



**HAL**  
open science

# Exposition professionnelle aux particules ultrafines et lésions histopathologiques placentaires : étude rétrospective à partir de 130 cas

Anaïs Pasquiou

## ► To cite this version:

Anaïs Pasquiou. Exposition professionnelle aux particules ultrafines et lésions histopathologiques placentaires : étude rétrospective à partir de 130 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03291991

**HAL Id: dumas-03291991**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03291991>**

Submitted on 20 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2021

Thèse n°3026

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2021

par PASQUIOU Anaïs, Mathilde, Marie

née le 18 janvier 1994 à Bordeaux

**EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX PARTICULES  
ULTRAFINES ET LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES  
PLACENTAIRES**

**Étude rétrospective à partir de 130 cas**

Sous la direction du Docteur Fleur DELVA

Membres du jury :

Professeur Estibaliz LAZARO

Présidente

Docteur Fleur DELVA

Directrice de thèse

Docteur Fanny PELLUARD

Rapporteur

Docteur Fanny SAUVESTRE

Examineur

# **Remerciements**

## **Aux membres du jury,**

### **A ma directrice de thèse, le Docteur Fleur Delva,**

Je te suis reconnaissante de m'avoir proposé ce sujet, à la convergence de nos deux spécialités. Tes conseils ont été précieux pour poursuivre ce projet quand nous avons rencontré des difficultés. Merci pour ton encadrement et ta bienveillance pendant mon semestre à ARTEMIS puis tout au long de ce travail de thèse.

### **A ma présidente du jury, le Professeur Estibaliz Lazaro,**

Je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury et vous en remercie.

### **A mon rapporteur, le Docteur Fanny Pelluard,**

Merci pour ta disponibilité tout au long de ce travail et pour tes remarques qui m'ont beaucoup aidée. Tu as su trouver les mots pour me rassurer à chaque moment de doute.

### **Au Docteur Fanny Sauvestre**

Merci pour ta gentillesse et pour ton enseignement de la pathologie placentaire. Je te suis reconnaissante d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

## **A toutes les personnes qui ont participé à mon apprentissage :**

A l'équipe de Haut-Lévêque : **Béatrice, Geneviève, Hugues, Hélène, Marie, Marie-Laure, Marion, Annick**, pour m'avoir initiée avec bienveillance au monde merveilleux de l'anapath.

A l'équipe d'Artémis : **Fleur, Guyguy, Raphaëlle, Sylvie et Marjorie**, à mon co-interne **Mathieu**, pour m'avoir fait découvrir la santé pub et la médecine environnementale, dans une super ambiance.

A l'équipe d'anapath et de biologie moléculaire de Bergonié : **Gaëtan, François, Sabrina, Houda, Rym, Raul, Florence, Isabelle, Claire, Emmanuel**, pour votre pédagogie et votre disponibilité.

A l'équipe de Pau : **Valérie, Sophie et Marty** pour votre gentillesse, votre pédagogie et tous vos bons plans palois.

A l'équipe de Pellegrin : **Brigitte, Mokrane, Marie-Laure, Anne, Sophie, Sandrine, Claire**, pour votre volonté de partager vos connaissances, toujours dans la bonne humeur. A **Claire**, pour ton brownie ultime, ta confiture de framboise (et pour tes connaissances étendues en anapath).

Aux jeunes chefs, CCA et assistants : **Catherine** (et ton immense culture musicale et littéraire), **Benjamin** (merci d'avoir presque ri à mes blagues, et de persévérer dans tes tentatives pour m'enseigner la biomol. Ces semestres à Bergo auraient été beaucoup moins agréables sans toi), **Guillaume** (merci pour ta description détaillée de tous les meilleurs spots de Charente, j'espère te voir un jour au pic !), **Bertrand** (pour tes bons conseils lors de nos trop rares conversations), **Aurélien** (pour la découverte du monde merveilleux de la mitochondrie), **Skander** (pour nos discussions toujours enrichissantes, et ta pédagogie), **Agathe** et **Raül** (pour tes bonnes adresses d'empanadas et ta disponibilité à nous enseigner l'os et les tissus mous).

**Et à tous les techniciens, secrétaires, aides-labo et agents d'entretien**, c'est un plaisir de travailler à vos côtés !

## **A mes co-internes et amis,**

A mes co-internes de premier semestre : **Julie, Boubou, Sarah, Victoire, Muriel**, et **Aude** je n'aurais pu rêver mieux pour mes débuts en anapath. Notre après-midi plage restera un de mes meilleurs souvenirs d'internat !

A mes co-internes de Pellegrin V1 : **Momo, Chloé, Damien, Boris et François**, pour ce semestre d'été placé sous le signe de la bonne humeur et des (presque) sessions de wakeboard.

A **Camille**, ma cointerne de Pau, pour avoir partagé ce semestre loin de la maison.

A mes semi co-internes de biomol : **Côme, Mathieu et Lucile**, nos cafés post-prandiaux au soleil ont été le point d'orgue de ce semestre. Et à **Yara**, co-interne à distance pendant le DIU, pour nos galères partagées.

A mes chers co-internes de Pellegrin V2 : **Rémi**, merci de me tenir au courant de tous les derniers potins de l'anapath bordelaise et d'accepter sans problème que j'occupe la moitié de ton bureau avec mes plateaux, **Laure-Amandine**, merci pour ton soutien dans mes moments de stress et bien sûr pour tes prouesses en matière de couture, et **Mathieu**, merci de tenter de m'apprendre les références essentielles de la culture djeuns et les bases de Mariokart. Vous m'avez supportée (dans tous les sens du terme) pendant ce semestre pré-thèse avec humour et solidarité.

A la Team Liguoro : **Albane, Florian, Amanda et Eva**, pour tous les bons moments passés ensemble depuis notre premier jour d'externat. Je suis heureuse qu'on ait réussi à garder le contact malgré la distance.

Aux Furbies : **Florent, Héliori, Louis, Marie, Julien, Jordan et Parnian**, pour m'avoir intégrée dans votre joyeuse bande Paloise. **A Maroufle**, pour la meilleure rando du semestre. Aux Pau-tiron : **Gui, Mathilde, Thibault, Elie et Julia** pour les brunchs à la coloc et les soirées Top Chef. Mention spéciale au Dr Laussucq, toujours partant pour une session matinale sur la Côte Basque.

A **Béné**, pour tes incroyables œufs mollets marinés. Et aussi pour ta compagnie, toujours réjouissante.

A **Marie**, tu m'as donné envie de faire cette spécialité, merci pour tes conseils et ton soutien tout au long de mon internat. J'espère que tu reviendras nous voir avec **Paul** malgré ton lointain interCHU !

Aux membres de la CRAK : **Momo, Anna, Pierre-Antoine, Thomas et Maëlle**, pour nos soirées confinées/couvre-feutées. Vous avez rendu supportable et surtout agréable cette période bizarre, dans le gras et la bonne humeur.

Aux Fatties : **Graude** merci pour ton humour parfois drôle, toujours gênant, mais très apprécié. **Julgras**, merci de partager mon addiction aux bouquins, séries et pâtisseries. Comme le dit une grande poétesse, j'ai pas toujours les mots qu'ils faut (comme tout le monde, j'ai mes défauts), mais je suis vraiment contente d'être votre pote.

A **Amandine**, merci pour tous les moments partagés depuis plus de quinze ans. Malgré la distance tu es toujours présente quand j'en ai besoin. Vivement le prochain festival ! A la **famille Gutierrez**, pour votre accueil sans pareil depuis toutes ces années.

Aux copains du surf : Le TFC, **Elsa et Cyrille**, pour nos sessions mémorables en mode dawn patrol ou au sunset, et pour tous les moments qui les entourent. J'espère qu'on va continuer longtemps à chercher cette vague. A **Aurélie**, toujours dispo pour une session ou un mot d'encouragement. A **Chloé et Louis**, pour les sessions loin de la foule, entre le Truc Vert et la Garonne. A **Louis**, pour tes bon conseils à la fois statistiques, méthodologiques et surfistiques.

## **A ma famille,**

Pour votre soutien tout au long de ces études de médecine, dans les bons moments et les moins bons. Je ne serais pas arrivée jusqu'ici sans votre confiance et vos encouragements (et cette thèse ne serait toujours pas écrite !).

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>6</b>
<b>Index des tableaux et figures</b> .....	<b>7</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>9</b>
<b>Article</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>13</b>
<b>Material and method</b> .....	<b>14</b>
ARTEMIS Center .....	14
Study participants .....	15
Evaluation of the non-occupational exposure to UFPs.....	15
Evaluation of the professional exposure to UFPs.....	15
Evaluation of the histological placental lesions .....	16
Population characteristics .....	18
Statistical analysis.....	18
Ethics .....	19
<b>Results</b> .....	<b>19</b>
Population .....	19
Exposition .....	24
Histological lesions .....	24
<b>Discussion</b> .....	<b>26</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>28</b>
<b>Discussion générale</b> .....	<b>29</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>35</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>40</b>
<b>Annexe 1 : Résultats supplémentaires</b> .....	<b>40</b>
<b>Annexe 2 : Abaques</b> .....	<b>41</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>44</b>
<b>Résumé de la thèse</b> .....	<b>45</b>

# Index des tableaux et figures

- Figure 1: Flow Chart..... 20
- Table 1: Socio-demographic characteristics of the population ..... 22
- Table 2: Obstetrical pathologies ..... 23
- Table 3: Characteristics of the exposition to UFP ..... 24
- Table 4: Histological placental lesions ..... 25
- Table 5: Detailed histological placental lesions ..... 25
- Table 6: Dysmorphic villi compared to the exposition to UFP ..... 40



## Abréviations

ARTEMIS : Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement

BMI : Body Mass Index, cf. IMC

BUH : Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (Bordeaux University Hospital)

CI : Intervalle de Confiance

FGR : Fetal Growth Retardation, cf. RCIU

FIR : Réponse Inflammatoire Foétale (Fetal Inflammatory Response)

IMC : Indice de Masse Corporelle

JEM : Job Exposure Matrix

ISCO : Classification Internationale Type des Professions ou CITP (Standard Classification of Occupation)

MIR : Réponse Inflammatoire Maternelle (Maternal Inflammatory Response)

MNP : Manufactured NanoParticle cf. NPM

NAF : Nomenclature d'Activités Française

NPM : NanoParticules Manufacturées

PAG : Petit poids pour l'Age Gestationnel

PUF : Particules UltraFines

PM : Particules en Suspension (Particulate Matter)

PM<sub>10</sub> : Particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 10 microns

PM<sub>2,5</sub> : Particules fines, dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 2,5 microns

PM<sub>1</sub> : Particules ultrafines, dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 100 nm

QHSE : Qualité Hygiène/Sécurité et Environnement (Quality Health Security Environment)

RCIU : Retard de Croissance In Utero

ROS : Dérivés réactifs de l'oxygène (Reactive Oxygen Species)

SA : Semaines d'Aménorrhées

SD : Déviation standard (Standard Deviation)

UFP : UltraFine Particles, cf. PUF

WG : Weeks of Gestation, cf. SA

## Introduction générale

Les nanoparticules sont définies comme ayant au moins une de leur dimension externe comprise entre 1 et 100 nm. Trois familles de nanoparticules sont distinguées en fonction de leur mode d'émission (1) :

- Les particules nanométriques d'origine naturelle : elles sont issues de l'érosion des sols, d'éruptions volcaniques, de feux de forêts, d'embruns marins, etc.
- Les nanoparticules manufacturées (NPM) : elles sont produites de manière intentionnelle par l'Homme au cours de processus industriels, pour une application en cosmétique, électronique, etc.
- Les particules ultrafines (PUF) : elles sont produites de manière non intentionnelle lors d'activités humaines (procédés à haute température, à grande vitesse ou de combustion thermique).

Les particules ultrafines sont l'un des composants de la pollution de l'air. Cette dernière est composée de gaz (monoxyde de carbone, ozone, dioxyde de soufre...) et de particules liquides ou solides en suspension, ayant des effets néfastes sur la santé humaine et sur l'environnement (2). Les particules en suspension (PM pour Particulate Matter en anglais) sont de composition chimique variée, incluant des ions nitrate, sodium, sulfate, du carbone élémentaire et organique, des composés organiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques), des composés biologiques (endotoxines, fragments cellulaires) et des métaux (fer, cuivre, nickel, etc.) (3). Les PM sont généralement classées en fonction de leur diamètre aérodynamique (1). Les PM<sub>10</sub> désignent les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 10 microns. Elles comprennent les PM<sub>2,5</sub> ou particules fines, dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 2,5 microns. Ces dernières comprennent les particules de diamètre aérodynamique inférieur à 100 nm (0,1 microns), appelée PM<sub>1</sub> ou particules ultrafines. Les PUF représentent une faible part de la masse des particules de l'air ambiant, mais une grande partie du nombre de ces particules (4).

L'exposition aux particules atmosphériques se fait majoritairement par voie inhalée. Ces particules atteignent différents compartiments en fonction de leur diamètre. Alors que la plupart des particules de diamètre supérieur à 10 µm sont arrêtées par les muqueuses nasopharyngées, les particules de diamètre compris entre 3 et 10 µm se

déposent au niveau de la trachée et des bronches et celles de diamètre inférieur peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires et y entraîner une inflammation locale. Les particules de taille nanométrique peuvent diffuser dans le sang à travers la barrière alvéolo-capillaire (5), puis atteindre d'autres organes et s'y accumuler (6).

Les NPM et les PUF ont des caractéristiques physico-chimiques semblables, qui diffèrent des particules de plus grand diamètre (4,7,8). En effet, lorsque le diamètre de la particule diminue, le nombre d'atomes présents à la surface de la particule augmente par rapport au nombre d'atomes à l'intérieur de la particule. Par exemple, quand le diamètre de la particule diminue de 500 nm à 5 nm, la proportion de molécules de surface passe de 1% à près de 50%. L'augmentation de la proportion d'atomes de surface entraîne une augmentation de l'énergie de surface de ces particules et les rend plus instables. L'ensemble de ces éléments suggère que les PUF jouent un rôle essentiel dans la toxicité des PM sur la santé.

L'impact des particules de taille nanométrique sur la grossesse est une préoccupation grandissante (9). Récemment, une étude a montré la présence de particules ultrafines de carbone dans les placentas de mères exposées à la pollution atmosphérique lors de leur grossesse, avec une association entre l'intensité d'exposition et la quantité de particules trouvées (10). Une autre étude a montré une association entre l'exposition professionnelle aux PUF lors de la grossesse et le retard de croissance in utero (RCIU) (11). Ces résultats sont confortés par des études épidémiologiques qui se sont intéressées aux effets sur la grossesse des PM de plus grand diamètre ( $PM_{10}$  et  $PM_{2,5}$ ). La méta-analyse publiée par Klepac et al. en 2018 (12) a montré une association entre l'exposition aux  $PM_{10}$  et aux  $PM_{2,5}$  pendant la grossesse et une augmentation du risque de naissance prématurée (augmentation du risque estimée à 1,09 (1.03-1.16) par augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $PM_{10}$  et 1.24 (1.08-1.41) par augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $PM_{2,5}$ ). En 2014, une méta-analyse publiée par Zhu et al. (13) a montré une association entre l'exposition aux particules fines et le petit poids pour l'âge gestationnel (Rapport de cote (RC)=1,15 ; IC95% : 1,10–1,20). Dans une méta-analyse de 2011, l'exposition aux  $PM_{10}$  et aux  $PM_{2,5}$  était également associée au petit poids de naissance (14). Or, des données de la littérature montrent le rôle important des particules à l'échelle nanométrique dans les effets observés de la pollution de l'air (7).

Ces résultats épidémiologiques sont soutenus par des études toxicologiques qui se sont intéressées aux effets de l'exposition gestationnelle aux particules nanométriques

sur la mère et le fœtus. Les résultats varient en fonction du type, de la dose et du mode d'administration des nanoparticules. Elles montrent que certaines nanoparticules peuvent atteindre le placenta, le traverser et s'accumuler dans les organes fœtaux. Dans certaines études, l'exposition est associée à un retard de croissance in utero et à des lésions histologiques du placenta (15–18).

Le placenta est un organe transitoire, formé au début de la grossesse et expulsé après la naissance de l'enfant. Un bon fonctionnement du placenta est essentiel au bon déroulement de la grossesse et au bon développement fœtal (19,20). En 2015, ont été publiées de nouvelles recommandations (le consensus d'Amsterdam) concernant l'examen histopathologique des placentas (20). Elles définissent et classent les lésions placentaires en trois grands cadres lésionnels : les lésions liées à une malperfusion vasculaire d'origine maternelle, les lésions liées à une malperfusion vasculaire d'origine fœtale et les lésions immunitaires/inflammatoires. Elles se basent sur des critères reproductibles et utilisent une nomenclature précise. Il n'existe à notre connaissance pas d'étude ayant pour sujet les lésions placentaires et l'exposition aux particules ultrafines, utilisant cette nouvelle classification.

L'étude de l'association entre l'exposition aux PUF de femmes enceintes et la présence de lésions histopathologiques dans leur placenta pourrait être utile de deux façons. D'une part, certaines de ces lésions sont associées à des pathologies obstétricales bien définies, ce qui soutiendrait le rôle des PUF dans ces pathologies. D'autre part, cela pourrait permettre de préciser les mécanismes de toxicité des PUF sur le déroulement de la grossesse et le développement fœtal.

Dans un contexte rétrospectif, l'exposition professionnelle est plus simple à évaluer que l'exposition extra-professionnelle, en utilisant notamment une matrice emploi-exposition (21). De plus, au vu de la variété de leurs modes de production, les PUF sont présentes dans de nombreux environnements de travail. Dans une revue de la littérature publiée en 2017, Viitanen et al. (22) ont montré que l'exposition professionnelle aux PUF pouvait souvent être supérieure à l'exposition extra-professionnelle.

L'objectif de notre étude est d'investiguer l'association entre l'exposition professionnelle de femmes enceintes aux PUF et les lésions histopathologiques de leur placenta.

# Article

## Introduction

Aerosols of particulate matter (PM) can be classified depending on their aerodynamic diameter (1). The PM with a diameter inferior to 100 nm are usually called manufactured nanoparticles (MNP) when they are produced intentionally (for electronics, cosmetics, etc.) and ultrafine particles (UFP) when they are a byproduct of human activities (produced mostly during thermic combustion). MNP and UFP share similar characteristics (7). Because of their small size, their physicochemical properties differ from the bigger particles of the same nature (4,8). Indeed, the proportion of surface atoms compared to the atoms on the inside increases when the particle's diameter decreases, which leads to an increase of the surface energy of these particles and makes them more thermodynamically unstable. The UFP represent a small percentage of the particulate matter's mass, but a big percentage of the number of particles (4). After inhalation by a person, their small size allows them to get to the pulmonary alveolae, causing a local inflammation, and to cross the alveolae-capillary barrier to reach the general circulation and distant organs. Their adverse effects on the respiratory and cardiovascular systems are suggested by some toxicologic and epidemiologic studies (23–25). A recent review showed that several toxicological and ex vivo studies showed that UFP can reach the placenta and the fetus (26). Recently, a study showed the presence of carbon ultrafine particles in human placenta after exposition of the pregnant mothers to pollution (10). Another study showed a positive association between a maternal occupational exposure to UFP during pregnancy and fetal growth retardation (FGR) of the child (11). The placenta is a transitory organ but is essential to a good pregnancy and a good development of fetuses. Placental dysfunction is associated with adverse pregnancy outcomes (19,20). The study of the placental pathology of women exposed to UFP could help demonstrate their role in some adverse obstetrical outcomes and could allow the identification of some of their mechanism of toxicity during the gestation. Exposure is easier to assess retrospectively in a professional environment than in an extra-professional environment, using existing tools such as exposure matrices (21). Additionally, according to a recent meta-analysis, workers' exposure to ultrafine particles may be significantly higher than their non-occupational exposure (22). The aim of this study

was to investigate the association between occupational exposure to UFP of pregnant women and the histological lesions of their placenta.

## **Material and method**

### **ARTEMIS Center**

The design of the ARTEMIS Center has been previously described by Delva and al (27). Briefly, the ARTEMIS Center “Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement” is part of the Bordeaux University Hospital (BUH). It is dedicated to the prevention of environmental hazards on the reproductive function. After a thorough review of the scientific literature and regulation reports to identify potential risk factors on the reproductive functions, they prioritize the risks them according to the existing degree of evidence in the literature, and link each of them to potential occupational and non-occupational exposures. So far, twelve families of risk factor have been identified, including UFP exposure.

Patients are referred to the ARTEMIS Center by volunteer hospital practitioners, gynecologists or pediatricians based in the Nouvelle Aquitaine region (south-west of France) if they are identified as having a condition affecting the reproduction. It includes fertility issues, hypertensive disorders, diabetes mellitus, premature rupture of membranes, false labor, placental disorder, fetus complication, congenital malformation, chromosomic abnormality and pregnancy with abortive outcomes. The patients benefit from a medical consultation and a standardized interview conducted by a nurse, a medical resident or an engineer in environmental health. During this interview, they answer a questionnaire including all the potential circumstances of exposition to the risk factor previously identified. It includes the couple’s socio-demographic characteristics (age, education, home address), their job activity before, during and after the pregnancy, (occupation, industry sector), their lifestyle habits (including alcohol and tobacco consumption, use of chemicals, cleaning and cooking habits etc.) and their medical history.

After a multidisciplinary staff meeting (nurse, engineer in environmental health, occupational physician, public health physician), targeted preventive measures for the

patients are decided and the data collected are coded in a database for future access and research. Between February 2016 and May 2019, 39% of the patients were addressed for infertility, 60% for pregnancy complication and 3% for another reason.

### **Study participants**

Were included the women who consulted the ARTEMIS Center from May 2016 to May 2018 and whose placenta underwent a histopathologic examination at the fetopathology department of Bordeaux University Hospital, France. Were excluded from the study the patients whose placenta was not interpretable (problem of conservation of the slides or of sampling during the macroscopic exam) and the patients whose pregnancies ended with a fetal death in utero, because histopathological lesions caused by the fetus maceration can be difficult to differentiate from fetal vascular malperfusion (20). Data used for this study were retrieved from the ARTEMIS Center database.

### **Evaluation of the non-occupational exposure to UFPs**

Data concerning the patient's address and tobacco consumption were based on the ARTEMIS center's database. The patient's address allowed us to divide the patient's home localization into three groups: urban, semi-urban and rural, according to the document "Typology of French Countryside" (28). This was the best way to approximate the exposure to atmospheric pollution, given the retrospective design of our study and the data available.

Patients who declared having never smoked or who stopped smoking tobacco before the beginning of the pregnancy were considered as not smokers. The others were considered as smokers. Passive tobacco exposure was also based on the patient's declaration.

### **Evaluation of the professional exposure to UFPs**

To assess the occupational exposure to UFP, we used the MatPUF job exposure matrix (JEM), which is specific to UFP. The methodology of its construction has been previously described (29). Briefly, work processes generating UFP were identified thanks to a comprehensive literature review combined with the judgement of an expert



panel covering various domains (toxicology, industrial hygiene, physics, atmospheric chemistry and epidemiology). These work processes were linked to occupations, as defined by the ISCO edition 1968. Two experts in industrial hygiene evaluated the probability of exposure for each occupation. It was defined as the proportion of individuals exposed to UFP through the implementation of work processes that generate them, for a given occupation. It was expressed as a percentage on a semi-quantitative scale and then grouped into four categories: occupationally unexposed (0%), possible (> 0–10%), probable (> 10–50%), and very probable (> 50%) exposure. The unexposed category implies that exposure in the considered occupation was not above the general population exposure.

We performed a retrospective exposure assessment based on the job descriptions provided by the patients during their interview at the ARTEMIS Center. Given that the occupations were coded in the ARTEMIS database according to the International Standard Classification of Occupation (ISCO) edition 2008 (30) and industry sectors were coded according to the French Nomenclature of Activities (NAF) edition 2008, (31) we first transcoded them into the ISCO edition 1968 and the NAF edition 2000, using a correspondence table. We then linked these jobs to the JEM, which gave us an estimation of the probability of exposure to UFP for the job held during pregnancy. We classified the mother into two groups: exposed (job held during pregnancy associated with a probability of exposure  $\geq$  1%, n=28) and unexposed (job held during pregnancy associated with a probability of exposure < 1%, n=86).

### **Evaluation of the histological placental lesions**

After a delivery at the BUH maternity ward, placentas with an indication of histopathological exam were sent to the BUH fetopathology department where a standard procedure was performed by a fetopathologist or a technician trained in macroscopy. After at least 48h hours of fixation in 10% neutral buffered formalin and the removal of the cord and membranes, the placenta was measured, weighted and any macroscopical anomaly was noted. For singleton pregnancies, at least four samples were embedded in paraffin blocs, targeting the macroscopical lesions if presents. They included two sections of the umbilical cord, a roll of the membranes and at least three slices of placental parenchyma containing the fetal and the maternal sides of the placenta. For twin pregnancies, at least nine samples were taken, one

containing a roll of the interamniotic membrane and one containing two sections of the umbilical cord and a roll of the membranes for each of the fetuses.

The microscopic examination was performed by a senior pathologist, (author F.P.) and a resident in pathology (author A.P.), blinded to the exposition to UFP. The data included in the medical file of the patients was known. The histopathological lesions were classified using the classification of the Amsterdam Placental Workshop Group (20). Maternal stromal-vascular malperfusion was defined as a composite criterion including placental hypoplasia (placental weight under 10<sup>th</sup> centile and/or cord diameter under 8 mm at term), villous infarction (any infarction before 34 weeks of amenorrhea or any non-peripheral infarction involving 5% or more of the parenchyma at term), retroplacental hemorrhage, distal villous hypoplasia (paucity of villi in the lower two-thirds of the placenta, involving 30% or more of one full-thickness parenchymal slide), accelerated villous maturation (diffuse pattern of term appearing villi with increased syncytial knots (present in at least 33% of the villosity) and intervillous fibrin), decidual arteriopathy (acute atherosclerosis, fibrinoid necrosis with or without foam cells, mural hypertrophy, chronic perivasculitis, absence of spiral artery remodeling, arterial thrombosis and/or persistence of intramural endovascular trophoblast in the third trimester). Fetal stromal-vascular malperfusion was defined as a composite criterion including thrombosis of an umbilical, chorionic plate or stem villi vessel, avascular villi (three or more foci of two or more terminal villi with total loss of villous capillary and fibrosis of the stroma), intramural fibrin deposition (fibrin or fibrinoid deposition (subendothelial or intramuscular) within the wall of large fetal vessels, with or without calcification), villous stromal-vascular karyorrhexis (three or more foci of two or more terminal villi showing karyorrhexis of fetal cells (nucleated erythrocytes, leukocytes, endothelial cells, and/or stromal cells) with preservation of surrounding trophoblast), stem vessel obliteration (marked thickening of the vessel wall and resultant obliteration of the vascular lumen). Delayed villous maturation was defined as a monotonous villous population (at least ten villi) with centrally placed capillaries and decreased vasculosyncytial membranes, present in at least 30% of one full-thickness parenchymal slide. Ascending intrauterine infection was defined as a composite criterion composed of maternal inflammatory response (MIR) and fetal inflammatory response (FIR). MIR was divided into three stages: acute subchorionitis defined as the presence of neutrophils in the subchorial intervillous space or beneath

the chorion laeve layer, acute chorioamnionitis defined as the presence of neutrophils into fibrous chorion and/or amnion, necrotizing chorioamnionitis defined as a stage 2 aspect with karyorrhexis of polymorphonuclear leukocytes, amniocyte necrosis, and/or amnion basement membrane hypereosinophilia. FIR was divided into three stages: chorionic vasculitis or umbilical phlebitis, involvement of the umbilical vein and one or more umbilical arteries, necrotizing funisitis. Inflammatory lesions was a composite criterion composed of villitis of unknown etiology (lymphohistiocytic inflammation in the stroma of terminal villi, without an identified etiology, involving at least two separate foci of villosities), eosinophilic/T-cells vasculitis (T lymphocytes and eosinophils infiltrating a chorionic plate vessel), chronic intervillitis (infiltration of the intervillous space by histiocytes), chronic deciduitis (chronic inflammation with plasma cells within the basal plate). We chose to review separately the two placentas in the bichorial biamniotic pregnancies because the histological aspect of the two placentas of a same pregnancy can be very different. The placenta of singleton and monochorial pregnancies were counted as one entry.

### **Population characteristics**

Data concerning the maternal age, type of pregnancy, obstetrical pathologies and term of pregnancy were collected from the medical files of the obstetrical department, based on physician documentation. Data concerning the BMI, level of maternal education, medical history, tobacco exposure during pregnancy and home address were collected from the ARTEMIS Center database.

### **Statistical analysis**

Data were analyzed using *pvalue.io*, a *Graphic User Interface for the R statistical analysis software for scientific medical publications* (Medistica), 2019 (32). Continuous variables were calculated as mean +/- standard deviation. Categorical variables were calculated as rate (%). Chi square or Fisher's tests were used accordingly, depending on their criteria. A p value of <0.05 was considered statistically significant. Given the small number of patients in this study, we chose not to perform multivariate analyses.

## **Ethics**

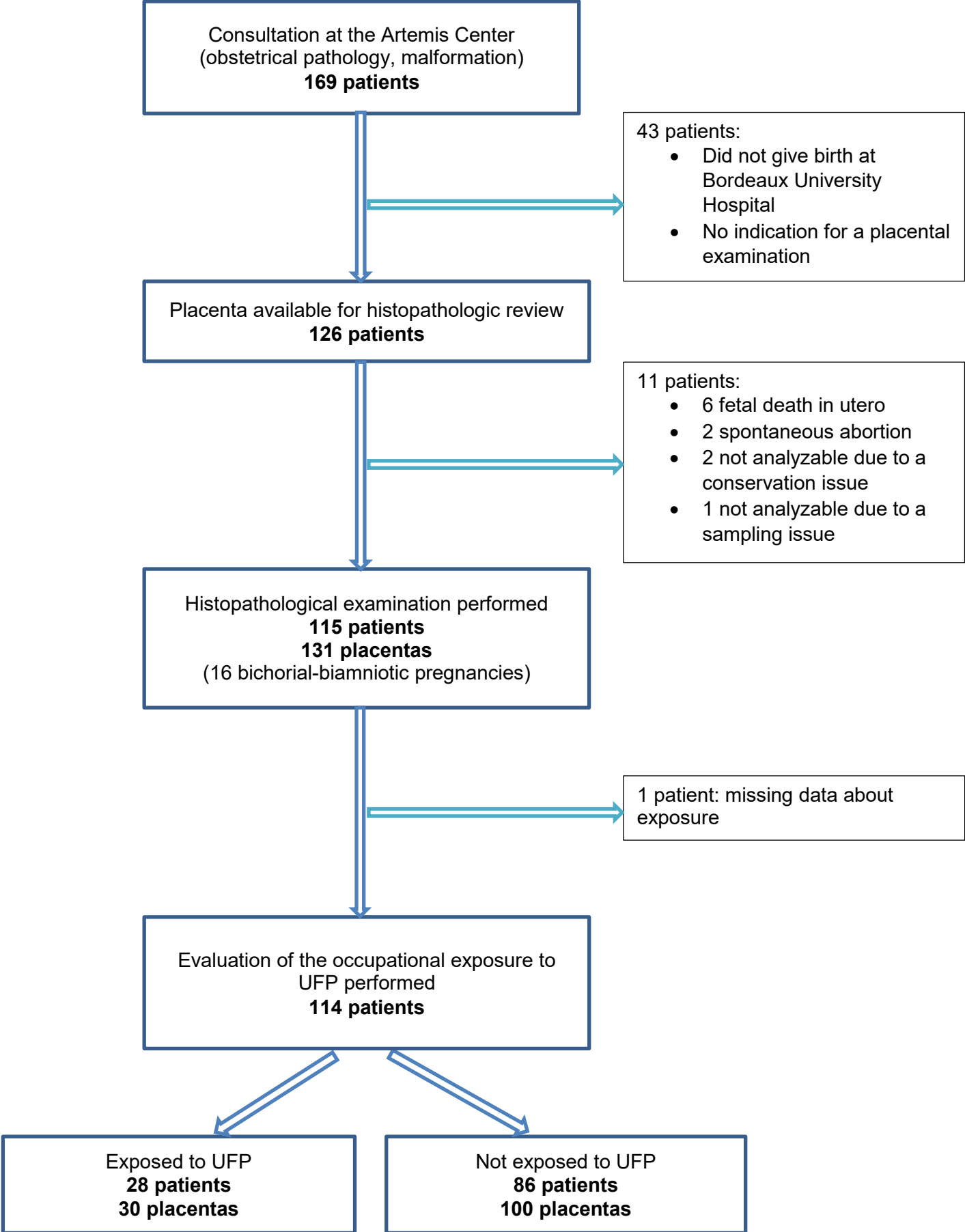
This paper use retrospective data collected for clinical management purposes. Patients are informed about the reuse of their data for research purposes through the hospital's welcome booklet. They may object to it following this information.

## **Results**

### **Population**

Of the 169 patients who consulted the ARTEMIS Center for an obstetrical pathology or a fetal malformation, 114 of them had an assessment of the histopathologic lesion of their placenta and of their occupational exposition to UFP. 28 were classified as exposed to UFPs and 86 as unexposed. 16 patients had a bichorial biamniotic pregnancy (2 exposed to UFP, 14 not exposed) and the placenta of each twin was reviewed independently.

Figure 1: Flow Chart



Characteristics of the participants are shown in Tables 1 and 2. The mean maternal age was 31.9 years (SD: 5.62). The exposition to tobacco concerned approximately 27% of the patients, 18% were considered as active smokers and approximately 9% as exposed to passive smoking. 70% of them lived in an urban area. All of the pregnancies were pathological. The three main obstetrical pathologies were pre-term labor (94% of the children were born before 37 weeks of gestation (WG), 52% before 32 WG), FGR (44%) and pre-eclampsia (32%). None of the patients suffered from non-gestational diabetes. The level of maternal education was significantly different between the exposed and the unexposed group. Indeed 68% of the unexposed group had a short cycle higher education, a master's degree or above, whereas it concerned only 21,1% of the exposed group. An upper-level education is associated with office jobs, less exposed to UFP.

Table 1: Socio-demographic characteristics of the population

	Total		Unexposed		Exposed		p-value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Maternal education</b>							
Short Cycle Higher Education	34	(30)	30	(35)	4	(14)	<b>&lt;0.01</b>
Master's or equivalent	30	(26)	28	(33)	2	(7.1)	
Professional qualification	22	(19)	13	(15)	2	(32)	
Professional High School	9	(7.9)	4	(4.7)	5	(18)	
High School	5	(4.4)	4	(4.7)	1	(3.6)	
Without certificate	6	(5.3)	3	(3.5)	3	(11)	
Unknown	8	(7)	14	(4.7)	4	(14)	
<b>BMI category (kg/m2)</b>							
<19	8	(7)	6	(7)	2	(7.1)	1
19 – 24,9	59	(52)	47	(55)	12	(43)	
25 – 29,9	17	(15)	13	(15)	4	(14)	
≥30	18	(17)	12	(14)	7	(25)	
Unknown	11	(9.6)	8	(9.3)	3	(11)	
<b>Type of pregnancy</b>							
Singleton	93	(82)	67	(78)	26	(93)	0.85
Bichorial-biamniotic	16	(14)	14	(16)	2	(7.1)	
Monochorial-biamniotic	4	(3.5)	4	(4.7)	0	(0)	
Monochorial-monoamniotic	1	(0,8)	1	(1.2)	0	(0)	
<b>Smoking during pregnancy</b>	20	(18)	12	(14)	8	(29)	0.18
<b>Passive tobacco exposure</b>	10	(8.8)	8	(9.3)	2	(7.1)	0.62
<b>Localization of home</b>							
Urban	70	(61)	54	(63)	16	(57)	1
Peri-urban	23	(20)	16	(19)	7	(25)	
Rural	18	(16)	13	(15)	5	(18)	
Unknown	3	(2.6)	3	(3.5)	0	(0)	

NB: Passive tobacco exposure: missing data in 5 cases (4.4%), all belong to the unexposed group.

Table 2: Obstetrical pathologies

	<b>Total</b>		<b>Unexposed</b>		<b>Exposed</b>		<b>p-value</b>
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Preterm birth</b>							
37-32 WG	46	(40)	33	(38)	13	(46)	1
< 32 WG	59	(52)	45	(52)	14	(50)	
<b>Pre-eclampsia</b>	37	(32)	28	(33)	9	(32)	0.97
<b>Fetal growth retardation</b>	50	(44)	39	(45)	11	(39)	0.57
<b>Gestational diabetes</b>	11	(9.6)	7	(8.1)	4	(14)	0.92
<b>Chronic high blood pressure</b>	4	(3.5)	4	(4.7)	0	(0)	1
<b>Gestational high blood pressure</b>	4	(3.5)	3	(3.5)	1	(3.6)	1
<b>Premature rupture of the membranes</b>	25	(22)	19	(22)	6	(21)	0.94
<b>Clinical suspicion of chorioamnionitis</b>	10	(8.8)	8	(9.3)	2	(7.1)	1
<b>Anomaly of the embryology</b>	21	(18)	14	(16)	7	(25)	0.3
<b>Therapeutic abortion</b>	12	(11)	7	(8.1)	5	(18)	0.33
<b>In vitro fecundation (IVF)</b>	13	(11)	11	(13)	2	(7.1)	1
<b>Other pathology</b>	22	(19)	16	(19)	6	(21)	0.74



## Exposition

Characteristics of the exposition to UFP are described in table 3. 28 patients were identified as professionally exposed. The most frequent occupation held in the exposed group was “cleaner” (n=10), followed by childcare professional (n=5), agricultural worker (n=3) and cook (n=2).

Table 3: Characteristics of the exposition to UFP

Profession	Effective	
	n	(%)
Cleaner	10	35,7
Childcare	5	17,8
Agricultural worker	3	10,7
Cook	2	7
Laundry worker	1	3,6
Mail delivery	1	3,6
Maintenance engineer	1	3,6
Pharmaceutical mill worker	1	3,6
QHSE worker in a paper mill	1	3,6
Chief of project in construction	1	3,6
Wood mill worker	1	3,6
Medical worker	1	3,6

QHSE: Quality Health Security Environment

## Histological lesions

Placental lesions are described in tables 4 and 5. There was a significant association between maternal occupational exposure to UFP and placental hypoplasia (34% in the unexposed group vs 61% in the exposed group,  $p < 0,01$ , Chi2). There was no significant difference between the non-exposed group and the exposed group concerning the four histological syndromes: maternal stromal-vascular malperfusion lesions (respectively 90% and 100%,  $p = 0.23$ ), fetal stromal-vascular malperfusion lesions (respectively 26% and 13%,  $p = 0.12$ ), ascending intra-uterine lesions (respectively 20% and 6,5%,  $p = 0,08$ ) or immune lesions (respectively 20% and 6,5%,  $p = 0.08$ ) (table 4).

Table 4: Histological placental lesions

	<b>Total</b>		<b>Unexposed</b>		<b>Exposed</b>		<b>p-value</b>
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Maternal stromal-vascular malperfusion</b>	120	(92)	89	(90)	31	(100)	0.23
<b>Fetal stromal-vascular malperfusion</b>	30	(23)	26	(26)	4	(13)	0.12
<b>Ascending intra-uterine infection</b>	22	(17)	20	(20)	2	(6.5)	0.08
<b>Immune lesions</b>	22	(17)	20	(20)	2	(6.5)	0.08

Table 5: Detailed histological placental lesions

	<b>Total</b>		<b>Unexposed</b>		<b>Exposed</b>		<b>p-value</b>
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Maternal stromal-vascular malperfusion</b>							
Decidual arteriopathy	31	(24)	23	(23)	8	(26)	0.77
Accelerated villous maturation	99	(76)	67	(68)	23	(74)	0.49
Distal villous hypoplasia	17	(13)	14	(14)	3	(9.7)	0.76
<b>Placental hypoplasia</b>	<b>53</b>	<b>(41)</b>	<b>34</b>	<b>(34)</b>	<b>19</b>	<b>(61)</b>	<b>&lt;0.01</b>
Villous infarction	30	(23)	23	(23)	22	(71)	0.94
Retroplacental hemorrhage	13	(10)	10	(10)	3	(10)	1
<b>Fetal stromal-vascular malperfusion</b>							
Thrombus in a major vessel	8	(6.2)	8	(8.1)	0	(0)	0.2
Villous stromal-vascular karyorrhexis	9	(7)	9	(9.1)	0	(0)	0.12
Avascular villosity	27	(21)	23	(23)	4	(13)	0.24
<b>Immune lesions</b>							
Chronic intervillitis	9	(6.9)	9	(9.1)	0	(0)	0.11
Villitis of unknown etiology	12	(9.2)	12	(12)	0	(0)	0.07
Other immune lesion	9	(6.9)	7	(7.1)	2	(6.5)	1
<b>Ascending intra-uterine infection</b>	22	(17)	20	(20)	2	(6.5)	0.08
<b>Other lesion</b>							
Crowding of villosity	105	(81)	81	(82)	24	(77)	0.59
Increased intervillous fibrin	104	(80)	80	(81)	24	(77)	0.68
Increased syncytial knots	104	(80)	79	(80)	25	(81)	0.92

## Discussion

This study suggests that maternal occupational exposure to UFP during pregnancy is associated with a higher risk of placental hypoplasia compared to unexposed patients (respectively 61% and 34%,  $p < 0.01$ ). There was no association between the mother's occupational exposure to UFP and placental histological lesions (maternal vascular malperfusion of the placental bed, fetal vascular malperfusion of the placental bed or immune/infectious lesion).

Placental hypoplasia is described as a low placental weight and/or diameter of the umbilical cord compared to term of pregnancy. Low placental weight and thin umbilical cord are associated with FGR (33–35). This finding is consistent with the study conducted by Manangama and al. (11), showing an association between occupational exposure to UFP and FGR, using the same JEM as in this study. Several toxicological studies support an effect of ultrafine particles on the placenta. A recent meta-analysis by Bongaerts and al. (26) showed that many kind of nanoparticles can reach the placenta, accumulate in it and/or cross it to reach the fetus, including airborne particles. Other studies show an association between maternal exposure to nanoparticles and histological lesions of the placenta, including an alterations of the placental weight, a decrease of the placental vascularization and an increase of the fibrin deposits (15–17). They are however no study showing an isolated decrease of the placental weight, without accompanying histological lesion. Several hypotheses can explain these results. First, several studies showed that nanoscale particles can potentially induce oxidative stress and epigenetic alteration due to their physicochemical properties (36,37). These mechanisms, which happen on the molecular scale, could explain why no specific placental histological lesions were statistically significant in our study. Furthermore, the histopathological classification of the lesion that we used only take into account lesions which are quite pronounced. It is possible that the exposition to UFP is associated with histological changes not severe enough to be classified as a histologic lesion in our classification. Our results could also be explained by methodological issues. Indeed, in this study all the pregnancy are pathological, given that a physiological pregnancy is not an indication to a histopathological exam of the placenta. It is possible that the lesions associated with the exposition to UFP are blended with the lesions associated with other pathologies and as a consequence, are not statistically different between the two groups. Furthermore, to classify the patients

into the exposed group, we chose the cut-off “probability of exposition >0%”. It is possible that among this group, some patients are actually not exposed, which decreases the probability of showing a difference between the two groups. It is worth noting that the association between UFP exposure and placental hypoplasia would be even more important if these factors were absent.

The present study has several qualities. The placenta samples underwent a double review by the two same trained pathologists, who were blinded to the exposure status of the patients. We used the Amsterdam Placental Workshop Group criteria, which is the most recent consensus concerning the placental histopathological exam, and these criteria are used on a daily basis in pathological exams.

We performed a standardized exposure assessment using the MATPUF JEM, based on a thorough literature review on the exposure to UFP. In this retrospective study, it prevents recollection bias by the patients of their potential professional exposure.

This study has several limits. We did not perform multivariate analysis because of the small population, which could lead to confounding bias in our analysis. However, the risk factors for a small placenta are hypertensive disorder before or during the pregnancy including pre-eclampsia, severe malnutrition, tobacco smoking during pregnancy, a low weight intake during the pregnancy and pre-existing diabetes with vascular lesions (33). There was no significant difference between the two groups concerning the hypertensive pathologies, tobacco smoking, diabetes and IMC of the patients. We did not have data about the weight intake during pregnancy. We also didn't take into account all of the potential extra-professional exposure to UFP. There was no significant difference between the two groups concerning tobacco smoking or residential area, which are potential cofounders for UFP exposure. However, the patients could be exposed to other source of UPF, which could lead to a confounding bias. Lastly, the job-exposure matrix we used to evaluate the exposition to UFP only considers homogenous groups of exposition based on the occupation of the patient. It doesn't consider the exposition on an individual level, which could lead to a misclassification of the patient exposition.

## **Conclusion**

There is a growing concern about the exposure to ultrafine particles during pregnancy and adverse obstetrical outcomes, yet there is a lack of data in human to show a direct role of this exposition in the morbidity issue for the fetus and the mother. In this study we showed a significant association between maternal occupational exposure to UFP and placental hypoplasia. These results are consistent with existing epidemiological and toxicological studies. This should encourage further studies to examine the effects of UFP on the placenta, both on the histological and on the molecular level.

## Discussion générale

Les résultats de cette étude suggèrent qu'il existe une association significative entre l'exposition professionnelle aux PUF pendant la grossesse et la présence d'une hypoplasie placentaire (61% des placentas contre 34% dans le groupe non exposé,  $p < 0,01$ ). Dans notre étude, une hypoplasie placentaire est définie comme un poids placentaire inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par rapport à l'âge gestationnel (abaques en annexe 2) ou un diamètre du cordon ombilical inférieur à 8 mm à terme. D'après le consensus d'Amsterdam, un cordon ombilical avec un diamètre inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par rapport à l'âge gestationnel est également hypotrophe. Cependant, ce critère n'est pas utilisé en routine au CHU de Bordeaux contrairement aux deux premiers critères cités et nous n'avons pas d'abaque disponible. Nous avons donc décidé de ne pas prendre en compte ce critère. L'hypoplasie placentaire est associée à des pathologies de grossesse et notamment au retard de croissance intra-utérin (34,35,38). Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Manangama et al. (11) qui a montré une association entre l'exposition professionnelle aux PUF et le retard de croissance in utero. Cette étude portait sur les données de 11 224 patientes ayant accouché dans une maternité en France après 33 SA. Après évaluation de l'exposition professionnelle par la matrice MatPUF, la même matrice que dans notre étude, et ajustement sur de potentiels biais de confusions (caractéristiques socio-économiques de la mère, consommation de tabac ou d'alcool pendant la grossesse, hypertension artérielle ou diabète gestationnel), le risque relatif de RCIU dans le groupe exposé était significativement supérieur (Odds ratio ajusté = 1.63 (95% CI : 1.22, 2.18)).

L'impact de l'exposition aux particules ultrafines sur le placenta est plausible physiologiquement. En effet, plusieurs études toxicologiques ont montré que l'exposition aux particules de taille nanométrique peut avoir un impact sur le développement du placenta et du fœtus. Dans une récente méta-analyse portant sur 72 études ex vivo, in vitro, chez l'animal et chez l'Homme, Bongaerts et al. (2020) (26) ont montré que de nombreux types de particules ultrafines peuvent atteindre le placenta, voir le traverser pour atteindre le côté fœtal. Dans une étude (15) portant sur l'exposition de souris aux nanotubes de carbone monocouche (single wall carbon nanotube ou SWCNT), il a été observé une augmentation des malformations au niveau

des embryons ainsi qu'un retard de croissance pour certains d'entre eux. Leur placenta est plus petit et présente une diminution marquée de leur vascularisation. Une autre étude (18) a montré que l'exposition de souris à des particules nanométriques de silice ou de TiO<sub>2</sub> entraîne l'accumulation de ces nanoparticules dans le placenta ainsi que des anomalies de développement du placenta (diminution de la longueur des villosités, diminution du nombre des artères spiralées, diminution du flux sanguin) associées à un retard de croissance des fœtus. Dans une étude s'intéressant à l'exposition de lapins à des résidus de vapeurs de diesel de taille nanométrique (17), des particules « nanoparticules-like » sont détectées par TEM dans des vésicules d'endocytose dans le cytoplasme de cellules trophoblastiques ainsi que dans leur noyau. Ces particules sont aussi détectées dans la lumière des vaisseaux fœtaux et dans des vésicules d'endocytose dans des érythrocytes fœtaux. Il s'y associe une diminution de la surface et du volume des vaisseaux de la face fœtale placentaire, sans diminution du poids du placenta. En l'absence d'étude épidémiologique portant sur l'impact des particules ultrafines sur les lésions histopathologiques placentaires, nous nous sommes également intéressés à une étude portant sur l'exposition aux particules fines (PM<sub>2,5</sub>) issues de la combustion du charbon (39). Les particules ultrafines en sont une sous-catégorie. Cette étude a montré une augmentation des lésions thrombotiques d'origine fœtale dans le placenta des femmes exposées. L'odds ratio ajusté était en effet 5,5 fois supérieur (95% CI : 1.1, 26.8) pour chaque augmentation d'une unité de PM<sub>2,5</sub>. Il n'y avait pas d'association significative avec une variation du poids du placenta.

D'après le consensus d'Amsterdam (20), l'hypoplasie placentaire est un signe macroscopique de malperfusion vasculaire maternelle. Cependant, cet aspect peut être associé à plusieurs mécanismes pathologiques, que l'on peut diviser en trois grandes catégories (33) :

- (A) Une hypoplasie placentaire associée à une morphologie normale des villosités peut être constitutionnelle (liée à des variabilités génétiques héritées des parents), à une pathologie maternelle ou à une altération génétique confinée au placenta (mosaïsme placentaire). Dans ce dernier cas, le poids du placenta est caractéristiquement très inférieur à la normale. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les antécédents médicaux des patientes. Aucun placenta n'était de taille

suffisamment diminuée pour évoquer un mosaïsme placentaire. Nous n'avons pas de données sur l'origine ethnique des patientes.

- (B) Une hypoplasie placentaire associée à un mauvais développement des villosités placentaires : ce cas est lié soit à une anomalie chromosomique du fœtus (par exemple une aneuploïdie), soit à une diminution du développement des villosités (hypoplasie villosité distale), liée à une malperfusion précoce. Dans le premier cas, les villosités choriales sont d'aspect dysmorphique : elles sont de grande taille, œdémateuses, aux contours anfractueux et renferment des trophoblastes récurrents. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe exposé et le groupe non exposé (résultats en Annexe 1). L'hypoplasie villositaire distale fait partie du syndrome de malperfusion vasculaire maternelle. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes.
- (C) Une hypoplasie placentaire associée à une perte du parenchyme placentaire fonctionnel. Dans ce cas, elle est associée à des lésions histologiques appartenant au syndrome de malperfusion vasculaire maternelle, de malperfusion vasculaire fœtale ou à des lésions inflammatoires ou infectieuses. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant ces lésions.

Notre étude met en évidence la présence d'une hypoplasie placentaire non associée à des lésions histologiques, ce qui ne correspond pas aux mécanismes physiopathologiques détaillés ci-dessus. Nous pouvons donc émettre plusieurs hypothèses pour expliquer cette situation : la première hypothèse est que l'exposition aux PUF pourrait entraîner un effet non visible histologiquement, ce qui rejoindrait le mécanisme physiopathologique (A) décrit précédemment (rôle de la génétique/épigénétique). En effet, les mécanismes d'action des nanoparticules ne sont pas complètement élucidés, mais plusieurs hypothèses ont été proposées, qui ne sont pas mutuellement exclusives (40) :

- Les particules de taille nanométrique peuvent entraîner la production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) au niveau pulmonaire. En effet, de par leur petite taille, ces particules ont une grande réactivité de surface et peuvent facilement interagir avec les molécules biologiques environnantes. En fonction des atomes présents à leur surface (atomes métalliques, radicaux libres intermédiaires, groupements actifs), elles sont susceptibles de produire des ROS. L'exposition



aux particules nanométriques peut également entraîner la production de ROS de manière indirecte lors de la réponse immunitaire cellulaire. En effet, ces particules ont une taille similaire à celle des bactéries et virus ciblés par le système immunitaire inné. Ces cellules utilisent la production de ROS pour lutter contre les éléments extérieurs et également comme voie de signalisation lors de la réponse inflammatoire. Un excès de production de ROS qui dépasse les mécanismes de compensation de l'organisme entraîne un état de stress oxydatif et l'activation de voies de signalisation inflammatoire qui peuvent se propager dans la circulation générale à d'autres organes, notamment le placenta.

- De la même manière, après translocation au niveau du placenta, les particules de taille nanométrique peuvent entraîner localement la production de ROS et d'inflammation à ce niveau. Dans une étude toxicologique (41) l'exposition aux nanoparticules de silice entraîne l'activation de l'inflammasome, la production de ROS au niveau du placenta. Elle est associée à une diminution des poids fœtal et placentaire. Ces effets sont inhibés par la production forcée d'IL10 (une cytokine anti-inflammatoire) ou l'inhibition des ROS.
- Enfin, les PUF pourraient interagir directement sur les mécanismes cellulaires du fœtus et du placenta à cause de leur petite taille qui est similaire à de nombreux composants cellulaires. Par exemple des études sur des lignées cellulaires ont montré qu'un certain type de nanoparticule de carbone (les SWCNT) peut interférer lors des processus de division cellulaire du fait de leur structure similaire aux microtubules du fuseau mitotique ou encore altérer la prolifération cellulaire en modifiant la conformation du cytosquelette actinique de la cellule (40).
- L'exposition aux PUF pourrait, de plus, entraîner des altérations épigénétiques au niveau du placenta. Les modifications épigénétiques incluent les modifications de méthylation de l'ADN, les modifications post-transcriptionnelles des histones et les ARN non codants. Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à l'effet de l'exposition aux particules fines sur les modifications épigénétiques du placenta. Elles ont montré une association avec des variations au niveau de la méthylation globale de l'ADN placentaire, de gènes placentaires impliqués dans la régulation du cycle circadien (42), ainsi que des variations au niveau de l'expression d'ARN non

codant (43). Dans une étude sur le rat, Sermann et al. a montré que l'exposition à un agent démethylant (le 5-azacytidine) est associée à une diminution du poids du placenta (44). Une autre étude a montré que certains profils de méthylation de gènes placentaires sont associés à un retard de croissance in utero du fœtus (45).

La seconde hypothèse est que les PUF entraînent des lésions histologiques mais qui ne sont pas statistiquement significatives dans cette étude. Leur effet pourrait alors être expliqué par un des mécanismes physiopathologiques (B) ou (C) décrits précédemment (lésions de malperfusion vasculaire maternelle ou fœtale, lésions inflammatoires ou immunitaires). En effet, dans la classification d'Amsterdam, les lésions doivent être marquées pour être comptées comme significatives. Par exemple, pour valider la lésion « villosité avasculaire », il est nécessaire d'avoir au moins trois foyers d'au moins deux villosités ne comportant aucun capillaire. En cas de simple diminution de la quantité des vaisseaux, ce ne sera pas compté comme pathologique. D'autre part, il est possible que certains aspects méthodologiques diminuent la différence entre les deux groupes. En effet, les placentas examinés sont tous issus de grossesses pathologiques car une grossesse physiologique n'est pas une indication à un examen anatomopathologique placentaire. Par conséquent, il est possible que des lésions histologiques associées à l'expositions aux PUF ne soient pas discernables de lésions associées à d'autres pathologies. De plus, il est possible qu'il y ait un biais de classification de nos patientes entre les exposées et non exposées. En effet, nous avons choisi comme seuil pour définir un patient exposé une « probabilité d'exposition >0% ». Il est donc possible que certaines patientes classées comme exposés ne le soient pas en réalité, ce qui diminuerait la probabilité de montrer une différence entre les deux groupes. Par ailleurs, le principe de la matrice emploi-exposition est d'associer une catégorie professionnelle, considérée comme homogène, avec une probabilité d'exposition. Son utilisation ne permet pas l'évaluation individuelle de chaque patient. Il est donc possible que l'exposition réelle de certaines patientes soit différente de celle donnée par la matrice. Cependant, cette matrice a l'avantage de limiter le risque de biais de mémorisation des patientes. Enfin, dans notre étude, nous avons pris en compte deux potentiels facteurs d'exposition non professionnelle aux PUF : la consommation de tabac et

l'exposition à la pollution atmosphérique, estimée de manière globale grâce à la taille de la ville de domiciliation. Nous n'avons pas réalisé d'analyses multivariées sur ces points en raison du petit effectif, mais il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes. Nous n'avons pas considéré les autres facteurs d'exposition non professionnelle, ce qui pourrait entraîner un biais de confusion dans notre analyse statistique.

En conclusion, nous avons montré une association significative entre l'exposition professionnelle aux particules ultrafines des femmes enceintes et la présence d'une hypoplasie placentaire. Une double lecture anatomopathologique a été réalisée en double aveugle, par les deux mêmes pathologistes. Les critères anatomopathologiques utilisés sont issus des recommandations d'experts les plus récentes, utilisées en routine. Ils sont précisément définis et reproductibles (20). L'analyse de l'exposition des patients a été réalisée en utilisant une matrice emploi-exposition, basée sur une revue approfondie de la littérature et un consensus d'experts. Ces résultats sont plausibles biologiquement et sont compatibles avec les résultats de l'étude de Manangama et al. (11) qui utilise la même matrice d'exposition et suggère une association avec le RCIU.

Il nous paraît important que de nouvelles études concernant l'effet sur le placenta de l'exposition maternelle aux PUF soient menées, de manière à apporter plusieurs axes d'amélioration :

- L'utilisation de placentas issus à la fois de grossesses pathologiques et physiologiques
- L'évaluation plus précise de l'exposition aux PUF des patientes, à la fois professionnelle et extra-professionnelle
- Un examen à la fois anatomopathologique et moléculaire des placentas, permettant d'étudier l'impact de l'exposition aux PUF sur le déclenchement de différentes voies de signalisation inflammatoires et sur les modifications épigénétiques au niveau placentaire et fœtal.

## Références bibliographiques

1. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterialText with EEA relevance [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/research/industrial\\_technologies/pdf/policy/commission-recommendation-on-the-definition-of-nanomater-18102011\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/commission-recommendation-on-the-definition-of-nanomater-18102011_en.pdf)
2. Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie - Rapport d'expertise collective - ANSES [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra-Sante.pdf>
3. Health effects of particulate matter - Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia - WHO [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/189051/Health-effects-of-particulate-matter-final-Eng.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/189051/Health-effects-of-particulate-matter-final-Eng.pdf)
4. Kwon H-S, Ryu MH, Carlsten C. Ultrafine particles: unique physicochemical properties relevant to health and disease. *Exp Mol Med.* mars 2020;52(3):318-28.
5. Pollution atmosphérique : particules [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur : [http://www.appa.asso.fr/\\_docs/1/fckeditor/file/Revues/PollutionAtmospherique/Hors-serie-particules-novembre-2012/52245%20PA%20special-complet\\_web.pdf](http://www.appa.asso.fr/_docs/1/fckeditor/file/Revues/PollutionAtmospherique/Hors-serie-particules-novembre-2012/52245%20PA%20special-complet_web.pdf).
6. Ostiguy C, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec. Les effets sur la santé reliés aux nanoparticules: rapport. Montréal: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail; 2008.
7. Stone V, Miller MR, Clift MJD, Elder A, Mills NL, Møller P, et al. Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. *Environ Health Perspect.* 3 oct 2017;125(10):106002.
8. Witschger O, Fabriès JF. Particules ultra-fines et santé au travail. 1 - Caractérisation des effets potentiels sur la santé. *INRS.* 1 janv 2005;199:21-35.
9. 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.* août 2015;56:118-40.
10. Bové H, Bongaerts E, Slenders E, Bijmens EM, Saenen ND, Gyselaers W, et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun.* déc 2019;10(1):3866.

11. Manangama G, Migault L, Audignon-Durand S, Gramond C, Zaros C, Bouvier G, et al. Maternal occupational exposures to nanoscale particles and small for gestational age outcome in the French Longitudinal Study of Children. *Environ Int.* janv 2019;122:322-9.
12. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kukec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res.* nov 2018;167:144-59.
13. Zhu X, Liu Y, Chen Y, Yao C, Che Z, Cao J. Maternal exposure to fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res.* mars 2015;22(5):3383-96.
14. Shah PS, Balkhair T. Air pollution and birth outcomes: A systematic review. *Environ Int.* févr 2011;37(2):498-516.
15. Campagnolo L, Massimiani M, Palmieri G, Bernardini R, Sacchetti C, Bergamaschi A, et al. Biodistribution and toxicity of pegylated single wall carbon nanotubes in pregnant mice. *Part Fibre Toxicol.* 2013;10(1):21.
16. Pietroiusti A, Massimiani M, Fenoglio I, Colonna M, Valentini F, Palleschi G, et al. Low Doses of Pristine and Oxidized Single-Wall Carbon Nanotubes Affect Mammalian Embryonic Development. *ACS Nano.* 28 juin 2011;5(6):4624-33.
17. 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.* déc 2015;13(1):39.
18. Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, Mimura K, Morishita Y, Nozaki M, et al. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat Nanotechnol.* mai 2011;6(5):321-8.
19. Longtine M, Nelson DM. Placental Dysfunction and Fetal Programming: The Importance of Placental Size, Shape, Histopathology, and Molecular Composition. *Semin Reprod Med.* mai 2011;29(03):187-96.
20. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler M-A, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* juill 2016;140(7):698-713.
21. Abbott LC, Maynard AD. Exposure Assessment Approaches for Engineered Nanomaterials: Perspective. *Risk Anal.* nov 2010;30(11):1634-44.
22. Viitanen A-K, Uuksulainen S, Koivisto AJ, Hämeri K, Kauppinen T. Workplace

- Measurements of Ultrafine Particles—A Literature Review. *Ann Work Expo Health*. août 2017;61(7):749-58.
23. Donaldson K, Stone V, Clouter A, Renwick L, MacNee W. Ultrafine particles. *Occup Environ Med*. mars 2001;58(3):211-6, 199.
  24. Lotti M, Olivato I, Bergamo L. Inflammation and short-term cardiopulmonary effects of particulate matter. *Nanotoxicology*. janv 2009;3(1):27-32.
  25. Schraufnagel DE. The health effects of ultrafine particles. *Exp Mol Med*. mars 2020;52(3):311-7.
  26. Bongaerts E, Nawrot TS, Van Pee T, Ameloot M, Bové H. Translocation of (ultra)fine particles and nanoparticles across the placenta; a systematic review on the evidence of in vitro, ex vivo, and in vivo studies. *Part Fibre Toxicol*. déc 2020;17(1):56.
  27. Delva F, Manangama G, Brochard P, Teysseire R, Sentilhes L. The ARTEMIS Center: An Environmental Health Prevention Platform Dedicated to Reproduction. *Int J Environ Res Public Health*. 21 janv 2020;17(3):694.
  28. Hilal M, Barczak A, Tourneux F-P, Schaeffer Y, Houdart M, Cremer-Schulte D. Typologie des campagnes françaises et des espaces à enjeux spécifiques (littoral, montagne et DOM). :81.
  29. Audignon-Durand S, Gramond C, Ducamp S, Manangama G, Garrigou A, Delva F, et al. Development of a Job-Exposure Matrix for Ultrafine Particle Exposure: The MatPUF JEM. *Ann Work Expo Health*. 26 févr 2021;
  30. ISCO - International Standard Classification of Occupations [Internet]. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/>
  31. Nomenclature d'activités française | Insee [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2406147>
  32. pvalue.io [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: [https://stats.pvalue.io/app\\_direct/stats/](https://stats.pvalue.io/app_direct/stats/)
  33. Redline RW, Boyd TK, Roberts DJ, éditeurs. *Placental and Gestational Pathology* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2017 [cité 14 févr 2021]. (Diagnostic Pediatric Pathology). Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/placental-and-gestational-pathology/19EC0E3959C79A2F8CC5B84EE2B17539>
  34. Proctor LK, Fitzgerald B, Whittle WL, Mokhtari N, Lee E, Machin G, et al. Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and

placental pathology. *Placenta*. janv 2013;34(1):62-6.

35. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Duwe DG, Cromi A, Schneider H. Umbilical Cord Morphologic Characteristics and Umbilical Artery Doppler Parameters in Intrauterine Growth-Restricted Fetuses. *J Ultrasound Med*. déc 2003;22(12):1341-7.

36. Max Costa YY. Genetic and Epigenetic Effects of Nanoparticles. *J Mol Genet Med* [Internet]. 2013 [cité 13 févr 2021];07(04). Disponible sur: <https://www.omicsonline.com/open-access/genetic-and-epigenetic-effects-of-nanoparticles-1747-0862.1000086.php?aid=20850>

37. Xia T, Kovochich M, Brant J, Hotze M, Sempf J, Oberley T, et al. Comparison of the Abilities of Ambient and Manufactured Nanoparticles To Induce Cellular Toxicity According to an Oxidative Stress Paradigm. *Nano Lett*. août 2006;6(8):1794-807.

38. Roland MCP, Friis CM, Voldner N, Godang K, Bollerslev J, Haugen G, et al. Fetal Growth versus Birthweight: The Role of Placenta versus Other Determinants. Harvey N, éditeur. *PLoS ONE*. 18 juin 2012;7(6):e39324.

39. Wylie BJ, Matechi E, Kishashu Y, Fawzi W, Premji Z, Coull BA, et al. Placental Pathology Associated with Household Air Pollution in a Cohort of Pregnant Women from Dar es Salaam, Tanzania. *Environ Health Perspect*. janv 2017;125(1):134-40.

40. Shvedova AA, Pietroiusti A, Fadeel B, Kagan VE. Mechanisms of carbon nanotube-induced toxicity: Focus on oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. juin 2012;261(2):121-33.

41. Shirasuna K, Usui F, Karasawa T, Kimura H, Kawashima A, Mizukami H, et al. Nanosilica-induced placental inflammation and pregnancy complications: Different roles of the inflammasome components NLRP3 and ASC. *Nanotoxicology*. 4 juill 2015;9(5):554-67.

42. Nawrot TS, Saenen ND, Schenk J, Janssen BG, Motta V, Tarantini L, et al. Placental circadian pathway methylation and in utero exposure to fine particle air pollution. *Environ Int*. mai 2018;114:231-41.

43. Saenen ND, Martens DS, Neven KY, Alfano R, Bové H, Janssen BG, et al. Air pollution-induced placental alterations: an interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype? *Clin Epigenetics*. déc 2019;11(1):124.

44. Šerman L, Vlahović M, Šijan M, Bulić-Jakuš F, Šerman A, Sinčić N, et al. The Impact of 5-Azacytidine on Placental Weight, Glycoprotein Pattern and Proliferating Cell Nuclear Antigen Expression in Rat Placenta. *Placenta*. août

2007;28(8-9):803-11.

45. Banister CE, Koestler DC, Maccani MA, Padbury JF, Houseman EA, Marsit CJ. Infant growth restriction is associated with distinct patterns of DNA methylation in human placentas. 6(7):8.

46. Heerema-McKenney A. Diagnostic pathology. 2015. ISBN-13: 978-1937242220 ; ISBN-10: 9781937242220



## Annexes

### Annexe 1 : Résultats supplémentaires

Table 6: Dysmorphic villi compared to the exposition to UFP

	Total		Unexposed		Exposed		p-value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Dysmorphic villi	11	(8.5)	8	(8.1)	3	(9.7)	0.72

## Annexe 2 : Abaques

Source : Diagnostic Pathology Placenta (46)

Reference Weights for Trimmed Singleton Placentas						
Gestational Age (Weeks)	10th Percentile	25th Percentile	Mean	75th Percentile	90th Percentile	Fetal:Placental Weight Ratio
21	114	128	143	158	172	2.54
22	122	138	157	175	191	2.78
23	120	152	181	220	260	2.96
24	129	153	197	228	280	3.11
25	142	169	200	242	270	3.28
26	160	184	212	260	300	3.47
27	154	186	225	280	330	3.72
28	210	238	270	302	331	3.97
29	229	259	293	327	357	4.19
30	249	281	316	352	384	4.38
31	269	303	340	377	411	4.58
32	290	325	364	403	438	4.78
33	311	347	387	428	464	4.97
34	331	369	411	453	493	5.28
35	352	391	434	477	516	5.56
36	372	412	457	501	542	5.81
37	391	432	478	524	566	6.04
38	409	452	499	547	589	6.37
39	426	470	519	567	611	6.65
40	442	487	537	587	632	7.23
41	456	502	553	605	651	

*Formalin fixation may increase weight by 5-8% and prolonged refrigeration may decrease weight. Although large series provide untrimmed weights from delivery room, significant variation in amount of adherent blood, length of cord received, etc. make untrimmed weights a less reliable method for evaluation of placentas submitted to pathology. Weights are trimmed weights from fresh placentas. Placentas comprising the data for ages 23-27 weeks (Hecht et al) were selected from premature births with normal fetal growth (i.e., cases with fetal birth < 2 standard deviations below the mean were excluded). The placentas from the excluded cases in general showed features of uteroplacental malperfusion. Placentas comprising the data for gestational ages 21-22 weeks and 28-41 weeks were characterized as uncomplicated deliveries, excluding cases with intrauterine growth restriction, prolonged rupture of membranes, amniotic fluid infection sequence (chorioamnionitis), pregnancy-induced hypertension, infarcts, perivillous fibrin deposition, or thrombi. Data is derived from Hecht JL et al: Reference weights for placentas delivered before the 28th week of gestation. Placenta. 28(10):987-90, 2007 and Pinar H et al: Reference values for singleton and twin placental weights. Pediatr Pathol Lab Med. 16(6):901-7, 1996. Fetal/placental weight ratio is from Kalousek DK et al: Pathology of the human embryo and previsible fetus: an atlas. New York: Springer, 1990.*

## Reference Weights for Trimmed Twin Placentas

Gestational Age (Weeks)	10th Percentile	25th Percentile	Mean	75th Percentile	90th Percentile
19	161	185	212	239	263
20	166	190	218	245	270
21	176	202	231	260	286
22	191	219	251	282	310
23	210	241	276	311	343
23 unfused	79	99	143	160	220
24	232	267	307	346	382
24 unfused	115	131	171	190	280
25	257	297	341	386	426
25 unfused	117	140	179	203	250
26	284	330	380	430	475
26 unfused	133	160	197	242	260
27	314	365	421	478	528
27 unfused	160	181	222	245	282
28	345	401	464	527	584
29	377	439	509	579	641
30	409	478	554	631	700
31	441	516	600	683	758
32	472	554	644	734	815
33	503	590	687	783	870
34	531	624	727	830	923
35	558	656	764	873	971
36	582	684	798	912	1014
37	602	708	827	945	1051
38	619	728	850	972	1082
39	631	743	868	993	1105
40	639	753	879	1005	1118
41	642	756	882	1009	1123

All data is from unfused, trimmed placental discs (after cord and membranes have been trimmed away). Majority of data is from "normal" twin placentas, free of common placental pathologies (Pinar et al 1996). For each gestational age, these data encompass combined weight of dichorionic placentas with separate discs, weight of dichorionic fused placental discs, and monochorionic twin placentas. Data is supplemented with unfused placenta weights from Hecht et al (2007). "Unfused" weights refer to weights of individual dichorionic twin placental discs. Hecht data was normalized by inclusion of infants with birth weight Z scores between -2 and 2. From Hecht, J. et al: Reference weights for placentas delivered before the 28th week of gestation. *Placenta*. 28(10):997-90, 2007 and Pinar, H et al: Reference values for singleton and twin placental weights. *Pediatr Pathol Lab Med*. 16(6):501-7, 1996.

## Reference Values for Fetal and Placental Growth From 8-20 Weeks Gestation

Postmenstrual Gestational Age	Mean Placental Weight (g) (95% CI)	Mean Umbilical Cord Length (mm)	Fetal Crown Rump Length (mm)	Fetal Foot Length (mm) ± SD	Fetal:Placental Weight Ratio
8	1.6 (0.0-3.7)	20	14	4	0.18
9	15.2 (13.3-17)	33	20	5	0.25
10	28.8 (27.2-30.4)	55	26	6	0.38
11	42.4 (41.1-43.8)	92	33	7	0.58
12	56.1 (54.8-57.3)	126	40	9	0.65
13	69.7 (68.4-71)	158	48	12 +/- 2	0.72
14	83.3 (81.8-84.8)	188	56	17 +/- 3	0.73
15	96.9 (95.2-98.6)	215	65	19 +/- 1	0.80
16	110.5 (108.5-112.5)	240	75	22 +/- 2	1.0
17	124.2 (121.8-126.5)	264	88	25 +/- 3	1.29
18	137.8 (135.0-140.5)	287	99	28 +/- 2	1.63
19	101	309	112	29 +/- 4	1.78
20	112	330	125	33 +/- 2	2.23

CI = confidence interval; SD = standard deviation. Placental weight data for 19 and 20 weeks gestation are from a separate reference; note that mean placental weight is smaller than one would expect from weeks 8-18. Foot length can be used to assess fetal growth in disrupted fetuses. Data for umbilical cord length are derived from ultrasonographic studies (Weissman A et al: Sonographic measurements of the umbilical cord and vessels during normal pregnancies. *J Ultrasound Med.* 13(1):11-4, 1994). Other data is derived from Kalousek DK et al: Pathology of the human embryo and previsible fetus: an atlas. New York: Springer, 1990; Boyd J et al: The Human Placenta. Cambridge: Heffer & Sons, 1970; Streeter CL: Weight, sitting height, head size, foot length and menstrual age of the human embryo. *Carnegie Inst. Contrib. Embryol.* 11:144, 1930.

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque

## Résumé de la thèse

Contexte : Les particules ultrafines (PUF) sont des particules de taille nanométrique, produites de manière non intentionnelle lors d'activités humaines. Elles ont une réactivité biologique supérieure à celle des particules de plus grande taille et peuvent atteindre le placenta après exposition de la mère. Une étude a montré une association entre l'exposition professionnelle aux PUF et le retard de croissance intra-utérin. Pourtant peu d'études se sont intéressées à l'effet des PUF sur l'histologie placentaire. L'objectif de ce travail est d'étudier l'association entre l'exposition professionnelle des femmes enceintes aux PUF et les lésions histopathologiques de leur placenta.

Matériel et méthode : Les données sont issues de la base de données du Centre Artémis. L'exposition professionnelle a été caractérisée par une matrice emplois-exposition. L'examen anatomopathologique placentaire a été réalisé en double lecture, en aveugle de l'exposition aux PUF, suivant les recommandations du Consensus d'Amsterdam.

Résultats : L'échantillon d'étude a porté sur 130 placentas (30 exposés, 130 non exposés). L'exposition professionnelle aux PUF est significativement associée à une hypoplasie placentaire (concernant 61% des exposés, 34% des non exposés,  $p < 0,01$ ).

Conclusion : L'exposition professionnelle maternelle aux PUF durant la grossesse est significativement associée à une hypoplasie placentaire. D'autres recherches sont nécessaires pour en expliquer les mécanismes physiopathologiques.

**Mots-clés** : Placenta ; Particules aériennes ; Exposition professionnelle ; Nanoparticule ; Anatomopathologie

### **OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ULTRAFINE PARTICLES AND PLACENTAL HISTOPATHOLOGICAL LESIONS: A retrospective study about 130 cases**

Background: Ultrafine particles (UFP) are nanoscaled particles produced unintentionally during human activities. They have a higher biological reactivity than bigger particles and can reach the placenta after maternal exposition. A study showed an association between the maternal occupational exposure to UFP and fetal growth retardation. Yet few studies have focused on the effect of UFP exposure on placental histopathological lesions. The aim of this study is to investigate the association between the maternal occupational exposure to UFP and histopathological lesions of their placenta.

Material and method: The analyses were based on data from the ARTEMIS Center. A job-exposure matrix was used to assess the occupational exposure to UFP. The histopathological placental exam was performed by two pathologists blinded to the exposure and followed the recommendations of the Amsterdam Consensus.

Results: The study sample included 130 placentas (30 exposed, 130 unexposed). Occupational exposure to UFP is significantly associated with placental hypoplasia (concerning 61% of the exposed patients and 34% of the unexposed ones,  $p < 0,01$ ).

Conclusion: Maternal occupational exposure during pregnancy to UFP is significantly associated with placental hypoplasia. Further research is needed to explain its pathophysiological mechanisms.

**Keywords**: Placenta; Particulate matter; Occupational exposure; Nanoparticle; Pathology

**Spécialité** : Anatomie et cytologie pathologiques

**UFR** : Sciences Médicales, 146 rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux