

Santé travail

Investigation d'une suspicion d'excès d'issues défavorables de grossesse dans un laboratoire des Côtes-d'Armor

Alice Fievet, Florence Rouget, Bertrand Gagnière

Sommaire

Abréviations	2
Résumé	3
1. Introduction	5
2. Matériel et méthode	5
2.1 Population	5
2.2 Définition de cas (issues défavorables)	6
2.3 Élaboration des catégories d'exposition	6
2.3.1 Administration	6
2.3.2 Biologie	6
2.3.3 Chimie	6
2.3.4 Mixte (exposition biologique et chimique)	6
2.4 Attribution des classes d'exposition	7
2.5 Découpage par période	7
2.6 Analyses	7
2.6.1 Comparaison à des taux de référence	7
2.6.2 Approche cas-témoins	7
3. Résultats	8
3.1 Description de la population	8
3.2 Description des grossesses	8
3.3 Risque de malformations et lieu de travail	9
3.4 Risque de fausses couches et lieu de travail	12
4. Discussion	13
4.1 Risque de malformations et de fausses couches	13
4.2 Limites de l'étude	14
4.3 Produits	16
4.4 Pratiques professionnelles	16
5. Conclusion	16
Références bibliographiques	17
Annexes	18

Investigation d'une suspicion d'excès d'issues défavorables de grossesse dans un laboratoire des Côtes-d'Armor

Auteurs :

Alice Fiévet, Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Bretagne (Cire Ouest)
Florence Rouget, Registre des malformations congénitales de Bretagne
Bertrand Gagnière, Cire Ouest

Remerciements

Remerciements au personnel du laboratoire pour sa collaboration à la réalisation de cette investigation.

Abréviations

Cire Ouest	Cellule de l'InVS en région Bretagne
CMR	Cancérogène, mutagène, reprotoxique
ESB	Encéphalopathie spongiforme bovine
FC	Fausse couche
GEU	Grossesse extra-utérine
InVS	Institut de veille sanitaire
LDA	Laboratoire d'analyse
MC	Malformation congénitale
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
RI	Rapport d'incidence

Résumé

Introduction

En mai 2011, la Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Bretagne (Cire Ouest) a été saisie par le médecin du travail d'un laboratoire d'analyse (LDA) des Côtes-d'Armor qui signalait une suspicion d'excès de déroulement et d'issues défavorables de grossesse au sein du service de chromatographie. Les employés mettaient en relation ces événements et leurs expositions professionnelles.

Une étude a été entreprise sur l'ensemble du personnel travaillant au LDA au moment du signalement afin de vérifier si un excès d'issues défavorables de grossesse était survenu et le cas échéant, d'identifier d'éventuelles expositions causales susceptibles d'expliquer cet excès.

Matériel et méthodes

L'ensemble du personnel travaillant actuellement au LDA a reçu un auto-questionnaire. Il comportait des questions sur le déroulement des grossesses et sur les postes de travail. Étaient éligibles à l'inclusion, l'ensemble des grossesses survenues depuis le 1^{er} octobre 1988 (date d'implantation du laboratoire), terminées avant le 31 décembre 2012, dont au moins l'un des parents travaillait au LDA quand elles ont débuté.

La survenue de MC et de fausses couches (FC) a été étudiée aux postes de travail regroupés en 4 classes (administration, biologie, chimie et postes mixtes) étant donné la configuration des locaux qui implique que les expositions ne se limitent pas aux seuls produits manipulés.

Deux types d'analyses ont été conduits :

- en référence externe, comparant les nombres d'événements indésirables survenus au LDA et dans chaque classe d'exposition aux nombres qu'on y aurait attendus si la fréquence de survenue y avait été celle observée au niveau national ;
- en référence interne, *via* une approche cas-témoins qui a permis de prendre en compte l'âge des mères et la durée d'exercice au LDA.

Résultats

Parmi les 242 travaillant au LDA, 101 personnes ont participé (42 %) à l'enquête totalisant 120 grossesses vivantes (dont 13 MC) et 29 FC.

Un excès de MC a été mis en évidence sur l'ensemble du LDA rapport d'incidence (RI)=3,09, $p < 0,01$, en chromatographie : RI=8,08, $p < 0,01$, mais également sur l'ensemble du LDA hors chromatographie : RI=2,28, $p = 0,04$.

En tenant compte de l'âge des mères et de la durée de présence au LDA, les risques étaient 7,65 (1,17 - 49,87) fois plus élevés en chromatographie et 11,42 (1,0 - 129,76) en zone mixte comparé à la biologie.

Il n'y avait pas d'excès de FC en référence externe. Le risque de FC était 11,23 (3,37 - 37,51) fois plus élevé en zone mixte par rapport à la biologie en tenant compte de l'âge des mères et de la durée de présence au LDA.

Discussion-conclusion

La prise en compte du biais de sélection le plus probable étant donné le taux de participation de 42 % n'a pas changé la nature des résultats en chromatographie, mais l'excès ne persistait pas hors chromatographie.

L'étude a confirmé l'existence d'un excès de malformations au LDA, que ce soit en chromatographie ou dans le reste du laboratoire. Les résultats obtenus ne peuvent pas être précisés en raison de l'impossibilité de décrire les expositions réelles par produit ou famille de produits.

Plusieurs solvants sont régulièrement utilisés au LDA dont certains considérés comme reprotoxiques. Bien que nous ne puissions nous prononcer sur un rôle causal des expositions au LDA, nos résultats sont compatibles avec plusieurs études déjà réalisées dans ce domaine et dans lesquelles l'exposition aux solvants était mieux documentée.

1. Introduction

En mai 2011, le médecin du travail d'un laboratoire d'analyse (LDA) a signalé une suspicion d'excès de déroulement et d'issues défavorables de grossesse au sein du service de chromatographie, depuis 2004 (annexe 1). Un premier contact avec le médecin du travail a permis de préciser les événements évoqués, au nombre de 12 sur la période 2004-2009, qui incluaient des malaises vagues, des prématurités, des fausses couches (FC), des malformations congénitales (MC) et des pathologies diagnostiquées dans la petite enfance. Les employés mettaient en relation ces événements et leurs expositions professionnelles.

Ce laboratoire d'une surface de 6 000 m² est implanté dans les Côtes-d'Armor sur son site actuel depuis 1988. Ses missions concernent les domaines de la biologie vétérinaire (anatomopathologie, microbiologie, biologie moléculaire, virologie, immunologie), de l'hydrologie, des pathologies végétales, de l'agronomie et de l'environnement (chimie) ainsi que de l'alimentation (microbiologie, chimie).

Une liste des 12 produits les plus toxiques couramment utilisés en chromatographie (au total, le LDA utilise plus de 600 produits) a été fournie par le médecin du travail. Parmi eux, certains solvants considérés comme reprotoxiques selon la classification CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique), en particulier l'éthanol [1] (retard de croissance, malformations cardiaques), l'éther de pétrole [2] (effet tératogène suspecté), l'hexane [3] (clastogène chez le rat), l'oxyde de diéthyle [4] (fausses couches), le toluène [5] (fausses couches tardives, retard de croissance intra-utérin).

Une étude a été entreprise sur l'ensemble du personnel travaillant au LDA au moment du signalement afin de vérifier si un excès d'issues défavorables de grossesse était survenu et le cas échéant, d'identifier d'éventuelles expositions causales susceptibles d'expliquer cet excès.

2. Matériel et méthodes

Deux visites du LDA ont été réalisées en juin 2012 et janvier 2013 afin de prendre connaissance de la configuration des locaux, des conditions de travail, d'identifier les différentes sources d'exposition possibles, de rencontrer les employés du laboratoire et de leur exposer la démarche épidémiologique adoptée.

2.1 Population

L'ensemble du personnel travaillant actuellement au LDA a reçu un auto-questionnaire *via* la médecine du travail comportant des questions ouvertes et fermées portant sur le déroulement de leurs grossesses et sur leurs postes de travail (annexe 2).

Étaient éligibles à l'inclusion, l'ensemble des grossesses survenues depuis le 1^{er} octobre 1988 (date d'implantation du laboratoire), terminées avant le 31 décembre 2012, dont au moins l'un des parents travaillait au LDA quand elles ont débuté.

Étant donné la diversité des pathologies signalées, il n'y avait pas d'argument pour un mécanisme particulier à l'origine des malformations. La population a été divisée en 2 groupes, en fonction du sexe du parent travaillant au LDA, pour analyser l'impact d'une exposition en périodes pré ou post-conceptionnelle :

- afin d'étudier l'hypothèse d'une exposition ayant un impact post-conceptionnel (effet tératogène) les grossesses dont seul le père était présent ont été exclues ;
- afin d'étudier l'hypothèse d'une exposition ayant un impact pré-conceptionnel (effet mutagène, modifications épigénétiques, exposition indirecte des conjointes des hommes exposés), seules les grossesses dont le père était présent ont été incluses.

2.2 Définition de cas (issues défavorables)

Les issues ou déroulements défavorables de grossesse déclarés par le personnel ont été classés en 3 catégories :

- MC (diagnostiquées avant 1 an) et répondant aux critères du registre EUROCAT (european surveillance of congenital anomalies) [6] ;
- FC ;
- grossesses extra-utérines (GEU).

2.3 Élaboration des catégories d'exposition

L'organisation spatiale et architecturale du LDA n'a pas permis de sectoriser finement les différents postes d'expositions. En effet, les pièces des différents services communiquaient les unes avec les autres, avec des portes souvent ouvertes. De plus, les services s'articulaient autour d'une pièce centrale, qui contenait la laverie, dans laquelle la vaisselle sale de tout le laboratoire était nettoyée. Cette pièce était une pièce de passage qui communiquait avec l'entrée du LDA.

L'exposition du personnel ne se limitait donc probablement pas aux seuls produits manipulés directement et pouvait également dépendre de la localisation dans le laboratoire. Une catégorisation de l'exposition par poste de travail a donc été adoptée. Des regroupements ont été réalisés selon la localisation dans le laboratoire pour arriver à quatre classes : administration, biologie, chimie, mixte comme suit :

2.3.1 Administration

La classe administration correspondait théoriquement à la classe non-exposée ou la moins exposée.

Elle regroupait : l'administration, le service sécurité, le service courrier, le service entreprise, le secrétariat technique (hors responsable de la distribution), le service logistique, les préleveurs, les responsables qualité.

2.3.2 Biologie

La classe biologie regroupait les personnes travaillant dans un service de biologie, à l'exception de ceux ayant également une exposition « chimique ».

Elle regroupait : l'immunologie, la virologie, la Polymerase-Chain-Reaction (PCR), le service d'autovaccin, la phytopathologie, la microbiologie, la bactériologie, le service encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), l'anatomopathologie, le service d'autopsie, le service des milieux.

2.3.3 Chimie

La classe chimie regroupait les personnes travaillant dans un service de chimie, à l'exception de ceux ayant également une exposition « biologique ».

Elle regroupait : la chimie, la chromatographie, l'hydrologie.

La sous-classe « chromatographie » a également été analysée puisque le signal émanait principalement de ce service.

2.3.4 Mixte (exposition biologique et chimique)

La classe mixte regroupait les personnes travaillant à la fois dans les services de biologie et de chimie ou à la jonction des deux, ainsi que les personnes manipulant du matériel des deux services (laverie). L'histologie était dans cette classe car il y avait manipulation de produits de la classe chimie, dans les locaux à exposition biologique.

Elle regroupait : la laverie, les agents d'entretien, les chargés de relation client, les responsables de la distribution, le service métrologie, les secrétaires de chimie et d'hydrologie, l'histologie.

2.4 Attribution des classes d'exposition

Les classes d'exposition retenues étaient celles du début de la grossesse (identiques à celles du premier trimestre pour toutes les femmes), ce qui correspond en théorie à l'exploration d'un éventuel mécanisme tératogène (pathologie se développant après la fécondation). Cependant, plus de 95 % des grossesses des femmes du LDA s'étaient déroulées dans un service dans lequel les femmes travaillaient depuis plus d'un an. L'attribution des classes d'exposition n'a donc pas permis d'explorer un mécanisme particulier (tératogène ou mutagène).

2.5 Découpage par période

Le signalement de l'augmentation du nombre de grossesses pathologiques concernait la période à partir de 2004.

Toutes les grossesses du LDA recensées par l'auto-questionnaire ont été réparties en 2 classes : la première allant du 1^{er} octobre 1988 au 31 décembre 2003, et la seconde du 1^{er} janvier 2004 inclus au 31 décembre 2012.

2.6 Analyses

Les FC ont été étudiées séparément des MC car certaines FC passent inaperçues et peuvent être dues à des MC. Les GEU n'ont pas été étudiées du fait d'un effectif trop faible (2 grossesses).

Les comparaisons de fréquences ont été effectuées en utilisant le test exact de Fisher.

2.6.1 Comparaison à des taux de référence

Afin de confirmer l'excès signalé, des rapports d'incidence (RI) ont été estimés en comparant le nombre de cas de MC observé au LDA et dans les différentes catégories d'exposition au nombre de cas qu'on y aurait attendu en utilisant comme taux de référence, la fréquence de 3,3 % issue du registre des MC de Paris [7]. Ce registre existe depuis 1981 et couvre environ 38 000 naissances annuelles. Il enregistre les MC diagnostiquées jusqu'à une semaine de vie. Les fréquences issues du registre des MC de Bretagne qui existe depuis 2010 et enregistre les malformations diagnostiquées jusqu'à un an de vie, ont été utilisées à des fins de validation [8].

Le nombre des FC a été comparé au nombre attendu en utilisant comme taux de référence, la fréquence de 15 % [9].

Les RI ont été testés de manière unilatérale en faisant l'hypothèse que le nombre de cas observé suivait une loi de Poisson.

2.6.2 Approche cas-témoins

Par ailleurs, une approche cas-témoins a été utilisée au sein du laboratoire pour comparer les différentes classes d'expositions.

Les témoins étaient l'ensemble des grossesses :

- sans FC ni GEU ni malformations pour l'étude des MC ;
- sans FC ni GEU pour l'étude des FC.

Les malformations n'ont pas été exclues pour l'étude des FC car on peut affirmer que ces grossesses se sont terminées sans FC ; en revanche, on ne pouvait pas exclure que les grossesses s'étant soldées par une FC/GEU eussent été indemnes de malformation.

2.6.2.1 Les classes d'exposition

Bien que théoriquement, la population la moins exposée fût celle de l'administration, la catégorie de référence a été choisie dans la classe combinant un RI proche de 1 lors de la comparaison avec la population générale et des effectifs assurant une relative stabilité statistique des comparaisons [10].

2.6.2.2 Autres variables

L'âge au début de la grossesse a été étudié en trois classes : <30 ans, 30 à 34 ans, 35 ans et plus.

La durée en mois de présence dans le LDA au début de la grossesse a été étudiée en quatre classes correspondant approximativement aux limites des quartiles (soit ≤ 24 mois, [44-60[, [60-100[, et ≥ 100 mois pour grossesses sans FC, (≤ 44 mois, [40-70[, [70-100[, et ≥ 100 mois pour les FC).

3. Résultats

3.1 Description de la population

Le laboratoire emploie 25 % d'hommes et 75 % de femmes. La proportion la plus importante d'employés se situait en biologie (tableau 1). Cent trois questionnaires ont été reçus (deux ne comportaient aucun renseignement sur les postes occupés). Parmi les 101 questionnaires restants, 8 ont été remplis par 4 couples dont les deux membres travaillaient au laboratoire. Au total, 20 hommes sur 60 et 81 femmes sur 182 ont répondu soit 42 % de l'effectif du LDA. Il existait principalement une surreprésentation du personnel de chimie et, de manière moins marquée, une sous-représentation du personnel de l'administration et de la classe mixte.

I Tableau 1 I

Répartition par poste de travail des effectifs totaux du LDA au moment de l'enquête et des effectifs des participants à l'enquête

	Effectifs du LDA n(%)			Participants à l'enquête n(%)		
	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes	Total
Administration	25 (13,7)	15 (25,0)	40 (16,5)	7 (28,0)	1 (6,7)	8 (20,0)
Biologie	75 (41,3)	23 (38,3)	98 (40,5)	36 (48,0)	7 (30,4)	43 (43,9)
Chimie	43 (23,6)	17 (28,3)	60 (24,8)	28 (65,1)	9 (52,9)	37 (61,7)
Mixte	39 (21,4)	5 (8,4)	44 (18,2)	10 (25,6)	3 (60,0)	13 (29,5)
Total	182 (100,0)	60 (100,0)	242 (100,0)	81 (44,5)	20 (33,3)	101 (41,7)

3.2 Description des grossesses

Trente-huit questionnaires ne correspondaient pas aux critères d'inclusions (31 sans grossesses, 6 sans grossesses au LDA depuis le 1^{er} octobre 1988, 1 avec uniquement une grossesse en cours).

Depuis le 1^{er} octobre 1988, 54 (83 %) femmes et 11 (17 %) hommes (dont 4 couples) ont débuté au moins une grossesse au LDA, soit 61 familles totalisant 151 grossesses dont 120 grossesses vivantes, 29 FC et 2 GEU qui ont été exclues par la suite (tableau 2). La majorité des grossesses (79 %) a été déclarée en biologie et en chimie. La répartition des 120 grossesses sans FC était la suivante : 5 (4 %) avaient débuté en classe administration, 63 (53 %) en classe biologie, 41 (34 %) en classe chimie et 11 (9 %) en classe mixte.

I Tableau 2 I

Répartition des grossesses déclarées par les participants à l'enquête employés au LDA (1988–2012)

	Femmes					Hommes				Total sans GEU			
	GV	MC	FC	TG	GEU	GV	MC	FC	Total	GV	MC	FC	TG
Administration	5	1	3	8	1	0	0	0	0	5	1	3	8 (5 %)
Biologie	58	3	7	65	1	5	2	1	6	63	5	8	71 (48 %)
Chimie	35	5	5	40		6	0	0	6	41	5	5	46 (31 %)
Mixte	10	2	13	23		1	0	0	1	11	2	13	24 (16 %)
Total	108	11	28	136	2	12	2	1	13	120	13	29	149 (100 %)

GV : grossesses vivantes – MC : malformations congénitales parmi les grossesses vivantes – FC : fausse couche – GEU : grossesse extra-utérine – TG : toutes grossesses – en grisé : exclues de l'analyse.

L'âge moyen en début de grossesse était égal à 31,8 ans pour les femmes et à 32,2 ans pour les hommes. Le poids moyen de naissance était de 3 354 g (tableau 3).

I Tableau 2 I

Description de la population ayant déclaré au moins une grossesse débutée au LDA depuis le 1^{er} octobre 1988, et description des grossesses

Âge au moment de l'étude	Effectif	Moy	ET	Min	Max
Femme au LDA	54	40,6	7,6	27	56
Homme au LDA	11	43,2	7,3	33	58
Tous	65	41,0	7,5	27	58
Âge maternel (début grossesse)					
Femme au LDA	130	31,8	4,1	24	42
Femme hors LDA (conjointe)	9	32,5	3,2	28	37
Tous	139	31,8	4,0	24	42
Âge paternel (début grossesse)					
Homme au LDA	15	32,2	3,7	26	38
Poids naissance (g)	118	3 354	484	1 680	4 500
Terme naissance (SA)	120	39	2	33	42
Terme FC (SA)	25	9	3	6	16

Moy : moyenne – ET : écart-type – Min : valeur minimale – Max : valeur maximale – g : gramme – FC : fausse couche – SA : semaine d'aménorrhée.

Il n'y avait pas de différence significative de répartition des malformations et FC selon le sexe du parent travaillant au LDA.

Les malformations enregistrées lors de l'enquête sont survenues entre 1999 et 2011. Il n'y avait pas d'augmentation significative du nombre de malformations et de FC au sein du LDA depuis 2004 ($p=0,37$ et $0,17$ respectivement) : 4 malformations (8 %) étaient survenues de 1988 à fin 2003, et 9 (13 %) depuis 2004. Dix-huit FC (26 %) étaient survenues de 1988 à fin 2003, et 10 (13 %) depuis 2004.

3.3 Risque de malformations et lieu de travail

Parmi les 120 grossesses sans FC incluses, 13 (10,8 %) ont donné naissance à un enfant avec malformation. Les malformations étaient diverses et le parent présent au LDA était la mère au moins, pour 11 des cas (tableaux 4 et 5).

I Tableau 4 I

Répartition des types de malformations en fonction du parent employé au LDA (1988-2012)

	Parent présent au LDA			Total
	Mère	Mère et père	Père	
Digestive	1	1	1	3
Pulmonaire	1			1
Cardiaque	2			2
Rénale	1	1	1	3
Génitale	2			2
Squelettique	2			2
Total	9	2	2	13

I Tableau 5 I

Répartition détaillée des malformations en fonction du parent employé au LDA (1988–2012)

	Parent présent au LDA			Total
	Mère	Mère et père	Père	
Maladie de Hirschsprung	1	1		2
Atrésie de l'œsophage de type 3			1	1
Emphysème pulmonaire congénital	1			1
Souffle cardiaque 4/6	1			1
Communication interventriculaire (CIV) 23mm	1			1
Malformation rénale (opérée)	1			1
Dysplasies multikystiques rénales unilatérales		1	1	2
Masse ovarienne de 400 g à 10 mois	1			1
Kystes aux ovaires à 7 mois	1			1
Pieds bots bilatéraux	1			1
Dysplasie de hanche	1			1
Total	9	2	2	13

Par rapport au taux de malformations du registre de Paris, il y avait un risque de malformation significativement plus élevé pour les femmes travaillant au LDA (RI=3,09, $p < 10^{-2}$). Ce risque était le plus élevé pour les femmes travaillant spécifiquement en chromatographie (RI=8,08, $p < 10^{-2}$). Il était plus faible pour les femmes travaillant dans le reste du LDA (RI=2,28, $p = 0,04$, tableau 6).

I Tableau 6 I

RI des malformations chez les femmes enceintes au LDA selon la classe d'exposition (1988 – 2012)

	O/A	RI	p
Administration	1/0,2	6,06	0,15
Biologie	3/1,9	1,57	0,30
Chimie	5/1,2	4,33*	<10 ⁻³
Chromatographie	4/0,5	8,08*	<10 ⁻²
Chimie hors chromatographie	1/0,7	1,52	0,48
Mixte	2/0,3	6,06*	0,04
Total LDA hors chromatographie	7/3,1	2,28*	0,04
Total LDA	11/3,6	3,09*	<10⁻²

O/A : nombre de cas observés/nombre de cas attendus – RI : rapport d'incidence entre le nombre observé et le nombre attendu de malformation – * : p unilatéral <5 %.

Le RI des malformations pour les grossesses dont seul le père était présent au LDA était de 5,56 (p=0,05). Le faible effectif concerné (12 grossesses), ne permettait pas de réaliser des analyses par classes, ni de se prononcer sur un éventuel impact pré-conceptionnel d'une exposition au LDA.

En approche cas-témoins, le risque de MC n'était pas lié à l'âge des mères au début de la grossesse ni à la durée passée au LDA avant le début de la grossesse (tableau 7). Une élévation statistiquement significative du risque par rapport à la biologie a été observée en chromatographie lors des analyses brutes et ajustées et en zone mixte après ajustement sur l'âge des mères au début de grossesse et sur la durée passée au LDA avant la grossesse.

I Tableau 7 I

Risque des malformations en fonction des postes de travail des mères (n=11 malformations)

	Cas		Analyses brutes				Analyses ajustées ²				
	n	(%)	Témoins n(%)	p Fisher	OR	IC 95 %		OR	IC 95 %		
Âge (ans) ¹											
<30	3	(27,3)	40 (41,2)	0,53	1,00	Réf		1,00	Réf		
[30-34]	5	(45,4)	42 (43,3)		1,59	0,36	- 7,10	0,49	0,06	- 4,11	
≥35	3	(27,3)	15 (15,5)		2,67	0,48	- 14,70	0,98	0,09	- 9,98	
Durée de présence au LDA (mois)											
≤24	2	(18,2)	11 (11,3)	0,10	1,00	Réf		1,00	Réf		
[24-60[0	(0,0)	29 (29,9)		1,00	NE		1,00	NE		
[60-100[4	(36,4)	29 (29,9)		0,76	0,12	- 4,75	0,47	0,05	- 4,75	
≥100	5	(45,4)	28 (28,9)		0,98	0,17	- 5,84	0,70	0,06	- 7,69	
Poste de travail											
Biologie	3	(27,3)	55 (56,7)	0,04	1,00	Réf		1,00	Réf		
Administration	1	(9,1)	4 (4,1)		4,58	0,38	- 54,75	4,00	0,28	- 56,62	
Chimie hors chromatographie	1	(9,1)	19 (19,6)		0,96	0,09	- 9,84	0,75	0,07	- 8,47	
Chromatographie	4	(36,3)	11 (11,3)		6,67	1,30	- 34,06	7,65	1,17	- 49,87	
Mixte	2	(18,2)	8 (8,3)		4,58	0,66	- 31,79	11,42	1,00	- 129,76	

¹ Âge de la mère en début de grossesse (ans) – ² Ajustement sur l'âge de la mère en début de grossesse et sur le délai entre l'arrivée au LDA et le début de la grossesse – Réf : catégorie de référence – NE : non estimable.

3.4 Risque de fausses couches et lieu de travail

Il y avait 29 (21 %) FC sur l'ensemble des grossesses ; soit 3 (38 %) parmi les grossesses débutées en classe administration, 8 (11 %) parmi celles en classe biologie dont 1 pour laquelle le père travaillait au LDA, 5 (11 %) parmi celles en chimie et 13 (54 %) parmi celles en classe mixte. Cette prévalence sur l'ensemble du LDA correspond à la prévalence attendue d'environ 15 % (RI=1,3, p=0,10).

Il n'y avait qu'une seule FC parmi les grossesses dont seul le père était présent, en biologie. Les tests d'association n'ont été réalisés que chez les femmes du LDA.

Le risque de FC augmentait avec l'âge de la mère au début de la grossesse, mais cette association disparaissait lors des analyses ajustées (tableau 8). Il n'y avait pas de liaison entre le risque de FC et la durée passée au LDA avant le début de la grossesse.

Il y avait un sur-risque de FC pour les femmes travaillant en administration et en mixte, par rapport à la biologie ; ce sur-risque disparaissait en administration après ajustement.

I Tableau 8 I

Risque de fausses couches en fonction des postes de travail

	Cas n(%)		Analyses brutes				Analyses ajustées ²					
			Témoins n(%)		p Fisher	OR	IC 95 %		OR	IC 95 %		
Âge (ans) ¹												
<30	8	(28,6)	43	(39,8)	0,05	1,00		Réf	1,00		Réf	
[30-34]	9	(32,1)	47	(43,5)		1,03	0,4	- 2,90	0,49	0,1	- 4,11	
≥35	11	(39,3)	18	(16,7)		3,28	1,1	- 9,52	0,98	0,1	- 9,98	
Durée de présence au LDA (mois)												
<44	10	(35,7)	27	(25,0)	0,46	1,00	-					-
[44-70[5	(17,9)	24	(22,2)		1,00	-					-
[70-105[9	(32,1)	29	(26,9)		1,00	-					-
≤105	4	(14,3)	28	(25,9)		1,00	-					-
Poste de travail												
Biologie	7	(25,0)	58	(53,7)	<0,001	1,00		Réf	1,00		Réf	
Administration	3	(10,7)	5	(4,6)		4,97	0,97	- 25,40	7,56	0,1	- 41,51	
Chimie hors chromato	4	(14,3)	20	(18,5)		1,66	0,44	- 6,26	1,69	0,4	- 6,69	
Chromatographie	1	(3,6)	15	(13,9)		0,55	0,06	- 4,84	0,49	0,1	- 4,59	
Mixte	13	(46,4)	10	(9,3)		10,8	3,50	- 33,60	11,20	3,4	- 37,51	

¹ Âge de la mère en début de grossesse (ans) – ² Ajustement sur l'âge de la mère en début de grossesse et sur le délai entre l'arrivée au LDA et le début de la grossesse – Réf : catégorie de référence – Chromato : chromatographie

4. Discussion

4.1 Risque de malformations et de fausses couches

Lors de la comparaison des nombres de malformations observés pour les grossesses des femmes du LDA par rapport aux nombres attendus estimés à partir du registre parisien (3,3 %) [7], on observait un sur-risque significatif (RI=3,09, p<10-2). Ce risque était particulièrement élevé en chromatographie (RI=8,08, p<10-2). Le nombre de malformations était également plus élevé sur l'ensemble des autres services, mais le sur-risque était d'amplitude moindre (RI=2,28, p=0,04).

L'approche cas-témoins retrouvait, après prise en compte de l'âge de la mère en début de grossesse, un sur-risque en chromatographie (OR=7,65 [IC 95 % : 1,17 - 49,87]) et en classe d'exposition mixte (OR=11,42 [IC 95 % : 1,00 - 129,76]) par rapport à la biologie.

Sans connaissance du contexte, la classe de référence aurait été l'administration puisque les personnes y travaillant ne manipulent pas de produits chimiques. Néanmoins, l'absence d'étanchéité des locaux rendait possible une exposition sans manipulation de produit. Dans le cadre d'une hypothèse causale sur place, il est plausible que les groupes que l'on aurait pu considérer a priori comme moins exposés aient en réalité aussi été exposés en raison du manque d'étanchéité des locaux, et qu'ils aient eux aussi subi une augmentation du nombre de malformations fœtales due à une exposition. En outre, seules 8 grossesses avaient été déclarées dans la classe administration, ce qui rendait son utilisation comme classe de référence discutable en raison de l'instabilité potentielle des taux qui y étaient estimés. Ces raisons ont conduit à préférer la classe biologie comme classe de référence [10].

À titre exploratoire, la classe d'exposition administration a néanmoins été utilisée comme groupe de référence. Aucune des estimations des autres groupes n'était significativement supérieure à 1. Nous pensons que ces estimations plus faibles que celles obtenues par comparaison à la prévalence à la naissance pourraient être dues à une fréquence des malformations dans l'administration plus élevée que le taux de référence hors LDA et aux faibles effectifs.

Les malformations graves pouvant entraîner des FC, il était important de voir s'il y avait également une augmentation de la prévalence des FC. La prévalence dans l'ensemble du LDA était celle attendue, il n'y avait pas non plus d'augmentation en chromatographie. En revanche, une

augmentation significative a été observée en classe d'exposition mixte (OR=11,23 [IC 95 % : 3,37 - 37,51]) par rapport à la biologie.

4.2 Limites de l'étude

Les analyses ont été réalisées en considérant que les unités statistiques étaient les grossesses. Ceci ne pose aucun problème lors des comparaisons externes puisque les taux de référence comptabilisent des événements sans tenir compte du fait qu'ils peuvent être liés à des caractéristiques de la mère. En revanche, la non-indépendance potentielle de plusieurs grossesses chez une femme donnée peut avoir biaisé nos résultats lors de l'analyse cas-témoins. Si un biais est survenu, nous pensons qu'il est non conservateur. En effet, si des femmes sont particulièrement à risque d'issues défavorables de grossesse, ce sur-risque n'a pas été pris en compte dans nos analyses. Dans notre étude les femmes ont déclaré en moyenne 3 grossesses.

Deux des malformations signalées avaient été diagnostiquées au cours de la première année de vie. Or, la plupart des registres n'incluent que les pathologies diagnostiquées jusqu'à la première semaine de vie. L'inclusion de ces deux cas a donc pu conduire à une surestimation des RI. Les RI ont été re-estimés en utilisant les taux de référence du registre des MC de Bretagne qui enregistre les pathologies diagnostiquées jusqu'à la première année de vie révolue [8]. Il existe certes depuis peu (début d'enregistrement des cas en septembre 2010) et ne couvre donc que très partiellement la période d'étude, mais il concerne la région de l'étude et prend ainsi en compte d'éventuels facteurs locaux propres à cette population. Que ce soit avec le taux sur l'ensemble de la Bretagne (3,82 %) ou celui des Côtes-d'Armor (5,13 %) les RI pour le LDA, la chimie et la chromatographie restaient significativement supérieurs à 1.

La fréquence attendue des FC n'est qu'un ordre de grandeur étant donné le nombre important d'événements non identifiés en début de grossesse.

Seuls 42 % du personnel du laboratoire ont répondu au questionnaire. En fonction des caractéristiques des non-répondants, un biais de sélection est susceptible d'être survenu selon différentes modalités (tableau 9).

I Tableau 9 I

Récapitulatif des biais de sélection possibles dus aux non-répondants

Caractéristiques des non-répondants	Probabilité	Conséquences sur les résultats de l'étude
Pas de grossesse.	Forte	Aucune
Autant de grossesses que les répondants sans malformation.	Forte	Risque surestimé Significativité sous-estimée
Autant de grossesses que les répondants avec malformations :		
- même proportion de malformations que les répondants ;	Faible	Risque égal Significativité sous-estimée
- uniquement des grossesses avec malformations.	Très faible	Risque sous-estimé Significativité sous-estimée

Afin de préciser les conséquences du biais de sélection, des analyses ont été réalisées selon l'hypothèse de biais la plus probable en redressant les effectifs de chaque classe d'exposition en fonction du taux de réponse qui y a été observé, en n'ajoutant que des grossesses sans malformation. Le sur-risque de malformation en chromatographie restait significatif (RI=4,48, p=0,01 ; tableau 10). En revanche, le risque pour l'ensemble du LDA était moindre et n'était plus significatif (RI=1,21, p=0,30, puissance = 8,5 %).

Lors de la répartition des statuts (grossesse avec malformation/grossesse normale), une grossesse a été classée de manière incertaine parmi les cas (souffle cardiaque 4/6 sans précisions). Afin de préciser les conséquences de ce biais de classement possible, des analyses ont été faites en reclassant ce cas en non cas. Le risque restait significatif (RI=5,42, p=0,02, tableau 10).

Lorsque l'on prenait en compte l'hypothèse du biais de sélection le plus probable et l'hypothèse du biais de classement possible combinées, le risque persistait (RI=3,35, p=0,06, tableau 10).

I Tableau 10 I

Simulation des RI en chromatographie, en prenant l'hypothèse du biais de sélection le plus probable pour redresser les effectifs et du biais de classement possible

	Chromatographie	Nombre de grossesses	O/A	RI	p
Sans redressement	Classement initial	15	4/0,5	8,08	<10 ⁻²
	Reclassement d'un cas	15	3/0,6	5,42	0,02
Avec redressement	Classement initial	24	4/0,9	4,48	0,01
	Reclassement d'un cas	24	3/1,1	3,35	0,06

O/A : nombre de cas observés/nombre attendu – RI : rapport d'incidence entre le nombre observé et le nombre attendu de malformations.

Aucun sur-risque n'était mis en évidence dans l'ensemble du LDA, hors chromatographie, lorsque l'on testait l'hypothèse du biais de sélection le plus probable, en redressant les effectifs avec uniquement des grossesses sans malformations parmi les non-répondants (RI=0,85, p=0,71).

Au biais de sélection et de classement possibles, s'ajoute un problème d'effectif réduit contraignant à restreindre l'analyse à quelques catégories d'exposition.

Cette étude comprenait les cas index qui ont motivé sa réalisation. Une étude de réplication dans d'autres laboratoires comparables en termes d'expositions et de conditions de travail permettrait de valider ces résultats en l'absence d'hypothèse préalable à l'étude.

Cette étude ne permettait pas de comparer les différences d'impact des expositions pré-conceptionnelles et des expositions post-conceptionnelles. En effet, plus de 95 % des grossesses des femmes du LDA se sont déroulées dans un service dans lequel les femmes étaient depuis plus d'un an. Les analyses faites en se basant sur l'exposition antérieure à la conception, chez l'ensemble des hommes et des femmes (résultats non présentés) retrouvaient des risques similaires dans chacune des classes d'exposition. Il n'était donc pas possible de différencier l'imputabilité de l'exposition pré et post-conceptionnelle et d'éliminer ainsi formellement une des deux hypothèses à la lumière de ces résultats.

L'étude des grossesses dont seul le père travaillait dans le LDA visant à évaluer le risque pré-conceptionnel exclusivement a mis en évidence un RI égal à 5,56 (p=0,05). Cependant, ces grossesses n'étaient qu'au nombre de 12 dont 6 en chromatographie sans malformation, 4 hors chromatographie sans malformation et 2 hors chromatographie avec malformation. Par ailleurs, il est très probable que les pères travaillant seuls au LDA dont les enfants sont nés indemnes de malformation aient moins répondu que les autres et que le RI soit ainsi surestimé. Toutefois, des études ont déjà été réalisées afin d'explorer le lien possible entre expositions paternelles et malformations fœtales ; un lien est suspecté entre solvants organiques et malformations majeures (OR=1,47, IC 95 % : 1,18-1,83) et plus particulièrement entre solvants et anomalies du tube neural (OR=2,18, IC 95 % : 1,52-3,11). On ne peut donc pas exclure que l'exposition au LDA ait eu un impact pré-conceptionnel [11].

La distribution non spécifique des excès de risque doit faire générer trois hypothèses que ce travail ne permettra ni de confirmer ni d'infirmer :

- il existe une distribution ubiquitaire d'un produit, ou d'un mélange de produits, responsable d'un excès global et dans plusieurs zones du LDA ;
- il existe une cause locale responsable de l'excès observé, mais la catégorisation en postes de travail ne rend pas correctement compte des expositions réelles ;
- le regroupement de cas constituant l'excès observé n'est pas dû à une cause locale.

4.3 Produits

Une étude récente réalisée en Bretagne a montré une association entre l'exposition maternelle aux solvants pendant la grossesse et la survenue de MC telles : fentes orales, malformations urinaires, et génitales masculines [12]. Dans cette étude l'exposition était estimée par auto-questionnaire, matrice emploi-exposition et par prélèvements urinaires chez les mères.

Des résultats analogues avaient déjà été mis en évidence avec des méthodes d'estimation d'exposition à partir des postes de travail pendant la grossesse [13] ou de la manipulation des produits avant et pendant la grossesse [14]. Dans toutes ces études, qui explorent donc à la fois des hypothèses tératogènes et mutagènes de par les périodes d'exposition considérées, la multiplication du risque était comprise entre 2 et 3 pour les femmes exposées aux solvants.

Dans notre étude, trois malformations urinaires ont été identifiées. Deux d'entre elles sont survenues en biologie, dont une dans un couple où seul le père travaillait au LDA, et une en poste mixte.

4.4 Pratiques professionnelles

Cette étude ne visait pas à documenter l'adéquation des pratiques des professionnels avec les recommandations propres à de telles structures, mais il serait bénéfique que le respect des bonnes pratiques soit évalué et encouragé.

Il est à noter que des travaux d'adaptation et de sécurisation sont prévus pour les parties du laboratoire où les manipulations de produits dangereux sont courantes.

5. Conclusion

Cette étude a confirmé l'existence d'un excès de MC au LDA. En effet, un excès de MC a été mis en évidence au niveau du LDA incluant la chromatographie. Un excès a également été mis en évidence au niveau de la chromatographie seule, même en prenant en compte les non-répondants. De plus, un excès a été mis en évidence au niveau du LDA en excluant la chromatographie, bien qu'il ne persistât pas après prise en compte des non-répondants.

Ces résultats ne peuvent pas être précisés en raison de l'impossibilité de décrire les expositions réelles par produit ou famille de produits. Rappelons que la configuration actuelle des locaux implique que les expositions ne sauraient être limitées aux seuls produits manipulés. Plusieurs solvants sont régulièrement utilisés aux LDA dont certains considérés comme reprotoxiques. Bien que nous ne puissions nous prononcer sur un rôle causal des expositions au LDA, nos résultats sont compatibles avec plusieurs études déjà réalisées dans ce domaine et dans lesquelles l'exposition aux solvants était mieux documentée que ce soit pendant ou avant la grossesse. Rappelons néanmoins qu'il n'est pas exclu que l'excès mis en évidence soit lié à un regroupement de cas dû au hasard sans qu'il y ait un lien de causalité avec une exposition au sein du LDA.

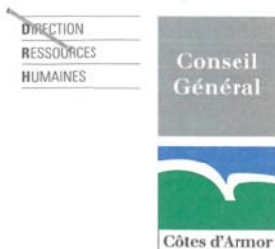
La faisabilité de la recherche et du suivi des personnels partis du LDA pour recueillir des informations sur des MC chez leurs enfants n'a pas été évaluée mais n'est pas garantie. Il pourrait être utile de suivre les hommes uniquement quand leur femme n'est pas exposée afin d'explorer l'hypothèse mutagène exclusivement. En effet, si un mécanisme causal principalement tératogène existe, la simple soustraction à l'exposition lors d'une grossesse suffit à diminuer le risque. En revanche, si un mécanisme causal principalement pré-conceptionnel (mutagène, modifications épigénétiques, exposition indirecte des conjointes des hommes exposés) existe, le risque de malformations pourrait persister pour toute personne exposée au LDA.

Étant donné la multiplicité des expositions potentielles et la difficulté à les décrire, l'approche semi-écologique que nous avons utilisée nous paraît la plus raisonnable. La conduite d'investigations identiques dans des structures analogues en l'absence de signal permettrait d'étayer davantage l'hypothèse d'une exposition potentiellement multiple ayant causé un excès de pathologies.

Références bibliographiques

- [1] INRS. Ethanol [En ligne]. 2011 [cité le 14 oct 2013]. Disponible: www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-48/ft48.pdf
- [2] INRS. Essences spéciales [En ligne]. INRS; 1999 [cité le 14 oct 2013]. Disponible: www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-96/ft96.pdf
- [3] INRS. Hexane [En ligne]. INRS; 2008 [cité le 14 oct 2013]. Disponible: www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-113/ft113.pdf
- [4] INRS. Oxyde de diéthyle [En ligne]. INRS; 2007. Disponible: www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-10/ft10.pdf
- [5] INRS. Toluène [En ligne]. INRS; 2012 [cité le 14 oct 2013]. Disponible: www.inrs.fr/accueil/dms/inrs/FicheToxicologique/TI-FT-74/ft74.pdf
- [6] Eurocat. Malformation Coding Guide [En ligne]. 2013 [cité le 14 oct 2013]. Disponible: <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/malformationcodingguides>
- [7] De Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, Vodovar V, Goffinet F. Le Registre des malformations de Paris : un outil pour la surveillance des malformations et l'évaluation de leur prise. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;28-29:250-3.
- [8] Rouget F. Rapport annuel 2011 du registre des malformations congénitales de Bretagne. 2013.
- [9] Lejeune V. Les fausses couches spontanées précoces répétées. Dans: Extrait des mises à jour en gynécologie obstétrique - Tome XXIX [En ligne]. Paris; 2005 [cité le 30 avr 2014]. Disponible: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2005_GO_005_lejeune.pdf
- [10] McHugh MK, Symanski E, Pompeii LA, Delclos GL. Prevalence of asthma by industry and occupation in the U.S. working population. *Am J Ind Med.* mai 2010;53(5):463-475.
- [11] Logman JFS, de Vries LE, Hemels MEH, Khattak S, Einarson TR. Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Ind Med.* janv 2005;47(1).
- [12] Cordier S, Garlantezec R, Labat L, Rouget F, Monfort C, Bonvallot N, *et al.* Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiol Camb Mass.* nov 2012;23(6):806-812.
- [13] Zhu JL, Knudsen LE, Andersen A-MN, Hjollund NH, Olsen J. Laboratory work and pregnancy outcomes: a study within the National Birth Cohort in Denmark. *Occup Environ Med.* janv 2006;63(1):53-58.
- [14] Wennborg H, Magnusson LL, Bonde JP, Olsen J. Congenital malformations related to maternal exposure to specific agents in biomedical research laboratories. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* janv 2005;47(1):11-19.

Annexe 1 : lettre de saisine



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Saint - Briec, le 19 MAI 2011



Monsieur DEMILLAC
Institut de Veille Sanitaire
CIRE OUEST
ARS de BRETAGNE
6 place des colombes
CS 14253
35 042 RENNES CEDEX

Service : Organisation et santé au travail,
relations sociales
Poste : 02.96.62.85.65
Suivi par : Denis GUNARD
Objet : Exposition aux CMR

LR + AR

Monsieur,

Le Conseil général des Côtes d'Armor a délégué au Centre de Gestion 22 la compétence en terme de médecine professionnelle pour l'ensemble de ses directions. C'est à ce titre que le médecin référent pour le Laboratoire de Développement et d'Analyses, Mme le Docteur Bouyaux, a souhaité mener une étude sur le service de chromatographie.

Ce laboratoire a notamment la spécificité d'utiliser un nombre conséquent de produits cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. Par ailleurs, à travers les entretiens individuels avec les différents agents, il est apparu que parmi les grossesses vécues ces dernières années, certaines d'entre elles ont été marquées par des complications allant d'enfants de petit poids à la malformation. La proportion de ces grossesses à complications et le possible lien avec l'utilisation de CMR m'ont semblé suffisants pour que la pertinence de la saisine de l'INVS soit posée.

Je précise qu'à ce jour, la médecine professionnelle n'a procédé à aucune demande de complément d'informations auprès des médecins traitants ou sur la base des dossiers médicaux des personnels féminins concernés.

Toutefois, en lien étroit avec Mme le Docteur Bouyaux, je sollicite un avis de l'INVS sur le lien de causalité entre l'exposition aux produits CMR et les grossesses évoquées ci-dessus.

Je vous prie de croire, Monsieur, à mes sentiments les meilleurs

LE PRESIDENT
Pour le Président
et par délégation
La Directrice,
Martine DELFORGE

Toute correspondance doit être adressée impersonnellement à Monsieur le Président du Conseil Général

Adresse postale : B.P. 2371 ■ 22023 Saint-Briec cedex 1 ■ www.cotesdarmor.fr ■ Tél. 02 96 62 62 22
Adresse de la Direction : 9, rue du Parc ■ 22000 Saint-Briec ■ Tél. 02 96 62 61 01 ■ Fax 02 96 62 63 04

Annexe 2 : questionnaire

Questionnaire destiné aux personnes travaillant au LDA

Partie à conserver par la médecine du travail

Nom :

Prénom :

Numéro identifiant : (à remplir par la médecine de prévention et à reporter sur la partie transmise à la cire)

Ce questionnaire est à destination du médecin de prévention, les résultats seront rendus anonymes.

✂-----

Partie à transmettre à la Cire

Numéro identifiant :

Question 1 : Quel est votre sexe

Masculin

Féminin

Question 2 :

Quelle est votre date de naissance? /___/___/___/

Quelle est la date de naissance de la mère si vous êtes un homme? /___/___/___/

Question 3 : Depuis votre prise de fonction au LDA avez-vous (ou votre conjointe a-t-elle) développé une ou plusieurs grossesses ?

Oui

Non

En l'absence de grossesse, passer à la question 5.

Si vous (ou votre conjointe) avez développé une grossesse, merci de répondre aux questions suivantes :

Question 4 : pour chaque grossesse, y compris celles survenues avant de travailler au LDA, préciser :

- la date de **début** de grossesse
- la date d'**accouchement**
- la survenue d'un **événement anormal** (de type fausse couche, interruption médicale de grossesse et sa cause, malformation, pathologie du nouveau-né, ...) en précisant la **nature** de cet événement et la **date** d'apparition ou détection du problème au cours de la grossesse ou après l'accouchement

	Grossesse 1	Grossesse 4
Date début de grossesse Présence au LDA (oui/non) Date fin de grossesse Terme (semaines d'aménorrhée) Poids de naissance (g) Événement anormal Date du diagnostic		
	Grossesse 2	Grossesse 5
Date début de grossesse Présence au LDA (oui/non) Date fin de grossesse Terme (semaines d'aménorrhée) Poids de naissance (g) Événement anormal Date du diagnostic		
	Grossesse 3	Grossesse 6
Date début de grossesse Présence au LDA (oui/non) Date fin de grossesse Terme (semaines d'aménorrhée) Poids de naissance (g) Événement anormal Date du diagnostic		

Question 5 : Depuis votre entrée au LDA, dans quels services avez-vous travaillé? Merci de reporter les numéros de services sur le plan ci-joint.

	Service 1	Service 4
Nom du service Poste ¹ Date d'entrée Date de sortie		
	Service 2	Service 5
Nom du service Poste ¹ Date d'entrée Date de sortie		
	Service 3	Service 6
Nom du service Poste ¹ Date d'entrée Date de sortie		

¹ Explicitez votre fonction, votre niveau de qualification ou vos responsabilités. Evitez les expressions administratives ne reflétant pas l'activité comme par exemple "agent contractuel"

Question 6 : En cas de malformation congénitale

Avez-vous eu recours à une aide médicale à la procréation pour la grossesse concernée

Oui Non

Si oui laquelle ?

Induction d'ovulation

Insémination artificielle

Fécondation in vitro

Autre, préciser

Merci de nous fournir tout compte-rendu ou relevé de conclusions posant le diagnostic précis.

La mère a-t-elle eu de la fièvre supérieure à 38° pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse concernée

Oui Non

Si oui, quel diagnostic a été posé ?

La mère a-t-elle pris une supplémentation en vitamines avant ou en début de la grossesse concernée (type folates, Vit B6, Vit B12) Oui Non

Si oui, quel(s) médicament(s) ?

Pendant combien de temps ?

La mère a-t-elle pris d'autres médicaments au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse concernée ?

Si oui, lesquels

Pendant combien de temps ?

Avez-vous des antécédents familiaux ou personnels de malformation(s) congénitale(s)

Oui Non

Si oui, quelles malformations

En cas d'antécédents familiaux préciser :

Famille maternelle Oui Non degré de parenté par rapport à vous

Famille paternelle Oui Non degré de parenté par rapport à vous

Accepteriez-vous d'être recontacté(e) au besoin pour répondre à un questionnaire complémentaire ?

Oui Non

Page de texte libre. Merci de nous signaler ci-dessous toute information que vous jugez utile

<hr/> <hr/> <hr/>

Investigation d'une suspicion d'excès d'issues défavorables de grossesse dans un laboratoire des Côtes-d'Armor

En mai 2011, la Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Bretagne (Cire Ouest) a été saisie pour une suspicion d'excès d'issues défavorables de grossesse au sein du service de chromatographie d'un laboratoire de développement et d'analyse (LDA) des Côtes d'Armor.

Une étude a été entreprise pour valider l'excès signalé et identifier d'éventuelles expositions causales.

La survenue de malformations congénitales (MC) et de fausses couches (FC) a été étudiée aux postes de travail regroupés en 4 classes (administration, biologie, chimie et postes mixtes). Les nombres d'événements indésirables ont été comparés aux nombres attendus selon la fréquence nationale. Une approche cas-témoins a ajusté les risques sur l'âge des mères et la durée d'exercice au LDA.

Parmi les 242 employés du LDA, 101 ont participé à l'enquête totalisant 120 grossesses vivantes (dont 13 MC) et 29 FC.

Un excès de MC a été mis en évidence sur l'ensemble du LDA (rapport d'incidence (RI)=3,09, $p<0,01$), en chromatographie (RI=8,08, $p<0,01$), et sur l'ensemble du LDA hors chromatographie (RI=2,28, $p=0,04$).

Après ajustement, les risques étaient 7,65 (1,17 - 49,87) fois plus élevés en chromatographie et 11,42 (1,0 - 129,76) en zone mixte comparés à la biologie.

S'il n'y avait pas d'excès de FC, le risque était cependant 11,23 (3,37 - 37,51) fois plus élevé en zone mixte par rapport à la biologie en tenant compte de l'âge des mères et de la durée de présence au LDA.

Les résultats sont limités par l'impossibilité de décrire plus précisément les expositions.

Certains solvants utilisés aux LDA sont considérés comme reprotoxiques. Bien que nous ne puissions nous prononcer sur un rôle causal des expositions au LDA, nos résultats sont compatibles avec plusieurs études dans lesquelles l'exposition aux solvants était mieux documentée.

Mots clés : issues défavorables de grossesse, malformations congénitales, fausses couches, employés, expositions professionnelles, épidémiologie

Investigation of a possible excess of adverse pregnancy outcome among the Côtes d'Armor district-laboratory workers

In may 2011, the Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Bretagne (Cire Ouest) was solicited concerning a possible excess of adverse pregnancy outcomes among people working in the chromatography service of a laboratory (LDA) of the Côtes d'Armor district. An investigation was implemented to confirm a potential excess of adverse pregnancy outcomes, and to identify potential causal exposures.

Congenital anomalies and miscarriages were studied in relation with workstations considered in four categories (administration, biology, chemistry and mixed zone). Observed numbers were compared to expected ones and incidence ratios (IR) were estimated. A case control approach was used to take maternal age and time worked in the laboratory into account.

Among the 242 LDA-workers, 101 (42%) participated in the study corresponding to 120 live birth (13 congenital anomalies) and 29 miscarriages.

An excess of congenital anomalies was observed in the LDA (IR)=3.09, $p<0.01$, in chromatography IR=8.08, $p<0.01$ and in the LDA excepting the chromatography IR=2.28, $p=0.04$.

Compared to the workstation biology, risk was 7.65 (1.17 - 49.87) times higher in chromatography and 11.42 (1.0 - 129.76) times higher in mixed zone.

There was no miscarriage excess but the risk was 11.23 (3.37 - 37.51) higher in mixed zone than in biology.

The results are limited as the real exposures could not be estimated.

Several solvents used in the LDA are considered as "reprotoxic" in the international literature. Our results are consistent with several studies already published in which exposures were better estimated either before or during pregnancies. However, our study was unable to confirm the causal role of the laboratory-exposures.

Citation suggérée :

Fiévet A, Rouget F, Gagnière B. Investigation d'une suspicion d'excès d'issues défavorables de grossesse dans un laboratoire des Côtes-d'Armor. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 21 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-5488

ISBN-NET : 979-10-289-0159-2

Réalisé par Service communication – InVS

Dépôt légal : mars 2016