

Effets de l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique sur le déroulement de la grossesse : résultats de la cohorte mère-enfant EDEN

Maternal exposure to air pollution and pregnancy outcomes: results from the EDEN mother-child cohort

Johanna LEPEULE^(1, 2, 3), Fabrice CAÏNI⁽⁴⁾, Nathalie MARQUIS⁽⁵⁾, Agnès HULIN⁽⁴⁾, Julien GALINEAU⁽⁵⁾, Vladislav NAVEL⁽⁴⁾, Claire JACQUIER⁽⁵⁾, Lise GIORGIS-ALLEMAND^(1, 2), Marie-Aline CHARLES⁽⁶⁾, Rémy SLAMA^(1, 2)

Mots-clés

Pollution de l'air, croissance fœtale, pression artérielle, grossesse, modèles d'exposition, poids de naissance, placenta, land-use regression, dispersion.

Keywords

Air pollution, fetal growth, blood pressure, pregnancy, exposure models, placenta, birth weight, land-use regression, dispersion.

Introduction

L'hypothèse selon laquelle l'exposition de la femme enceinte aux polluants atmosphériques pourrait perturber le déroulement de la grossesse n'a été explorée que relativement récemment, alors que les effets délétères de la pollution de l'air sur l'espérance de vie [1] ou la santé cardio-vasculaire et respiratoire sont bien documentés et étudiés depuis plusieurs décennies. Il y a en France environ 820 000 naissances par an, dont 6 à 7 % sont prématurées (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) [2]. La prématurité ainsi qu'une restriction de croissance du fœtus sont associées à la mortalité et morbidité néonatales, mais également à des difficultés d'apprentissage et à la survenue de maladies chroniques chez l'enfant et l'adulte [3,6].

Depuis une dizaine d'années, des études épidémiologiques ont suggéré que l'exposition maternelle à la pollution de l'air pourrait influencer le déroulement de la grossesse, et notamment réduire la durée de gestation et le poids de naissance [7,8]. Les premiers travaux se sont surtout appuyés sur des registres de naissance, qui recueillent peu de données sur les facteurs de confusion potentiels, et ont caractérisé l'exposition à partir des concentrations mesurées par les réseaux fixes de surveillance de la qualité de l'air. Nous présentons ici les résultats obtenus à partir de la cohorte mère-enfant EDEN (Étude des Déterminants pré- et post-natals de la santé de l'ENfant), dans laquelle nous avons 1) développé différents modèles d'exposition à la pollution atmosphérique afin d'en discuter la pertinence, et 2) étudié ses effets sur le déroulement de la grossesse.

(1) Inserm, U823, Institut Albert Bonniot, Team of Environmental Epidemiology Applied to Reproduction and Respiratory Health, Grenoble, France.

(2) Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

(3) Exposure, Epidemiology, and Risk Program, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts 02115.

(4) ATMO Poitou-Charentes, La Rochelle, France.

(5) Air Lorraine, Nancy, France.

(6) Inserm, Team Lifelong Epidemiology of Diabetes, Obesity, and Chronic Kidney Disease, CESP, UMR 1018, Villejuif, France.

La cohorte EDEN

EDEN est une cohorte mère-enfant dans laquelle 2022 femmes enceintes ont été recrutées avant la 22^e semaine de grossesse dans les maternités des hôpitaux de Nancy et Poitiers entre 2002 et 2006 [9]. Les données sur les antécédents médicaux et la santé des femmes et de leurs enfants ont été recueillies au cours de la grossesse puis après la naissance, par questionnaires et examens médicaux *ad-hoc*. En particulier, la croissance fœtale a été suivie pendant la grossesse à l'aide de mesures échographiques, puis par des mesures anthropométriques du nourrisson et de l'enfant. Le placenta a également été pesé et un échantillon prélevé à la naissance. Les adresses des domiciles des femmes au cours de la grossesse ont été géocodées. En termes d'expositions environnementales, l'intérêt portait principalement sur les métaux lourds, les phénols et phtalates, dont les résultats ont fait l'objet de publications complémentaires [10, 11], et les polluants atmosphériques.

Exposition à la pollution de l'air extérieur : développement des modèles

Un des grands défis en épidémiologie environnementale, et en particulier pour la pollution de l'air, est l'estimation de l'exposition individuelle, du fait de la forte variation spatio-temporelle des polluants et de l'influence des comportements individuels sur l'exposition personnelle. L'erreur de mesure sur l'exposition peut être source de biais importants dans l'estimation des effets de la pollution atmosphérique sur la santé [12]. Il est donc crucial de développer des outils

permettant de réduire cette erreur de mesure. La plupart des études épidémiologiques réalisées jusque-là sur les issues de grossesse reposaient sur la comparaison aux données des stations permanentes de mesure de la qualité de l'air les plus proches du domicile des sujets (modèle dit « station »), qui fournissent une excellente résolution temporelle (mesures horaires) mais une résolution spatiale limitée, due à la faible densité des stations. Dans les zones d'étude de Nancy et Poitiers, il y avait entre une et cinq stations fixes de fond urbain mesurant le dioxyde d'azote (NO₂) et les particules PM₁₀ (diamètre aérodynamique médian < 10µm). La résolution spatiale de ces données était donc très limitée (figure 1 A et E).

Dans le cadre d'EDEN, nous avons développé, validé et comparé des modèles spatialement plus précis (figure 1) :

- un modèle géostatistique (interpolation spatiale entre plusieurs points de mesure) basé sur des campagnes de mesures ponctuelles de NO₂ réalisées en plus de 60 points dans chaque ville, qui permet de représenter la pollution de fond urbaine ;
- un modèle de dispersion des polluants atmosphériques (NO₂, PM₁₀) s'appuyant sur les cadastres d'émissions et les données de météorologie et de configuration du bâti, développé avec le logiciel ADMS-Urban (Cambridge Environmental Research Consultants, Cambridge), qui permet de représenter la pollution de fond et des sources locales ;
- enfin, dans le cadre du projet européen ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) [13], un modèle Land-Use Regression (LUR), permettant également de prédire les contrastes d'exposition au NO₂ en fonction des caractéristiques du terrain et du trafic.

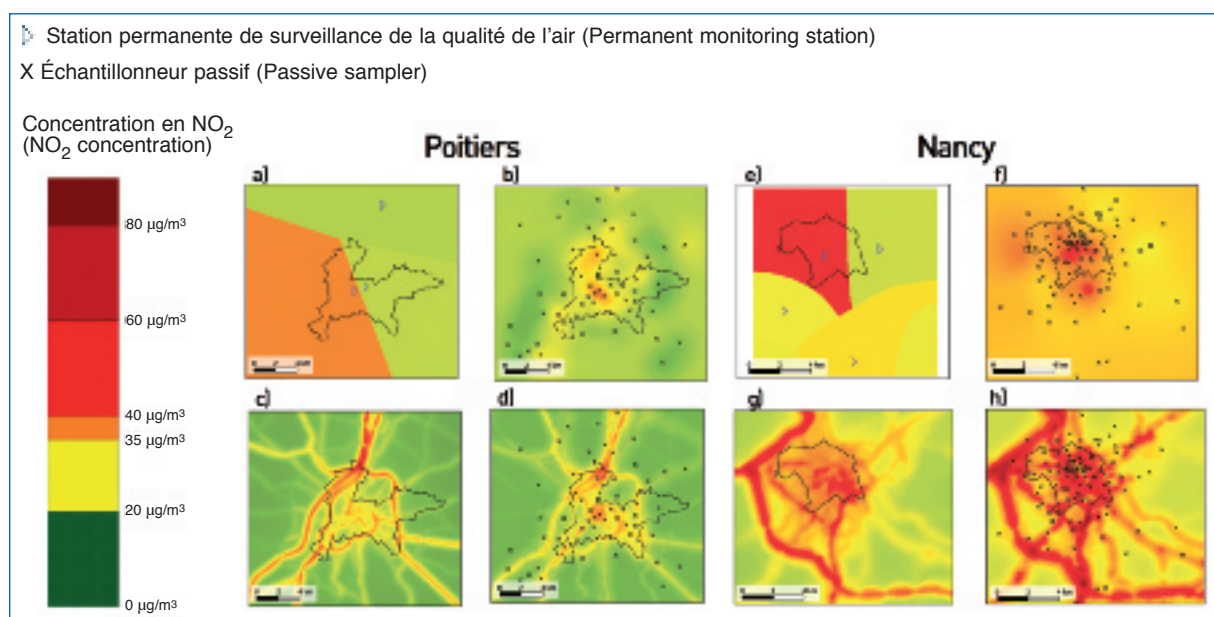


Figure 1.

Niveaux moyens de NO₂ autour de Poitiers (2005) et Nancy (2002) estimés par les modèles (a,e) station la plus proche, (b,f) géostatistique, (c,g) de dispersion, et (d,h) land-use regression.

Afin de mieux comprendre leur pertinence et leur comportement, ces modèles d'exposition ont été comparés en termes d'exposition estimée au cours de la grossesse et d'association avec le poids de naissance [14]. Les concentrations moyennes en NO_2 au cours de la grossesse estimées par les différents modèles étaient de $29 \pm 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon le modèle station, $26 \pm 4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon le modèle géostatistique, $27 \pm 11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon le modèle LUR et $22 \pm 7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon le modèle de dispersion ; pour les PM_{10} , les concentrations moyennes étaient très proches avec de $21 \pm 3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon le modèle station et $20 \pm 4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ selon le modèle de dispersion. À noter que les concentrations étaient en moyenne plus faibles à Poitiers qu'à Nancy. Pour le NO_2 , les modèles station et géostatistique, bien que tous deux censés capturer la pollution de fond, étaient relativement discordants, avec une corrélation de 0,65 ; les modèles LUR et de dispersion, tous deux censés capturer les contrastes urbains, étaient très concordants, avec une corrélation de 0,87. Les modèles station et de dispersion étaient concordants concernant les PM_{10} , avec une corrélation de 0,81.

Pollution de l'air extérieur et poids de naissance

Malgré une concordance modérée des expositions maternelles estimées au NO_2 , les modèles station et géostatistique étaient concordants quant à l'association négative avec le poids de naissance. Pour ces deux modèles, c'est l'exposition durant le premier trimestre de la grossesse qui était la plus fortement associée avec le poids de naissance chez les femmes vivant à moins de 2 km d'une station de mesure. Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, une augmentation de l'exposition au NO_2 de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durant le premier trimestre de grossesse était associée à une diminution moyenne du poids de naissance de 37 g ($p=0,06$) avec le modèle station et de 51 g ($p=0,19$) avec le modèle géostatistique. Concernant les modèles LUR et de dispersion, les premiers résultats indiquent des discordances plus marquées en termes d'association avec le poids de naissance. Notre hypothèse est qu'améliorer la résolution spatiale du modèle seule ne suffit pas et que la prise en compte du budget espace-temps (temps passé dans les différents lieux de vie et déplacements) est nécessaire pour limiter les erreurs de classement : connaître les variations spatiales des niveaux de pollution très finement sans pouvoir suivre la localisation des sujets dans leurs déplacements est d'une utilité limitée.

Peu d'autres études ont comparé ces modèles d'exposition. L'une d'entre elles suggère que le modèle station entraînerait une sous-estimation des effets des polluants sur la mortalité [15]. Ces résultats montrent que la compréhension des modèles d'exposition nécessite d'être approfondie afin d'évaluer le contexte et le type d'objectif (mise en évidence

d'effets à court ou long terme, comparaisons intra- ou inter-urbaines...) pour lesquels chaque modèle d'exposition est le plus pertinent.

Exposition personnelle au benzène et croissance intra-utérine

Les travaux réalisés à partir des modèles d'exposition précités étaient limités par le fait que seule l'adresse du domicile de la femme enceinte était prise en compte dans l'estimation de l'exposition ; or d'autres situations et lieux d'exposition peuvent être importants en termes de durée ou de niveaux d'exposition, comme par exemple les déplacements, qui seraient en moyenne responsable de 29 % de l'exposition au benzène des sujets non-fumeurs de la population générale européenne [16]. Du point de vue de l'événement considéré, l'étude était limitée par le fait qu'uniquement les caractéristiques de l'enfant à la naissance étaient considérées, plutôt que l'ensemble de la trajectoire de croissance du fœtus. Ces limites ont été prises en compte en s'appuyant sur un sous-groupe de femmes non fumeuses qui ont porté un échantillonneur d'air passif entre la 25^e et la 29^e semaine de gestation afin d'estimer leur exposition au benzène atmosphérique (figure 2).

Le benzène est un composé organique volatil dont les sources d'exposition principales chez les sujets non exposés à la fumée de tabac sont le trafic routier [17], bien que l'existence de sources dans l'air intérieur soit probable. Le suivi prospectif a permis de suivre l'évolution du périmètre crânien entre la fin du premier trimestre de grossesse et la naissance (figure 3A), et de prendre en compte dans les analyses l'exposition au tabagisme passif (source d'exposition au benzène), estimée à partir d'un dosage de cotinine dans les urines maternelles prélevées au début de l'utilisation du dosimètre. Après ajustement sur les facteurs connus pour influencer la taille ou la croissance fœtale, l'exposition personnelle au benzène était associée à une diminution du périmètre crânien



Figure 2.

Échantillonneur passif d'air (Radiello, Fondazione S. Maugeri, Padova, Italie) porté par 271 femmes enceintes non fumeuses de la cohorte EDEN.

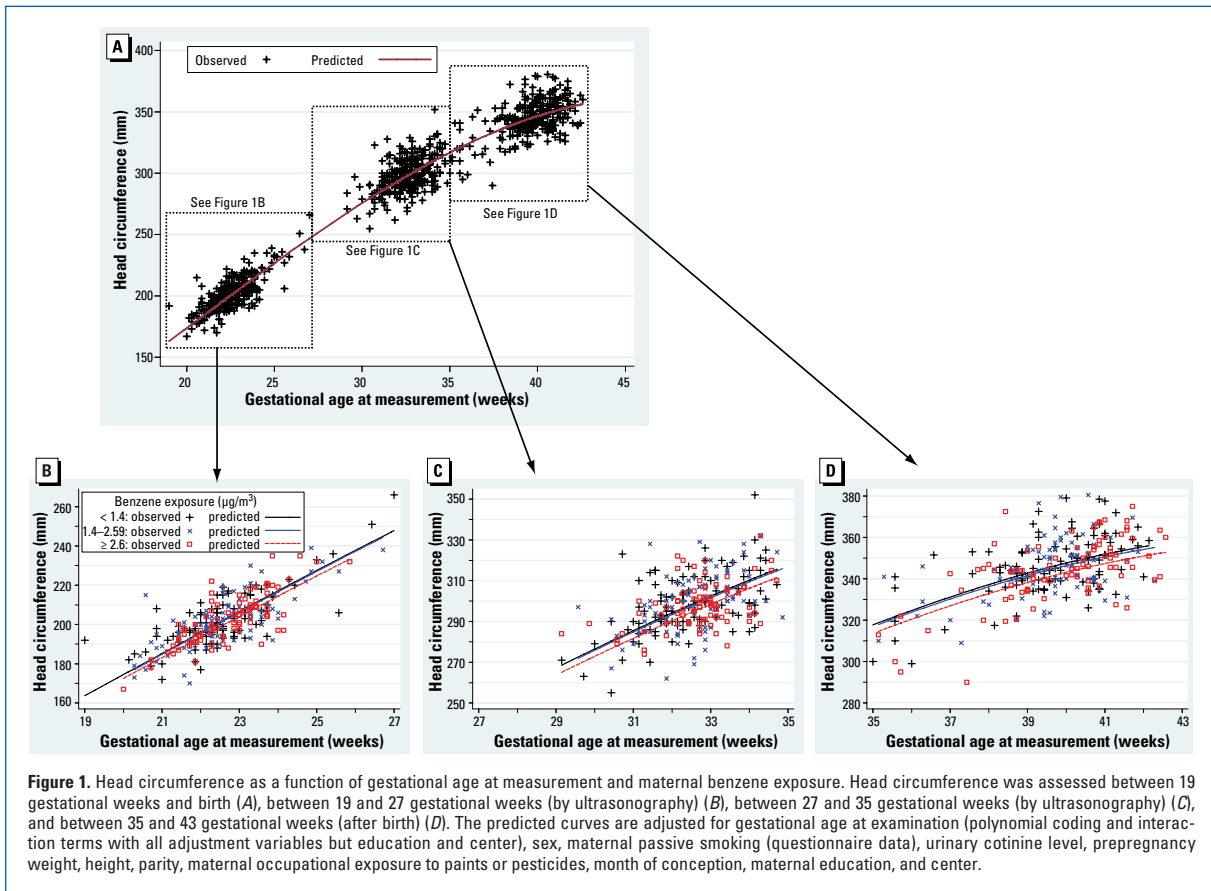


Figure 3.

Évolution du périmètre crânien en fonction de l'âge gestationnel (A) et de l'exposition maternelle au benzène (B-D) chez 271 femmes enceintes non fumeuses de cohorte mère-enfants EDEN [32].

au second trimestre de grossesse (figure 3B), au troisième trimestre de grossesse (moins nettement) (figure 3C) ainsi qu'à la naissance (figure 3D). Une association similaire a été observée pour le poids de naissance.

L'approche utilisée pour estimer l'exposition avait l'avantage de prendre en compte toutes les situations d'exposition (air intérieur et extérieur au domicile, dans les déplacements, sur le lieu de travail...). Elle était limitée par le fait que seule l'exposition durant une semaine de la grossesse a pu être estimée, et que celle-ci a été utilisée comme un indicateur de l'exposition sur l'ensemble de la grossesse (ou au moins durant la fenêtre de sensibilité biologiquement pertinente, non connue *a priori*) ; ceci revient à faire l'hypothèse non pas que l'exposition reste constante durant la grossesse, mais que les femmes les plus exposées au benzène à la fin du deuxième trimestre de grossesse sont aussi celles qui sont les plus exposées sur l'ensemble de la grossesse. Cette réserve faite, cette étude suggère que l'effet des polluants atmosphériques issus du trafic et des phénomènes de combustion en général pourrait se manifester dès le deuxième trimestre de la grossesse. Ce travail est

une des toutes premières études d'épidémiologie environnementale s'appuyant sur des mesures échographiques pour quantifier la croissance fœtale, et une des seules ayant utilisé un échantillonneur d'air pour estimer l'exposition personnelle des femmes enceintes aux polluants atmosphériques.

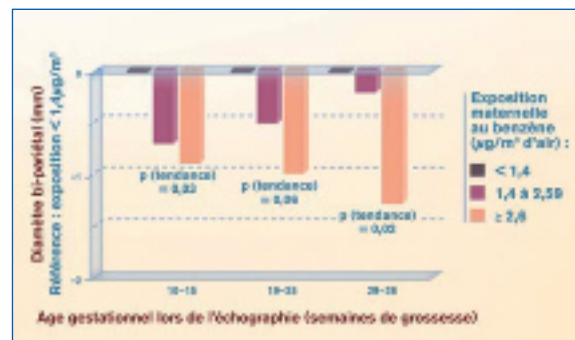


Figure 4.

Variation du diamètre bipariétal du fœtus à différentes périodes de la grossesse en fonction de l'exposition personnelle de sa mère au benzène estimée à la fin du deuxième trimestre de grossesse, chez 271 femmes non fumeuses de la cohorte mères-enfants EDEN.

Pollution atmosphérique et santé cardio-vasculaire de la femme enceinte

Un élément important pour discuter la plausibilité des associations observées entre l'exposition maternelle aux polluants atmosphériques durant la grossesse et la croissance fœtale, est la plausibilité biologique d'une telle association. Si une telle association a été retrouvée dans un petit nombre

d'études toxicologiques conduites sur cette question – à laquelle les toxicologistes se sont jusqu'à aujourd'hui peu intéressés [18, 19] – le ou les principaux mécanismes potentiellement impliqués ne sont pas identifiés. Plusieurs hypothèses ont toutefois été formulées, notamment lors du *workshop* international organisé sur cette thématique à Munich en 2007 [20]. L'une d'elles postule que l'exposition aux polluants atmosphériques pourrait perturber la fonction cardio-

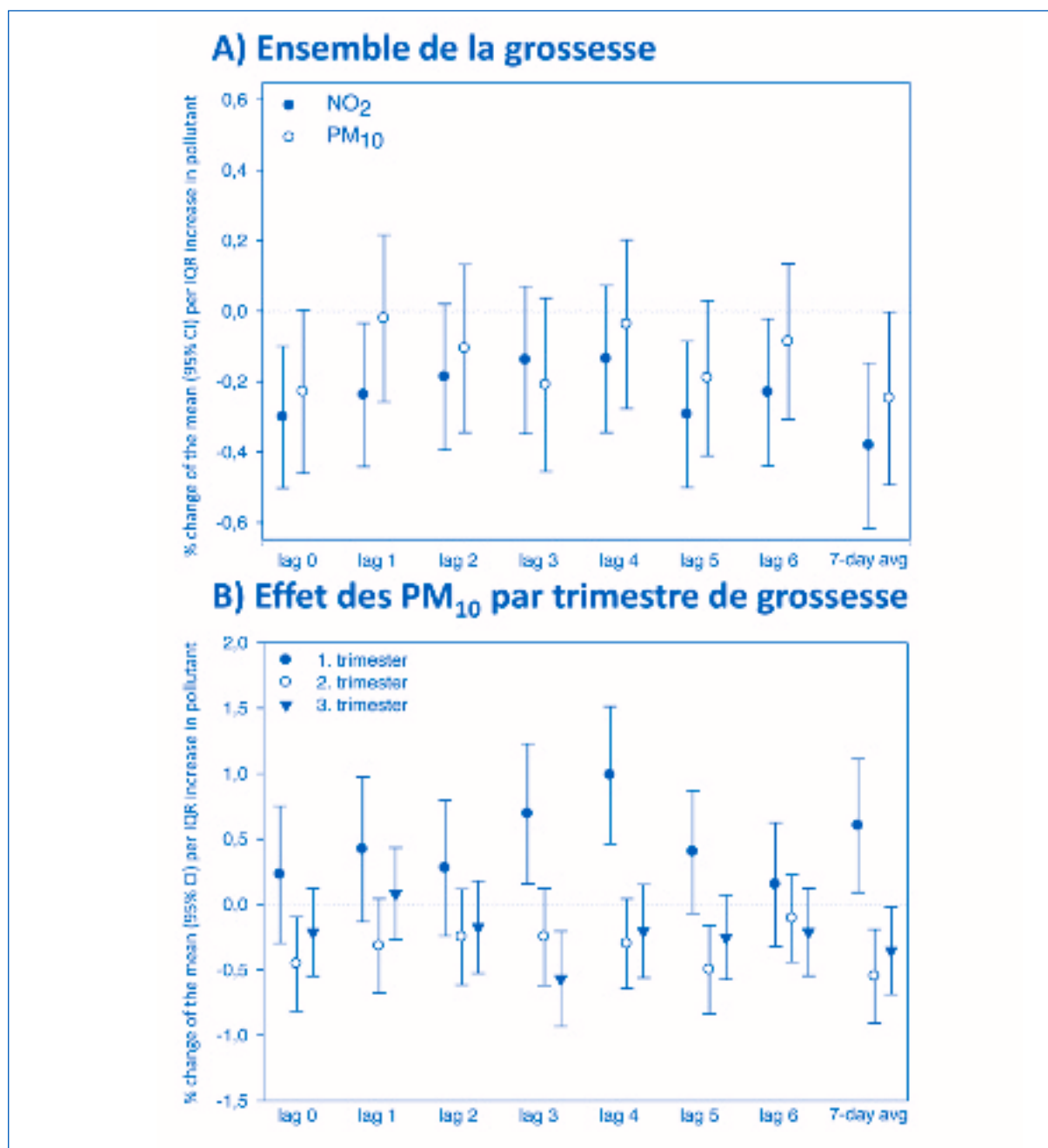


Figure 5.

Variations relatives (%) de la pression artérielle systolique chez la femme enceinte en fonction A) des niveaux de NO₂ ou PM₁₀ dans les jours précédant la mesure de pression ; B) des niveaux de PM₁₀ dans les jours précédant la mesure de pression, en distinguant les mesures en fonction du trimestre de la grossesse. Les variations relatives de pression artérielle sont données pour une augmentation de la concentration des polluants correspondant à l'écart interquartile ; 11 120 mesures répétées chez 1 500 femmes enceintes de la cohorte mère-enfant EDEN [21].

vasculaire ou endothéliale de la femme enceinte, ce qui entraînerait une altération des échanges materno-fœtaux, et par là une restriction de la croissance fœtale. Afin d'étudier cette hypothèse, nous avons mis en place une étude visant à caractériser l'effet à court terme de la pollution atmosphérique sur la pression artérielle de la femme enceinte en collaboration avec le Helmholtz Center for Environmental Health, HMGU, Munich. Au sein de la cohorte EDEN, des mesures répétées de la pression artérielle ont été réalisées en cours de grossesse (11 220 mesures chez 1 500 femmes au total). L'association entre les niveaux de pollution mesurés par la station la plus proche dans les 1 à 7 jours avant l'examen clinique et la pression artérielle a été quantifiée par un modèle hiérarchique prenant en compte le caractère longitudinal des données, et ajusté avec les caractéristiques individuelles et les paramètres météorologiques (température, pression) durant la même fenêtre temporelle [21].

Une augmentation de la concentration de NO_2 tendait à être associée à une diminution de la pression artérielle systolique, particulièrement pour les fenêtres d'exposition correspondant à la veille de l'examen (*lag 0*), au sixième jour avant l'examen (*lag 5*), ou à l'ensemble de la semaine précédant l'examen (figure 5A). Des associations similaires mais moins nettes statistiquement (avec un effetif légèrement diminué) étaient observées pour les PM_{10} (figure 5A).

La pression artérielle subit des variations, et la fonction cardio-vasculaire de la femme est profondément modifiée tout au long de la grossesse, ce qui incitait à envisager un effet des polluants potentiellement différent selon la période de la grossesse. Dans le cas des PM_{10} (figure 5B), l'analyse mettait en évidence une modification de l'effet apparent de l'exposition sur la pression artérielle avec le trimestre : la concentration de PM_{10} au cours du premier trimestre de grossesse tendait à être associée à une augmentation de la pression systolique à court terme. Au cours des deux trimestres suivants, on observait en revanche une tendance à la diminution de la pression artérielle avec les niveaux de PM_{10} (figure 5B). Il n'y avait pas de telle modification de l'effet du NO_2 en fonction du trimestre de la grossesse (non détaillé).

Il s'agit d'une des premières études concernant les effets possibles de la pollution atmosphérique sur la pression artérielle chez la femme enceinte [22]. D'après une étude américaine [23], si une faible pression artérielle en début de grossesse ne semble pas associée à une issue de grossesse défavorable, une pression artérielle élevée – qui constitue un des symptômes de la pré-éclampsie – est associée à une augmentation du risque d'issue de grossesse défavorable (naissance prématurée, restriction de croissance fœtale). Ceci incite à mener davantage de travaux pour confirmer l'augmentation à court terme de la pression artérielle avec la concentration de PM_{10} en début de grossesse suggérée par notre étude.

Pollution atmosphérique et fonction placentaire

Une autre hypothèse, complémentaire de la précédente, est que certains polluants atmosphériques pourraient altérer la fonction du placenta. Le placenta est un organe de support crucial pour le fœtus, qui a un rôle d'échange avec la circulation maternelle fournissant nutriments, oxygène, immunoglobulines, hormones... À ce titre, des perturbations de la fonction ou de la croissance placentaire peuvent avoir des répercussions sur le développement fœtal. Nous avons cherché à aborder la question de l'impact des polluants atmosphériques sur la croissance placentaire en caractérisant l'association entre pollution atmosphérique (NO_2 et PM_{10} estimés par le modèle de dispersion) et le poids du placenta à la naissance ainsi que le ratio entre poids placentaire et poids du nouveau-né [24]. Les résultats tendaient à différer entre les femmes recrutées à Nancy et Poitiers, et suggéraient une diminution du poids du placenta ainsi que du ratio entre poids placentaire et du nouveau-né en association avec les niveaux de PM_{10} durant la grossesse à Nancy ; cette association n'était en revanche pas retrouvée chez les femmes recrutées à Poitiers, où les niveaux et la variabilité des niveaux de pollution estimés étaient bien plus faibles. Une étude très récente s'appuyant sur la cohorte hollandaise Generation R vient conforter l'hypothèse d'une altération de la fonction placentaire par les polluants atmosphériques [25].

Conclusion et perspectives

Nos travaux montrent que l'estimation des effets de la pollution atmosphérique sur le déroulement de la grossesse, et plus généralement sur la santé, est sensible aux modèles d'exposition utilisés. La généralisation de ces résultats est limitée aux fenêtres d'exposition étudiées, qui peuvent être qualifiées de subchroniques. Davantage d'études sont nécessaires dans des populations différentes et concernant des fenêtres d'exposition plus variées afin de mieux comprendre la pertinence de ces modèles dans l'étude de différents contextes. Cependant, ces résultats suggèrent que le choix des modèles d'exposition utilisés dans le cadre d'études épidémiologiques doit faire l'objet d'une attention particulière, et être effectué en fonction des objectifs poursuivis, de la population et des périodes d'exposition étudiées. Du point de vue de la surveillance des expositions de la population, ils illustrent les écarts non négligeables entre les niveaux prédits par les différentes approches actuellement utilisées. Dans l'objectif d'améliorer la précision de l'exposition estimée, la mobilité des sujets dans les différents lieux de vie et selon différents modes de transport sont des paramètres qu'il faut prendre en compte. La cohorte mère-enfant SEPAGES (Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique pendant la Grossesse et Effets sur la

Santé) en cours de mise en place à Grenoble, et d'autres projets réalisés ailleurs, permettront de répondre à ces questions *via* un suivi rapproché des femmes au cours de leur grossesse et l'utilisation de GPS pour suivre leurs déplacements.

Moyennant les réserves faites ci-dessus sur l'évaluation de l'exposition, nos résultats ainsi que ceux obtenus dans des études similaires montrent que l'exposition à la pollution atmosphérique pendant la grossesse pourrait entraîner un ralentissement de la croissance fœtale qui pourrait s'expliquer par une atteinte de la fonction cardio-vasculaire et placentaire. Davantage de travaux incluant des mesures échographiques sont nécessaires afin de mieux caractériser la temporalité des effets sur la croissance fœtale, les éventuels rattrapages de croissance et les effets à plus long terme sur la santé de l'adulte. La cohorte nationale ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) qui inclut 18 000 couples mère-enfant recrutés en 2011, constitue une opportunité pour étudier l'impact de l'exposition intra-utérine à la pollution atmosphérique sur des événements de santé de l'enfant plus rares. Toutefois, le caractère national de la cohorte pose le défi de la construction d'un modèle d'exposition France entière ayant une résolution spatiale satisfaisante, notamment en zone urbaine où la population est la plus nombreuse. Un tel modèle est une urgence pour la surveillance en santé environnementale et la recherche épidémiologique. Tous les ingrédients pour finaliser un tel modèle sont probablement déjà existants (modèle à mailles larges, réseau des stations permanentes de surveillance de la qualité de l'air, données fines sur les émissions et la dispersion atmosphérique en agglomérations...), mais nécessitent sans doute de renforcer encore la coopération entre tous les partenaires nationaux, pour arriver à un outil fin spatialement et temporellement, et aisément accessible à la communauté scientifique.

Les mécanismes qui pourraient expliquer les effets de la pollution de l'air sur les événements de la grossesse sont encore mal connus et peu étayés. Nos travaux indiquent plusieurs pistes mais ces résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres études épidémiologiques et approfondis dans le contexte d'études animales. Une hypothèse, non exclusive avec les précédentes hypothèses énoncées, est que les polluants environnementaux pourraient influencer l'expression de certains gènes, *via* des altérations épigénétiques, qui modifieraient le risque de survenue de maladies à court ou long terme [26, 27]. Les phénomènes épigénétiques représentent l'ensemble des modifications qui régulent l'expression des gènes sans altération de la séquence ADN. Ces marques épigénétiques sont réversibles, transmissibles d'une génération à l'autre, et sont majoritairement établies au cours de la vie fœtale. Ainsi, la modification des marques épigénétiques pré- et post-natales pourraient en partie médier les effets de la pollution de l'air sur la santé de l'enfant mais également à plus long terme sur la santé de l'adulte ; on parle dans ce dernier cas d'origines développementales des maladies, ou DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease). Ces champs de recherche sont en plein développement et présentent de nombreux défis biologiques et statistiques mais constituent une voie de recherche prometteuse. Récemment, des études ont mis en évidence des modifications de la méthylation de l'ADN mesurée dans le sang après exposition à la pollution atmosphérique [28]. Quelques études ont également montré une association entre le poids de naissance et la durée de gestation, d'une part, et différents profils de méthylation de l'ADN mesurés dans le sang du cordon [29] et dans le placenta [30, 31], d'autre part. Dans ce contexte, la cohorte grenobloise SEPAGES permettra également d'explorer cette piste épigénétique, grâce à un recueil prospectif de matériels biologiques pertinents.

Remerciements

Le projet a été soutenu par des financements de l'ANSES (APR Environnement-Santé-Travail). La cohorte EDEN a été financée par la MGEN, l'Inserm, l'ANSES, l'IRESP, Nestlé, le ministère de la Santé, le ministère de la Recherche (Programme IFR), l'université Paris-Sud, la FRM, l'AFSSET, l'INPES, ALFEDIAM, l'ANR.

Cet article est dédié à la mémoire de Nathalie Marquis.

Références

- [1] Pope CA 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med.* 2009 ; 360 : 376-86.
- [2] Blondel B, Kermarrec M. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Enquête nationale périnatale 2010. Paris : INSERM, DGS, DREES, mai 2011, 117 p.
- [3] Cano A, Fons F, Brines J. The effects on offspring of premature parturition. *Hum Reprod Update* 2001 ; 7 : 487-94.
- [4] Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004 ; 23 : 588S-95S.
- [5] Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax.* 2005 ; 60 : 851-8.

- [6] Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood – *Bmj*. 1993 ; 306 : 817-20.
- [7] Sram RJ, Binkova B, Dejmeek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect*. 2005 ; 113 : 375-82.
- [8] Slama R, Darrow L, Parker J *et al*. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect*. 2008 ; 116 : 791-8.
- [9] Drouillet P, Kaminski M, De Lauzon-Guillain B *et al*. Association between maternal seafood consumption before pregnancy and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The EDEN mother-child cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009 ; 23 : 76-86.
- [10] Yazbeck C, Thiebaugeorges O, Moreau T *et al*. Maternal Blood Levels and the Risk of Pregnancy-Induced Hypertension: The EDEN Cohort Study. *Environ Health Perspect*. 2009 ; 117 : 1526-30.
- [11] Philippat C, Mortamais M, Chevrier C *et al*. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect*. 2011 ; 120 : 464-70.
- [12] Van Roosbroeck S, Hoek G, Meliefste K, *et al*. Validity of residential traffic intensity as an estimate of long-term personal exposure to traffic-related air pollution among adults. *Environ Sci Technol*. 2008 ; 42 : 1337-44.
- [13] Beelen R, de Hoogh K, Eeftens M *et al*. Estimating Long-term Exposure to Air Pollution in 38 Study Areas in Europe in a Harmonized Way Using Land Use Regression Modeling (ESCAPE Project). *Epidemiology*. 2011 ; 22 : S82-S82.
- [14] Lepeule J, Caini F, Bottagisi S *et al*. Maternal exposure to nitrogen dioxide during pregnancy and offspring birth weight: comparison of two exposure models. *Environ Health Perspect*. 2010 ; 118 : 1483-9.
- [15] Jerrett M, Burnett RT, Ma R *et al*. Spatial analysis of air pollution and mortality in Los Angeles. *Epidemiology* 2005 ; 16 : 727-36.
- [16] Bruinen de Bruin Y, Koistinen K, Kephelopoulous S *et al*. Characterisation of urban inhalation exposures to benzene, formaldehyde and acetaldehyde in the European Union: comparison of measured and modelled exposure data. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2008 ; 15 : 417-30.
- [17] Wallace L. Environmental exposure to benzene: an update. *Environ Health Perspect*. 1996 ; 104 Suppl 6 : 1129-36.
- [18] Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG *et al*. Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *Biol Reprod*. 2008 ; 79 : 578-84.
- [19] Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Guimarães Silva RM *et al*. Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. *Environmental Research* 2009 ; 109 : 536-43.
- [20] Slama R, Darrow L, Parker J, *et al*. Meeting Report: Atmospheric Pollution and Human Reproduction. *Environmental Health Perspectives* 2008 ; 116 : 791-98.
- [21] Hampel R, Lepeule J, Schneider A, *et al*. Short-term Impact of Ambient Air Pollution and Air Temperature on Blood Pressure Among Pregnant Women. *Epidemiology* 2011 ; 22 : 671-79.
- [22] Van den Hooven EH, de Kluizenaar Y, Pierik FH *et al*. Air Pollution, Blood Pressure, and the Risk of Hypertensive Complications During Pregnancy: The Generation R Study. *Hypertension* 2011 ; 57 : 406-12.
- [23] Zhang J, Klebanoff MA. Low blood pressure during pregnancy and poor perinatal outcomes: an obstetric paradox. *Am J Epidemiol*. 2001 ; 153 : 642-6.
- [24] Rahmalia A, Giorgis-Allemand L, Lepeule J *et al*. Pregnancy exposure to atmospheric pollutants and placental weight: An approach relying on a dispersion model – *Environment international* 2012 ; 48C : 47-55.
- [25] Van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y *et al*. Air Pollution Exposure and Markers of Placental Growth and Function: The Generation R Study – *Environmental health perspectives* 2012.
- [26] Foley DL, Craig JM, Morley R *et al*. Prospects for Epigenetic Epidemiology – *Am J Epidemiol* 2009.
- [27] Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis – *Annu Rev Nutr*. 2007 ; 27 : 363-88.
- [28] Baccarelli A, Wright RO, Bollati V *et al*. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles – *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ; 179 : 572-8.
- [29] Michels KB, Harris HR, Barault L. Birth weight, maternal weight trajectories and global DNA methylation of LINE-1 repetitive elements – *PLoS ONE* 2011 ; 6 : e25254.
- [30] Filiberto AC, Maccani MA, Koestler D *et al*. Birth weight is associated with DNA promoter methylation of the glucocorticoid receptor in human placenta – *Epigenetics* 2011 ; 6 : 566-72.
- [31] Novakovic B, Yuen RK, Gordon L *et al*. Evidence for widespread changes in promoter methylation profile in human placenta in response to increasing gestational age and environmental/stochastic factors – *BMC Genomics* 2011 ; 12 : 529.
- [32] Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V *et al*. Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth – *Environ Health Perspect* 2009 ; 117 : 1313-21.