

Exposition de la femme enceinte à la température ambiante et issues de grossesse

Johanna LEPEULE | Johanna.lepeule@univ-grenoble-alpes.fr

Inserm - U1209 - Grenoble

Mots clés : **Acclimatation, malformation congénitale, poids de naissance, température ambiante**

Le cinquième rapport d'évaluation de l'*Intergovernmental Panel on Climate Change* prévoit une augmentation de la température moyenne mondiale de 0,2 à 5,5 °C d'ici 2100, avec des températures plus chaudes en moyenne, mais aussi une amplification et intensification des événements météorologiques extrêmes qui impliquent des variations de température plus importantes et fréquentes (1). Les effets d'une température ambiante élevée ont été largement investigués et reconnus comme associés à une surmortalité (2) ; toutefois les effets sur la morbidité* ont encore été peu étudiés. Les travaux sur les issues de grossesse (i.e. poids et taille à la naissance, durée de gestation, malformations, etc.) se sont focalisés sur la prématurité et indiquent le plus souvent un risque accru associé à une exposition aiguë à la chaleur (3). Toutefois certaines études ne montrent pas d'effet (4) et une hétérogénéité importante dans les travaux menés concerne l'exposition étudiée et sa définition (vague de chaleur* température extrême (percentile, seuil), température moyenne, etc). La majorité de la littérature, y compris sur des événements non liés à la grossesse, s'est focalisée sur l'étude des effets de la température moyenne et des canicules. Les issues défavorables de grossesse, dont la prématurité, sont associées à un fardeau* de maladie considérable supporté par les enfants concernés, avec un risque accru de morbidité et de mortalité néonatale mais aussi à long terme avec un risque accru de difficultés d'apprentissage, de maladies cardiaques et métaboliques, et une altération de la santé respiratoire. Les publications sélectionnées pour cette note traitent pour la première fois de la question des effets de la variabilité de la température sur le poids de naissance, en tenant compte de l'acclimatation des participants (Molina et Saldarriaga) et des liens entre la température ambiante en début de grossesse et les malformations cardiaques congénitales (Auger et al.).

Le péril du changement climatique : exposition *in utero* à des variations de température et issues de grossesse

Molina O. et al. (2017). The perils of climate change: In utero exposure to temperature variability and birth outcomes in the Andean region. *Econ. Hum. Biol.* Vol.24: p.111-124.

Résumé

La question de l'impact du changement climatique sur l'activité humaine s'est focalisée sur l'évaluation des effets d'une augmentation de la température moyenne sur la santé humaine, alors que l'amplification de la variabilité du climat a été très peu étudiée. L'objectif de cette étude était d'évaluer les associations entre l'exposition *in utero* aux variations de température et les issues de grossesse dans les Andes (Bolivie, Pérou, Colombie). L'étude repose sur une base de données incluant d'une part les températures mensuelles relevées entre 1900 et 2010 couvrant une région de 56 x 56 km et d'autre part le poids, le faible poids (<2500g), et la petite taille à la naissance, ainsi que la naissance par césarienne, données issues des *Enquêtes Démographiques et Sanitaires*. Les variations de température sont évaluées relativement à la température moyenne et à l'écart-type observés localement entre 1950 et 2010 ; pour chaque mois de grossesse le nombre de déviations standard (SD) auquel est exposé l'enfant *in utero* est calculé. Les auteurs utilisent des régressions linéaires ajustées sur les facteurs maternels et fœtaux et sur les

tendances temporelles et spatiales. Les auteurs testent l'interaction entre les variations de température d'une part et l'accès aux soins (nombre de visites prénatales, accouchement dans une structure dédiée, assistance médicale à la naissance) et l'insécurité alimentaire (représentée par le % de surface agricole de la ville de résidence) d'autre part. Le changement climatique dans la région des Andes sur la période 1950-2010 se manifeste par une augmentation de la température moyenne, avec de fortes disparités géographiques, et une amplification de la variabilité du climat qui a conduit à une intensification des températures, inhabituellement chaudes (SD>0) et les températures inhabituellement froides (SD<0). L'échantillon étudié comprenait 86 021 enfants nés avant 2011, dont 7% avaient un faible poids, 6% une petite taille à la naissance et 17% étaient nés par césarienne. L'exposition moyenne était de 0,11 SD ; celle-ci n'était pas liée au niveau d'éducation, à l'âge, au statut marital, ou à la parité de la mère ni au sexe de l'enfant ou à la zone d'habitation (urbain/rural). Une augmentation d'1 SD de l'exposition aux variations de température pendant la grossesse était significativement associée à une réduction du poids de naissance de 20 g, un risque accru de faible poids de naissance de 0.7 % et de petite taille à la naissance de 0.9 %. Pour le poids de naissance, les résultats étaient principalement liés à l'exposition au 1^{er} trimestre de la grossesse pendant lequel une augmentation d'un SD était associée à une réduction du poids de naissance de 42,5 g. Des analyses de sensibilité tenant compte des précipitations, des migrations, et de la

durée de gestation ont toutes indiqué la robustesse des résultats énoncés ci-dessus. Les interactions testées indiquent un effet moindre des variations de température sur le risque de faible poids de naissance lorsque le pourcentage de surface agricole est élevé. Les auteurs concluent que les associations observées entre la variabilité de la température, principalement au premier trimestre de grossesse, et le poids de naissance et le petit poids de naissance pourraient être en partie expliquées par l'insécurité alimentaire et les pratiques de soin pendant la grossesse qui peuvent être influencées par l'amplification des variations de température.

Commentaire

Cet article souffre de quelques imperfections qui sont toutefois assez mineures au regard de l'effort accompli par les auteurs pour réaliser une étude focalisée sur les effets sanitaires des variations de température alors que la majorité de la littérature est centrée sur les effets sanitaires des températures moyennes ou des canicules. Les auteurs ont de plus employé une approche globalisante en explorant à la fois l'évolution du climat des Andes sur plusieurs décennies, les déterminants de l'exposition aux variations de température, les associations avec les issues de grossesse, et les canaux potentiels par lesquels les variations de température pourraient affecter les issues de grossesse.

La question de l'acclimatation des populations est rarement prise en compte dans les études épidémiologiques sur les effets sanitaires de la température. L'acclimatation des populations tant sur le plan physiologique que sur le plan de l'adaptation des comportements (chauffage/climatisation, temps passé en intérieur/extérieur, etc..) est mise en jeu à long terme, avec une adaptation au climat local dans lequel les populations évoluent (5), et à moyen terme lors des changements de saison (6). Gasparrini et al. (7) ont montré dans une étude incluant des pays aux climats très variés, que la plupart des effets de la température sur la mortalité étaient dus à des températures non optimales plutôt qu'à des températures dites extrêmes. L'étude de Molina et Saldarriaga montre pour la première fois que des variations de température supérieures aux historiques locaux pendant le premier trimestre de la grossesse ont un effet délétère sur le poids de naissance de l'enfant. L'étude de la petite taille à la naissance et de la naissance par césarienne dans cet article est discutable. La petite taille à la naissance (prévalence de 6%) semble avoir été estimée par la mère et relativement aux autres enfants, sans toutefois que les auteurs fournissent une définition concrète. L'analyse du mode de déclenchement du travail (souvent combiné au mode d'accouchement) est intéressante car elle peut être influencée par les variations de température. Toutefois dans cet article, l'analyse est restreinte à la naissance par césarienne (prévalence de 17%), sans distinction des césariennes programmées et des urgences et sans information sur la raison de la césarienne qui peut n'avoir aucun lien avec des expositions environnementales. Du point de vue de l'analyse statistique, les auteurs indiquent qu'ils utilisent des régressions linéaires. Cette partie aurait mérité davantage de détails notamment concernant

l'analyse des événements binaires comme le faible poids et la petite taille à la naissance et la naissance par césarienne pour lesquels on suppose que les auteurs ont utilisé des modèles adaptés tels que des régressions logistiques. Les auteurs n'ont pas tenu compte du potentiel biais écologique (i.e. en moyenne, les températures et leur variabilité augmentent du fait du changement climatique, et les césariennes et faibles poids augmentent du fait des progrès dans les soins de santé).

Risque de malformation cardiaque congénitale après une exposition à la chaleur en début de grossesse

Auger N. et al. (2017). Risk of Congenital Heart Defects after Ambient Heat Exposure Early in Pregnancy. Environ Health Perspect. Vol.125(1): p.8-14.

Résumé

Chez l'animal, il est reconnu qu'une température élevée a un effet tératogène* cardiaque. Chez l'Homme, une fièvre maternelle au premier trimestre de la grossesse est associée à un risque accru de malformations cardiaques congénitales (MCC) pour l'enfant. L'objectif était d'étudier les liens entre l'exposition à la chaleur ambiante pendant le premier trimestre de la grossesse et le risque de malformations cardiaques congénitales. L'étude repose sur une cohorte rétrospective québécoise construite à partir de données de registres de naissances incluant 704 209 fœtus conçus entre 1988 et 2012. Seuls les fœtus âgés de deux à huit semaines post-conception, période correspondant à la cardiogenèse, entre les mois d'avril et septembre ont été inclus. Le nombre de jours pour lesquels les femmes enceintes étaient exposées à une température maximale $\geq 30^{\circ}\text{C}$ a été calculé en se basant sur les 18 stations météorologiques que compte le Québec. La température maximale à laquelle les femmes étaient exposées à également été calculée pour chacune des semaines post-conception comprises entre deux et huit. Les MCC ont été identifiées sur la base de la classification internationale des maladies et catégorisées en sept MCC critiques (i.e. qui nécessitent fréquemment un traitement ou une intervention dès la naissance) et huit MCC non critiques (i.e. qui ne nécessitent pas de chirurgie ou d'autres procédures pendant la première année de vie), unique ou multiple, et par site (aorte ou artère pulmonaire, valves, septum). Des régressions log-binomiales ont été utilisées pour calculer les ratios de prévalence* (RP) pour la relation entre température et malformations cardiaques congénitales. Les facteurs d'ajustement incluaient l'âge de la mère, les comorbidités maternelles, la parité, le nombre de fœtus, la défaveur sociale, le mois et l'année de conception et l'humidité ambiante. Parmi les 704 209 fœtus inclus, 6482 étaient atteints de MCC dont 543 étaient qualifiées de critiques. La prévalence des MCC était de 975,5 pour 100 000 lorsque les mères étaient exposées à une température $\geq 30^{\circ}\text{C}$ pendant au moins dix jours comparativement aux mères non exposées (0 jour $\geq 30^{\circ}\text{C}$) pour lesquelles la prévalence était de 878,9 pour 100 000. Après ajustement des facteurs de confusion potentiels, les fœtus exposés pendant plus de 15 jours à une température $\geq 30^{\circ}\text{C}$ entre deux et huit semaines post-conception avaient

un risque de MCC critique de 1,06 (IC95% = [0,67; 1,67]), 1,12 pour les MCC non critiques (IC95% = [0,98; 1,29]), 1,08 (IC95% = [0,93; 1,26]) pour les MCC uniques, et 1,26 (IC95% = [0,93; 1,70]) pour les MCC multiples comparativement aux fœtus non exposés. Parmi les MCC non critiques, le risque était particulièrement marqué pour les communications inter-atriales (RP 1,37, IC95% = [1,10; 1,70]) et pour les MCC classées comme autres (RP 1,54, IC95% = [1,20; 1,97]). Pour les MCC non critiques, l'association était plus forte à mesure que le nombre de jours d'exposition à une température $\geq 30^{\circ}\text{C}$ augmentait. Lorsque les auteurs étudiaient la température maximale à laquelle était exposée les mères entre la 2^e et la 8^e semaine post-conception, les associations avec les communications inter-atriales étaient identifiées dès la 3^e semaine post-conception.

Commentaire.

Sur la question très peu explorée des effets de la température ambiante sur les malformations congénitales cardiaques, les auteurs ont mené une étude circonscrite et bien conduite, avec une méthode et des résultats clairs. Ils montrent qu'une exposition à la chaleur, en l'occurrence plus de 30°C pour une population québécoise, entre la 2^e et 8^e semaine post-conception peut induire un risque plus important de MCC non critiques en particulier les communications inter-atriales et pour les MCC classées comme autres. Pour cette dernière catégorie, il aurait été pertinent de fournir une description détaillée des malformations concernées. Deux précédentes études ont porté sur la question de la température et des MCC, l'une conduite à New-York qui avait conclu à une absence de relation significative et l'autre conduite en Israël, qui avait montré une association significative et délétère de la température avec les MCC multiples. Cependant, comme cela est discuté dans le papier d'Auger et al. la population Israélienne est probablement plus résiliente à la chaleur du fait du climat local alors que la population québécoise, moins habituée aux températures élevées, pourrait être plus sensible à la chaleur, ce qui expliquerait les résultats significatifs observés dans la population québécoise pour les MCC uniques. Ceci illustre le besoin de réaliser des études qui prennent en compte l'acclimatation des populations. Une température de 30°C n'aura probablement pas le même impact sur la santé des Montréalais que sur celle des Israéliens.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'étude de Molina et Saldarriaga montre un effet délétère des variations de température, principalement lorsqu'elles se produisent au premier trimestre, sur le poids de l'enfant à la naissance, en tenant compte des phénomènes d'acclimatation locaux. Cette étude comble plusieurs brèches repérées dans la littérature, sur la variation de l'exposition et l'étude du poids de naissance jusque là peu investiguées, même si les résultats nécessitent d'être répliqués dans d'autres contextes. L'étude d'Auger et al. est parmi les premières à fournir une évidence quant aux effets potentiels d'une température ambiante élevée entre la 2^e et 8^e semaine post-conception, sur les malformations cardiaques congénitales. Les auteurs tiennent compte en partie de la variation de l'exposition, de par leur évaluation du nombre de jours dont la température excède 30°C . Même si ces résultats sont appuyés par une littérature chez l'animal qui indique un effet tératogène de la température élevée, il faut toutefois rester prudent quant aux effets chez l'homme et répliquer ces résultats.

Molina et Saldarriaga, et Auger et al. ont respectivement identifié le premier trimestre vis à vis du poids de naissance et la période débutant dès la 3^e semaine post-conception vis à vis des MCC, comme étant potentiellement les plus à risque pour ce qui concerne l'exposition à la température ambiante. Cette question des fenêtres de sensibilité requiert des données détaillées sur les dates de conception et de naissances qui ne sont pas nécessairement bien renseignées dans les grandes bases de données telles que celles exploitées dans ces deux études. La contribution d'études, probablement plus petites et mieux renseignées (cohortes par exemple), permettra d'approfondir cette thématique. Sur le plan de l'évaluation des expositions, des progrès restent à faire pour améliorer la précision des réponses apportées en termes de risque sanitaire. Même si la température moyenne augmente à long-terme, les variations de température peuvent être particulièrement importantes et sur des périodes courtes qui ne permettent pas aux populations de s'adapter à ces changements brutaux. Prendre en compte l'acclimatation locale et saisonnière et explorer la variation des expositions en complément de la température moyenne et des pics de chaleur est une étape cruciale pour apporter aux décideurs publics des réponses pratiques et cohérentes en regard des changements climatiques observés et attendus. De plus, et comme souligné dans l'étude de Gasparrini et al. (7), le froid peut également avoir un impact sanitaire important. L'évaluation de l'impact sanitaire de la chaleur a focalisé une grande partie de l'attention alors que les effets du froid (extrêmes ou baisse de température) sont souvent négligés dans la littérature.

De manière intéressante, Molina et Saldarriaga ont distingué les variations négatives et positives de température ; ils ont observé que seules les variations positives (i.e. plus chaud qu'habituellement) étaient significativement associées au poids de naissance. La problématique de l'erreur de mesure est très prégnante en épidémiologie environnementale. Dans la quasi totalité des études visant à évaluer les effets de la température sur la santé, l'exposition des participants est estimée à partir des stations météorologiques qui peuvent être situées jusqu'à plusieurs dizaines de kilomètres des domiciles des participants. Elles ne permettent pas de capturer la variabilité spatiale de la température notamment dans les zones urbaines et péri-urbaines. Des modèles spatialement fins d'estimation de la température ambiante (8) sont développés, permettant ainsi de limiter l'erreur de mesure sur l'exposition et d'identifier les îlots de chaleur urbains. Ces modèles ne permettent toutefois pas de tenir compte de l'exposition en air intérieur. Le temps passé en air intérieur et extérieur n'est le plus souvent pas pris en compte.

Regarding exposure estimates, technical developments are needed to improve the knowledge and better inform stakeholders regarding the health threat of temperature in pregnant women and children. To account for local and seasonal acclimation and investigate exposure variation (besides mean temperature and heat waves) constitute a crucial step to provide relevant answers regarding potential health effects of observed and expected changes in temperature. Moreover, as highlighted by Gasparrini et al.(7), cold may also be responsible for a significant part of the health burden of temperature changes. Health effects of heat have drawn a lot of attention, while cold has been largely neglected. Interestingly, Molina and Saldarriaga distinguished between positive and negative variations of temperature exposure and found that only positive variations (higher temperatures) in the first trimester of pregnancy were significantly associated with birth weight. Exposure measurement error is a major issue in environmental epidemiology. Most of the literature on the health effects of temperature exposure relied on the meteorological stations network, which can be located several dozens of kilometers away from the participants home address. Thus they do not capture the spatial variability of temperature exposure, especially in urban and peri-urban areas. Fine temperature exposure models have started developing (8), allowing to limit exposure measurement error and to identify urban heat islands. These models though do not account for indoor exposure, nor for time spent indoor and outdoor.

GENERAL CONCLUSION

Molina and Saldarriaga study shows an adverse effect of temperature variations, mainly during the first trimester of pregnancy and accounting for acclimation to local temperature, on birth weight of the baby. Although the Molina and Saldarriaga results need replication, this study adds to the growing literature especially regarding the investigation of temperature variation and birth weight. The study by Auger and colleagues is among the first to provide evidence of effects of high ambient temperature exposure between the 2nd and 8th week post-conception on congenital heart defects. The authors partly accounted for exposure variations by considering the number of days the temperature exceeds 30°C. While these results are supported by animal studies, which have reported a teratogen effect of high temperature, caution is needed regarding extrapolation to humans and more human studies are required.

Molina and Saldarriaga and Auger and colleagues have identified respectively the first trimester regarding birth weight, and a time window starting the 3rd week post-conception regarding congenital heart defects, as sensitive windows for temperature exposure. Identifying sensitive time windows of exposure requires detailed data on conception and birth dates, which was probably not the first strength of these two studies based on birth registries. For this matter, the contribution of dedicated and probably smaller studies, such as cohort studies, will be a valuable insight.

Lexique

Fardeau : Ensemble des maladies liées à un facteur commun. Il est parfois exprimé en DALY (Disability-Adjusted Life Year).

Morbidité : Relatif à la maladie; représente le nombre d'individus atteints par une maladie dans une population donnée et pendant une période déterminée.

Prévalence : Nombre de cas atteint d'une maladie à un temps donné.

Tératogène : Qui est susceptible de causer des malformations à l'embryon ou au fœtus.

Vagues de chaleur : Il n'existe pas de définition universelle. Il s'agit d'une exposition à une température ambiante considérée comme anormale pendant une durée définie.

Publications de référence

1 Stocker TF. Climate change 2013: the physical science basis: Working Group I contribution to the Fifth assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press; 2014.

2 Basu, R., Samet, J.M., 2002. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 24, 190–202.

3 Cox B, Vicedo-Cabrera AM, Gasparrini A, et al. Ambient temperature as a trigger of preterm delivery in a temperate climate. *Journal of Epidemiology & Community Health.* 2016.

4 Wolf J, Armstrong B. The Association of Season and Temperature with Adverse Pregnancy Outcome in Two German States, a Time-Series Analysis. *PLoS ONE* 2012

5 Ye X, Wolff R, Yu W, et al. Ambient temperature and morbidity: a review of epidemiological evidence. *Environ. Health Perspect.* 2012 ; 120, 19–28.

6 Lee M, Nordio F, Zanobetti A, et al. Acclimatization across space and time in the effects of temperature on mortality: a time-series analysis. *Environmental Health* 2014 ; 13, 89.

7 Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet* 2015 ; 386, 369–375.

8 Kloog I, Nordio F, Lepeule J, et al. Modelling spatio-temporally resolved air temperature across the complex geo-climate area of France using satellite-derived land surface temperature data. *International Journal of Climatology* 2017.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.