en PM<sub>2,5</sub> est observée seulement chez les garçons dont les mères sont obèses, ces dernières représentant 34,5% de la cohorte étu-

diée (Lakshmanan *et al.* 2015). De plus, la concentration en NO<sub>2</sub> et autres oxydes d'azote est associée à une diminution du diamètre bipariétal de l'enfant, mais pas nécessairement à un RCIU (Ritz *et al.* 2014 ; Bertin *et al.* 2015). Une corrélation négative entre la concentration en PM10 et le risque de petit poids de naissance est au contraire observée à Sao Paulo au Brésil : l'augmentation de l'exposition à la pollution serait contrebalancée par le profil socio-économique élevé des familles étudiées (Habermann & Gouveia, 2014). En France, les effets d'une augmentation des concentrations en polluants atmosphériques sont comparés dans les villes de Nancy et de Poitiers. À Nancy, où les concentrations atmosphériques sont toujours plus élevées qu'à Poitiers, une augmentation de la pollution atmosphérique est associée à une diminution du poids et de l'efficacité placentaire. À Poitiers, l'association est inverse, avec une augmentation du poids placentaire (Rahmalia *et al.* 2012). Il existe donc une disparité entre les résultats des études épidémiologiques selon le lieu, la population concernée et le type de marqueur de pollution utilisé pour évaluer la contamination des femmes enceintes.

### Malformations fœtales

Une augmentation du risque d'apparition d'affections et d'anomalies cardiaques à la naissance est associée à une augmentation de la concentration de certains polluants atmosphériques et de la densité du trafic routier (Gianicolo *et al.* 2014 ; Padula *et al.* 2014).

## POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET GESTATION : MODÈLES ANIMAUX

Pour des raisons éthiques indiscutables, le recours aux modèles animaux est nécessaire afin de vérifier les résultats des études épidémiologiques et d'analyser les mécanismes sous-jacents aux effets observés. Il s'agit essentiellement de modèles rongeurs et il est important de noter que la comparaison entre toutes les études présentées par la suite est complexe compte tenu des techniques d'exposition utilisées, ainsi que des temps et des fenêtres d'exposition ou encore du type et de la concentration des particules utilisées.

### Caractéristiques des modèles animaux et modes d'exposition

#### Modèles animaux

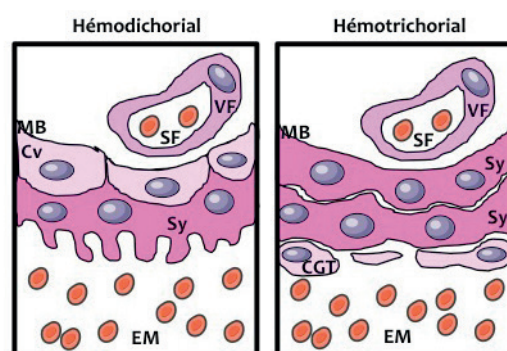
De par leur faible coût, leur maniabilité et leur cycle de reproduction rapide, les rongeurs et secondairement les lagomorphes sont principalement utilisés pour les études sur les effets de la pollution atmosphérique pendant la gestation. Pour les études de toxicologie durant la gestation et de tératologie, le lapin reste le modèle de choix (Fischer *et al.* 2012).

Du fait de la large dimension des voies aériennes supérieures chez l'être humain, les particules présentes dans l'air contaminé sont peu filtrées alors que la petite taille des narines chez la souris prévient certainement davantage le passage de particules dans le poumon. Le lapin représente un modèle intermédiaire pour ce paramètre.

La placentation de type hémochorial, caractérisée par un chorion directement en contact avec le sang maternel, est commune à l'espèce humaine, aux rongeurs et aux lagomorphes. Chez la femme, les villosités choriales sont regroupées en amas formant une vingtaine de cotylédons dans la chambre inter-villeuse irriguée par les artères maternelles. Chez les rongeurs et les lapines, le placenta est de type labyrinthique, la zone d'échange foeto-maternelle formant un réseau de villosités chorioniques fusionnées qui entourent les lacunes sanguines maternelles. Chez la femme et la lapine, le placenta est dit hémodichorial : une couche de syncytiotrophoblaste repose sur une couche de cytotrophoblaste basal. Chez les rongeurs, le placenta est défini comme hémotrichorial : une couche de cellules géantes trophoblastiques est apposée sur deux couches cellulaires de syncytiotrophoblaste basal (**figure 1**) (Malassiné *et al.* 2003 ; Tarrade *et al.* 2014).

L'ensemble de ces animaux a une gestation courte (de 18-20 jours chez les rongeurs et 31 jours pour les lagomorphes) alors que la gestation humaine est longue de 40 semaines. L'impact de ces différences sur le développement d'adaptations chroniques dans les relations fonctionnelles foeto-placentaires reste difficile à évaluer.

Enfin, la taille du lapin permet un suivi de la gestation par échographie avec les outils classiquement utilisés en médecine humaine, au contraire des rongeurs (Chavatte-Palmer *et al.* 2008 ; Fischer *et al.* 2012).



**Figure 1 : Classification histologique des placentas hémochoriaux (hémodichorial, hémotrichorial).**

Chez l'humain, le placenta est de type hémodichorial puis la couche de cytotrophoblaste (aussi appelé cytotrophoblaste villositaire) devient discontinue pour former un placenta dit hémomonochorial à terme. Le lapin possède un placenta de type hémodichorial (une couche de cytotrophoblaste et une couche de syncytiotrophoblaste). Les rongeurs ont un placenta de type hémotrichorial avec une couche de cellules géantes trophoblastiques directement en contact avec le sang maternel.

VF : Vaisseau fœtal ; SF : Sang fœtal ; MB : Membrane basale ; Sy : Syncytiotrophoblaste ; Cv : Cytotrophoblaste ; CGT : Cellules géantes trophoblastiques ; EM : Espace sanguin maternel.



### Modes d'exposition

Chez l'homme, l'exposition à la pollution atmosphérique est limitée à la voie respiratoire, bien qu'une petite partie des polluants passe probablement par la voie orale du fait de la position de la trachée. Les modes d'exposition les plus représentatifs sont ceux pour lesquels la voie d'entrée des composés volatils et des particules est la même que chez l'humain (inhalation). Les études par inhalation sont cependant limitées par la difficulté de les mettre en place. D'autres approches (injections, gavages) sont donc souvent utilisées.

### Chambres d'inhalation

Pour la modalité d'inhalation, les animaux évoluent dans des chambres où ils sont exposés soit à de l'air extérieur pollué non filtré, soit à des gaz d'échappement dont la concentration est mesurée. Cette méthode, qui a l'avantage d'être continue et de laisser les animaux libres de leurs mouvements, est la plus proche de ce qui se produit lors de la contamination humaine. Cependant, le comportement naturel de léchage des animaux entraîne une contamination supplémentaire par voie orale qu'il est difficile de quantifier.

### Inhalation nasale

Afin d'éviter les biais liés au comportement de léchage, les animaux sont placés dans des dispositifs (tubes) qui permettent une exposition seulement des voies respiratoires. Ils doivent être habitués à la procédure afin de limiter leur stress. L'exposition est forcément limitée à quelques heures par jour en raison de la contention nécessaire.

### Instillation

Les polluants étudiés (hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP, particules ...) sont dilués dans un liquide physiologique. Après une anesthésie légère, les animaux sont maintenus afin de déposer ou de propulser dans la trachée, à l'aide d'une pipette, la quantité souhaitée de particules en suspension. L'inconvénient majeur est que les polluants n'atteignent pas forcément les alvéoles pulmonaires.

### Administration n'utilisant pas la voie pulmonaire : gavage ou injections

Les polluants dilués dans un vecteur sont administrés oralement par gavage ou injectés à l'animal, sans passer par la voie pulmonaire. Différentes voies d'injection sont utilisées (intrapéritonéale, intraveineuse, sous-cutanée).

### Effets de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le déroulement de la gestation dans les modèles animaux

La complexité de l'interprétation des études vient de la grande diversité des modèles utilisés, des polluants étudiés, de leur dosage et des stades de gestation explorés. L'ensemble des données est résumé dans le **tableau 2**. Nous avons classé les résultats

par voie d'exposition, l'inhalation étant la plus proche de l'exposition humaine et la seule voie d'administration pour les gaz d'échappement diesel. Pour les autres approches (gavages, injections), des nanoparticules manufacturées sont généralement étudiées. Certains travaux utilisant des points ou boîtes quantiques (*quantum dots*), c'est-à-dire des nanoparticules de quelques nm utilisées surtout pour les injections en imagerie biomédicale, sont incluses afin de compléter cette revue car elles sont les seules disponibles sur les effets de particules d'un petit diamètre.

Dans l'ensemble, des réponses inflammatoires importantes sont observées, mais aussi des perturbations endocrines, suggérant que la pollution atmosphérique pourrait aussi avoir un effet de perturbateur endocrinien. Les effets de l'inhalation sont importants et semblent parfois plus marqués que pour les autres voies. Une partie des résultats présentés ici a fait l'objet de revues récentes (Ema *et al.* 2013 ; Hougaard *et al.* 2015).

### Exposition par inhalation

L'exposition de rates ou de souris gestantes à des concentrations de gaz d'échappement de moteur diesel (DE) faibles, proches des niveaux actuels d'exposition humaine (tableau 1), pendant la première moitié de la gestation perturbe sa régulation endocrine. L'expression d'enzymes clés impliquées dans les voies de synthèse des stéroïdes est réduite, induisant une diminution des concentrations plasmatiques de progestérone et d'œstradiol et une augmentation des concentrations d'hormone lutéotrope LH, la présence du corps jaune étant obligatoire pour le maintien de la gestation chez les rongeurs. De façon étonnante, les fœtus exposés sont plus lourds et de taille plus réduite que les témoins (Li *et al.* 2013). Une expérience similaire chez la souris avec des nanoparticules de cadmium induit aussi des perturbations de la stéroïdogenèse ; bien que la taille foetale soit aussi réduite, le poids des fœtus n'est pas affecté, mais celui des placentas à terme est augmenté (Blum *et al.* 2012). Chez la souris, une exposition similaire pendant la plus grande partie de la gestation induit des résorptions embryonnaires et fœtales accompagnées de lésions placentaires importantes (hémorragies, congestion, nécrose, compaction des espaces vasculaires, infiltration de cellules immunitaires et stress oxydatif) (Fujimoto *et al.* 2005 ; Weldy *et al.* 2014). Aux concentrations d'exposition les plus élevées, l'expression génique placentaire de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (interleukines IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 $\alpha$  et  $\beta$ ) est très largement augmentée (Fujimoto *et al.* 2005). L'exposition in utero à des concentrations élevées de DE induit aussi une augmentation marquée de l'expression d'interleukines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10) et de chimiokines (chemokine ligand 2 et fractalkine) dans le cerveau des fœtus à terme (Bolton *et al.* 2012).

Récemment, notre équipe a exposé des lapines gestantes, par la méthode d'inhalation nasale, à des gaz d'échappement de moteur diesel dilués et filtrés pour ne laisser passer que les nanoparticules, ce qui correspond à un filtrage par les filtres à particules en vigueur sur les véhicules diesel récents. L'exposition correspond à l'exposition journalière d'une femme lors de pic

Espèce, lignée	Effectifs (mode, période et temps d'exposition)	Polluant (concentrations)	Âge aux observations (Sexe si précisé) Fonction étudiée	Résultats	Ref.
Rats F344	6 femelles gestantes par groupe (chambre d'inhalation, 1 à 9 jpc, 5h/j)	NR-DE (148,86µg/m <sup>3</sup> , 1.83x10 <sup>6</sup> NPs/cm <sup>3</sup> ) F-DE (3.10 µg/m <sup>3</sup> , 2.66 NPs/cm <sup>3</sup> )	Mères gestantes et fœtus à 20 jpc <i>Endocrinologie</i> <i>Croissance fœtale</i>	↓ ratio du poids du foie et du poids de la rate rapportés poids maternel; perturbations de la stéroïdogénèse lutéale : concentration plasmatique en P4 ↓, LH, oestradiol-17β et corticostérone ↑; expression génique de l'enzyme P450, 3β-HSD et récepteur à LH ↓ dans le corps jaune; poids fœtal ↑, taille fœtale ↓	Li et al. 2013
Souris C57BL/6	3C vs 4P (chambre d'inhalation, 0,5 à 17,5 jpc 6h/j, 5j/semaine)	DE (300µg/m <sup>3</sup> )	12 semaines post-natales (mâles) <i>Croissance fœto-placentaire</i>	↑ nombre de résorptions embryonnaires et fœtales; dans le placenta: hémorragies et congestions, nécrose, compaction des espaces vasculaires labyrinthiques, infiltration de cellules immunitaires et stress oxydatif	Weldy et al. 2014
Souris ICR	32C vs 26, 26 et 31P (chambre d'inhalation, 2 à 13 jpc 12h/jour et 7j/7)	DE (0,3/1/3mg/m <sup>3</sup> )	Placentas à 14 jpc <i>Croissance fœto-placentaire</i>	↑ nombre de résorptions fœtales et congestion placentaire; ↑ expression cytokines IL2, IL5, IL12α et IL12β, IL6 et GM-CSF (fonction immunitaire du placenta) jusqu'à X10 pour certains	Fujimoto et al. 2005
Souris C57BL/6	6C vs 6P (chambre d'inhalation, 9 à 17 jpc 4h/j)	DE (2 mg/m <sup>3</sup> )	18 jpc et 60 jpn (mâles et femelles) <i>Inflammation (cerveau)</i>	A 18jpc (cerveau fœtaux): ↑ cytokines proinflammatoires et chémokines (IL1β, IL6, CCL2/MCP-1 et CX3CL1/Fractalkine) et inhibiteur de la synthèse de cytokines (IL10)	Bolton et al. 2012
Lapines New-Zealand	12 C et 16P (41 fœtus C et 68 fœtus P) (inhalation nasale, 3 à 27 jpc, 2h/j, 5j/semaine)	DE (1 mg/m <sup>3</sup> , diamètre moyen 69 nm)	Unités foeto-placentaires à 28 jpc <i>Structure et flux placentaires</i>	↓ tête et Doppler ombilical à mi-gestation ↓ longueur de la tête, ↓ flux sanguins et vascularisation placentaires, ↓ efficacité placentaire à 28 jpc, ↓ insuline et IGF1 dans le plasma fœtal, ↓ poids à la naissance	Valentino et al. 2016
Souris C57BL/6	22 femelles gestantes par groupe (chambre d'inhalation, 8 à 18 jpc à 8, 11, 15 et 18 jpc)	Nanotubes de carbone (67µg; dose totale de 268µg sur la gestation)	Mères exposées à terme <i>Inflammation (poumons) et croissance fœtale</i>	Inflammation pulmonaire; ↓ taux de naissance (↓ implantation précoce)	Hougaard et al. 2013
Souris CD1	(chambre d'inhalation, de 4,5 à 16,5 jpc; 100µg/m <sup>3</sup> tous les deux jours ou 230 µg/m <sup>3</sup> /j pendant 2,5 heures)	Nanoparticules d'oxyde de cadmium	Mères et fœtus <i>Endocrinologie de la gestation, terme</i>	Perturbations de la stéroïdogénèse lutéale : concentration plasmatique en oestradiol ↓; ↑ expression des récepteurs aux oestrogènes dans l'utérus; poids placentaire ↑, taille fœtale ↓	Blum et al. 2012
Rats Sprague-Dawley	23C vs 24 à 100, 21 à 200 et 23 à 400 (gavage, 5 à 19 jpc; 1 gavage/j)	Nanoparticules d'oxyde de zinc avec corona de L-Sérine (100/200/400mg/kg/j)	Fœtus 20 jpc <i>Comportement et biométrie maternels; croissance fœtale</i>	Effets toxiques chez la mère : ↓ prise alimentaire (doses moyenne et forte); ↓ poids corporel et poids du foie (doses moyenne et forte); ↑ poids des glandes surrénales (dose forte); ↓ poids fœtal; ↑ malformations	Hong et al. 2014b
Rats Sprague-Dawley	23C vs 24 à 100, 21 à 200 et 23 à 400 (gavage, 5 à 19 jpc; 1 gavage/j)	Nanoparticules d'oxyde de zinc avec corona molécules de citrate (100/200/400mg/kg/jour)		Effets toxiques chez la mère : ↓ poids corporel (dose forte); ↓ poids du foie (doses moyenne et forte); ↑ poids des glandes surrénales (dose forte); Croissance fœtale : Pas d'effet	Hong et al. 2014a
Rats Sprague-Dawley	11 femelles inséminées par groupe (gavage; 6 à 19 jpc; 1 fois/j)	Nanoparticules d'argent (100/300/1000mg/kg/j)	Mères gestantes et fœtus à 20 jpc <i>Foie maternel et croissance fœto-placentaire</i>	↓ activité de la catalase et de la glutathion réductase (≥100mg); ↓ concentration en glutathion (dose forte); pas d'effet toxiques sur la gestation ou l'unité fœto-placentaire.	Yu et al. 2014
Rats Wistar Albino	426 fœtus dont 114 contrôles soit 3-5 femelles gestantes/groupe (injection IP à 6, 13 ou 18 jpc)	Nanoparticules de seleniure de cadmium, de sulfure de zinc (500µL à 0.8µM) et de tellurure de cadmium (5mg/kg)	Unités fœto-placentaires à 21 jpc <i>Croissance fœto-placentaire</i>	Pas d'effets délétères ou tératogènes sur les fœtus. Nécrose des tissus de la cavité péritonéale	Zalgeviciene et al. 2012
Souris ICR	20 femelles gestantes/groupe (injection IV à 6,5 jpc)	Nanoparticules d'argent de 8 nm de diamètre(1mg NPs/kg)	Unités foeto-placentaires à 13,5; 15,5 et 17,5 jpc <i>Croissance fœto-placentaire et méthylation</i>	↑ progression des cellules de la lignée germinale femelle chez les fœtus; perturbation de l'expression et de la méthylation de certains gènes soumis à empreinte à G15,5	Zhang et al. 2015
Souris Kunming	4 groupes de 5 femelles gestantes (injection IV, 16 et 17 jpc; 1 injection/j)	Nanoparticules de seleniure de cadmium, sulfure de zinc et chlorure de cadmium (0,5µM et injection de 100µL/animal/j)	Unités foeto-placentaires à 18 jpc <i>Croissance fœto-placentaire</i>	CdSe : Dérégulations placentaires conduisant à des malformations fœtales pour les CdSe, cependant les particules semblent être bloquées par le placenta. CdSe/ZnS : croissance fœtale ↓. Altération de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans l'apoptose, la dysplasie, le transport de métaux et le stress oxydatif	Zhang et al. 2016
Souris CD-1	14 à 18 femelles gestantes/groupe (injection IP, 9 jpc ou de 9 à 18 jpc; 1 injection/j)	Nanoparticules de fer de différentes charges de surface (10mg NPs/kg = 2,5mg Fe/kg)	Mères gestantes et unités foeto-placentaires à 17 jpc	↑ mort fœtale, accumulation de particules de fer dans le placenta et dans le foie fœtal. Les 2 eux types de particules traversent le placenta mais les particules chargées positivement ont des effets plus délétères.	Di Bona et al. 2014

**Tableau 2 :** Effets de la pollution atmosphérique sur la croissance fœto-placentaire: récapitulatif des études disponibles. Recherche effectuée sur Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) couvrant la période de janvier 2000 à juin 2016 avec les mots-clés : diesel exhaust, atmospheric pollution, inhalation, pregnancy, gestation, nanoparticle. C : Contrôles ; P : pollués ; DE : gaz d'échappement diesel (Diesel Exhaust) ; E : Exposition ; F-DE : gaz d'échappement diesel filtré (Filtered Diesel Exhaust) ; jpc : jours post-conception ; jpn : jours post-nataux ; NR-DE : gaz d'échappement diesel enrichi en nanoparticules (Nanoparticle enRiched Diesel Exhaust)

de pollution dans une grande ville européenne. Les fœtus montrent un léger retard de croissance à mi-gestation et présentent un retard de croissance de la tête et une réduction du périmètre abdominal trois jours avant la naissance (Valentino *et al.* 2016). Les concentrations plasmatiques d'insuline et de facteur de croissance IGF1 (*Insulin-like growth factor 1*) sont réduites dans le sang fœtal, comme chez les fœtus humains RCIU. Le placenta présente des défauts de perfusion constatés par Doppler 3D quantitatif et confirmés par examen histologique. Enfin, le passage transplacentaire des particules de diesel est confirmé par microscopie électronique à transmission (Valentino *et al.* 2016).

### Autres techniques d'exposition

L'exposition de rates gestantes, par gavage, à des nanoparticules d'oxyde de zinc (ZnO) chargées positivement ou négativement (20 nm de diamètre) entraîne des effets toxiques chez la mère avec une réduction de la consommation alimentaire, ainsi qu'une diminution du poids corporel et du poids du foie et pour les doses les plus fortes, une augmentation du poids des glandes surrénales. Seule l'exposition à une dose moyenne des nanoparticules chargées positivement provoque une réduction du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence de malformations (Hong *et al.* 2014a ; Hong *et al.* 2014b). Dans la même espèce, le gavage par des nanoparticules d'argent induit des signes de stress oxydatif au niveau hépatique chez la mère (réduction de l'expression protéique de la catalase, le glutathion-péroxydase), sans perturbation des marqueurs biochimiques sanguins (Yu *et al.* 2014). La gestation (taille des portées et taux de résorptions fœtales) et la biométrie fœto-placentaire ne sont pas affectées en dehors d'une augmentation de la taille relative des cerveaux fœtaux (Yu *et al.* 2014).

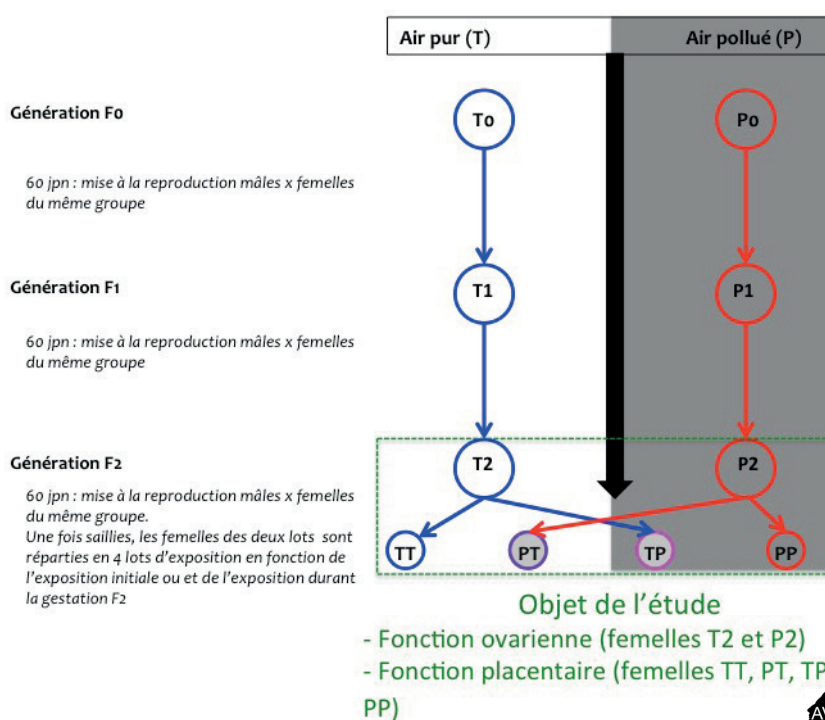
Une exposition à des nanotubes de carbone par instillation intratrachéale entraîne une inflammation pulmonaire maternelle et une diminution de la prolificité sans différence du nombre de sites d'implantation, suggérant un effet sur l'implantation précoce (Hougaard *et al.* 2013).

Chez la rate, l'injection de nanoparticules (points quantiques) de sélénium de cadmium ou de sulfure de zinc (5mg/kg) à six, 13 ou 18 jpc (jours postconception), n'entraîne pas d'effets délétères ni tératogènes sur les fœtus. Les nanoparticules peuvent s'accumuler dans le placenta sans atteindre le fœtus (Zalgeviciene *et al.* 2012). Chez la souris, une exposition

à des concentrations trois fois plus élevées du même type de particules induit des dérégulations placentaires conduisant à des RCIU et des malformations fœtales avec une variabilité selon la nature (taille, composition, forme) des particules. Comme les particules semblent être bloquées par le placenta, leurs effets seraient indirects, peut-être par modification des flux sanguins et perturbation des échanges transplacentaires (Zhang *et al.* 2016). L'expression placentaire de plusieurs gènes impliqués dans l'apoptose, le transport de métaux et le stress oxydatif est aussi altérée (Zhang *et al.* 2016). La charge électrique des nanoparticules peut jouer un rôle : l'exposition pendant plusieurs jours de souris gestantes à des nanoparticules de fer chargées positivement induit une mortalité fœtale et l'accumulation de particules de fer dans le placenta et dans le foie fœtal, les particules chargées positivement ayant des effets toxiques plus importants que les autres particules (Di Bona *et al.* 2014).

Le développement des gonades fœtales peut aussi être affecté : chez la souris, l'exposition à des nanoparticules d'argent perturbe la migration des cellules de la lignée germinale femelle chez les fœtus. L'expression de plusieurs gènes soumis à empreinte à G15,5 (15 jours et demi de gestation) est perturbée avec des anomalies de méthylation de l'ADN (Zhang *et al.* 2015).

### Effets placentaires sur plusieurs générations



**Figure 2 : Schéma expérimental chez la souris (Veras *et al.*, 2008)**

Dans cette étude, le modèle utilisé est une exposition continue par inhalation dans des chambres avec filtré (témoins) ou non (« pollué », centre ville de Sao Paulo). Les souris sont exposées sur trois générations (F0, F1, F2), la mise à la reproduction étant systématiquement réalisée à partir de 60 jours après la naissance (jpn). T : Témoin, P : Pollué;

TT, PT, TP et PP : la première lettre correspond à l'exposition en période pré-conceptionnelle et la deuxième lettre en période gestationnelle.

Une étude brésilienne évalue l'effet foeto-placentaire transgénérationnel de l'exposition continue de souris à l'air ambiant du centre-ville de Sao Paulo sur leur descendance (Veras *et al.* 2009). Les souris sont exposées sur trois générations, la saillie se réalisant à partir de 60 jours post-nataux (cf protocole dans la **figure 2**). Les animaux testés sont des femelles (F2) dont les parents (F1) et grands-parents (F0) (mâles et femelles) ont été exposés et qui ont été elles-mêmes exposées depuis leur naissance à l'air de Sao Paulo filtré ou non. Le nombre de follicules antraux est réduit de 36% dans les ovaires des animaux exposés par rapport aux témoins, ce qui s'accompagne d'un temps de saillie (temps observé entre la mise en cohabitation du mâle et de la femelle et l'apparition du bouchon vaginal) augmenté et d'une fertilité réelle réduite. Durant la gestation, le nombre de résorptions foetales est augmenté dans tous les groupes de femelles exposées à la pollution, que ce soit en période pré-conceptionnelle et/ou gestationnelle (groupes PP, TP et PT), les pertes atteignant 70% dans le groupe PP (Veras *et al.* 2009). Le poids des fœtus de la troisième génération est diminué de façon équivalente (-20%) dans tous les groupes exposés (Veras *et al.* 2009) mais une diminution du volume et de la surface des espaces sanguins maternels n'est observée que dans le groupe PP, associée à une augmentation de la surface des vaisseaux foetaux (Veras *et al.* 2008).

Dans notre propre travail, des lapines gestantes (F0) ont été exposées à des gaz d'échappement diesel filtrés durant la gestation ; leurs descendantes (F1), élevées en air pur, sont accouplées à des mâles témoins. Une dyslipidémie (hypocholestérolémie et hypertriglycéridémie) est observée chez les fœtus F2 mâles et femelles, sans retard de croissance associé (Valentino *et al.* 2016). Elle est associée à un excès de stockage hépatique d'acides gras chez la mère et à un filtrage placentaire sélectif des acides gras oméga 3 de la mère vers le fœtus (Delphine Rousseau, données non publiées).

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Des études épidémiologiques ont mis en évidence qu'une exposition maternelle à la pollution atmosphérique liée au trafic routier, mesurée par différents marqueurs, peut entraîner des effets délétères sur la croissance foeto-placentaire et

sur le déroulement de la grossesse. Le recours aux modèles animaux permet de mettre en évidence que l'inhalation d'air pollué par la pollution atmosphérique (gaz d'échappement de moteur diesel ou des nanoparticules manufacturées) entraîne une réduction de la perfusion placentaire ainsi que des phénomènes d'inflammation et du stress oxydant dans le placenta et certains organes foetaux et perturbe le développement foetal et placentaire.

Il est bien établi que le déroulement de la vie intra-utérine, en particulier la trajectoire de croissance du fœtus et les adaptations physiologiques mises en place en fonction de l'environnement maternel durant la grossesse, joue un rôle important en déterminant les risques de l'individu à développer à l'âge adulte des maladies non-transmissibles telles que le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires, etc. On parle des origines développementales de la santé et des maladies ou DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) (Barker *et al.* 2002, Hanson & Gluckman 2014). La dégradation de la qualité de l'alimentation dans les pays développés et la contamination de notre environnement par des perturbateurs endocriniens sont les facteurs les plus souvent incriminés pour comprendre l'épidémie actuelle d'obésité et de maladies métaboliques. Cependant, l'exposition chronique à la pollution atmosphérique pourrait aussi jouer un rôle, comme le suggère en particulier une étude chez la souris qui montre que l'exposition foetale à des gaz d'échappement diesel augmente la réponse post-natale à un régime obésogène, avec des effets qui varient selon le sexe de l'individu (Bolton *et al.* 2012, Bolton *et al.* 2013).

L'ensemble de ces observations souligne la nécessité d'inclure les femmes enceintes dans les messages de prévention aux personnes vulnérables lors de pics de pollution atmosphérique. Le recours aux études faisant appel aux modèles animaux reste nécessaire afin de préciser l'ampleur des risques induits par l'exposition à la pollution atmosphérique, en particulier lors d'exposition prolongée durant la vie de l'individu et d'évaluer l'intérêt préventif d'apports nutritionnels équilibrés par rapport à l'alimentation de type occidental qui prévaut dans les pays développés ou de la supplémentation en anti-oxydants (vitamines, acides gras oméga 3...) pendant et même avant la grossesse.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs ont bénéficié d'un financement de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-13-CESA-0011-EPAPP, porté par P. Chavatte-Palmer) et du European Research Council (Consolidator grant N°311765-E-DOHaD, porté par Rémy Slama) pour leur projet sur les lapins. Elles remercient le réseau européen COST SALAAM (Sharing Advances on Large Animal Biomedical Models, BM1308) qui leur permet des échanges avec d'autres chercheurs européens utilisant des modèles animaux non-rongeurs.



## BIBLIOGRAPHIE

- AirParif. Directives européennes. Disponible sur: <http://www.airparif.asso.fr/reglementation/normes-europeennes>. (consulté le 25/08/2016).
- Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle JC, Slama R, Annesi-Maesano I *et al.* Gestational exposure to urban air pollution related to a decrease in cord blood vitamin D levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4087-95. doi:10.1210/jc.2012-1943.
- Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G *et al.* Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: A descriptive review. *Journal of translational medicine* 2015; 13: 327. doi:10.1186/s12967-015-0690-y.
- Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology* 2002; 31: 1235-39. doi:10.1093/ije/31.6.1235.
- Bertin M, Chevrier C, Serrano T, Monfort C, Rouget F, Cordier S *et al.* Association between prenatal exposure to traffic-related air pollution and preterm birth in the Pelagie mother-child cohort, Brittany, France. Does the urban-rural context matter? *Environ Res.* 2015; 142: 17-24. doi:10.1016/j.envres.2015.06.005.
- Blum JL, Xiong JQ, Hoffman C, Zelikoff JT. Cadmium associated with inhaled cadmium oxide nanoparticles impacts fetal and neonatal development and growth. *Toxicol Sci.* 2012; 126: 478-86. doi:10.1093/toxsci/kfs008.
- Bolton JL, Huff NC, Smith SH, Mason SN, Foster WM, Auten RL *et al.* Maternal stress and effects of prenatal air pollution on offspring mental health outcomes in mice. *Environ Health Perspectives* 2013; 121: 1075-82. doi:10.1289/ehp.1306560.
- Bolton JL, Smith SH, Huff NC, Gilmour MI, Foster WM, Auten RL, *et al.* Prenatal air pollution exposure induces neuroinflammation and predisposes offspring to weight gain in adulthood in a sex-specific manner. *FASEB J.* 2012; 26: 4743-54. doi:10.1096/fj.12-210989.
- Cândido da Silva AM, Moi GP, Mattos IE, Hacon SdS. Low birth weight at term and the presence of fine particulate matter and carbon monoxide in the Brazilian Amazon: A population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014; 14: 1-8. doi:10.1186/1471-2393-14-309.
- Chan TL, Ning Z, Wang JS, Cheung CS, Leung CW, Hung WT. Gaseous and particle emission factors from the selected on-road petrol/gasoline, diesel, and liquefied petroleum gas vehicles. *Energ Fuel* 2007; 21: 2710-8.
- Chavatte-Palmer P, Laigre P, Simonoff E, Chesne P, Challah-Jacques M, Renard JP. In utero characterisation of fetal growth by ultrasound scanning in the rabbit. *Theriogenology* 2008; 69: 859-69. doi:10.1016/j.theriogenology.2007.12.013.
- Di Bona KR, Xu Y, Ramirez PA, DeLaine J, Parker C, Bao Y *et al.* Surface charge and dosage dependent potential developmental toxicity and biodistribution of iron oxide nanoparticles in pregnant cd-1 mice. *Reprod Toxicol.* 2014; 50: 36-42. doi:10.1016/j.reprotox.2014.09.010.
- Ebisu K & Bell ML. Airborne pm2.5 chemical components and low birth weight in the northeastern and mid-atlantic regions of the united states. *Environ Health Perspectives* 2012; 120: 1746-1752. doi:10.1289/ehp.1104763.
- Ema M, Naya M, Horimoto M, Kato H. Developmental toxicity of diesel exhaust: A review of studies in experimental animals. *Reprod Toxicol.* 2013; 42C: 1-17. doi:10.1016/j.reprotox.2013.06.074.
- Fischer B, Chavatte-Palmer P, Viebahn C, Navarete-Santos A, Duranthon V. Rabbit as a reproductive model for human health. *Reproduction* 2012; 144: 1-10. doi:10.1530/REP-12-0091.
- Fleisch AF, Rifas-Shiman SL, Koutrakis P, Schwartz JD, Kloog I, Melly S *et al.* Prenatal exposure to traffic pollution: Associations with reduced fetal growth and rapid infant weight gain. *Epidemiology* 2015; 26: 43-50. doi:10.1097/ede.0000000000000203.
- Fujimoto A, Tsukue N, Watanabe M, Sugawara I, Yanagisawa R, Takano H, *et al.* Diesel exhaust affects immunological action in the placentas of mice. *Environmental Toxicology* 2005; 20: 431-40. doi:10.1002/tox.20129.
- Geyl C, Clouqueur E, Lambert J, Subtil D, Debarge V, Deruelle P. Liens entre prééclampsie et retard de croissance intra-utérin. *Gynecol Obstet Fertil.* 2014; 42: 229-33. doi:10.1016/j.gyobfe.2014.01.008.
- Gianicolo EA, Mangia C, Cervino M, Bruni A, Andreassi MG, Latini G. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area—a case-control study in brindisi (southern Italy). *Environ Res.* 2014; 128: 9-14. doi:10.1016/j.envres.2013.11.002.
- Habermann M & Gouveia N. Socioeconomic position and low birth weight among mothers exposed to traffic-related air pollution. *PLoS One* 2014; 9: e113900. doi:10.1371/journal.pone.0113900.
- Hanson MA & Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: Physiology or pathophysiology? *Physiol Rev.* 2014; 94: 1027-76. doi:10.1152/physrev.00029.2013.
- Hong JS, Park MK, Kim MS, Lim JH, Park GJ, Maeng EH *et al.* Prenatal development toxicity study of zinc oxide nanoparticles in rats. *Int J Nanomedicine* 2014a; 9 Suppl 2: 159-71. doi:10.2147/IJN.S57932.
- Hong JS, Park MK, Kim MS, Lim JH, Park GJ, Maeng EH *et al.* Effect of zinc oxide nanoparticles on dams and embryo-fetal development in rats. *Int J Nanomedicine* 2014b; 9 Suppl 2: 145-57. doi:10.2147/IJN.S57931.
- Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D, Valentino S *et al.* A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reprod Toxicol.* 2015; 56: 118-40. doi:10.1016/j.reprotox.2015.05.015.
- Hougaard KS, Jackson P, Kyjovska ZO, Birkedal RK, De Temmerman PJ, Brunelli A *et al.* Effects of lung exposure to carbon nanotubes on female fertility and pregnancy. A study in mice. *Reprod Toxicol.* 2013; 41: 86-97. doi:10.1016/j.reprotox.2013.05.006.
- Lakshmanan A, Chiu YH, Coull BA, Just AC, Maxwell SL, Schwartz J *et al.* Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and birth weight: Modification by sex and maternal pre-pregnancy body mass index. *Environ Res.* 2015; 137: 268-77. doi:10.1016/j.envres.2014.10.035.
- Lavigne E, Yasseen AS, 3rd, Stieb DM, Hystad P, van Donkelaar A, Martin RV *et al.* Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Differences by maternal comorbidities. *Environ Res.* 2016; 148: 457-66. doi:10.1016/j.envres.2016.04.026.
- Li C, Li X, Suzuki AK, Zhang Y, Fujitani Y, Nagaoka K *et al.* Effects of exposure to nanoparticle-rich diesel exhaust on pregnancy in rats. *J Reprod Dev.* 2013; 59: 145-50. doi:10.1007/JST.JSTAGE/jrd/2012-145.
- Liati A & Eggenschwiler PD. Characterization of particulate matter deposited in diesel particulate filters: Visual and analytical approach in macro-, micro- and nano-scales. *Combust Flame* 2010; 157: 1658-70.
- Ma JY, Young SH, Mercer RR, Barger M, Schwegler-Berry D, Ma JK *et al.* Interactive effects of cerium oxide and diesel exhaust nanoparticles on inducing pulmonary fibrosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014; 278: 135-47. doi:10.1016/j.taap.2014.04.019.
- Malassine A, Frendo JL, Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 531-9. doi:10.1093/humupd/dmg043
- Mayer A, Ulrich A, Czerwinski J, Mooney J. Metal-oxide particles in combustion engine exhaust. *SAE Technical paper* 2010; 01: 0792. doi:10.4271/2010-01-0792
- Morawska J, Moore MR, Ristovski Z. Health impacts of ultrafine particles. Canberra, Commonwealth of Australia. 2004 Disponible sur <https://www.environment.gov.au/system/files/resources/00dbec61-f911-494b-bbc1->

- [adc1038aa8c5/files/health-impacts.pdf](#). (consulté le 2/9/2016).
- Mund M, Louwen F, Klingelhoef D, Gerber A. Smoking and pregnancy—a review on the first major environmental risk factor of the unborn. *International journal of environmental research and public health* 2013; 10: 6485-99. doi:10.3390/ijerph10126485.
  - Olsson D, Mogren I, Eneroth K, Forsberg B. Traffic pollution at the home address and pregnancy outcomes in Stockholm, Sweden. *BMJ Open* 2015; 5: e007034. doi:10.1136/bmjopen-2014-007034.
  - Organisation Mondiale de la Santé. Lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air : Particules, ozone, dioxyde d'azote et dioxyde de soufre. Mise à jour mondiale 2005. 2005 Disponible sur : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69476/1/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69476/1/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_fre.pdf). (consulté le 29.08.2016).
  - Padula AM, Mortimer KM, Tager IB, Hammond SK, Lurmann FW, Yang W *et al.* Traffic-related air pollution and risk of preterm birth in the San Joaquin valley of California. *Ann Epidemiol.* 2014; 24: 888-95. e884. doi:10.1016/j.annepidem.2014.10.004.
  - Rahmalia A, Giorgis-Allemand L, Lepeule J, Philippat C, Galineau J, Hulin A *et al.* Pregnancy exposure to atmospheric pollutants and placental weight: An approach relying on a dispersion model. *Env Int.* 2012; 48: 47-55. doi:10.1016/j.envint.2012.06.013.
  - Ritz B, Qiu J, Lee PC, Lurmann F, Penfold B, Erin Weiss R *et al.* Prenatal air pollution exposure and ultrasound measures of fetal growth in Los Angeles, California. *Environ Res.* 2014; 130: 7-13. doi:10.1016/j.envres.2014.01.006.
  - Romão R, Pereira LA, Saldiva PH, Pinheiro PM, Braga AL, Martins LC. The relationship between low birth weight and exposure to inhalable particulate matter. *Cad Saude Publica* 2013; 29: 1101-8.
  - Slama R, Bottagisi S, Solansky I, Lepeule J, Giorgis-Allemand L, Sram R. Short-term impact of atmospheric pollution on fecundability. *Epidemiology* 2013; 24: 871-9. doi:10.1097/EDE.0b013e3182a702c5.
  - Slama R, Morgenstern V, Cyrus J, Zutavern A, Herbarth O, Wichmann HE *et al.* Traffic-related atmospheric pollutants levels during pregnancy and offspring's term birth weight: A study relying on a land-use regression exposure model. *Environmental Health Perspectives* 2007; 115: 1283-92. doi:10.1289/ehp.10047.
  - Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V, Aussel L, Sacco P, Bohet A *et al.* Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117: 1313-21. doi:10.1289/ehp.0800465.
  - Steiner S, Bisig C, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Diesel exhaust: Current knowledge of adverse effects and underlying cellular mechanisms. *Arch Toxicol.* 2016; 90: 1541-53. doi:10.1007/s00204-016-1736-5.
  - Steiner S, Mueller L, Popovicheva OB, Raemy DO, Czerwinski J, Comte P *et al.* Cerium dioxide nanoparticles can interfere with the associated cellular mechanistic response to diesel exhaust exposure. *Toxicology Letters* 2012; 214: 218-25. doi:10.1016/j.toxlet.2012.08.026.
  - Stieb DM, Chen L, Hystad P, Beckerman BS, Jerrett M, Tjepkema M *et al.* A national study of the association between traffic-related air pollution and adverse pregnancy outcomes in Canada, 1999-2008. *Environ Res.* 2016; 148: 513-26. doi:10.1016/j.envres.2016.04.025.
  - Tarrade A, Chavatte-Palmer P, Guillomot M, Camous S, Evain-Brion D. Le placenta. In: *La reproduction animale et humaine*. St Dizier M, Chastant-Maillard S, editors. Versailles: Quae; 2014, pp. 367-407.
  - Transport & Environment. Don't breathe here beware of the invisible killer. Tackling air pollution from vehicles. 2015 Disponible sur : [http://www.transportenvironment.org/sites/te/files/publications/Dont\\_Breathe\\_Here\\_report\\_FINAL.pdf](http://www.transportenvironment.org/sites/te/files/publications/Dont_Breathe_Here_report_FINAL.pdf). (consulté le 29.08.2016).
  - Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiologie de la prééclampsie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010; 29: e13-18. doi:10.1016/j.annfar.2010.02.011.
  - United Nations Environment Programme. Air pollution: World's worst environmental health risk. *UNEP Year Book* 2014; 7: 42-7.
  - Valentino SA, Tarrade A, Aioun J, Mourier E, Richard C, Dahirel M, *et al.* Maternal exposure to diluted diesel engine exhaust alters placental function and induces intergenerational effects in rabbits. *Part Fibre Toxicol.* 2016; 13: 39. doi:10.1186/s12989-016-0151-7.
  - Valery S, Picone O, Coataniec Y, Frati A, Labrousse C, Ayoubi JM. Prématurité modérée 34-37 sa : Description des causes et conséquences néonatales immédiates dans une maternité de niveau 2. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2015; 43: 582-7. doi:org/10.1016/j.gyobfe.2015.06.009.
  - Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG, Ribeiro A, Mayhew TM, Saldiva PHN *et al.* Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *Biology of Reproduction* 2008; 79: 578-84. doi:10.1095/biolreprod.108.069591.
  - Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Guimaraes Silva RM, Scoriza JN, Saldiva PH, Caldini EG *et al.* Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. *Environ Res.* 2009; 109: 536-43. doi:10.1016/j.envres.2009.03.006.
  - Weldy CS, Liu Y, Liggitt HD, Chin MT. In utero exposure to diesel exhaust air pollution promotes adverse intrauterine conditions, resulting in weight gain, altered blood pressure, and increased susceptibility to heart failure in adult mice. *PLoS One* 2014; 9: e88582. doi:10.1371/journal.pone.0088582.
  - Westerholm R & Egeback KE. Exhaust emissions from light- and heavy-duty vehicles: Chemical composition, impact of exhaust after treatment, and fuel parameters. *Environ Health Perspectives* 1994; 102 Suppl 4: 13-23.
  - Wichmann HE. Diesel exhaust particles. *Inhal Toxicol.* 2007; 19 Suppl 1: 241-4. doi:10.1080/08958370701498075.
  - Yu WJ, Son JM, Lee J, Kim SH, Lee IC, Baek HS *et al.* Effects of silver nanoparticles on pregnant dams and embryo-fetal development in rats. *Nanotoxicology* 2014; 8 Suppl 1: 85-91. doi:10.3109/17435390.2013.857734.
  - Zalgevičienė V, Kulvietis V, Bulotienė D, Didziapetrienė J, Rotomskis R. The effect of nanoparticles in rats during critical periods of pregnancy. *Medicina (Kaunas)* 2012; 48: 256-64.
  - Zhang W, Yang L, Kuang H, Yang P, Aguilar ZP, Wang A *et al.* Acute toxicity of quantum dots on late pregnancy mice: Effects of nanoscale size and surface coating. *J Hazard Materials* 2016; 318: 61-9. doi:10.1016/j.jhazmat.2016.06.048.
  - Zhang XF, Park JH, Choi YJ, Kang MH, Gurunathan S, Kim JH. Silver nanoparticles cause complications in pregnant mice. *Int J Nanomedicine* 2015; 10: 7057-71. doi:10.2147/IJN.S95694.