



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Biologie et Sciences de la Santé

Ecole doctorale VAS

présentée par

Mélanie Bertin

Préparée à l'unité de recherche INSERM U1085 IRSET
(Institut de Recherche sur la Santé, l'Environnement et le Travail)

**Impact des
inégalités sociales
et de la pollution
atmosphérique sur
le risque d'issues
défavorables de la
grossesse dans la
cohorte mère-enfant
PELAGIE : rôle du
contexte urbain-
rural**

**Thèse soutenue à Rennes
le 16 Juin 2015**

devant le jury composé de :

Marie-Aline CHARLES

DR INSERM, INSERM U 1153 -CRESS, Villejuif /
rapporteur

Pr Guy LAUNOY

PU-PH, Université de Caen / *rapporteur*

Pr Denis ZMIROU-XAVIER

PU-PH, EHESP, Université de Lorraine / *examineur*

Johanna LEPEULE

CR INSERM, INSERM U823, Université de Grenoble /
examineur

Florence BODEAU-LIVINEC

Professeur EHESP / *examineur*

Cécile CHEVRIER

CR INSERM U1085 -IRSET, Université de Rennes 1 /
co-directrice de thèse

Pr Jean-François VIEL

PU-PH, Université de Rennes 1 / *Directeur de thèse*

REMERCIEMENTS

Développement intra-utérin, professionnel et personnel : même parcours initiatique !

Pour la deuxième fois en 3 ans et demi, une coupure de cordon ombilical va s'opérer. Cette longue durée de gestation -bien plus longue que la première- n'aurait pu arriver à son terme sans l'ensemble des personnes qui ont initié, alimenté, encadré de près ou de loin ce travail. Alors un bref retour en arrière sur cette ballade aquatique au cœur du chaudron s'impose.

Avant toute étape de gestation, précède une rencontre. Cette aventure n'aurait pu voir le jour sans l'aide et le soutien d'Emilie Counil qui -en qualité de médiatrice et ange gardien professionnel - me présenta Sylvaine Cordier. Cette rencontre me permis d'élaborer les prémices d'un projet de thèse et d'envisager de raccrocher mon statut de salariée pour celui d'étudiante-salariée -comprenez doctorante- en épidémiologie environnementale. Je les remercie très sincèrement, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans leurs équipes, sur des sujets passionnants.

Projet lancé, encore fallait-il trouver le financement, et le commandant de bord. Fort heureusement, Jean-François Viel -alors tout juste atterri en territoire Breton- a accepté de relever le défi de se lancer dans ce périple à mes côtés. Je souhaite avant tout le remercier pour la grande liberté et la confiance qu'il m'a accordée. Son exigence scientifique aura largement contribué à la rigueur de ce travail et je l'en remercie. A ces côtés, en parfaite co-pilote, je remercie Cécile Chevrier pour avoir accepté de me suivre et de m'avoir guidé depuis la hauteur de notre hublot scientifique à l'appréhension des inégalités territoriales et sociales de santé. Sa grande disponibilité et bienveillance taquine m'aura permis de franchir les zones de turbulences, d'atterrir en douceur pour mieux redécoller.

Mes remerciements sincères vont également à tous les membres de l'équipe 9 de l'IRSET pour leur bonne humeur, leur sympathie, ainsi que pour les excellents moments passés en leur compagnie. Merci notamment à Christine Monfort pour son soutien technique et logistique (mes yeux te rendent grâce !), Nathalie Costet pour son rire communicatif, ses conseils avisés et pour m'avoir permise de faire mes classes d'enseignante. Merci à Tania Serrano, pour m'avoir initié aux SIG. Merci pour tes généreux conseils, ton incroyable gentillesse et ta présence apaisante. Merci

également à Charline Warembourg. Nos réflexions « métaphysiques » (statistiques, wordistiques, réseautistiques...) me manqueront. Merci aussi à Fabienne Pelé et Ronan Garlantezec pour leurs encouragements.

Ce passage initiatique n'aurait pas été possible sans le soutien des structures qui m'ont fourni l'ensemble des moyens financiers et logistiques, ainsi que cadre idéal à la réalisation de ce travail. Ainsi, je remercie très sincèrement Bernard Jégou, et les membres de l'IRSET, biologistes, épidémiologistes et secrétaires de choc (Véronique et Catherine), pour la chaleureuse ambiance qui régnait au bâtiment 13. Je remercie également l'EHESP et particulièrement la direction du réseau doctoral (Marie-Aline Bloch, Bernard Jégou, Janine Pommier et Judith Mueller mais aussi Sarah Kitar, Maud Subtil et Karine Laboux) pour le financement de ces travaux et pour m'avoir ouvert aux diverses disciplines de Santé Publique (vive la multi-, pluri-, interdisciplinarité !). Merci aussi à Jean-François Viel et Rachelle Saulnier pour m'avoir accueilli les mardis au Département de Santé Publique. Je remercie également l'IRESP pour avoir financé une partie de ce projet de thèse et les organismes qui ont mis à notre disposition les données essentielles à la conduite de ce travail (Anthonin Mahevas d'AirBreizh, Hélène Desqueroux de l'ADEME, Kees de Hoog, Danièle Vienneau de l'Imperial College de Londres, et le réseau Qualelet).

Je tiens à exprimer ma plus grande reconnaissance à Marie-Aline Charles et Guy Launoy, pour avoir bien voulu consacrer de leur temps à étudier et commenter ce travail, et ce malgré les sollicitations nombreuses dont ils font l'objet. Je remercie sincèrement Johanna Lepeule, Florence Bodeau-Livinec et Denis Zmirou-Xavier d'avoir accepté d'examiner ce travail en participant à ce jury de thèse.

Je souhaite également adresser mes plus sincères remerciements à tous les membres de mon comité de thèse: Jennifer Zeitlin et Sabrina Havard, pour les conseils et les critiques constructives qu'elles ont apporté sur ce travail. Un merci tout particulier, à mon cher tuteur, Jacques Baudry, pour m'avoir accueilli plusieurs fois à l'Agrocampus et fait partagé son regard d'écologue sur mon travail. J'espère qu'on aura l'occasion de se croiser à nouveau dans les allées bucoliques du marché de Cesson ou d'ailleurs.

Cette aventure professionnelle aura également été source de belles rencontres amicales. Camille, merci pour ton soutien, nos footings revigorants et ton amitié. Je ne manquerais pas de te rendre visite lors de nos virées parisiennes. Bonne route docteur ! Stéphanie, merci de m'avoir

enrôlée à peine arrivée dans les coulisses d'un tournage, celui de mon sujet de thèse. Qu'elle belle entrée en matière et aventure trépidante en compagnie de doctorants - devenus acteurs d'un jour (Stéphanie, Annelise, Youssef) – rassemblés autour d'un réalisateur mémorable (Denis Larcher).

Et puis finalement il y a ceux qui sont là depuis le début, ami(e)s et famille. Merci pour votre présence si précieuse tout au long de ce parcours. Un merci tout particulier à mes très chers parents pour leur soutien inconditionnel depuis toujours et particulièrement ces dernières années en qualité de grands-parents me permettant ainsi de filer à grande vitesse et tricoter les mailles de ce travail du mieux possible, vous êtes mes héros !

Enfin, je souhaite exprimer mes plus tendres remerciements à mes hommes. A Vincent, pour son affection et ses encouragements. Merci de m'avoir supporté ces dernières semaines de dur labeur. A Hugo, mon petit 36+6. Merci pour tes câlins (y compris ceux de 2h, 4h... du matin), rires et sourires ravageurs. Grace à toi j'ai pu entrer au cœur de mon sujet de thèse : vivre en direct le sens des termes « âge gestationnel », « aménorrhée », « prématurité », mesurer toute l'importance de l'accès aux soins prénatals, et surtout connaître les joies immenses liées à la maternité.

Un énorme merci à toutes les supers nounous : Cathy et Charlotte, parents et beaux-parents, petit-frère, belle-sœur et ami(e)s.

Aux rencontres fortuites et bienveillantes et qui parfois seront encore plus décisives dans le schéma à apporter cette thèse.

VALORISATIONS

ARTICLE ACCEPTE

Bertin M, Chevrier C, Pelé F, Serrano-Chavez T, Cordier S, Viel J-F. Can a deprivation index be used legitimately over both urban and rural areas? *Int J Health Geogr.* 2014. 13:22.

Bertin M, Viel JF, Monfort C, Cordier S, Chevrier C. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes in urban and rural contexts: the mother-child PELAGIE cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2015. 29: 426-435.

Bertin M, Chevrier C, Serrano-Chavez T, Monfort C, Rouget F, Cordier S, Viel JF. Association between prenatal exposure to traffic-related air pollution and preterm birth in the PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France. Does the urban-rural context matter ? *Environmental Research.* 2015. 142: 17-24.

Bertin M, Chevrier C, Serrano-Chavez T, Monfort C, Cordier S, Viel JF. Sex-specific differences in fetal growth in newborns exposed prenatally to traffic-related air pollution in the PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France. *Environmental Research.* 2015. 142 : 680-687

COMMUNICATIONS ORALES

Bertin M, Chevrier C, Serrano-Chavez T, Monfort C, Rouget F, Cordier S, Viel JF Preterm birth association with prenatal ambient air pollution (NO₂) in the mother-child PELAGIE cohort. *Journée des jeunes chercheurs de l'IRSET.* 16 Décembre 2014. Rennes

Bertin M, Chevrier C, Christine M, Cordier S, Viel JF. Socioeconomic disparities in birth outcomes across an urban-rural context: the mother-child PELAGIE cohort. *European Public Health Conference.* 19-22 Novembre 2014. Glasgow

Bertin M, Chevrier C, Christine M, Cordier S, Viel JF. Socioeconomic disparities in birth outcomes across an urban-rural context: the mother-child PELAGIE cohort. *Rencontres scientifiques du Réseau doctoral en santé publique.* 8-9 Avril 2014. Paris

Bertin M, Chevrier C, Monfort C, Cordier S, Viel JF. Association between prenatal exposure to traffic-related air pollution and preterm birth in the PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France. Does the urban-rural context matter ? *27th Conference of International Society for Environmental Epidemiology (ISEE).* Septembre 2015. São Paulo.

COMMUNICATIONS AFFICHEES

Bertin M, Chevrier C, Cordier S, Viel JF Area deprivation index, rurality and geographic scale: looking for the best possible match. *Journée des jeunes chercheurs de l'IRSET*. 12 Décembre 2013. Rennes

Bertin M, Chevrier C, Monfort C, Cordier S, Viel JF. Issues défavorables de grossesse et exposition prénatale au dioxyde d'azote. *Conférence SFSE*. Décembre 2013. Paris

COURT-METRAGE

Participation au festival rennais du très court métrage de vulgarisation scientifique Sciences en cour[t]s: 2ème prix du jury pour le court métrage : *Pas nés, déjà exposés*

http://www.sciences-en-courts.fr/?page_id=1195

LISTE DES ABBREVIATIONS

95% IC : Intervalle de Confiance ou de Crédibilité à 95%

AASQA : Associations Agréées pour la Surveillance de la Qualité de l'Air

ACP : Analyse en Composante Principale

CAH : Classification Ascendante Hiérarchique

IMC : Indice de Masse Corporelle

CLC : Corine Land cover

CSP/PCS : Catégorie Socio-Professionnelle

DOHaD : Developmental Origins of. Health and Disease

DOM : Département d'Outre-Mer

EURO-PERISTAT :

EDI : European deprivation index

FPAG : Fort Poids pour l'Age Gestationnel

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IDG : Issues Défavorables de Grossesse

IGN : Institut National de l'Information Géographique et Forestière

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de grossesse

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRIS : Îlots Regroupés pour l'Information Statistique

ISS : Inégalités sociales de Santé

LPCAG : Large Périmètre Crânien pour l'Age Gestationnel

NTF : système géodésique Nouvelle Triangulation de la France

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PP : Petit Poids à la naissance (<2500 g)

PPAG : Petit Poids pour l'Âge Gestationnel

PPCAG : Petit Périmètre Crânien pour l'Âge Gestationnel

PELAGIE : Perturbateurs Endocriniens : etude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse,

L'Infertilité et l'Enfance

PEPSY : PELagie et suivi du développement neuroPSYchologique

Pmsi : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RGF93 : système géodésique Réseau Géographique Français 1993.

SA : Semaine d'Aménorrhée

SIG : Système d'Information géographique

LISTE DES TABLEAUX¹

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 : Présentation des indices de désavantage social utilisés en France..... | 49 |
| Tableau 2: Coefficient de corrélation de Pearson entre les concentrations en NO ₂ estimées au cours de la période 2005-2007 et celles estimées en 2000 et 2001 au lieu de résidence des femmes enceintes de la cohorte PELAGIE. | 95 |
| Tableau 3 : Précision du géocodage des adresses de résidence des femmes incluses dans la cohorte PELAGIE. | 100 |
| Tableau 4 : Description de la population des naissances vivantes, uniques et sans malformations congénitales dont l'adresse de résidence maternelle a été géocodée en Bretagne (n=3182)..... | 103 |
| Tableau 5 : Distribution des IDG dans la population d'étude (n=2929) et dans les IRIS..... | 114 |
| Tableau 6: Mesures et significativité statistique des variances inter-groupe pour les différentes IDG, sur l'ensemble de la population d'étude et suivant le contexte urbain-rural de résidence des femmes. | 114 |
| Tableau 7 : Associations ajustées entre l'exposition prénatale au NO ₂ et le risque de FPAG et de LPCAG, indépendamment chez les garçons et les filles, dans la cohorte mère-enfant PELAGIE, Bretagne, France, 2002-2006 | 174 |

¹ Cette liste ne prend pas en compte les tableaux présentés dans les articles

LISTE DES FIGURES²

| | |
|--|----|
| Fig. 1 : Présentation des principales issues défavorables de la grossesse | 30 |
| Fig. 2 : Prévalences du petit poids de naissance en Europe en 2010..... | 34 |
| Fig.3 : Répartition du nombre de naissances prématurées dans le monde, | 35 |
| Fig. 4 : Représentation du rôle des facteurs contextuels et individuels dans la survenue des issues défavorables de grossesse, exemple du poids à la naissance | 38 |
| Fig 5 : Classification et hiérarchisation de la définition des unités urbaines de l'INSEE..... | 40 |
| Fig. 6 : Schéma conceptuel de l'influence du contexte urbain-rural sur la santé, | 43 |
| Fig. 7 : Modèle conceptuel présentant les mécanismes socioéconomiques individuels et contextuels suspectés de la survenue des issues défavorables de grossesse..... | 53 |
| Fig. 8 : Relation simplifiée des émissions d'oxydes d'azote avec formation de NO ₂ et d'autres produits de réaction nocifs, y compris l'ozone et les particules. | 58 |
| Fig. 9 : Le cycle de l'azote | 59 |
| Fig 10 : Evolution quotidienne des teneurs en monoxyde, dioxyde d'azote, et ozone dans une zone urbaine..... | 60 |
| Fig.11 : Variations spatiales des concentrations en NO ₂ et O ₃ suivant le contexte urbain-rural | 62 |
| Fig. 12 : Evolution des concentrations annuelles en France en dioxyde d'azote suivant les sources d'émissions | 62 |
| Fig. 13 : Schéma conceptuel présentant les mécanismes suspectés pour la survenue d'une IDG à la suite d'une exposition à la pollution atmosphérique..... | 67 |
| Fig. 14 : Cartographie des zones urbaines et rurales en Bretagne suivant la définition INSEE des unités urbaines en 1999 | 72 |
| Fig. 15 : Modélisation de la concentration annuelle en dioxyde d'azote en 2005 en Bretagne. | 91 |
| Fig. 16 : Localisation des différentes stations de mesures gérées par l' AASQA Airbreizh en Bretagne | 93 |
| Fig. 17 : Evolution temporelle des concentrations annuelles en NO ₂ mesurées par les stations de mesures en Bretagne au cours de la période 2002-2006..... | 93 |
| Fig. 18 : Présentation de la cohorte PELAGIE | 97 |

² Cette liste ne prend pas en compte les figures présentées dans les articles

| | |
|---|-----|
| Fig. 19 : Flow chart de la sélection de notre population d'étude..... | 101 |
| Fig. 20 : Répartition du nombre de femmes de la cohorte PELAGIE (n=3182) par IRIS, sur l'ensemble et suivant leur résidence urbaine ou rurale..... | 113 |

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS..... | 1 |
| VALORISATIONS | 5 |
| LISTE DES ABBREVIATIONS..... | 7 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 9 |
| LISTE DES FIGURES | 11 |
| INTRODUCTION GENERALE | 17 |
| OBJECTIF ET STRUCTURE DE LA THESE | 23 |
| CHAPITRE 1 : CONTEXTE..... | 27 |
| I. Paramètres anthropométriques à la naissance et issues défavorables de grossesse..... | 29 |
| 1. Mesures et définitions | 29 |
| 1.1. La croissance fœtale..... | 30 |
| 1.2. L'âge gestationnel et la prématurité..... | 32 |
| 1.3. Les malformations et anomalies congénitales..... | 32 |
| 1.4. Les avortements spontanés et mort-nés | 33 |
| 2. Prévalence en France, en Europe et dans les pays développés..... | 33 |
| 2.1. Sources des données..... | 33 |
| 2.2. Prévalences..... | 34 |
| 2.3. Variations temporelles en France | 35 |
| 2.4. Variations géographiques en France | 36 |
| 3. Principaux facteurs de risque | 36 |
| 3.1. Caractéristiques médicales maternelles | 36 |
| 3.2. Comportements maternels et statut socioéconomique | 37 |
| 3.3. Expositions environnementales pendant la grossesse..... | 37 |
| 3.4. Caractéristiques contextuelles socioéconomiques et structurelles | 37 |
| II. Le contexte urbain-rural..... | 39 |
| 1. Mesurer le contexte urbain-rural | 39 |
| 1.1. Les unités urbaines de l'INSEE..... | 39 |
| 1.2. Les aires urbaines de l'INSEE | 40 |
| 1.3. Taille des communes | 41 |
| 1.4. Occupation du sol..... | 41 |
| 2. Prévalence des issues défavorables de grossesse suivant le contexte urbain et rural..... | 42 |
| 3. Mécanismes suspectés pour expliquer les variations d'événements sanitaires suivant le contexte urbain-rural..... | 42 |
| III. Les inégalités sociales de santé..... | 44 |
| 1. Un constat national et international..... | 44 |
| 2. Les déterminants des inégalités sociales de santé..... | 45 |
| 3. Mesurer les déterminants des ISS dans les études en France..... | 46 |
| 3.1. Déterminants socio-économiques individuels | 46 |
| 3.2. Déterminants socio-économiques contextuels | 46 |
| 4. Associations entre inégalités sociales et issues défavorables de grossesse | 51 |
| 4.1. Revue de la littérature..... | 51 |
| 4.2. Mécanismes étiologiques suspectés | 52 |
| IV. La Pollution atmosphérique..... | 54 |

| | | |
|---|---|------------|
| 1. | Définition et surveillance..... | 54 |
| 2. | Surveillance de la pollution atmosphérique en Bretagne | 54 |
| 3. | Estimation des niveaux ambiants de pollution atmosphérique | 55 |
| 4. | Les polluants de l'air..... | 57 |
| 4.1. | Les sources et la formation des oxydes d'azotes (NOx) | 58 |
| 5. | Associations entre l'exposition prénatale au dioxyde d'azote et le risque de prématurité et la croissance fœtale à la naissance | 63 |
| 5.1. | Revue de la littérature..... | 63 |
| 5.2. | Mécanismes biologiques suspectés dans la survenue d'une IDG liés à l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique | 65 |
| CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES..... | | 69 |
| I. | Caractéristiques principales de la région Bretagne | 71 |
| 1. | Le contexte urbain –rural Breton | 71 |
| 2. | Caractéristiques socioéconomiques de la Bretagne | 72 |
| 3. | RESUME ARTICLE 1 : Mesurer l'environnement socioéconomique en Bretagne à l'échelle du quartier : fiabilité des indices de désavantage social dans un contexte à la fois urbain et rural | 73 |
| 3.1. | Contexte et objectifs..... | 73 |
| 3.2. | Matériels et Méthodes | 73 |
| 3.3. | Résultats..... | 74 |
| 3.4. | Conclusion | 74 |
| 3.5. | Note méthodologique : Entropie de Shannon | 75 |
| 4. | Mesure de l'exposition à la pollution atmosphérique (dioxyde d'azote) en Bretagne | 89 |
| 4.1. | Estimation des concentrations en NO ₂ sur la période 2005-2007 | 89 |
| 4.2. | Extrapolation temporelle des données sur la période 2002-2004..... | 91 |
| II. | La cohorte mère-enfant PELAGIE | 96 |
| 1. | Présentation de la cohorte et du suivi..... | 96 |
| 2. | Les issues défavorables de grossesse mesurées dans PELAGIE | 98 |
| 2.1. | Le petit poids pour l'âge gestationnel | 98 |
| 2.2. | Le petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel | 99 |
| 2.3. | La prématurité | 99 |
| 3. | Le géocodage du lieu de résidence des femmes enceintes..... | 99 |
| 3.1. | Méthodologie..... | 99 |
| 3.2. | Précision du géocodage..... | 100 |
| 4. | Sélection de la population d'étude | 100 |
| 5. | Description de la population..... | 102 |
| III. | Prise en compte des facteurs contextuels dans les modèles statistiques | 106 |
| 1. | Du modèle linéaire simple au modèle multiniveau..... | 106 |
| 2. | Modèles mixtes | 107 |
| 3. | Modèles marginaux..... | 110 |
| 4. | Comparaison de ces modèles dans la littérature | 112 |
| 5. | Choix d'un modèle multiniveau pour notre étude..... | 112 |
| CHAPITRE 3: INEGALITES SOCIALES ET ISSUES DEFAVORABLES DE GROSSESSE DANS LA COHORTE MERE-ENFANT PELAGIE : ROLE DU CONTEXT URBAIN-RURAL | | 115 |

| | |
|--|------------|
| I. RESUME ARTICLE 2 : Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes in urban and rural contexts: the mother-child PELAGIE cohort..... | 117 |
| 1. Contexte et objectifs | 117 |
| 2. Matériels et méthodes | 117 |
| 3. Résultats | 118 |
| 4. Conclusion..... | 118 |
| CHAPITRE 4 : POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET ISSUES DEFAVORABLES DE GROSSESSES DANS LA COHORTE MERE-ENFANT PELAGIE : ROLE DU CONTEXTE URBAIN-RURAL | 133 |
| I. RESUME ARTICLE 3 : Pollution atmosphérique et risque de prématurité dans la cohorte mère-enfant PELAGIE, rôle du contexte urbain-rural..... | 135 |
| 1. Contexte et objectifs | 135 |
| 2. Matériels et méthodes | 135 |
| 3. Résultats | 135 |
| 4. Conclusion..... | 136 |
| II. RESUME ARTICLE 4 : Pollution atmosphérique et croissance fœtale dans la cohorte mère-enfant PELAGIE..... | 153 |
| 1. Contexte et objectifs | 153 |
| 2. Matériels et méthodes | 153 |
| 3. Résultats | 153 |
| 4. Conclusion..... | 154 |
| 5. Résultats complémentaires à l'article 4:..... | 173 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES | 175 |
| REFERENCES..... | 185 |
| ANNEXES..... | 203 |

INTRODUCTION GENERALE

The true measure of a nation's standing is how well it attends to its children – their health and safety, their material security, their education and socialization, and their sense of being loved, valued, and included in the families and societies into which they are born.

Low birth weight : Country, Regional and Global estimates, WHO, UNICEF, 2004

La prématurité, et un faible poids à la naissance, sont parmi les principaux facteurs de mortalité et de morbidité périnatale, y compris au sein de nos sociétés développées¹⁻⁵.

A ce risque de morbi-mortalité précoce s'ajoute les répercussions à long terme sur la santé d'un environnement intra-utérin perturbé et notamment un certain nombre de maladies chroniques et métaboliques chez l'adulte^{6,7}. Cette « toxicité différée » - définie au travers du paradigme des origines développementales de la santé (DOHaD)⁸⁻¹¹ - a été en partie attribuée à une exposition à divers facteurs environnementaux lors des phases précoces du développement¹².

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études se sont ainsi intéressées à l'effet de ces facteurs environnementaux sur le développement intra-utérin^{13,14}. La résultante de ces recherches est édifiante. Elle remet non seulement en cause le paradigme énoncé par le médecin et alchimiste Paracelse il y a plus de quatre siècles considérant que « c'est la dose qui fait le poison » mais souligne aussi l'importance de la fenêtre d'exposition et l'ignorance des effets combinés dits de « cocktail » d'une exposition à de multiples facteurs environnementaux¹⁵. Suites à ces préoccupations nouvelles la recherche en épidémiologie environnementale semble s'orienter vers un nouveau paradigme introduit par Chris Wild en 2005 sous le terme d' « exposome »¹⁶. Ce concept intègre alors une vision multidimensionnelle de la relation entre environnement et santé et renvoie au rôle essentiel de l'environnement comme déterminant du bien-être et de la santé de l'homme. Il réunit ainsi des facteurs de risque de nature très différente (i.e. expositions physiques externes, le contexte psychologique et socio-économique) mais dont les mécanismes d'actions sur l'organisme peuvent être communs et interagir les uns avec les autres^{16,17}.

L'intérêt pour l'étude des inégalités environnementales et sociales en recherche périnatale s'est donc accéléré^{18,19}. L'exposition chronique et ubiquitaire à certaines nuisances -et notamment à la pollution atmosphérique - a été suggérée comme un important perturbateur du développement intra-utérin²⁰. En parallèle, les effets délétères d'un statut socioéconomique défavorisé sur l'issue de la grossesse ont largement été documentés²¹⁻²⁵, y compris lors d'un accès universel aux soins de santé²⁶⁻²⁹. Néanmoins, une attention renouvelée pour ces inégalités a été propulsée par deux progressions indépendantes dans la recherche quantitative.

La première est la vulgarisation de modèles statistiques multiniveau et la capacité de séparer les effets au niveau individuel des facteurs contextuels (i.e. environnement physique et

socioéconomique). La prise en compte du "cadre écologique" a permis de compléter le rapport individuel à l'état de santé : l'individu (dans notre cas le nouveau-né) est identifié comme étant au centre d'une interaction entre de multiples niveaux (individuels et contextuels), eux même modulateurs de son état de santé³⁰⁻³⁴. Cette approche holistique suppose donc l'intégration des facteurs de risque à des niveaux micro (individuels) et macro (expositions physiques externes et contexte psycho-social), et une compréhension des relations et interactions entre ces différents niveaux individuels et communautaires³⁵⁻³⁷. Les géographes et les sociologues ont longtemps soutenu l'importance du cadre de vie dans les variations de la santé parce qu'il constitue et contient les relations sociales et les ressources physiques. Ils reconnaissent également qu'il y a une relation de renforcement mutuel et réciproque entre les personnes et le lieu³⁷. Avoir un tel point de vue nous amène à analyser les processus et les interactions qui se produisent entre les personnes et les ressources sociales et physiques dans leur environnement^{22,38-40}

La seconde progression repose sur la capacité de la recherche à explorer les interactions potentielles entre des facteurs psychologiques et socioéconomiques avec l'exposition aux risques chimiques et physiques³⁸⁻⁴². Il est maintenant reconnu qu'un stress psychosocial peut interagir avec l'exposition à des nuisances environnementales et exacerber leur effet toxique sur l'organisme (effets additifs ou synergiques)^{41,42}. En outre, les interactions entre des facteurs de risque de nature différente (e.g. risque psychosocial et chimique) mais dont les mécanismes d'actions sur l'organisme peuvent être communs⁹ souligne l'importance de l'évaluation des effets à des expositions chimiques y compris à de faibles doses.

Par conséquent, la recherche épidémiologique s'intéressant à l'influence des caractéristiques communautaires sur la santé et l'étude de leurs interactions avec les caractéristiques individuelles s'est développée. Les articles ont soulevé de nombreuses et bonnes questions à propos de l'influence de lieu de résidence sur la santé et les issues défavorables de grossesse incluant autant des effets de l'environnement physique, structurel que socio-économique. Bien qu'importantes, ces questions étaient presque exclusivement posées dans des environnements urbains.

Pourtant, le contexte rural est un important contributeur aux disparités territoriales de santé⁴³⁻⁴⁵ et a été au centre de l'attention récente dans certains pays qui en ont fait de la réduction de ces disparités une priorité⁴³. En outre, les inégalités sociales et environnementales, qui constituent un déterminant important des disparités territoriales de santé, varient suivant le contexte urbain ou rural.

L'environnement socioéconomique, les expositions à des nuisances environnementales, l'accès à différentes ressources - notamment aux services de soins - et les caractéristiques et mode de vie des individus sont influencés par un cadre de vie urbain ou rural⁴⁴⁻⁴⁶. Par ailleurs, au-delà d'une « culture rurale » déterminante dans l'état de santé des individus, la morphologie géographique d'un territoire et ces composantes structurelles peuvent également influencer la santé des individus par l'isolement réel ou perçue qu'elle crée^{39,45}. Si de nombreuses études ont évalué l'influence des inégalités environnementales et sociales dans la survenue d'issues défavorables de grossesse^{18,23,24}, en revanche peu ont exploré un rôle du contexte urbain-rural dans ces relations et aucune dans une région bénéficiant d'un accès universel aux soins de santé.

L'enjeu de cette thèse était d'évaluer d'une part l'influence des inégalités sociales et d'autre part de la pollution atmosphérique sur la croissance fœtale et le risque de prématurité à partir de la cohorte mère-enfant PELAGIE (2002-2006, Bretagne, France), et ce indépendamment chez les femmes enceintes résidant dans des zones urbaines et rurales. De par ces particularités géographiques et démographiques, la Bretagne constitue un terrain propice à l'étude d'une contribution du contexte urbain-rural aux inégalités sociales et environnementales de santé périnatale.

OBJECTIF ET STRUCTURE DE LA THESE

- **Objectif de la thèse**

L'objectif principal de cette thèse est d'examiner l'impact des inégalités sociales et de la pollution atmosphérique sur le risque d'issue défavorable de grossesse et d'évaluer le rôle du contexte urbain-rural dans ces relations. Dans ce cadre, nous avons mené trois études épidémiologiques à partir des données de la cohorte bretonne mère-enfant PELAGIE (2002-2006).

La première s'est intéressée à l'influence des inégalités sociales sur le déroulement et l'issue de la grossesse (prématurité et croissance fœtale), indépendamment chez les femmes résidant en milieu urbain et en milieu rural. Ces inégalités sociales ont été caractérisées en prenant simultanément en compte l'influence des déterminants socioéconomiques maternels (niveau d'éducation, situation familiale) et contextuels (niveau de défaveur socioéconomique d'un quartier, accessibilité spatiale aux services de soins). A cet égard, une étude préliminaire a été réalisée afin de s'assurer de la légitimité/fiabilité de la mesure contextuelle socioéconomique utilisée (i.e. indice de désavantage social) dans un contexte à la fois urbain et rural.

Dans la seconde et troisième étude nous avons étudié l'impact d'une exposition prénatale à la pollution atmosphérique sur le risque de prématurité et sur la croissance fœtale indépendamment chez les femmes résidant dans des zones urbaines et rurales. L'exposition prénatale à la pollution de l'air a été mesurée à partir de concentrations en dioxyde d'azote estimées au domicile des femmes enceintes.

- **Structure de la thèse**

Afin de comprendre et d'amener ces trois études, un premier chapitre vise à présenter le contexte dans lequel elles s'inscrivent. Dans ce chapitre, nous présentons la notion d'issues défavorables de grossesse, leurs évolutions au cours de ces dernières années, leurs variations géographiques et les principaux facteurs de risque impliqués dans leurs survenues. Nous verrons comment mesurer le contexte urbain-rural d'un territoire, à partir de quels outils et méthodes peut-on identifier des inégalités sociales et estimer des niveaux de pollution atmosphérique et finalement par quels mécanismes ces différentes composantes sont suspectées d'influer la survenue d'une issue défavorable de grossesse.

Le deuxième chapitre a pour objectif de décrire les méthodes et matériels utilisés pour réaliser nos trois études. Il présente les différentes données recueillies et produites (sanitaires, environnementales et socio-économiques) au cours de ce travail et introduit la cohorte PELAGIE - à partir de laquelle les IDG ont été mesurées. Dans une dernière partie, les méthodes statistiques mises en œuvre pour répondre à notre problématique y sont décrites.

Le troisième chapitre présente les résultats de l'étude qui s'est intéressée à l'influence des inégalités sociales sur le risque d'IDG suivant le contexte urbain-rural.

Le quatrième chapitre expose les résultats des études concernant l'impact d'une exposition prénatale à la pollution atmosphérique sur le risque de prématurité d'une part et la croissance fœtale d'autre part.

Enfin, une conclusion générale fera la synthèse des résultats obtenus au cours de ces différentes études. Ces résultats seront mis en perspective au regard des connaissances actuelles, et de leurs enjeux en termes de santé publique.

CHAPITRE 1 : CONTEXTE

I. Paramètres anthropométriques à la naissance et issues défavorables de grossesse

Ce premier sous-chapitre revient sur la définition des différentes IDG et des paramètres anthropométriques à la naissance. Nous nous intéresserons ensuite à la prévalence des IDG que nous avons choisis d'étudier au cours de ce travail de thèse : celles relatives à la croissance fœtale et au risque de prématurité. Nous présenterons l'évolution de ces prévalences au cours du temps en France, et leurs éventuelles variations géographiques sur le territoire. Enfin nous terminerons par un état de l'art des principaux facteurs de risque de ces IDG.

1. Mesures et définitions

Les mesures utilisées pour évaluer la santé périnatale d'un fœtus et d'un nouveau-né peuvent être classées de la façon suivante (Figure 1):

- les mesures relatives à la croissance fœtale,
- celles relatives à l'âge gestationnel à la naissance et à la prématurité,
- les anomalies ou malformations congénitales,
- les avortements spontanés (i.e. fausses couches) et les morts nés.

L'issue de la grossesse est jugée défavorable lorsqu'elle entraîne un risque de mort fœtale, de mortalité infantile ou plus généralement qu'elle suppose un risque pour la santé des nouveau-nés et des futurs adultes.

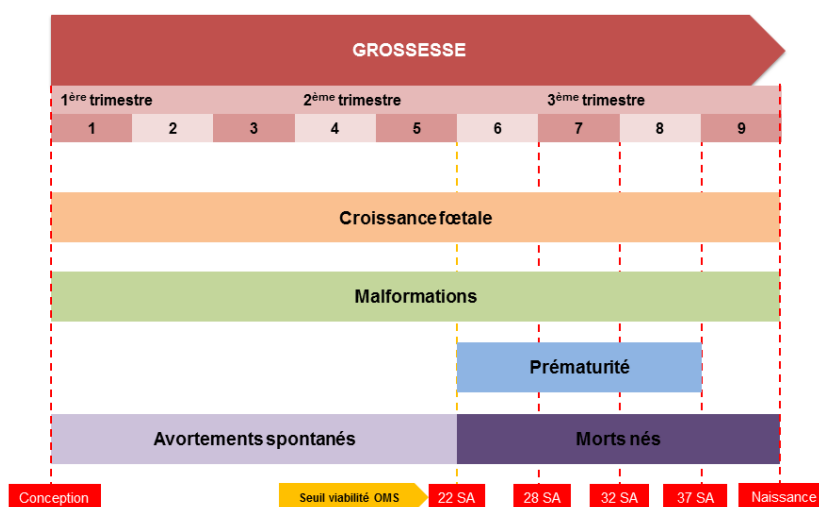


Fig. 1 : Présentation des principales issues défavorables de la grossesse

1.1. La croissance fœtale

La croissance fœtale ou intra-utérine au cours de la grossesse est mesurée à l'aide d'échographies de contrôle permettant de mesurer le diamètre bipariétal, les périmètres crânien et abdominal et la taille du fémur, rapportés à l'âge gestationnel. Dans les études épidémiologiques, le poids du bébé à la naissance a le plus souvent été utilisé comme marqueur de la croissance fœtale de par la fiabilité de cette mesure et sa disponibilité dans les registres médicaux. D'autres paramètres anthropométriques sont également utilisés à la naissance comme la taille du nouveau-né, son périmètre abdominal et crânien. A partir de ces paramètres anthropométriques, différentes métriques ont été définies pour identifier un petit poids, un retard de croissance ou une macrosomie à la naissance.

1.1.1. Le petit poids à la naissance

Le petit poids à la naissance (PP) est défini pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un poids < 2500g à la naissance⁵. Un nouveau-né pesant moins de 1500g à la naissance est également défini comme ayant un très petit poids de naissance.

Par opposition, un fort poids de naissance (FP) ou macrosomie fœtale est caractérisé par un poids à la naissance > 4000g.

1.1.2. Le petit poids et petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel

- **Prise en compte du sexe et de l'âge gestationnel dans la définition**

Pour définir le un petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG), de nombreuses études s'appuient sur des courbes de référence nationales (ou spécifiques à la région et à la population étudiées), qui ont pour intérêt principal la prise en compte de l'âge gestationnel et du sexe de l'enfant dans leur définition. En France, il s'agit des courbes Audipog, issues d'une banque de données constituée depuis 1994 qui inclut les dossiers obstétricaux issus de maternités volontaires, publiques et privées, de toutes les régions de France métropolitaine et des DOM-TOM ⁴⁷.

A partir de ces courbes, un nouveau-né peut être défini comme ayant PPAG si son poids à la naissance est inférieur au 10^{ème} percentile (parfois le seuil du 5^{ème} percentile est utilisé) suivant les courbes de références de poids pour un âge gestationnel et sexe donné. De la même façon un nouveau-né est défini comme ayant un petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel (PPCAG) si son périmètre crânien à la naissance est inférieur au 10^{ème} percentile (ou 5^{ème} percentile) de la courbe de référence du périmètre crânien pour un âge gestationnel et sexe donné. A l'opposé, un fort poids de naissance et un large périmètre crânien pour l'âge gestationnel sont définis respectivement comme un poids ou périmètre crânien à la naissance supérieur au 90^{ème} percentile (ou 95^{ème} percentile).

A l'inverse, un nouveau-né est défini comme ayant un fort poids (FPAG) et large périmètre crânien (LPCAG) pour l'âge gestationnel si respectivement son poids et son périmètre crânien à la naissance sont supérieurs au 90^{ème} percentile suivant les courbes de références AUDIPOG de poids et de périmètre crânien pour un âge gestationnel et sexe donné.

- **Prise en compte du sexe et de l'âge gestationnel et des caractéristiques maternelles dans la définition**

Afin d'améliorer la précision du « diagnostic » d'un PPAG à la naissance, les caractéristiques anthropométriques maternelles (poids, taille) – qui peuvent faire varier les paramètres anthropométriques du bébé – sont également importantes à prendre en compte lorsqu'elles sont disponibles. Ainsi, un nouveau-né peut être considéré comme ayant un PPAG s'il n'atteint pas un certain poids à la naissance (en général 10^{ème} percentile d'une population de référence) suivant son âge gestationnel, son sexe et les caractéristiques anthropométriques de sa mère. En France, un

modèle développé par Mamelle et Coll. a permis d'estimer le poids de naissance attendu à partir de l'âge gestationnel, du sexe, du rang de naissance, de l'âge maternel, du poids et de la taille de la mère

48

1.1.3. Le retard de croissance intra-utérin

Bien que parfois assimilé au PPAG, le terme « retard de croissance intra-utérin » ou « restriction de croissance intra-utérine » (RCIU) a été réservé aux « authentiques » retards de croissance mesurés au cours de la grossesse (accord des professionnels). Un RCIU désigne un nouveau-né, dont le poids, en raison d'un mécanisme biologique, n'atteint pas une valeur escomptée compte tenu de son potentiel de croissance, ou dévie de sa trajectoire attendue de croissance. Cette notion est plus subjective et nécessite une interprétation qualitative. Elle s'appuie sur l'observation à partir de plusieurs mesures échographiques d'une cassure ou d'un arrêt de la croissance fœtale, et/ou fait référence à un faible poids associé à une altération du bien-être fœtal (anomalies du Doppler, oligoamnios)⁴⁹.

1.2. L'âge gestationnel et la prématurité

L'âge gestationnel correspond au nombre de semaines écoulées depuis la date des dernières règles de la femme enceinte, ce qui se mesure en semaines d'aménorrhée (SA). La durée d'une grossesse est de 40 SA révolue. En général le calcul de l'âge gestationnel repose sur la déclaration par les femmes de la date de leurs dernières règles. Cette date est éventuellement corrigée par la suite en fonction des résultats de la 1^{ère} échographie réalisée entre la 10^{ème} et 14^{ème} SA.

La prématurité est définie par la durée de gestation en semaines complètes ou jours. Dans la majorité des cas un nouveau-né est considéré comme prématuré si la naissance intervient avant la fin de la 37^{ème} SA révolue (soit avant le 279^{ème} jour de grossesse). D'autres seuils existent afin de mesurer le degré de sévérité de la prématurité. La prématurité est dite extrême ou sévère si la naissance se produit après avant la 28 SA (ou 196 jour). Il s'agit d'une grande prématurité si la naissance intervient avant la 32^{ème} SA (224^{ème} jour) et modérée jusqu'à la 37^{ème} semaine²⁻⁴.

1.3. Les malformations et anomalies congénitales

Une malformation congénitale est définie comme un « défaut morphologique d'un organe ou d'une région du corps, résultant d'un processus intrinsèque anormal de développement ». Cette définition

comprend classiquement des malformations structurelles, syndromes, les défauts de fonctionnement, et des anomalies chromosomiques présentes chez le fœtus ou le nouveau-né, tel que défini par la 10^{ème} révision de la Classification internationale des maladies, (CIM-10), à partir des codes-Q00.0 Q89.9. Des types spécifiques d'anomalies majeures (défauts du tube neural, fentes orales, hypospadias graves...) touchent quelques naissances pour mille.

1.4. Les avortements spontanés et mort-nés

Les avortements spontanés ou fausses couches sont des interruptions naturelles ou accidentelles de la grossesse. Elles sont précoces si la mort embryonnaire intervient avant 12^{ème} SA (le plus fréquent), au-delà on parle de fausses couches spontanées tardives (entre 12^{ème} et 22^{ème} SA). On parle de mortinatalité lorsque les morts fœtales interviennent après la 22^{ème} SA (limite de viabilité selon l'OMS) et jusqu'au terme de la grossesse. Ces interruptions peuvent également être induites dans le cas d'une intervention médicale de grossesse (IMG) possible en France jusqu'au terme (article L. 2213-1). Cette intervention n'est possible que si « la grossesse met en péril grave la santé de la femme, où qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ».

2. Prévalence en France, en Europe et dans les pays développés

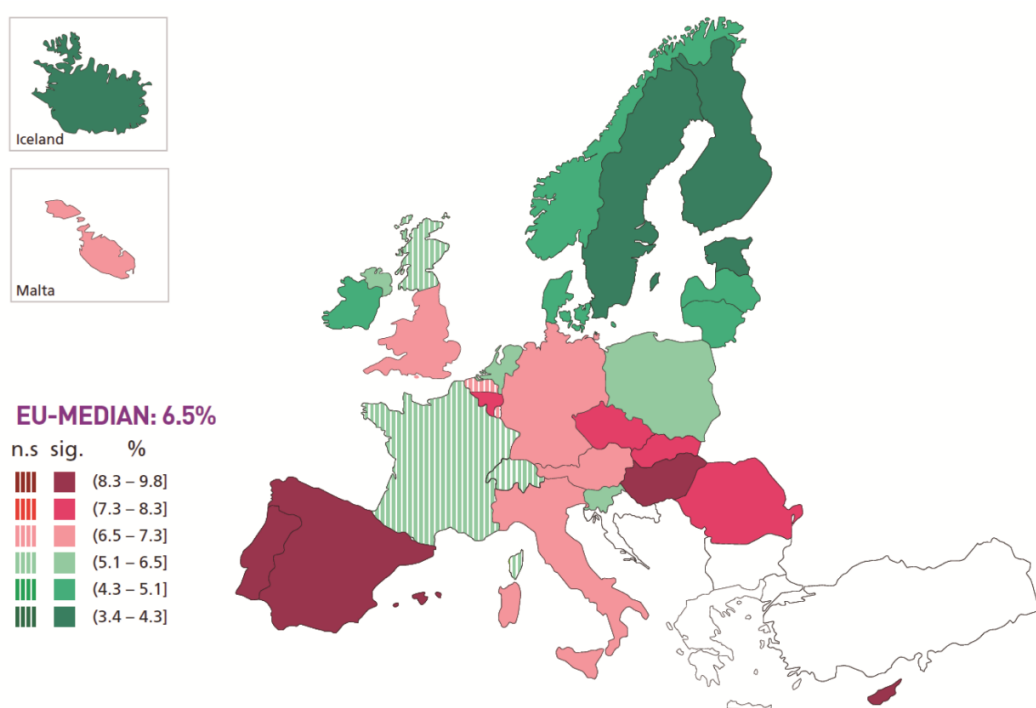
2.1. Sources des données

Dans la plupart des pays dits développés les données sur les naissances proviennent de l'état civil, via les bulletins de naissance, ou via un registre médical portant sur la totalité des naissances. Avant 2013, la France était l'un seul pays d'Europe qui ne disposait pas de données systématiques pour toutes les naissances, sur l'âge gestationnel et les paramètres anthropométriques des nouveau-nés. Depuis 2013, cette récolte de données s'est améliorée puisqu'il est à présent possible de disposer de données sur l'âge gestationnel et le poids de naissance de tous les enfants, via le Pmsi (Programme de médicalisation des systèmes d'information). Par conséquent, les prévalences estimées en France au cours de la dernière décennie proviennent d'échantillons réalisés lors des enquêtes nationales périnatales de 2003 (n=15378, dont 14621 naissances vivantes) et 2010 (n= 15418, dont 14761 naissances vivantes). Cette enquête existe depuis 1972 et a été depuis réalisée à des intervalles plus ou moins réguliers (1981, 1995, 1998, 2003, 2010) ⁵⁰⁻⁵³.

2.2. Prévalences

2.2.1. Petit poids à la naissance

La prévalence de petit poids de naissance (<2500g) était estimée à 6.4% en France en 2010. Elle se situe dans la moyenne européenne où le taux de petit poids de naissance varie de 3.4% à 9.8%, les prévalences les plus basses étant observées dans les pays d'Europe du Nord¹ (Figure 2). Cette prévalence est similaire à celle observée sur l'ensemble des pays dits développés (~7%)⁵.



NOTE: Rates for countries and regions are coloured for groups defined by the 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 100th percentiles of the indicator. Individual regions are coloured to show sign and significance of difference from the EU median. Regions that fall outside the 99.9 percent Wilson-score control limits of a funnel plot constructed around the EU-median against population size differ significantly (sig) and are shown as solid colours. Regions within the control limits (n.s.) are displayed with vertical hatching.

Fig. 2 : Prévalences du petit poids de naissance en Europe en 2010

Source : *European Perinatal Health report, 2013*¹

2.2.2. Prématurité

En 2010, la prématurité concernait environ 55000 naissances par an en France, soit 6,6 % des naissances. Cette prévalence la place au 10^{ème} rang européen, après notamment l'Islande, l'Irlande,

l'Estonie, la Finlande, la Suède et la Norvège¹. Dans l'ensemble des pays développés, l'OMS estime la prévalence de la prématurité à 8.6%, soit environ 1.2 millions de naissances prématurées dont près de la moitié sont attribuées aux Etats-Unis (42%, soit 500000 naissances)² (Figure 3).

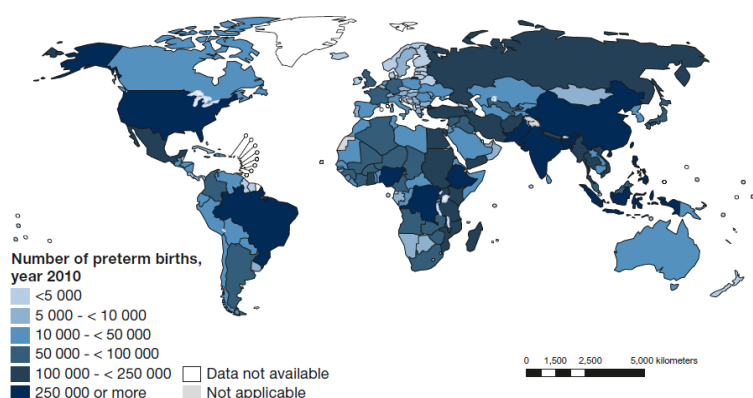


Fig.3 : Répartition du nombre de naissances prématurées dans le monde,

*Source : WHO, Born to Soon, 2003*²

2.3. Variations temporelles en France

En 1972, il y avait 6,8% des naissances qui étaient prématurées en France. La prévalence a diminué autour de 5% en 1981 puis est restée stable sur la période 1981-1995⁵³. La prématurité était à nouveau en légère hausse sur la période 1995-2010, elle est passée de 5,4 à 6,6 %⁵² alors qu'elle est actuellement en baisse dans la plus part des pays européens¹.

Le poids moyen de naissance (non ajusté) chez les nourrissons nés à terme (> 37 SA) a augmenté de manière significative entre 1972 et 1981 puis a diminué de manière significative entre 1981 et 2003 et est resté relativement stable par la suite⁵³. Une évolution similaire a été enregistrée pour les autres paramètres anthropométriques à la naissance (1995-2010). Parallèlement, un recul du nombre de naissances avec un poids inférieur à 2500g a été observé sur la période 2003-2010 (-0.9%)⁵⁰.

2.4. Variations géographiques en France

En 2010, de faibles disparités régionales étaient observées concernant la proportion de prématuré ou nouveau-né avec un poids inférieur à 2500 grammes en France métropolitaine⁵⁰. Il a été constaté toutefois un pourcentage plus faible d'enfants prématurés ou de faible poids dans le Bassin parisien, et une prévalence plus faible d'enfants nés avec un faible poids dans l'Ouest, incluant la Bretagne (5.9% contre 6.4 % en métropole, $p = 0.04$). En revanche, les taux de prématurité et de petit poids de naissance, 13.9% et 11.2% respectivement, sont deux fois plus élevés dans les départements d'outre-mer (DOM) comparativement à leur prévalence métropolitaine (6.6% et 6.4%, respectivement).

3. Principaux facteurs de risque

Bien que les mécanismes biologiques suspectés dans l'étiologie de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin puissent être différents, de nombreux facteurs de risque sont communs à l'ensemble de ces IDG. Ainsi dans ce chapitre, nous parcourons succinctement les différents facteurs de risque médicaux, environnementaux ainsi que les facteurs de risque socioéconomiques individuels et contextuels impliqués dans la survenue de ces IDG. Par ailleurs, les facteurs de risque liés au statut socioéconomique individuel et contextuel et celui lié à l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique seront détaillés respectivement dans les chapitres III.4 et IV.5.

3.1. Caractéristiques médicales maternelles

Globalement, il y a un consensus dans la littérature sur le rôle de certains facteurs biologiques maternels communs dans l'étiologie de la prématurité et du petit poids de naissance ou RCIU^{3,18}. Ainsi, une naissance aux âges extrêmes de la vie reproductive, une première grossesse⁵⁴, une hypertension artérielle^{55,56} et un risque de pré-éclampsie sont autant de facteurs de risque de ces issues défavorable de grossesse³. Un indice de masse corporel (IMC) élevé de la mère (surpoids et obésité) est associé à une augmentation du risque de prématurité et de macrosomie^{57,58}. Similairement, un diabète gestationnel a été associé à un risque accru de macrosomie à la naissance⁵⁹. L'apparition d'infections urinaires et génitales au cours de la grossesse est également associée à la survenue de ces IDG^{3,18}.

3.2. Comportements maternels et statut socioéconomique

L'association entre un faible statut socioéconomique maternel et/ou paternel et IDG sont parmi les plus robustes en recherche périnatale, quel que soit l'indicateur utilisé pour le mesurer (revenus, profession, niveau d'études)^{18,60,61}. Certains comportements maternels délétères tels qu'un régime alimentaire déséquilibré, la consommation de tabac ou autres substances addictives ont également été associés à un risque plus important de prématurité et de petit poids à la naissance^{62,63}. Par ailleurs, certains facteurs psychosociaux, tel que le stress maternel et la dépression sont associés à ces même IDG⁶⁴⁻⁶⁷. Enfin, les femmes vivant seules sont plus susceptibles d'accoucher prématurément et/ou d'un enfant avec un faible poids à la naissance⁶⁸.

3.3. Expositions environnementales pendant la grossesse

Deux revues de la littérature ont rassemblé des études (dont une est une revue de méta-analyses) s'intéressant à l'impact des expositions prénatales à des contaminants chimiques et physiques sur la survenue d'IDG^{13,14}. Ainsi, des expositions prénatales à des polluants chimiques et physiques ont été associées au risque de prématurité et au retard de croissance intra-utérin^{13,14}. Parmi les polluants incriminés dans la survenue de ces IDG, certains sont retrouvés dans l'air ambiant (dioxyde d'azote, particules fines, ozone...)²⁰ et/ou à l'intérieur de nos logements (solvants, pesticides, aérosols, COV...)⁶⁹, d'autre dans l'eau (sous-produits de chloration)⁷⁰, dans l'alimentation (pesticides, métaux lourds)⁷¹, ou encore dans les matériaux de nos objets quotidiens (phtalates, bisphénol A, POP)⁷².

3.4. Caractéristiques contextuelles socioéconomiques et structurelles

Au-delà des caractéristiques individuelles, l'importance des facteurs contextuels (socioéconomiques, physiques et structurels) dans la survenue d'IDG a été reconnue^{19,22}. L'environnement socioéconomique des lieux de vie^{14,21,23-25}, la disponibilité et l'accès à certaines ressources et services (alimentaires, soins)^{31,34,73,74} et certains facteurs structurels de l'environnement (espaces naturels vs espaces construits, urbain vs rural ; etc...) sont autant de déterminants qui peuvent favoriser la survenue d'une IDG ou au contraire en minimiser les risques⁷⁵⁻⁷⁹. La Figure 4 représente le schéma de l'ensemble de ces facteurs de risque contextuels agissant au-delà et en interaction avec les facteurs de risque individuels³⁸.

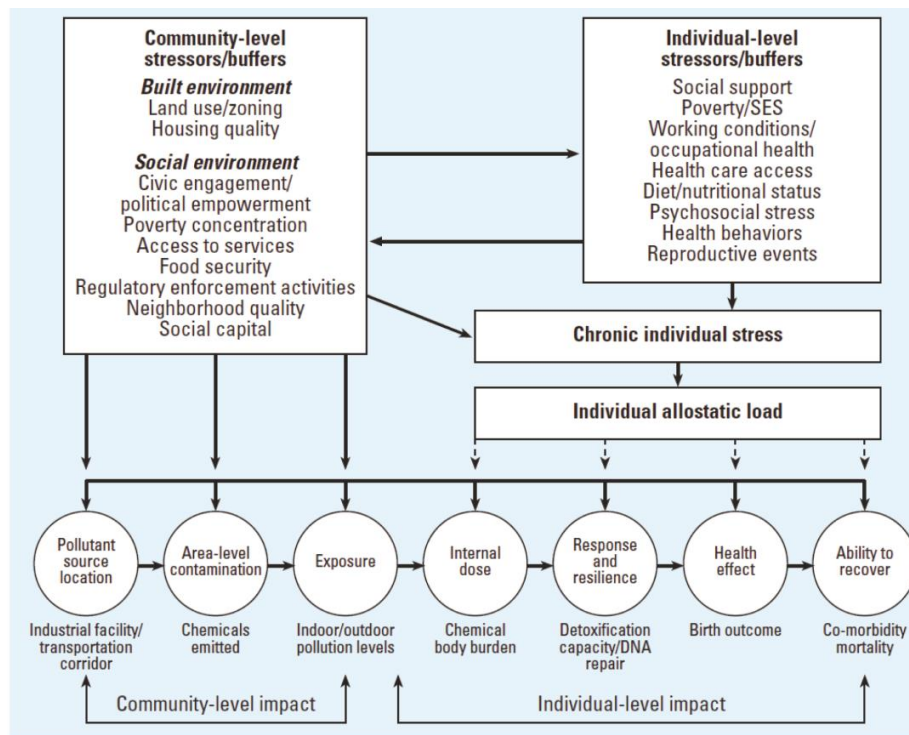


Fig. 4 : Représentation du rôle des facteurs contextuels et individuels dans la survenue des issues défavorables de grossesse, exemple du poids à la naissance

Source : Morello-Frosch et al., *Environmental Health Perspectives* 2006⁸⁰

II. Le contexte urbain-rural

De nombreuses classifications sont utilisées pour définir le contexte urbain et rural d'un territoire. Le choix d'une classification dépend de la problématique de l'étude, des données disponibles, et du contexte géographique. Dans ce sous-chapitre sont présentées trois méthodes fréquemment utilisées pour définir le caractère urbain ou rural d'un territoire, et notamment en France. Seront présentées également les variations des IDG suivant un contexte urbain-rural et les mécanismes supposés pour expliquer ces variations.

1. Mesurer le contexte urbain-rural

1.1. Les unités urbaines de l'INSEE

En France, il existe une classification « institutionnelle » établie par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) qui découpe le territoire français en « unités urbaines ». Jusqu'en 1999, les unités urbaines étaient redéfinies à l'occasion de chaque recensement de la population. Depuis la mise en œuvre de la nouvelle méthode de recensement, la redéfinition des contours des unités urbaines est devenue décennale, et la dernière date de 2010. L'unité urbaine est définie comme « une commune ou un ensemble de communes qui comporte sur son territoire une zone bâtie d'au moins 2 000 habitants où aucune habitation n'est séparée de la plus proche de plus de 200 mètres³. En outre, chaque commune concernée possède plus de la moitié de sa population dans cette zone bâtie. Si l'unité urbaine s'étend sur plusieurs communes, l'ensemble de ces communes forme une **agglomération urbaine**. Les communes qui composent une **agglomération urbaine** sont soit des **villes-centres**, soit des **banlieues**. Si une commune représente plus de 50 % de la population de l'agglomération urbaine, elle est seule **ville-centre**. Sinon, toutes les communes qui ont une population supérieure à 50 % de celle de la commune la plus peuplée, ainsi que cette dernière, sont **villes-centres**. Les communes urbaines qui ne sont pas **villes-centres** constituent la **banlieue** de l'agglomération urbaine. Une agglomération urbaine peut n'être constituée que de villes-centres ; autrement dit, il y a toujours au moins une ville-centre, mais pas systématiquement de banlieue ».

³ Ces seuils, 200 mètres pour la continuité du bâti et 2 000 habitants pour la population des zones bâties, sont conformes aux recommandations adoptées au niveau international (conférence des statisticiens européens de la Commission économique pour l'Europe des Nations Unies).

Si l'unité urbaine s'étend sur une seule commune, elle est dénommée **ville isolée**. Tout espace du territoire qui n'appartient pas à l'une de ces trois catégories (ville-centre, banlieue, ville isolée) est défini comme **espace rural**. Cette classification permet ainsi de qualifier les zones du territoire français suivant 4 catégories en fonction de leur degré d'urbanisation et du nombre d'habitants. Ces différentes classes sont représentées plus précisément dans la Figure 5.

| | | | |
|-------------------------------|------------------------------------|--------------|---------------------|
| Unité urbaine | | | Espace rural |
| Agglomération urbaine | | Ville isolée | |
| Ville-centre (pôle urbain) | Banlieue (Couronne périurbaine) | | |

Fig 5 : Classification et hiérarchisation de la définition des unités urbaines de l'INSEE

Source : INSEE

1.2. Les aires urbaines de l'INSEE

Une deuxième nomenclature produite par l'INSEE repose en partie sur la définition des unités urbaines mais vise à prendre en compte des territoires reliés à la ville, non par la continuité du bâti, mais par la pratique résidentielle des habitants travaillant dans la ville. Cette nomenclature définit des aires urbaines à partir de flux socioéconomiques (i.e., représente l'ensemble des habitants d'un même bassin d'emploi) et existe depuis 1999. Une aire urbaine est un ensemble de communes d'un seul tenant et sans enclave, constitué par :

- Un **pôle urbain**, qui est une **unité urbaine** offrant au moins 5 000 emplois (10000 emplois lors de la révision des aires urbaines en 2011).
- Une **couronne périurbaine (ou communes monopolarisées)** composée de communes rurales ou unités urbaines dont au moins 40 % de la population résidente possédant un emploi travaille dans le reste de l'aire urbaine (le pôle ou les communes attirées par celui-ci).

Dans le zonage en aires urbaines de l'INSEE, on trouve d'autres éléments que les aires urbaines. Ainsi, les **communes multipolarisées** sont des communes ou unités urbaines dont 40 % ou plus

des actifs résidents vont travailler dans plusieurs aires urbaines, sans atteindre ce seuil avec une seule d'entre elles. L'espace à dominante urbaine regroupe l'ensemble des aires urbaines et des communes multipolarisées. **L'espace à dominante rurale** est constitué de l'ensemble des communes n'appartenant pas à l'espace à dominante urbaine.

Par ailleurs, des classifications similaires basées à la fois sur des critères géographiques et socioéconomiques ont également été développées dans d'autres pays⁴³.

1.3. Taille des communes

Dans la littérature, le caractère urbain ou rural d'une zone a souvent été défini à partir de la taille de la population (i.e., nombre d'habitants) dans une zone géographique donnée. La zone géographique de référence la plus souvent utilisée est celle de la commune. Il n'y a pas de seuil prédéfini nationalement ou internationalement, chaque étude justifie de la limite de son choix pour différencier les communes urbaines, éventuellement semi-urbaines et rurales suivant un nombre d'habitant par commune. Au Canada, par exemple, la définition institutionnelle des communes urbaines et rurales utilise un seuil de 10000 habitants par commune²⁹. En Bretagne, un seuil placé à 20000 habitants a été utilisé pour différencier les communes urbaines et rurales⁸¹.

1.4. Occupation du sol

Au-delà de la densité humaine d'une zone, le caractère urbain ou rural peut être défini suivant le type d'occupation du sol et notamment la proportion et continuité du bâti ou de zones dites « artificialisées ». Le premier niveau de la base de données européenne Corine Land Cover⁴ permet de distinguer 5 types d'occupation du sol : les territoires artificialisés, les territoires agricoles, les forêts et milieux semi-naturels, les zones humides, et les surfaces en eau. Ainsi, en se basant sur la proportion de territoires artificialisés dans une unité géographique, il est possible de rendre compte de son caractère dit « urbain », éventuellement « semi-urbain » ou « rural ». Suivant cette méthodologie, une précédente étude définissait une zone géographique comme « urbaine » si celle-ci contenait au moins 85% de territoires artificiels et rural en deçà de ce seuil⁸².

⁴ Cette base vectorielle est produite par photo-interprétation humaine d'images satellites ou orthophotographie (Landsat, SPOT, IRS,...) d'une précision de 20 à 25 mètres.

2. Prévalence des issues défavorables de grossesse suivant le contexte urbain et rural

De façon surprenante, aucune donnée n'est disponible en France concernant les prévalences des IDG, ni même de la distribution des paramètres anthropométriques selon la localisation urbaine ou rural des naissances.

Dans la littérature internationale - pour l'essentiel des études nord-américaines- seulement une douzaine d'études se sont intéressées à la distribution des paramètres anthropométriques à la naissance ou à la prévalence des IDG suivant le gradient urbain-rural depuis les années 1990 (**ANNEXE A**). Ces études présentent des résultats contrastés qui sont difficilement comparables de par la variabilité définitions utilisées pour discriminer les zones urbaines des zones rurales. Parmi ces études, cinq ont observé des prévalences similaires de nouveau-nés avec un petit poids à la naissance et/ou prématurés en milieu urbain et rural⁸³⁻⁸⁷. En 1993, une première étude britannique met en évidence une augmentation du risque de nouveau-nés avec un petit poids à la naissance (< 2500 g) chez les femmes urbaines comparativement à celles résidant en milieu rural⁸⁸. Par la suite, deux autres études ont également retrouvé une augmentation du risque de petit poids à la naissance et/ou de prématurité chez les nouveau-nés de mère résidant en milieu urbains^{79,89,90}. A l'inverse, deux études récentes ont observé une augmentation des prévalences de ces IDG chez les femmes résidant dans des zones rurales^{91,92}. Enfin, deux études ont observé des risques accrus de petit poids à la naissance et de prématurité pour les femmes résidant dans des zones rurales reculées, mais pas pour celles vivant dans des zones rurales sous influence métropolitaine^{93,94}.

3. Mécanismes suspectés pour expliquer les variations d'événements sanitaires suivant le contexte urbain-rural

Plusieurs hypothèses ont été proposées afin d'expliquer les inégalités de santé –notamment périnatale- au travers du gradient urbain-rural. Le contexte urbain-rural influence notamment le cadre de vie mais aussi les comportements de santé des populations. Aussi l'exposition à des nuisances environnementales (pollution de l'air, de l'eau...) varie suivant que l'on se trouve en milieu urbain ou rural. Par ailleurs, la disponibilité et l'accès à certains services, notamment aux services de soins est

plus ou moins évidente en fonction d'une domiciliation urbaine ou rurale⁴⁴. En parallèle, les comportements de santé, les facteurs psychosociaux et le statut socioéconomique des personnes sont influencés par un style de vie urbain ou rural. Certains auteurs vont jusqu'à évoquer des différences de « cultures » entre les personnes résidant dans des zones urbaines et rurales. Ces différentes influences contextuelles et individuelles liées à un cadre de vie urbain ou rural peuvent se cumuler et interagir entre elles et contribuer à des disparités territoriales de santé ^{46,95}. La Figure 6 représente schématiquement ces différents mécanismes.

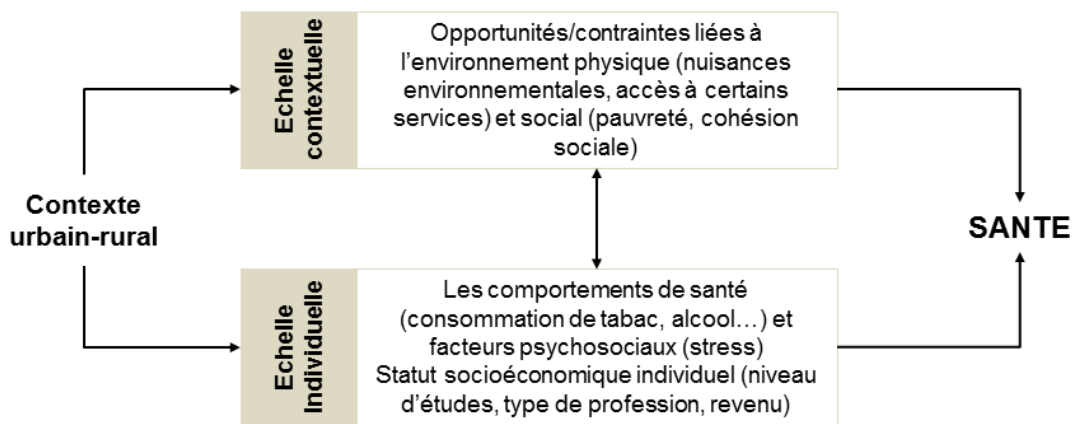


Fig. 6 : Schéma conceptuel de l'influence du contexte urbain-rural sur la santé,

Source : Verbeij et al., 1996 ⁴⁶

III. Les inégalités sociales de santé

Bien que très largement observées, les inégalités sociales de santé (ISS) ne sont pas simples à mesurer tant leur explication découle de déterminants multifactoriels qui s'enchaînent et s'accumulent au cours de la vie. Ce sous-chapitre présente un rapide constat des ISS en France mais aussi à l'international. Il décrit les différents déterminants individuels et contextuels des ISS et la façon de les mesurer sur le terrain et dans les études épidémiologiques. Enfin, un état de l'art des études s'intéressant au rôle des inégalités sociales dans la survenue d'IDG et les mécanismes supposés pour les expliquer sera réalisé.

1. Un constat national et international

Malgré l'importante amélioration de l'état de santé de la population générale, comme en attestent des indicateurs de santé publique (allongement de l'espérance de vie, diminution de la mortalité infantile...), force est de constater que ces progrès ne profitent pas à tous de manière équitable. Les inégalités de santé suivent une distribution socialement stratifiée au sein de la population. Cette hiérarchisation sociale de la santé se retrouve dans la plupart des pays, et -à de très rares exceptions près- concerne la quasi-totalité des pathologies⁹⁶⁻⁹⁸.

Par ailleurs, les inégalités sociales de mortalité sont plus importantes en France que chez certains de ses voisins européens⁹⁹. Leur réduction est devenue un enjeu majeur de santé publique, comme en témoigne leur intégration comme objectifs dans la loi de Santé Publique du 9 août 2004 (articles 33 et 34 de la loi n°2004-806) et le récent rapport de l'INPES établi comme un soutien méthodologique à la réduction des ISS¹⁰⁰. Et pourtant, le Haut Conseil de la Santé Publique juge dans son rapport de 2009, insuffisante la prise en compte de ISS dans la loi de 2004 et par conséquent une incapacité à la surveillance de ces ISS et leur évolution sur le territoire national⁹⁹. Elles n'ont cessé de s'accroître depuis les 20 dernières années -particulièrement chez les hommes- malgré un régime d'assurance maladie garantissant l'accès aux soins des populations les plus défavorisées⁹⁹. En pratique, peu de dispositifs (moyens pour l'observation et la réduction des ISS) et un cadre législatif limité visent à la réduction de ces ISS. Dans les faits, les personnes appartenant aux catégories socio-économiques les moins favorisées vivent moins longtemps et en moins bonne santé que ceux des catégories socio-économiques les plus favorisées⁹⁷. Ce « gradient social » pose fondamentalement la question des déterminants des ISS. Au-delà des causes génétiques et physiologiques déterminantes de l'état de santé d'une population, les facteurs socio-économiques individuels et contextuels sont les premiers

contributeurs des ISS. Le prochain sous-chapitre, non exhaustif, vise à décrire plus précisément certains de ces déterminants.

2. Les déterminants des inégalités sociales de santé

De nombreux déterminants socioéconomiques individuels mais également à l'échelle communautaire peuvent avoir une influence directe ou indirecte sur la santé.

La situation socioéconomique d'un individu est une notion multifactorielle (i.e. nécessite plusieurs indicateurs) et dynamique (i.e. évolutive dans le temps). En général la situation socioéconomique d'une personne est mesurée par une triade essentielle : son niveau d'études, sa stabilité financière ou niveau de revenus, et sa situation professionnelle (i.e. catégorie socioprofessionnelle). A ces trois indicateurs, peut se rajouter la situation familiale d'une personne (seule, en couple, mariée...) reconnue pour avoir une influence sur l'état de santé, notamment dans le domaine de la périnatalité qui nous intéresse dans ce travail⁶⁸. Ces déterminants socioéconomiques peuvent influencer dans l'utilisation du système de soins primaires (consultations), dans l'utilisation et la compréhension du système de soins préventifs (couverture vaccinale et dépistage) et cliniques, mais également dans la prise des traitements prescrits et leur prise en charge financière (i.e. complémentaires santé)¹⁰¹.

Par ailleurs, au-delà des caractéristiques socioéconomiques individuelles, le contexte socioéconomique du lieu de résidence peut avoir un impact délétère sur la santé de ces résidents. En effet, la répartition géographique des équipements et des services de soins et l'exposition aux nuisances environnementales des résidents (différentiel d'exposition suivant hiérarchie socioéconomique) ou leur degré de sensibilité aux effets sanitaires en résultants (différentiel de vulnérabilité) peut varier suivant le statut socioéconomique d'une zone géographique. Ces déterminants socioéconomiques contextuels, peuvent moduler les comportements dits « de santé » (tabagisme, l'alcool et consommation d'autres substances addictives, le régime alimentaire), le mode de vie des individus (sédentarité) et les risques psychosociaux : autant de facteurs socialement distribués et reconnus à risque pour la santé.

Enfin, si aucun de ces facteurs individuels et contextuels (ni individuellement, ni pris ensembles) ne semble déterminer complètement un comportement de santé, ni a fortiori une maladie ou un événement de santé, chacun d'entre eux peut avoir des effets propres mais peut aussi se cumuler et

interagir avec d'autres depuis les plus petits âges de la vie ^{19,102}. Une action synergique de ces facteurs socioéconomiques semble alors au cœur du constat des ISS.

3. Mesurer les déterminants des ISS dans les études en France

3.1. Déterminants socio-économiques individuels

Les indicateurs individuels de statut socio-économique sont en général recueillis par questionnaire ou face à face au cours des études, qu'il s'agisse d'études transversales, de cohorte ou d'études cas-témoins. En revanche, si les français déclarent relativement facilement leur niveau d'études et leur profession, obtenir des informations financières (revenus, aides sociales, etc...) reste très compliqué et tabou en France. L'utilisation des bases de données administratives pourrait, par ailleurs, faciliter la collecte et l'exhaustivité des données socio-économiques recueillies. En revanche, cette utilisation des données administratives n'est toujours pas possible en France, même pour la recherche.

3.2. Déterminants socio-économiques contextuels

Les déterminants socio-économiques contextuels étaient initialement pris en compte dans les études écologiques afin d'approximer la position socio-économique des individus, en se basant sur la caractérisation socio-économique de leur zone géographique de résidence. Par la suite, l'inclusion de ces déterminants dans des analyses multiniveau ont permis de distinguer dans les disparités des états de santé, des éléments propres à la situation socioéconomique de l'individu d'une part et à celle de son environnement collectif d'autre part. Les deux prochains paragraphes reviennent sur la notion d'unité géographique et l'identification de ces déterminants socio-économiques contextuels.

3.2.1. Unités géographiques disponibles

La mesure du contexte socio-économique est réalisée à une échelle (i.e. unité géographique) et à un moment donné. Parmi les différentes unités géographiques disponibles, on distingue: la région, le département, le canton, la commune, l'Iris (Ilot Regroupé pour l'Information Statistique) ou le carroyage. Les communes de taille suffisamment grandes sont divisées en plusieurs IRIS. Chaque IRIS résidentiel est construit pour inclure environ 2000 personnes, afin d'être relativement homogène en terme de caractéristiques socioéconomiques individuelles. Au contraire, les petites villes ou les communes rurales ne contiennent en général qu'un seul IRIS peuvent inclure moins de

2000 personnes. Bien que récemment, l'INSEE ait introduit une unité géographique plus petite, le carroyage qui représente un carré de 200 mètres de côté, l'IRIS reste la plus petite unité géographique pour laquelle l'ensemble des données de recensement français sont disponibles et donc la plus fine échelle à partir de laquelle il est possible de mesurer le niveau socioéconomique d'un quartier de résidence.

3.2.2. Construction d'un indice de défaveur sociale ou de désavantage social

A partir des données du recensement français il est possible d'évaluer le contexte socio-économique d'une zone géographique donnée. Par exemple, on dispose à l'échelle de la commune ou de l'IRIS des pourcentages de chômeurs, d'ouvriers, de bacheliers marqueurs d'une certaine précarité sociale, et des marqueurs de précarité davantage matérielle tels que le pourcentage de propriétaires de leur logement et/ou véhicule. Ces dimensions sociales et matérielles sont importantes pour caractériser le niveau socio-économique d'une l'unité géographique.

Néanmoins, si ces dimensions sont dans la pratique souvent corrélées entre elles, elles ne peuvent se substituer dans un cadre écologique largement dépendant du contexte historique (ville industrielle..) et géographique du lieu de vie (urbain/rural). Ainsi, par exemple, le pourcentage de propriétaires de leur logement et/ou de leur véhicule n'aura pas la même interprétation socioéconomique dans des zones urbaines et rurales.

Dans les années 80, et à l'initiative de chercheurs britanniques, ces différentes dimensions vont être cumulées autour d'indices synthétiques de « désavantage social » dit aussi « défaveur sociale » en traduction du terme anglo-saxon « deprivation index »^{103,104}. Ces indices sont obtenus par l'agrégation de différentes variables de la statistique publique (recensements) mesurées à une échelle géographique donnée. Cette agrégation permet d'estimer de manière agrégée le niveau socioéconomique des quartiers de résidence sous la forme d'une variable continue. Cette variable continue peut elle-même être catégorisée en quantiles afin de définir des niveaux/strates de désavantage social sur le territoire étudié.

Depuis, la recherche dans le domaine des ISS ayant progressé, de nombreux autres indices ont été proposés. Ces indices diffèrent suivant deux aspects : le type et le nombre de variables considérées et la méthodologie employée pour l'agrégation de ces variables. Alors que les premiers indices développés s'appuyaient sur un nombre restreint de variables (4 variables pour l'indice de Townsend

et de Carstairs et Morris, et 5 pour l'indice de Jarman), les plus récents tendent à en inclure davantage. Aussi, l'agrégation de ces variables socio-économiques a évolué progressivement depuis des modèles additifs (somme non pondérée des variables préalablement standardisées ou non)¹⁰³⁻¹⁰⁵ vers l'utilisation de méthodes spécialisées dans l'analyse multidimensionnelle des données (Analyse en Composantes Principales (ACP)). Les méthodes basés sur une ACP, retiennent en général la première dimension (ou composante principale) comme indice de désavantage social^{26,106-108} mais certaines conservent les deux premières dimensions dans le but de séparer la défaveur dite matérielle de la défaveur sociale¹⁰⁹. Par ailleurs, dans certains cas les composantes issues de l'ACP pouvaient subir une rotation (varimax)¹¹⁰ ou être utilisées en amont d'une Classification Ascendante Hiérarchique (CAH)¹¹¹. Plus récemment, des méthodes bayésiennes ont aussi été utilisées pour générer ces indices¹¹². Enfin, un indice de désavantage social à visée européenne « European Deprivation Index (EDI) » a été proposé¹¹³. Ce dernier diffère des précédents indices non seulement dans la méthodologie d'agrégation utilisée mais aussi par son critère de sélection des variables prises en compte. Alors que les précédents indices sélectionnent *a priori* les variables à inclure dans leur composition, l'EDI repose sur la sélection d'une combinaison de variables qui sont disponibles à la fois au niveau individuel dans une enquête européenne dédiée à l'étude de la défaveur EU-SILC (European Union – Statistics on Income and Living Conditions) et au niveau géographique dans le recensement de la population. Les variables sélectionnées seront uniquement retenues dans la construction de l'EDI si elles sont associées significativement (régression logistique multivariée) aux indicateurs de pauvreté individuelle objective (revenu en classes) et subjective (situation financière perçue et revenu jugé insuffisant) mesurés initialement à partir de plusieurs items dans l'enquête EU-SILC. Les coefficients de régression associés à chacune de ces variables retenues deviennent les poids de ces variables dans l'EDI.

Le tableau 1 présente les différentes méthodes et variables incluses dans les indices de désavantage social développés et utilisés en France, et les compare aux deux indices les plus couramment utilisés dans la littérature internationale : les indices de Townsend et Carstairs.

Tableau 1 : Présentation des indices de désavantage social utilisés en France.

| | Townsend | Carstairs | Rey (Fdep) | Labseur (Epipage) | Havard (Equit'Area) | Challier | EDI ^a | Lalloué ^b (Indice métropole) |
|---|--------------------|--|------------|-------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------------|---|
| Pays | GB | GB | France | France | France | France | Europe, France | France |
| Méthode | Somme non pondérée | Somme non pondérée (variables standardisées) | ACP | ACP | ACP | ACP, rotation varimax | régression linéaire multivariée | ACP et CAH |
| Variables incluses | | | | | | | | |
| Proportions de chômeurs | X | X ^c | X | X | X | X | X | X |
| Proportions de chômeurs de plus d'un an | | | | X | X | | | |
| Proportion de ménages avec personne de référence au chômage | | | | | | X | | |
| Proportions de ménages sans voiture | X | X | | X | X | X | X | |
| Proportions de ménages avec une voiture | | | | | | | | X |
| Proportions de ménages avec deux voitures ou plus | | | | | X | | | X |
| Proportion de logements surpeuplés (> 1 pers./pièce) | X | X | | X | X | X | X | X |
| Nombres de ménages avec plus de 6 personnes | | | | | X | | X | |
| Nombre moyen de personnes par pièce | | | | | | | | X |
| Proportions de logement sans chauffage | | | | | | X | X | |
| Proportion de ménages ayant déménagés depuis le dernier recensement | | | | | | X | | |
| Proportions de pers. à leur compte dans la population active | | | | | | | | X |
| Proportions d'ouvriers | | X | X | X | X | X | X | |
| Proportions de ménages avec personne de référence ouvrière | | | | | | X | | |
| Proportions de pers. avec professions supérieures | | | | X | | | | |
| Proportions de pers. de 15 ans et plus avec niveau primaire | | | | X | X | | | X |

| | Townsend | Carstairs | Rey Labseur (Fdep) (Epiage) | Havard (Equit'Area) | Challier | EDI ^a | L'alloué ^b (Indice métropole) |
|--|----------|-----------|-----------------------------|---------------------|----------|------------------|--|
| Proportions de pers. de 15 ans et plus avec niveau secondaire | | | | | | | X |
| Proportions de pers. de 15 ans et plus avec le BAC | | | X | X | | | X |
| Proportions de pers. de 15 ans et plus (BEP, CAP, BEPC) | | | | X | | X | X |
| Proportions de pers. de 15 ans ayant fait des études supérieures | | | X | X | | | X |
| Proportions de pers. en CDI | | | X | X | | | X |
| Proportions de pers. en CDD | | | | X | | | X |
| Proportions de ménages non-proprétaires | X | | | X | X | X | |
| Proportion de logements HLM | | | | X | X | | |
| Proportion de logements maisons individuelles ou fermes | | | | X | | | |
| Proportion de logements appartements | | | | X | | | |
| Proportions de ménages monoparentaux | | | X | X | X | X | X |
| Proportion de retraités vivants seuls | | | | X | X | | |
| Proportions de personnes étrangères | | | X | X | X | X | X |
| Proportions d'immigrants depuis le dernier recensement | | | | | | | X |
| Proportions d'enfants < 5 ans | | | | | X | | |
| Revenu net median par ménage | | | X | | | | |
| Revenu net median par unité de consommation | | | | X | | | X |
| Densité de population (hts/km ²) | | | | | X | | |

Abréviations : EDI, European deprivation index ; GB, Grande-Bretagne ; ACP , analyse en composante principale ; CAH, classification hiérarchique.

^aSont présentées uniquement les 10 variables retenues pour la déclinaison française de l'indice (département du Calvados)

^bSont présentées uniquement les 15 variables communes aux 3 métropoles régionales françaises (Lyon, Lille, Marseille) sur lesquelles cet indice a été testé.

^cUniquement des chefs de ménage

4. Associations entre inégalités sociales et issues défavorables de grossesse

4.1. Revue de la littérature

L'environnement socioéconomique joue un rôle important dans la santé maternelle et périnatale. Les indicateurs de faible statut socioéconomique sont de manière cohérente parmi les meilleurs prédicteurs des issues défavorables de la grossesse^{21,23-25}. Il est aujourd'hui clairement établi dans la littérature que le niveau d'études maternel et paternel^{18,61}, leurs catégories socioprofessionnelles, ainsi que leur situation familiale⁶⁸ influencent la survenue d'IDG.

Ces constats ont été observés en France au cours de l'enquête périnatale de 1995¹¹⁴. Ainsi, les prévalences de nouveau-nés avec un faible poids de naissance et de prématurés étaient d'autant plus élevées que les niveaux d'études des mères étaient faibles. Des tendances similaires étaient retrouvées en lien avec la CSP de la mère, du père et celle du couple¹¹⁴.

Indépendamment des caractéristiques socioéconomiques individuelles, les études de ces 20 dernières années ont montré un excès de risque d'événements périnataux défavorables (incluant le petit poids de naissance et la prématurité) dans les quartiers défavorisés. Deux récentes revues et deux méta-analyses^{24,25,61}, principalement alimentées par des études nord-américaines, ont confirmé ces résultats. Ainsi, dans une première méta-analyse incluant 28 études, une augmentation du risque statistiquement significative de nouveau-nés avec un petit poids à la naissance (<2500g) a été observé pour les femmes résidant dans des quartiers socio-économiquement défavorisés (OR : 1,11, 95 IC (1,02-1,20))²⁵. Dans une méta-analyse plus récente, des associations similaires ont été retrouvées entre le niveau socioéconomique du contexte de vie (quintile le plus défavorisé) et le petit poids de pour l'âge gestationnel (PPAG) (OR : 1,31, 95 IC (1,28-1,34)), et la prématurité (OR : 1,23, 95 IC (1,18-1,28))²⁴. En France, peu d'études se sont intéressées à l'impact d'un désavantage social ou socioéconomique du lieu de résidence sur le risque d'IDG. Trois études réalisées en Ile de France s'accordent sur une augmentation du risque de prématurité (< 37 SA) et de très grande prématurité (< 32 SA) dans les zones défavorisées²⁶⁻²⁸.

4.2. Mécanismes étiologiques suspectés

La Figure 7 présente schématiquement les mécanismes suspectés dans l'association entre les facteurs de risque socio-économiques individuels et contextuels et la survenue d'IDG. Ainsi, il a été montré qu'un environnement socio-économiquement délétère pouvait contribuer à la survenue IDG suivant plusieurs mécanismes interconnectés. Un cadre de vie et une situation personnelle socio-économiquement défavorable peuvent influencer les comportements individuels dits à risque pour la santé tels que le tabagisme, la consommation d'alcool et autres substances addictives et une mauvaise alimentation^{22,31}. Ces contraintes socioéconomiques qu'elles soient individuelles ou contextuelles peuvent également favoriser l'apparition de certains troubles psychosociaux tel que l'anxiété, la dépression et le stress maternel^{35,65}. L'ensemble de ces facteurs ont antérieurement été reconnus pour avoir un effet sur les paramètres biologiques maternels associés à la survenue d'IDG⁶⁷. Par ailleurs, un environnement socio-économiquement défavorable a été associé à un risque accru d'exposition à des nuisances environnementales (pollution atmosphérique, pollution sonore, industrielles et des milieux aquatiques) et freine la présence de facteurs structurels considérés comme « salutogènes » pour l'état de santé et le bien-être de la population (e.g., espaces naturels, accès aux soins). Récemment une restriction de ces facteurs structurels bénéfiques pour la santé a été associée à une augmentation risque d'IDG^{75,76}.

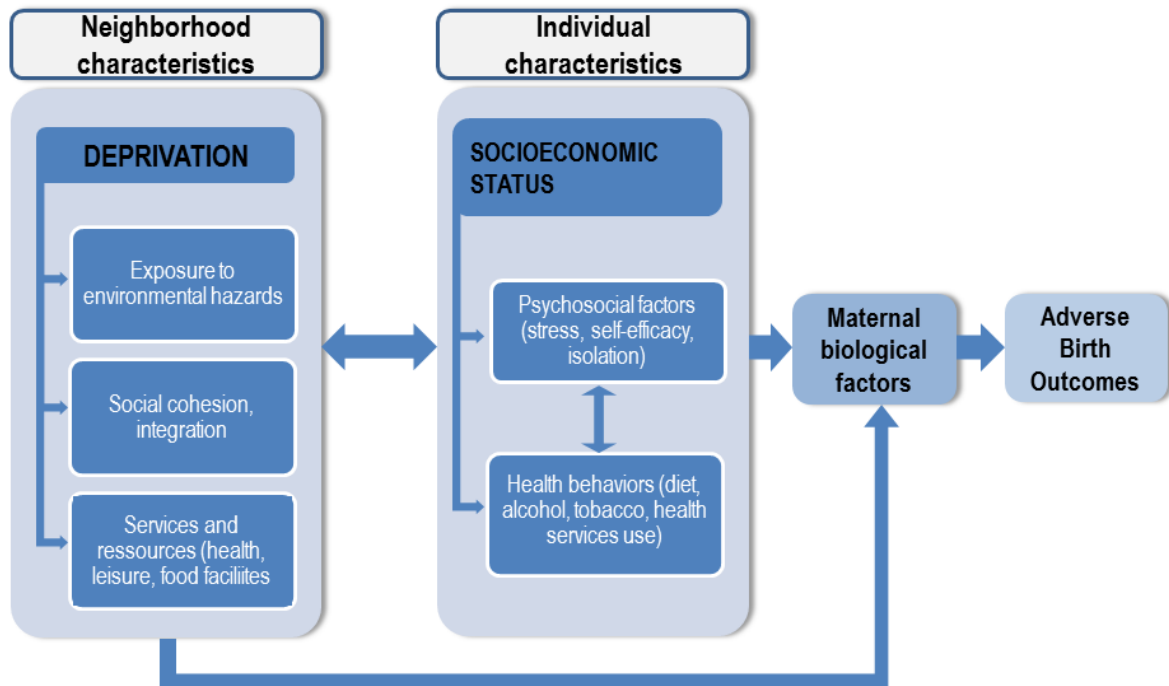


Fig. 7 : Modèle conceptuel présentant les mécanismes socioéconomiques individuels et contextuels suspectés de la survenue des issues défavorables de grossesse

IV. La Pollution atmosphérique

Ce sous-chapitre permet de définir la notion de pollution atmosphérique, sa surveillance, sa réglementation et sa modélisation à de plus ou moins larges échelles du territoire. Il présente les sources, la formation et les variations d'un groupe particulier de polluants de l'air, les oxydes d'azote (NO_x), et l'impact d'une exposition prénatale à ces polluants sur le risque de prématurité et sur la croissance fœtale.

1. Définition et surveillance

La loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (LAURE) du 30 décembre 1996 définit la pollution de l'air comme « l'introduction par l'homme, directement ou indirectement dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances présentant des risques pour la santé, les écosystèmes, d'influer sur le climat, de détériorer les biens matériels, de provoquer des nuisances olfactives ». Ces polluants peuvent être émis par différentes sources urbaines, industrielles, agricoles, ou naturelles (polluants primaires) ou être formés secondairement lors de réactions chimiques ayant lieu dans l'atmosphère (polluants secondaires). Cette pollution affecte surtout la troposphère, couche d'air qui s'étend du sol jusqu'à une dizaine de kilomètres. En application de cette loi, la surveillance de la qualité de l'air en France est déléguée par l'état à des Associations Agréées pour la Surveillance de la Qualité de l'Air (AASQA). Ce dispositif de surveillance réalisé par les 27 AASQA du territoire national est coordonné en outre par un laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air. Cette surveillance est obligatoire depuis 1996, pour certains polluants tels que le dioxyde de soufre (SO₂), les oxydes d'azote (NO et NO₂), le monoxyde de carbone (CO), les particules fines (PM₁₀ et PM_{2,5}), les hydrocarbures (HC) et l'ozone (O₃).

2. Surveillance de la pollution atmosphérique en Bretagne

En Bretagne, l'AASQA AirBreizh gère la surveillance en continue des polluants réglementés, assure une large information au public et mène des études et campagnes sur d'autres polluants de l'air extérieur et intérieur à divers endroits du territoire Breton (pesticides, métaux lourds, benzène..). Les mesures de ces différents polluants sont réalisées par l'intermédiaire d'analyseurs (i.e. stations de mesures) dont le nombre n'a cessé de croître depuis la création de l'association en 1996. Ces analyseurs sont localisés pour l'Ille et Vilaine sur 6 sites à Rennes, 1 site à St-Malo et 1 site à Guipry ; pour le Finistère, 3 sites à Brest, 1 à Quimper, 1 à Morlaix et 1 à Brennilis; pour le Morbihan, 2 sites à

Lorient et 1 à Vannes ; pour les Côtes d'Armor, 1 site à St-Brieuc. Ces sites ont été choisis soit pour leur bonne représentativité de la pollution moyenne de la ville, soit pour leur proximité à de gros émetteurs de polluants atmosphériques, soit en plein centre-ville sur des axes à forte circulation, ou encore en zone rurale pour mesurer les déplacements de la pollution.

Au cours de l'année 2010, Air Breizh a intégré la plate-forme interrégionale ESMERALDA (EtudeS MultiRégionALes De l'Atmosphère). Cette plate-forme inclut les AASQA d'Ile-de-France, du Centre, de la Haute Normandie, de la Picardie, de Champagne Ardenne et du Nord-Pas-de-Calais, de la Bourgogne, de la Basse-Normandie et de la Bretagne. Elle permet de diffuser quotidiennement des informations relatives à la qualité de l'air au travers de cartographies et de prévisions. Ces cartographies sont le résultat de simulations numériques réalisées à l'aide d'un modèle déterministe de chimie-transport appelé CHIMERE développé au Laboratoire de Météorologie Dynamique (LMD) du CNRS. Ce modèle permet de calculer l'évolution de la pollution photo-oxydante ($\text{NO}_x + \text{O}_3$) et particulaire (PM) à une résolution de 6 km sur le domaine inter-régional et de 3 km sur les zooms régionaux.

3. Estimation des niveaux ambiants de pollution atmosphérique

De nombreuses approches peuvent être utilisées pour estimer l'exposition à la pollution atmosphérique, de l'utilisation de biomarqueurs d'exposition^{115,116} (i.e. adduits à l'ADN quantifiable pour certains polluants) en passant par l'utilisation de capteurs individuels (i.e. dosimètres) à la modélisation des concentrations en polluants à diverses échelles. Ainsi, certaines études bénéficient de l'exploitation de mesures personnelles qui ont l'avantage d'être précises et de prendre en compte la mobilité des personnes sur une période donnée^{117,118}. En revanche, ces techniques sont peu utilisées car elles sont très onéreuses et donc généralement utilisées sur des petits effectifs. En outre, elles ne permettent pas de séparer les différentes sources d'exposition. Certaines études ont également estimé un niveau d'exposition à la pollution de l'air en utilisant une distance au réseau routier le plus proche^{119,120}. Néanmoins, avec l'évolution des recommandations sur la qualité de l'air, de nombreux pays comme la France disposent maintenant d'une surveillance en continu des concentrations pour les principaux polluants de l'air. Ainsi plusieurs études ont utilisé les concentrations de la station de mesure la plus proche du domicile du participant à l'étude et leur attribue cette dernière, ou réalise une interpolation à partir de sa distance à la station de mesure la

plus proche et ajusté éventuellement sur des paramètres temporels et météorologiques. L'avantage de cette approche est la disponibilité et la facilité d'utilisation. Par ailleurs, la fréquence de mesure -en général toutes les heures, sinon quotidiennement - de ces polluants a permis d'aller explorer l'exposition au cours de diverses périodes de la grossesse et ainsi permettre d'identifier une période d'exposition critique pour le développement du fœtus¹²¹. En revanche, la densité spatiale de ces stations de mesure est en général très faible -ces dernières peuvent être éloignées de plusieurs kilomètres en milieu urbain voir davantage dans des zones semi-urbaines et rurales - ne permettant pas de mesurer une variabilité spatiale précise des polluants mesurés. Les études utilisant les mesures de ces stations font l'hypothèse que les concentrations mesurées sont homogènes dans une zone tampon de plusieurs kilomètres autour de la station bien qu'elles ne soient en réalité représentatives de la pollution atmosphérique que dans un périmètre qui leur est très proche. La mesure ainsi attribuée à un sujet peut donc s'avérer peu fiable en fonction de la distance réelle du domicile d'un participant à la station de mesure la plus proche.

Ces dernières années, en partie grâce à l'essor des systèmes d'information géographique (SIG), de nouvelles approches se sont développées. Ces dernières ont permis d'extrapoler des concentrations mesurées par les stations de mesure à d'autres endroits n'en bénéficiant pas et de pouvoir ainsi cartographier une distribution spatiale continue de la pollution de l'air ambiant sur une zone donnée. Ainsi, des modèles de dispersion des polluants atmosphériques ont été développés¹²². Une simulation de la dispersion de certains polluants à partir d'une source émettrice et à une temporalité donnée est faite à l'aide d'outils mathématiques et de logiciels informatiques et cartographiques. La qualité de cette modélisation nécessite des moyens informatiques puissants et repose sur la qualité et la richesse des données d'entrée, notamment concernant la source de l'émission elle-même (taux, variations, temporalité), les informations météorologiques, la topographie du lieu d'émission et des alentours. Ces modèles permettent d'améliorer les estimations des concentrations en polluants et de mesurer leur évolution dans le temps en fonction de la modification des données et paramètres d'entrée dans le modèle. Néanmoins, l'ensemble de ces informations et données sont en général mobilisables à un niveau local mais plus difficile à mettre en œuvre à de plus larges échelles (régionale, nationale ou encore Européenne)¹²³.

Les techniques de krigeage et les méthodes de régression (Land-use regression -(LUR)) se sont avérées être de performantes alternatives à ces modèles de dispersion, plus faciles à mettre en œuvre

à de larges échelles géographiques^{123,124}. Le krigeage est une technique d'interpolation spatiale qui repose sur le principe d'autocorrélation spatiale (i.e. des objets rapprochés dans l'espace tendent à posséder des caractéristiques similaires). Les valeurs inconnues sont estimées à partir d'un voisinage de points échantillonnés (variogramme) auxquelles sont associées des risques d'erreurs. Cette méthode peut prendre en compte des co-variables (e.g. altitude, densité de population...) dans la réalisation de l'interpolation, on parlera alors de co-krigeage.

Enfin, les techniques de régression sont utilisées dans le but d'identifier le meilleur modèle prédictif possible d'une concentration connue d'un polluant à un endroit donné à partir de variables « prédictives » (e.g. sources d'émissions, topographie, occupation des sols (« land cover ») pour l'estimation des concentrations de ce polluant à des endroits non mesurés. Ces techniques de régression sont communément décrites par l'expression LUR : land use regression, les types d'occupation du sol étant souvent le(s) prédicteur(s) de ce type de modèle. Les estimations de polluants de l'air par les méthodes de krigeage et de LUR sont aujourd'hui reconnues pour la qualité de leurs prédictions même à une très large échelle telle que l'Europe^{123,124}.

Les études qui ont comparées se différentes techniques observent en général une bonne corrélation entre les concentrations estimées via différentes modélisations spatiales^{121,125,126}. Néanmoins, malgré des prédictions très bien corrélées, l'utilisation d'une approche plutôt qu'une autre peut conduire à des conclusions différentes de l'impact de la pollution atmosphérique sur la survenue d'IDG¹²⁵, ce qui a conduit les chercheurs à réfléchir vers une homogénéisation des pratiques^{127,128}.

4. Les polluants de l'air

Les enjeux liés à la qualité de l'air sont sanitaires, environnementaux et climatiques. On désigne le plus fréquemment dans la littérature comme polluants de l'air les substances directement nocives vis à vis de la santé et des écosystèmes, en les distinguant des gaz à effet de serre dont les effets les plus directs concernent le climat et non la santé de l'homme¹²⁹. En revanche, certains polluants de l'air ont des effets tout à la fois sur la santé de l'homme et sur le climat de la planète. Les principaux polluants de l'air se regroupent suivant les catégories suivantes : le dioxyde de soufre (SO₂), l'ammoniac (NH₃), les poussières ou particules en suspension (PM), l'ozone troposphérique (O₃), les oxydes d'azotes (NO_x) incluant le monoxyde d'azote (NO) et dioxyde d'azote (NO₂), le monoxyde de carbone (CO), et enfin les composés organiques volatils (COV) qui incluent plusieurs familles de

composés : les BTEX (benzène, toluène, éthylbenzène, xylène), les HAM (Hydrocarbures aromatiques monocycliques), les HAP (Hydrocarbures aromatiques polycycliques), notamment le benzo(a)pyrène et les aldéhydes¹²⁹. Ces principaux polluants, présentent tous un risque potentiel pour la santé et pour l'environnement.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés spécifiquement à l'impact du dioxyde d'azote (NO_2), le plus nocif des oxydes d'azote sur la survenue d'IDG pour deux raisons principales : la disponibilité des données modélisant la concentration en NO_2 pour l'ensemble du territoire breton, et la disponibilité des études précédentes suggérant un effet possible du NO_2 sur les IDG²⁰. Par ailleurs, le NO_2 est considéré comme un indicateur pertinent de la pollution de l'air urbain générée par le trafic routier. De plus, le NO_2 présente une hétérogénéité spatiale plus importante que d'autres polluants, ce qui permet d'exploiter au mieux les contrastes selon les caractéristiques urbaines et rurales du territoire¹³⁰. C'est également un précurseur d'autres types de polluants de l'air tel que l'ozone et les particules. Il peut se transformer par ailleurs en acide nitrique (HNO_3) aussi bien dans l'atmosphère, qu'en contact avec les muqueuses lorsqu'il est inhalé¹³⁰ (Figure 8).

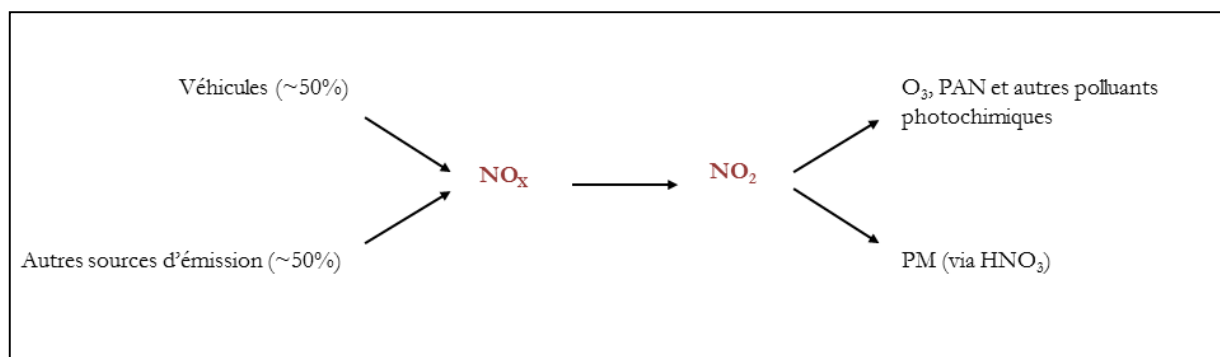
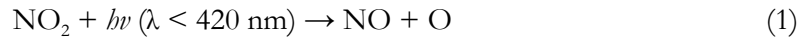


Fig. 8 : Relation simplifiée des émissions d'oxydes d'azote avec formation de NO_2 et d'autres produits de réaction nocifs, y compris l'ozone et les particules.

Source : OMS, 2003¹³⁰

4.1. Les sources et la formation des oxydes d'azotes (NO_x)

Parmi les nombreux oxydes d'azote présent dans l'atmosphère (protoxyde d'azote N_2O , sesquioxyde d'azote (N_2O_3), pentoxyde d'azote (N_2O_5)), le monoxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO_2) sont les plus impliqués dans les mécanismes de pollution atmosphérique de par leur forte réactivité.



Bien que l'ozone provienne essentiellement de la stratosphère supérieure par des mouvements de convection, la production d'O₃ troposphérique est largement dépendante de la concentration de NO_x suivant un schéma de réactions photochimiques, comme indiqué ci-dessus (équations 1-2). La complexité de ces séries de réactions est qu'elles résultent à la fois d'une production et d'une destruction de O₃ (équation 3). La photolyse de NO₂ en NO et des atomes d'oxygène, est le premier de la chaîne réactionnelle. En oxydant NO en NO₂, une molécule contenant de l'oxygène réactif (RO₂) comme par exemple les COV (équation 4), contribue à promouvoir la production d'O₃ en présence de la lumière du soleil ou de rayonnement de haute énergie. Alors que de nombreux COV sont de courte durée ou existent en quantités infimes et en dessous de la limite de détection des méthodes d'échantillonnage actuelles, le NO_x et O₃ peuvent rapidement s'interconvertir (quelques minutes à quelques heures) par des réactions photochimiques ce qui peut poser des risques importants pour la santé¹³¹.

Cette interdépendance entre le NO, NO₂ et O₃ est facilement observable dans les atmosphères polluées des villes. En moyenne, la durée de vie des oxydes d'azote est d'environ une journée mais en présence de forte concentration en O₃, elle est d'environ 1 minute (Figure 10).

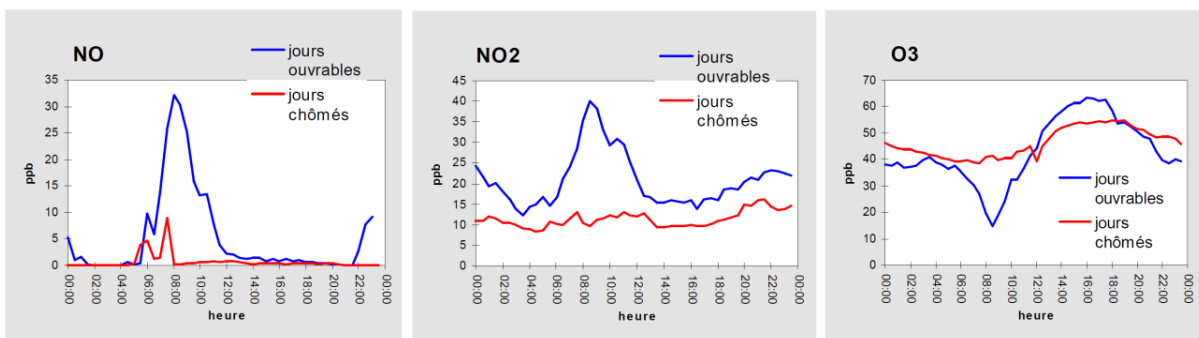


Fig 10 : Evolution quotidienne des teneurs en monoxyde, dioxyde d'azote, et ozone dans une zone urbaine

Source : ADEME, buldair

4.1.3. Les facteurs saisonniers et météorologiques influant sur les concentrations en NO_x

Le rapport de NO/NO_2 dépend donc de la concentration en O_3 , de la température et de l'intensité du flux solaire ($\lambda < 420 \text{ nm}$). Ainsi, les conditions estivales (chaleur et ensoleillement) sont propices aux réactions photochimiques et donc à la production d'ozone à partir notamment de NO_2 . A l'inverse les concentrations les plus fortes en NO_2 sont préférentiellement l'hiver. En période hivernale, où la photochimie est ralentie par les faibles niveaux de rayonnement solaire, les épisodes de pollution concernent directement le NO_2 formé dans les panaches pollués ou les atmosphères urbaines par oxydation du NO par l'ozone. Les faibles taux de photolyse ne permettent pas la destruction du NO_2 qui s'accumule pour atteindre des niveaux de concentrations élevées. Par ailleurs, les niveaux de combustion (chauffage) sont plus élevés en hiver et accentuent la formation de NO_2 . Les conditions anticycloniques jouent aussi sur les concentrations en NO_2 . En effet, le vent favorise les rencontres entre polluants et leurs réactions.

4.1.4. Les variations spatiales des concentrations en NO_x

Dans le voisinage de sources d'émissions de NO forte comme dans les zones à fort trafic routier et zones urbaines, l'ozone va donc être davantage « piégé » pour former du NO_2 . A l'inverse, dans les zones rurales et suburbaines adjacentes où les émissions de NO sont souvent plus faibles que dans les centres urbains occupés, la formation en NO_2 issu du NO sera plus faible mais potentiellement plus élevée en ozone (Figure 11). Leur concentration dépend aussi du type de sol, de cultures et d'élevage en milieu rural. Ainsi, si l'azote du sol peut être émis sous forme gazeuse dans l'atmosphère via des processus de nitrification, dénitrification et d'ammonification, certaines plantes supérieures fixent l'azote et notamment celui de l'air dans ces nodules pouvant ainsi faire varier les concentration en NO_x dans l'air.

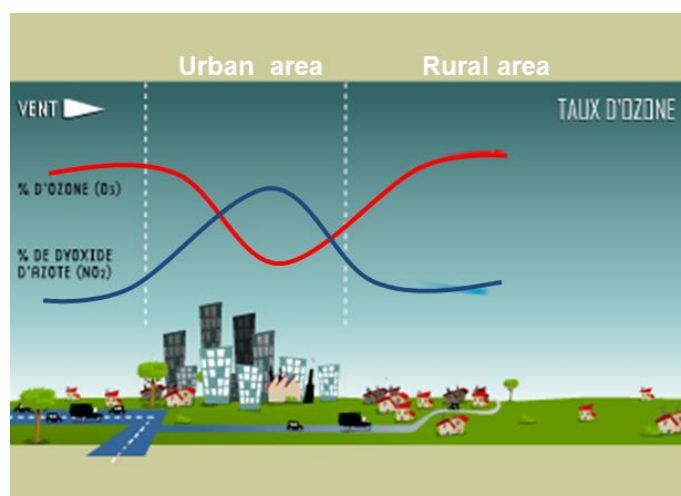


Fig.11 : Variations spatiales des concentrations en NO_2 et O_3 suivant le contexte urbain-rural

4.1.5. Evolution temporelle des concentrations en oxyde d'azote

En 2012, les émissions de NO_x en France métropolitaine étaient de 983 kt. Ces émissions sont à la baisse depuis les années 80. Avec 54% des émissions nationales en 2012, le transport routier reste le 1^{er} secteur émetteur de NO_x (Figure 12).

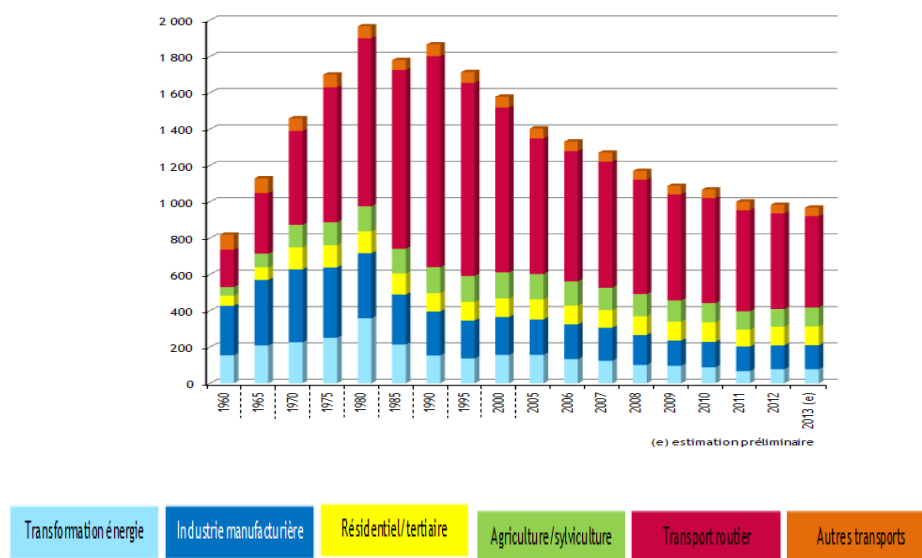


Fig. 12 : Evolution des concentrations annuelles en France en dioxyde d'azote suivant les sources d'émissions

Source CITEPA / Format SECTEN – Avril 2014

4.1.6. La réglementation des oxydes d'azote de l'air

La meilleure manière d'améliorer la qualité de l'air consiste à agir sur les sources de pollutions. Au niveau international l'OMS a émis des recommandations sur la qualité de l'air ambiant dès 1987. Ces recommandations ont été revues une première fois en 1997 puis en 2005¹³². En 2003, à la suite d'un rapport d'un groupe de travail de l'OMS, les experts proposent le maintien des valeurs guides de 1997 pour le NO₂ bien que les rédacteurs du rapport souligne que « la recherche n'a pas déterminé de seuil sous lequel les effets néfastes ne se produisent pas, il convient de souligner que les valeurs indicatives fournies ici peuvent ne pas protéger complètement la santé humaine »¹³². Ainsi, la valeur guide actuelle de l'OMS pour le NO₂ est de 40 µg/m³ en moyenne annuelle et de 200 µg/m³ en moyenne horaire.

En France, les recommandations sur la qualité de l'air et notamment des niveaux de concentration de NO₂ sont réglementés par le décret n° 2010-1295 relatif à la qualité de l'air. Ce décret s'appuie sur la directive européenne 2008/50/CE du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe. Ces recommandations suivent les valeurs guides de l'OMS. Un seuil d'alerte est inscrit au décret de 400 µg/m³ dépassé sur 3 heures consécutives ou de 200 µg/m³ s'il y a un dépassement de ce seuil la veille, et un risque de dépassement de ce seuil le lendemain. L'arrêté ministériel du 26 mars 2014 décrit les mesures et procédures préfectorales à mettre en œuvre en cas d'épisode de pollution de l'air ambiant.

5. Associations entre l'exposition prénatale au dioxyde d'azote et le risque de prématurité et la croissance fœtale à la naissance

5.1. Revue de la littérature

au cours des dernières années, différents auteurs ont réalisé des revues de la littérature et méta-analyses sur l'influence de la pollution atmosphérique dans la survenue d'issues défavorables de grossesses^{20,133-141}. L'ANNEXE C résume pour les types de polluants les IDG étudiés et le nombre d'études incluses dans ces revues systématiques. Etant donné la productivité des études et des recherches dans ce domaine, cette revue de la littérature prend appui sur les résultats d'une récente méta-analyse²⁰ et les résultats des études réalisées a posteriori de cette dernière (publiées depuis le 1^{er} Janvier 2011) (ANNEXE B).

5.1.1. Croissance fœtale

Au cours de ces dernières décennies, de nombreux auteurs ont examiné les preuves d'une influence de l'exposition prénatale au NO₂ sur la croissance fœtale et plus particulièrement sur le poids à la naissance (ou autres métriques basées sur le poids à la naissance)^{20,133-136,139-145}. Peu d'études se sont intéressées au périmètre crânien à la naissance¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Les associations observées lors d'une récente méta-analyse²⁰ tendent à confirmer l'hypothèse d'une diminution du poids à la naissance et de l'augmentation du risque de petit poids à la naissance (<2500 g) avec une augmentation de l'exposition prénatale au NO₂ ((β -28, 95 % CI -44,8 - -11,5), (OR 1,05, 95 % CI 1,00-1,09), respectivement). En revanche, les auteurs de cette méta-analyse insiste sur l'hétérogénéité des résultats retrouvés entre les études ($I^2 = 84,7\%$ pour le poids de naissance et 78,4 % pour le petit poids de naissance (<2500g)). Par ailleurs, ils soulignent la variabilité de ces résultats en fonction de la période d'exposition prénatale considérée (i.e. trimestre de grossesse). Depuis 2011, 16 études se sont intéressées à l'impact l'exposition prénatale au NO₂ sur la croissance fœtale^{77,125,126,146-158}. Des effets hétérogènes de l'exposition prénatale au NO₂ sur la croissance fœtale ont été suggérés. Trois études montrent une diminution significative du poids à la naissance^{148,151,153,159} dont une seulement lors d'une augmentation de l'exposition prénatale au 3^{ème} trimestre¹⁵⁵. Similairement, quatre autres études montrent un risque accru de petit poids à la naissance, de PPAG ou de RCIU avec une augmentation de l'exposition prénatale au NO₂^{149,152,154,157}. A l'inverse, trois autres études observent une augmentation statistiquement significative du poids à la naissance^{126,152,156}, ou une diminution d'un risque de petit poids à la naissance en lien avec une plus forte exposition¹²⁶.

Parallèlement, quatre études se sont intéressées à l'influence d'une l'exposition prénatale au NO₂ sur le périmètre crânien. Si leurs observations tendent vers une diminution de ce dernier aucune des associations mesurées n'étaient statistiquement significatives au seuil de 5%^{146,148,149,159}.

En France, deux études réalisées à partir de la cohorte mère-enfant EDEN (Poitiers et Nancy, 2003-2006) ont montré une diminution du poids de naissance non statistiquement significative avec l'exposition prénatale au NO₂ au cours du 1^{er} trimestre^{121,125} (n= 776). A l'inverse, une exposition prénatale aux PM₁₀ a été associée à une augmentation du poids des nouveau-nés à la naissance (non statistiquement significative) au sein de cette cohorte (n=1026).

5.1.2. Prématurité

Dans une récente méta-analyse datant de 2012²⁰, une association positive mais non significative entre l'exposition prénatale au NO₂ et la prématurité (OR 1,16, 95 % CI 0,96-1,18) a été observée. Malgré qu'elle soit non statistiquement significative, la relative homogénéité mesurée entre les résultats des études incluses dans cette méta-analyse ($I^2 = 19,5$) tend à renforcer le sens positif de cette relation²⁰. Depuis 2011, 9 études ont examiné le lien entre exposition prénatale au NO₂ et risque de prématurité^{147,152,160-165}. Parmi elles, trois études ont retrouvé une association positive et significative entre l'exposition prénatale au NO₂ et le risque de prématurité¹⁶⁰⁻¹⁶², mais pour deux d'entre elles les résultats variaient en fonction du type de modélisation utilisée pour estimer les concentrations en NO₂^{161,162}. Par ailleurs, cette augmentation du risque n'était parfois retrouvée qu'au cours d'une exposition prénatale précoce (1^{er} trimestre)¹⁶³. A l'inverse, une association négative entre le risque de prématurité et une exposition prénatale au NO₂ et tardive (3^{ème} trimestre)¹⁶³ a été observée. En France, aucune étude à ce jour n'a étudié, à notre connaissance, l'impact de l'exposition prénatale au NO₂ sur le risque de prématurité.

5.2. Mécanismes biologiques suspectés dans la survenue d'une IDG liés à l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique

Les mécanismes biologiques sous-jacents sont probablement complexes et pluralistes étant donné que le NO₂ est utilisé comme indicateur d'un mélange complexe d'autres polluants issus des mêmes sources et que ces mécanismes peuvent varier selon la période au cours de laquelle l'exposition a lieu. Par ailleurs, bien que des mécanismes communs à la survenue de différentes IDG soient envisagés certains sont spécifiques à la survenue d'une IDG particulière. Ainsi les mécanismes proposés pour la survenue d'une naissance prématurée à la suite d'une exposition à la pollution atmosphérique seront traités indépendamment de ceux décrits pour expliquer un RCIU ou un petit poids à la naissance. L'ensemble de ces mécanismes suggérés sont représentés dans la Figure 13.

5.2.1. La prématurité

Les chercheurs ont mis en évidence deux mécanismes principaux qui comprennent l'induction d'une inflammation systémique et/ ou d'un stress oxydatif^{145,166,167}. Le premier mécanisme biologique potentiel implique une cascade inflammatoire (détection des cytokines pro-inflammatoires et de la prostaglandine dans le placenta, puis dans l'espace entre le chorion et l'amnios et enfin une

inflammation retrouvée dans le liquide amniotique et dans le sang fœtal) qui est associé à un travail prématuré, avec ou sans rupture prématurée de la membrane¹⁶⁸. Conjointement, syndrome maternel inflammatoire peut favoriser la survenue d'infections urinaires et génitales considérées comme des facteurs de risque directs de la prématurité^{3,4,166}. Le deuxième mécanisme implique un stress oxydatif qui peut activer ou renforcer cette voie inflammatoire^{166,167}. Les espèces réactives de l'oxygène produites peuvent cibler directement la membrane amniotique et chorionique menant à leur rupture prématurée et/ou conduire à un dysfonctionnement endothélial et favoriser l'angiogenèse dans le placenta^{166,168,169}. En outre, ces modifications jouent un rôle central dans la pathogenèse de la pré-éclampsie et de l'hypertension au cours de la grossesse associée à la fois à une prématurité spontanée ou médicalement provoquée^{56,170}

5.2.2. *La croissance fœtale*

De la même façon que pour la prématurité, les voies comprenant un stress oxydatif, et celles stimulant les marqueurs inflammatoires de la mère et du placenta ont été mise en cause dans le risque de retard de croissance lié à une exposition prénatale à la pollution atmosphérique^{145,167}. Le stress oxydatif peut notamment induire des dommages à l'ADN perturbant sa transcription et augmenter le nombre d'adduits à l'ADN dans le placenta perturbant son fonctionnement et ainsi les échanges placentaires^{145,167}. Ces adduits à l'ADN peuvent également provoquer des perturbations génétiques et épi-génétiques directement chez le fœtus^{115,116}. De la même façon, la cascade inflammatoire peut perturber le fonctionnement du placenta et provoquer un retard de croissance intra-utérin ou un petit poids à la naissance. Les échanges placentaires peuvent être limités en raison d'une mauvaise circulation sanguine limitant ainsi les échanges en oxygène et nutriments nécessaires à une bonne croissance fœtale. Or certains polluants atmosphériques ont montré un impact sur la viscosité plasmatique et peuvent provoquer un dysfonctionnement des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (i.e. vasoconstriction) pouvant perturber et limiter les échanges placentaires¹⁴⁵. Une perturbation endocrinienne déclenchée par l'exposition à certains polluants atmosphérique a également été proposée comme une voie physiologique possible pouvant contribuer à un risque de RCIU¹⁴⁵.

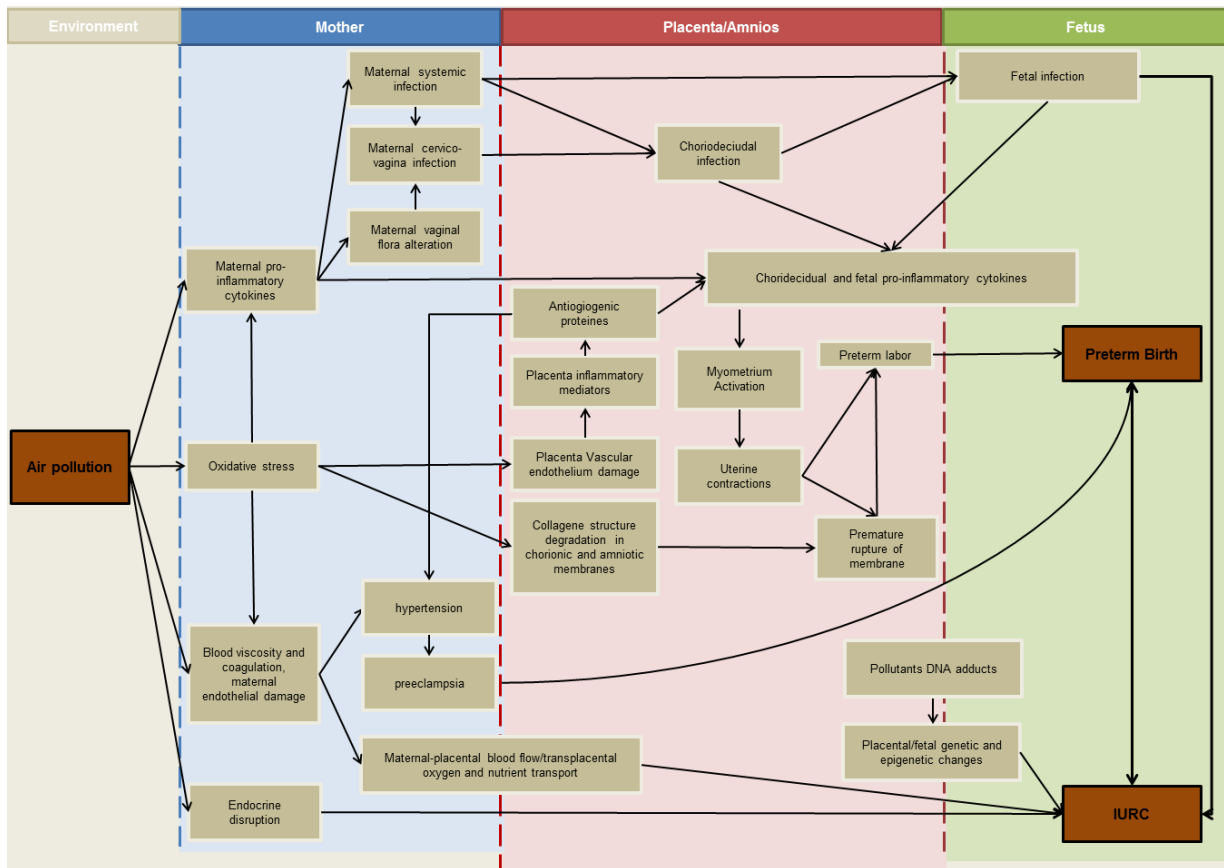


Fig. 13 : Schéma conceptuel présentant les mécanismes suspectés pour la survenue d'une IDG à la suite d'une exposition à la pollution atmosphérique

Sources : Slama et al 2007¹⁴⁵, Kannan et al 2006¹⁶⁷, Vadillo-Ortega et al 2014¹⁶⁶

CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques principales de la région Bretagne

Ce travail de thèse s'appuie sur les données recueillies dans la cohorte mère-enfant PELAGIE réalisée dans la région Bretagne depuis 2002. Au-delà de la présentation de cette cohorte et de ces enjeux, ce chapitre a pour objectif de décrire les caractéristiques principales de la zone d'étude (i.e. Bretagne), de présenter les différentes données (sanitaires, environnementales et socio-économiques) recueillies et produites au cours de ce travail ainsi que les méthodes statistiques utilisées pour répondre à notre objectif de thèse.

1. Le contexte urbain –rural Breton

En 1999, le Bretagne comptait plus d'1,9 million d'habitants. La population « urbaine » s'est accrue de 20 % entre 1990 et 1999, résultat de deux phénomènes simultanés : la polarisation et l'étalement urbain. La Bretagne a une population davantage rurale comparativement à la moyenne métropolitaine. 34% des bretons résidaient en 1999 dans des communes rurales ou isolées contre 23% en moyenne sur l'ensemble du territoire métropolitain¹⁷¹ La Figure 14 présente les zones urbaines et rurales bretonnes suivant la définition des unités urbaines de l'INSEE utilisée pour ce travail de thèse.

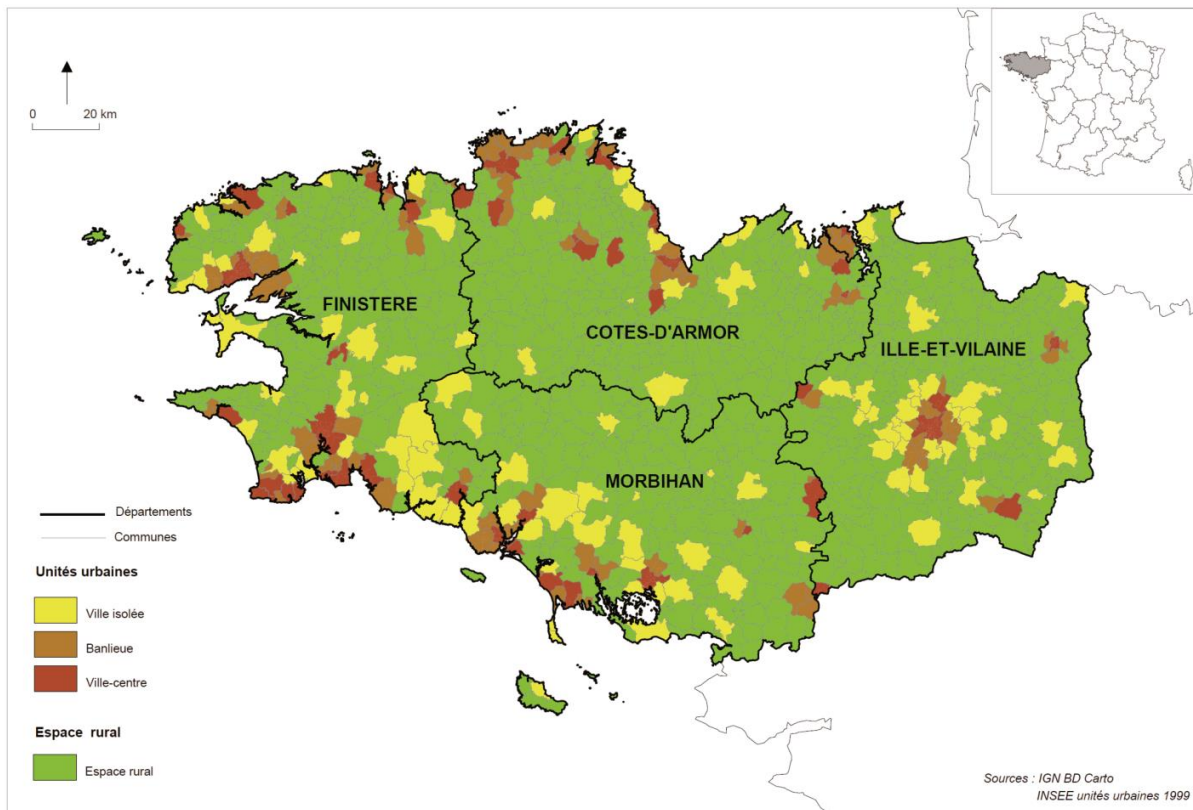


Fig. 14 : Cartographie des zones urbaines et rurales en Bretagne suivant la définition INSEE des unités urbaines en 1999

2. Caractéristiques socioéconomiques de la Bretagne

En 2004, 9,6 % de la population bretonne vivait sous le seuil de pauvreté. La Bretagne se place ainsi parmi les régions françaises les moins pauvres, en moyenne. Les revenus des plus aisés étant relativement peu élevés, elle est aussi parmi les moins inégalitaires. Certaines catégories de population sont cependant particulièrement touchées par la pauvreté: il s'agit des personnes âgées vivant seules, les populations des zones rurales, et les mères seules, ces deux dernières caractéristiques étant importantes à prendre en compte pour notre travail de thèse. Dans les zones rurales les salaires sont plus bas et le chômage y est plus fréquent. En 2004 le taux de pauvreté en espace rural atteint 11,9 % contre 8,6 % en espace urbain. Bien que l'écart se resserre en 2009, la Bretagne reste sous le signe d'une pauvreté rurale plus marquée avec ratio du taux pauvreté urbain/rural de 0.93¹⁷².

3. RESUME ARTICLE 1 : Mesurer l'environnement socioéconomique en Bretagne à l'échelle du quartier : fiabilité des indices de désavantage social dans un contexte à la fois urbain et rural

3.1. Contexte et objectifs

Afin de mesurer l'impact des inégalités sociales sur la survenue d'IDG, il convient au-delà des caractéristiques socioéconomiques maternelles de considérer l'influence du contexte socio-économique de leur cadre de vie. Ainsi que nous l'avons vu précédemment, différents indices ou indicateurs ont été développés ces dernières années, y compris en France, pour mesurer la défaveur sociale ou socioéconomique d'un quartier. En revanche, ces indices ne prennent pas en compte d'autres facteurs structurels comme le fait de résider dans un environnement urbain ou rural. Par exemple, ne pas avoir de voiture n'a pas la même signification en matière de défaveur sociale en milieu urbain, péri-urbain ou rural. Cette différence est importante car les indices de désavantage social se basent à la fois sur des caractéristiques dites « sociales » (catégorie socio-professionnelle, revenu, niveau d'études) mais aussi des caractéristiques dites « matérielles » (propriétaire de son logement, de son véhicule...). Bien que la plupart de ces indices aient été créés et utilisés dans un cadre urbain et limité à une zone géographique relativement restreinte, leur validité et adaptabilité à des territoires plus vastes et hétérogènes (cadre de vie à la fois urbain et rural) est mise en doute.

Ainsi, étant donné le spectre urbain-rural et la taille du territoire breton, il convenait d'examiner la légitimité de ces indices à être utilisés dans un contexte géographique relativement vaste présentant des zones à la fois urbaines et rurales et de les comparer.

3.2. Matériels et Méthodes

Plusieurs indices de désavantage social ont donc été pris en compte pour réaliser cette étude, deux indices développés par des chercheurs Français, l'indice Fdep développé par G. Rey et al et un autre indice développé par S. Havard et al, ainsi que deux indices anglo-saxons connus et utilisés internationalement : les indices de Townsend et Carstairs. Ces indices ont été développés à la plus fine échelle possible, celle des IRIS, et à partir des données du recensement de 1999. La classification des unités urbaines de l'INSEE a été utilisée afin de qualifier le caractère urbain ou rural des IRIS

bretons. Par ailleurs, deux niveaux de standardisation de ces indices ont été testés : une standardisation sur l'ensemble de la Bretagne et une standardisation sur les IRIS urbains bretons uniquement. Afin de comparer l'adéquation de ces indices à mesurer l'environnement socioéconomique des IRIS bretons, deux critères de validation interne (coefficient de kappa et une mesure de l'entropie) et un critère de validation externe (association de ces différents indices avec le taux de dépistage du cancer colorectal) ont été utilisés.

3.3. Résultats

Sur les 1797 IRIS comptabilisés en Bretagne en 1999, les indices de défaveur ont été estimés sur les seuls 1736 IRIS d'habitats de plus de 50 ménages. Quel que soit l'indice utilisé les IRIS de l'ouest de la Bretagne semblent davantage favorisés que ceux de la pointe bretonne. Par ailleurs, le degré de désavantage social des IRIS urbains et ruraux varie sensiblement en fonction des indices choisis. Alors que la défaveur semble davantage urbaine avec les indices de Townsend et Havard, le contraire est observé avec l'indice de Fdep de Rey et de Carstairs, suggérant un plus faible statut socioéconomique des IRIS ruraux. Les deux critères de validation internes suggèrent une bonne adéquation des indices de Carstairs et Rey (contrairement aux indices de Townsend et Havard) entre les deux niveaux de standardisation utilisés ($\text{kappa} = 0,96$) et une très bonne discrimination des IRIS urbains et ruraux suivant le niveau de désavantage social ($\text{entropie} = 0,93$). De meilleures prédictions des modèles s'intéressant à l'impact de la défaveur contextuelle sur le taux de dépistage au cancer colorectal ont été observées avec l'utilisation des indices de Carstairs et Rey.

3.4. Conclusion

Cette étude confirme la nécessité d'évaluer l'efficacité des indices de désavantage social à capturer un niveau socioéconomique contextuel sur des zones présentant intrinsèquement une hétérogénéité structurelle importante telle que la variabilité apportée par la présence intriquée de zones urbaines et rurales. Elle confirme aussi la capacité de certains indices, qu'il convient de tester, à prendre en compte cette hétérogénéité. Ainsi, en Bretagne, les indices de Rey et Carstairs, contrairement aux indices de Townsend et Havard, ont permis une bonne estimation de l'environnement socioéconomique à l'échelle des quartiers (IRIS). Les caractéristiques territoriales étant propres à une zone géographique donnée, la pertinence dans le choix d'un indice doit être vérifiée à chaque zone étudiée.

3.5. Note méthodologique : Entropie de Shannon

Cette note méthodologique vise à exposer davantage la notion d'entropie de Shannon (indice H), son estimation et son intérêt pour notre travail réalisé dans l'article 1 : *Can a deprivation index be used legitimately over urban and rural areas ?*

- **Historique**

L'entropie de Shannon, du nom de son créateur Claude Shannon, est une fonction mathématique qui correspond à la quantité d'information contenue ou délivrée par une source d'information. D'abord utilisée dans la théorie de l'information (télécommunications), les domaines d'applications de cette fonction sont de nos jours nombreux dès lors qu'il s'agit de mesurer la diversité/hétérogénéité d'un état ou à l'inverse son homogénéité¹⁷³. Cette fonction est utilisée dans le domaine des sciences humaines (analyses linguistiques, sociologiques, trajectoires et situations de vie etc...)¹⁷⁴, en économie : (l'indice de Thiel utilisé pour mesurer les inégalités au sein d'une population repose sur l'entropie de Shannon). L'entropie est aussi employée en imagerie médicale ou spatiale afin de recaler deux images différentes l'une sur l'autre en minimisant l'entropie des deux images), en génétique pour repérer sur un chromosome les portions d'ADN contenant le plus d'information en maximisant l'entropie, en agronomie et écologie afin de mesurer de la diversité de la faune, flore) et dans de nombreux autres domaines. L'intérêt pour cette fonction ont amené certains chercheurs à développer un package R comprenant le calcul de cet indice d'entropie¹⁷⁵

- **Estimation de l'entropie et propriétés**

Pour une variable aléatoire discrète X comportant n modalités (ou états), chaque modalité x_i ayant une probabilité P_i d'apparaître, l'entropie H de la variable X est définie comme :

$$H(X) = - \sum_{i=1}^n P_i \times \text{Log}_b(P_i)$$

Où Log_b est le logarithme en base b .

Propriétés :

- $H(X) \geq 0$
- $H(X) \leq \text{Log}_b(n)$

D'après cette formule une entropie maximale correspond à une distribution uniforme, c'est-à-dire quand toutes les modalités de la variable ont la même probabilité. Toutes choses égales par ailleurs, l'entropie augmente avec le nombre de modalités possibles (ce qui traduit l'intuition que plus il y a de choix possibles, plus l'incertitude est grande). Ainsi, la mesure d'entropie est un indicateur parfaitement adapté à la mesure de la diversité/hétérogénéité ou à l'inverse pour mesurer l'homogénéité d'un état, d'une situation etc...

La base b du logarithme utilisé lors du calcul de l'entropie de Shannon peut être choisie librement. Les bases logarithmiques 2, 10, et exponentielle sont devenues des bases les plus populaires dans les applications qui utilisent l'entropie de Shannon.

- **Application à notre étude (article 1)**

Dans notre étude, la mesure d'entropie nous a permis d'évaluer la capacité et la fiabilité de chaque indice de défaveur sélectionné à discriminer socioéconomiquement les différents IRIS d'une zone géographique donnée. Ainsi, un indice associé à une faible entropie traduit alors l'incapacité de cet indice à discriminer les IRIS suivant leur statut socioéconomique au sein d'une zone géographique donnée. A l'inverse, un indice avec une forte entropie indique une hétérogénéité du statut socioéconomique des IRIS dans une zone géographique donnée et donc sa capacité à discriminer socioéconomiquement ces différents IRIS.

Etant donné que notre mesure d'entropie est estimée à partir de quintiles, son estimation ne pouvait pas se faire sur l'ensemble de la Bretagne. Par définition, chaque quintile est une portion de la distribution de fréquence contenant un cinquième du total de l'échantillon (i.e., des IRIS). L'entropie aurait été alors maximale pour l'ensemble des indices (ne permettant pas de les différencier suivant ce critère). De ce fait, l'entropie a été calculée sur les seules IRIS de la commune de Rennes (84 IRIS). Mesurer l'entropie sur cette commune avait par ailleurs deux autres avantages. Le premier est qu'il s'agit de la commune urbaine dont la taille (nombres d'habitants) est la plus élevée de Bretagne et

donc possédant le plus grand nombre d'IRIS. Le deuxième avantage est que nous pouvions facilement mettre au regard les valeurs d'entropie obtenues, la cartographie des IRIS de Rennes suivant leur niveau de défaveur et les comparer avec la réalité socioéconomique du terrain d'étude, étant nous-mêmes résidant de cette commune ou de son agglomération.

Par ailleurs, afin d'obtenir une mesure d'entropie comprise entre 0 et 1 (= maximum), plus lisible et compréhensible, nous avons donc choisi d'utiliser un log de base 5 pour l'estimation de l'entropie. Ce choix est lié aux propriétés citées ci-dessus et au nombre de modalités de nos indices (quintiles = 5 modalités).

Pour un log de base 5, l'entropie maximale est égale à $\text{Log}_5(5) = 1$ et donc $0 \leq H(X) \leq 1$.

Si nous avons utilisé des log avec les bases usuelles 2, 10 ou e l'entropie maximale aurait été respectivement égale à $\text{Log}_2(5) = 2,3$, $\text{Log}_{10}(5) = 0,7$ et $\ln(5) = 1,6$.

Ainsi, l'entropie pour chaque indice de désavantage social j dans notre étude a été calculée de la façon suivante :

$$H(X_j) = - \sum_{i=1}^n P_i \times \text{Log}_5(P_i)$$

$$\text{Avec } 0 \leq H(X) \leq 1$$

Et $i = 1, 2, 3, 4$ ou 5 (quintiles); P_i est la probabilité d'observer le quintile i dans la zone d'étude (Rennes)

- **Réalisation d'une fonction sous R**

Afin d'automatiser le calcul de la mesure d'entropie avec un log de base 5 pour chacun des indices dans notre étude, nous avons créé une fonction R décrite dans l'encadré ci-dessous.

```
## CREATION DE LA FONCTION (logarithme de base 5)

shannon.entropy <- function(p)
{
  entro <- 0
  for(i in 1:5) {
    P.i <- length(p[p==i])/length(p[p!="NA"])
    ifelse (P.i !=0, entro.i <- P.i*(log(P.i)/log(5)), entro.i <- 0)
    entro <- (entro + entro.i)
  }
  entro2 = -(entro)
  return(entro2)
}

## APPEL DE LA FONCTION

shannon.entropy(x) # x = variable de la table de données désignant un indice
de désavantage social
```

La suite de ce chapitre présente l'intégralité de l'article publié dans la revue *International Journal of Health Geographics*.

Article joint: Can a deprivation index be legitimately be used over both urban and rural areas?



RESEARCH

Open Access

Can a deprivation index be used legitimately over both urban and rural areas?

Mélanie Bertin¹, Cécile Chevrier¹, Fabienne Pelé^{1,2}, Tania Serrano-Chavez¹, Sylvaine Cordier¹ and Jean-François Viel^{1,2*}

Abstract

Background: Although widely used, area-based deprivation indices remain sensitive to urban–rural differences as such indices are usually standardised around typical urban values. There is, therefore, a need to determine to what extent available deprivation indices can be used legitimately over both urban and rural areas.

Methods: This study was carried out in Brittany, France, a relatively affluent region that contains deep rural areas. Among the 1,736 residential census block groups (IRIS) composing the Brittany region, 1,005 (57.9%) are rural. Four deprivation indices were calculated: two scores (Carstairs and Townsend) developed in the UK and two more recent French measures (Havard and Rey). Two standardisation levels were considered: all of the IRIS and only the urban IRIS of the region. Internal validity (Kappa coefficients and entropy values) and external validity (relationship with colorectal cancer screening [CCS] attendance) were investigated.

Results: Regardless of the deprivation measure used, wealthy areas are mostly clustered in the West and at the outskirts of major towns. Carstairs and Rey scores stand out by all evaluation criteria, capturing both urban and rural deprivation. High levels of agreements were found across standardisation levels ($\kappa = 0.96$). The distributions of deprivation scores were balanced across urban and rural areas, and high Shannon entropy values were observed in the capital city (≥ 0.93). Similar and significant negative trends were observed between CCS attendance and both deprivation indices, independent of the degree of urbanisation.

Conclusions: These results provide support, despite potential sociological objections, for the use of a compromise index that would facilitate comparisons and interpretations across urban and rural locations in public health research.

Keywords: Deprivation, Rurality, Urbanisation, Standardisation, Health need

Background

Deprivation is measured over geographical areas rather than based on individual circumstances, assuming that inequalities are related not only to individual predisposing or behavioural factors but also to social and environmental influences at work above the level of the individual [1]. Deprivation indices capture both contextual properties of an area that are extrinsic to individuals (such as public amenities) and aggregated compositional properties of the individuals in the area. Contextual characteristics truly conceptualise areal phenomena, in opposition with compositional properties, which represent more of a sum of the characteristics of individuals

in a given area [1,2], although interactions do occur between people and the social and physical resources in their environment [3]. First designed as an ecological solution to the absence of income/wealth indicators at an individual level [4,5], deprivation measures have since been used to explain health outcome inequalities [6-9], and, in addition to drive the health resource allocation process [10].

The composite scores of deprivation in general use are calculated using small-area census variables whose values are normalised or transformed, standardised to local, regional or national means, and combined according to a weighting scheme. These conventional area-based deprivation indices are designed to measure material, rather than social deprivation (e.g., isolation) [11]. More recent indicators have been developed using principal component analysis (PCA) [12,13].

* Correspondence: jean-francois.viel@univ-rennes1.fr

¹INSERM-IRSET n° 1085, "Epidemiological Research on Environment, Reproduction and Development", University of Rennes 1, Rennes, France

²Department of Epidemiology and Public Health, University Hospital, 2, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France

One of the main limitations of deprivation indices is that they are usually sensitive to urban–rural differences. The original focus on material deprivation has generated deprivation indicators standardised around typical urban values that may not be appropriate for rural areas [11,14,15]. These indices typically generate the same geographical pattern, with the worst scores in larger urban centres and the most favourable scores in rural areas, particularly in affluent rural commuter settlements close to large urban centres [11]. Some conceptual and methodological constraints therefore need to be considered when estimating deprivation for both urban and rural areas, namely indicator component relevance, population heterogeneity, and the level of standardisation.

Indicators that capture deprivation and hardship in cities may not perform as well in the countryside, as some issues (e.g., resource, opportunity and mobility deprivations) can disproportionately affect rural people [16]. Factors such as physical and social isolation and declining levels of the provision of services (including health services) can together make up a major component of deprivation that is unfortunately often overlooked by conventional indices. Some material indicators (car ownership, housing tenure), acting as proxies for income in urban population, are weaker discriminators of wealth in rural settings [14]. People in rural areas with low incomes make sacrifices to keep a car because of longer travel distances and poor public transportation [17], and housing tenure has been shown to be a biased measure of deprivation in the rural context [18]. Conversely, the unemployment rate can be considered a good marker of social deprivation in rural areas, especially at the scale of small geographical units [7,18,19].

Rural populations are more heterogeneous than their urban counterparts, with some of the poorest people interspersed amongst very wealthy landowners, commuters, and professionals [8]. These pockets of disadvantage in the countryside, hidden by favourable but meaningless averages, may confer health disadvantages that may not be gauged by urban-biased measures. Conversely, rural areas are perceived to have more supportive social networks than urban areas and may in turn be more advantaged in terms of health outcomes [20].

The issue of the standardisation process has been addressed only to a limited extent thus far, despite its obvious importance. Urban bias is inherent in the national standardisation of deprivation indices, which overlooks aspects of social disadvantage unique to rural environments [11]. Moreover, conventional indices reflect relative deprivation as individual, small-area scores are affected by values in the remaining parts of the county, region, or country under scrutiny and depend on the geographical extent of the study area (with potentially variable degrees of urbanisation among study areas).

Rather than considering separate ways of measuring deprivation in urban and rural areas, it seems more appropriate to use a single index across a given region, to facilitate comparison, updating and interpretation. It would therefore be useful to determine to what extent available deprivation indices can be used legitimately over both urban and rural areas. To achieve this goal, we examine the sensitivity of several indices to the standardisation process, and we determine whether these indices demonstrate associations with health need across the urban–rural spectrum.

Methods

Study area

The Brittany region (27,209 km², 3,175,064 inhabitants in 2009) occupies a large peninsula in northwest France, with rural areas accounting for 55.93% of the surface area.

The smallest geographical census units available in France were considered. These so-called “IRIS”, defined by the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE), are equivalent to US census block groups or British lower super output areas. The regional capital and towns with more than 5,000 inhabitants are divided into several IRIS, while smaller towns form one IRIS each for a total of 1,797 IRIS in Brittany. Sixty-one IRIS classified as industrial zones, leisure parks or commercial zones were further excluded. Consequently, the study area comprises a total of 1,736 residential IRIS, each with relatively homogeneous social characteristics.

Deprivation indices

Four deprivation indices were considered and calculated from 1999 census data: two scores (Carstairs [4] and Townsend [5]) developed in the UK and commonly used in international epidemiological studies, and two more recent French deprivation indices [12,13]. Briefly, the Carstairs and Townsend indices are composite, additive combinations of census-derived variables, while the other two indices were generated using PCA applied to sets of from 4 to 19 original variables (Table 1).

Degree of urbanisation

According to INSEE, an “urban unit” is a town or a group of towns that includes a built-up area of at least 2,000 inhabitants and in which no building is farther than 200 m away from its nearest neighbour. Urban units are further categorised as “highly urban”, “suburban”, or “isolated” towns depending on the number of towns involved (and their respective populations). All other towns are considered “rural”. Each IRIS was assigned the degree of urbanisation of the town it belonged to according to this classification scheme (Figure 1). For most analyses, highly urban, suburban and isolated IRIS were aggregated into a single “urban” category.

Table 1 Census-derived variables contributing to the four deprivation indices under study

| Variables | Townsend | Carstairs | Havard | Rey |
|---|----------|-----------|--------|-----|
| Unemployment rate | X | X | X | X |
| Proportion of unemployed people > 1 y | | | X | |
| Proportion of households without a car | X | X | X | |
| Proportions of households with ≥ 2 cars | | | X | |
| Primary residences with > 1 person/room | X | X | X | |
| Mean number of people/room | | | X | |
| Blue-collar workers in the labour force | | X | X | X |
| People ≥ 15 years old with only elementary education | | | X | |
| People ≥ 15 years old with at least high-school diploma | | | X | X |
| People ≥ 15 years old with university graduation | | | X | |
| People with permanent work contracts | | | X | |
| People with non-permanent work contracts | | | X | |
| Households owners of their primary residence | X | | X | |
| Subsidised housing among primary residences | | | X | |
| Primary residences that are houses or farms | | | X | |
| Primary residences that are multiple-dwelling units | | | X | |
| Single-parent families | | | X | |
| Foreigners in total population | | | X | |
| Median income per consumption unit or household | | | X | X |

Standardisation levels

First, deprivation indices were calculated on all of the IRIS (corresponding to a process hereafter called “overall standardisation”). Second, for sensitivity analyses, the only urban IRIS of the study region served as reference in the standardisation process (hereafter called “urban standardisation”). Consequently, for each rural IRIS, each variable contributing to the Townsend or Carstairs scores was standardised by subtracting the mean of the urban IRIS from the value of that variable for the rural IRIS considered, then dividing by the standard deviation estimated from the urban IRIS. For PCA-based indices, PCA was carried out on the only urban IRIS (active observations), while rural IRIS were introduced as supplementary observations and projected onto the principal components calculated using data for the urban IRIS.

Internal validity

Quadratic weighted kappa statistics (κ) (using the quintiles of deprivation scores) were calculated for quantifying agreement between the two standardisation level estimates for each deprivation index [21].

Shannon entropy was calculated to assess the ability of each deprivation index to discriminate among quintiles of deprivation in a specific area [22]. The logarithm base 5 was used to generate a Shannon index that varied between 0 and 1. However, the entropy could not be assessed on the

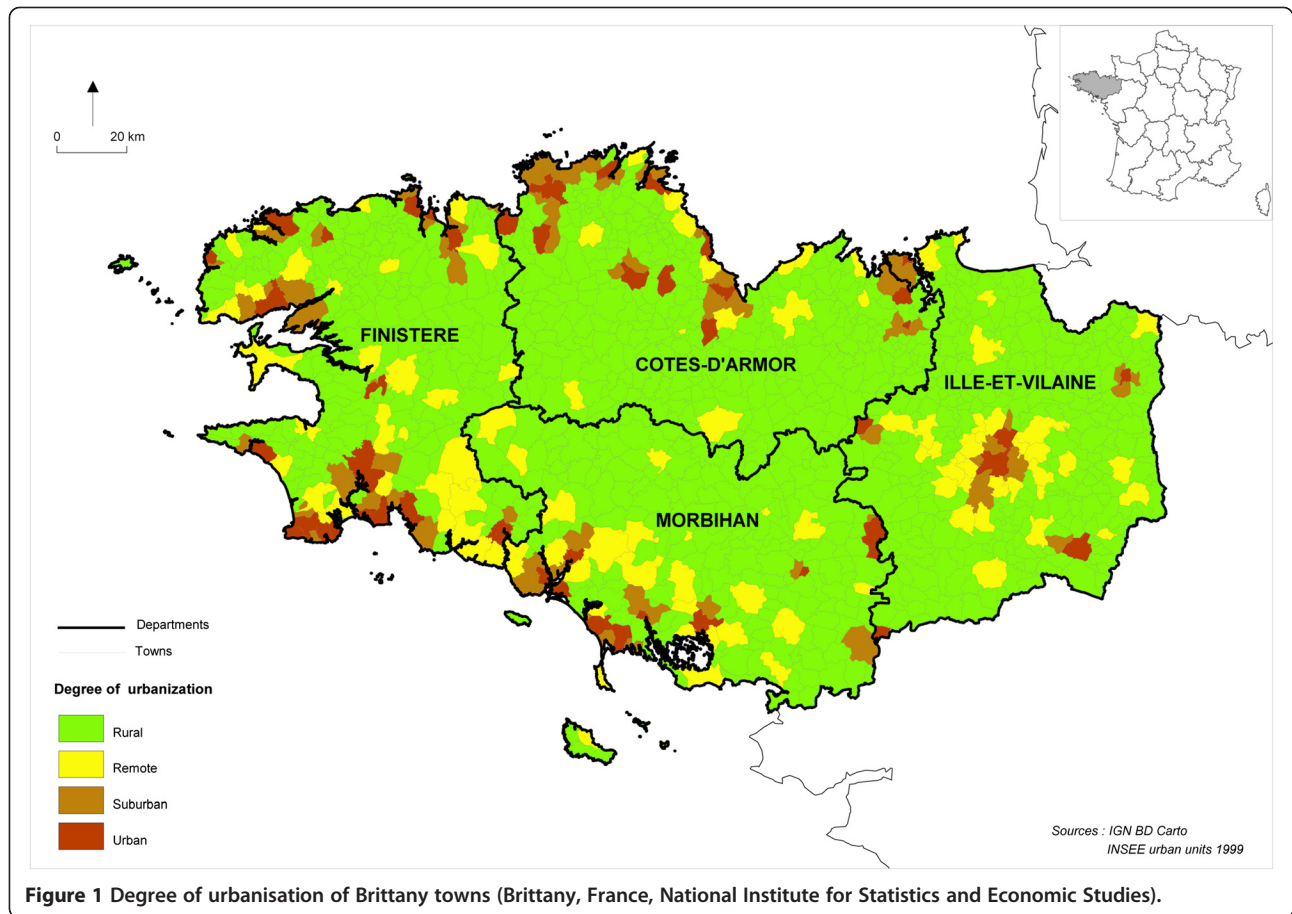
whole region (on which the quintiles were estimated) because, by definition, quintiles are five equally numerous subsets and the Shannon index hence would take the maximum value. We chose to estimate Shannon entropy on the capital city of Rennes (84 IRIS, Figure 1), the more densely urbanised area of the study region. Low entropy values would reflect an unequal deprivation distribution between IRIS, highlighting an urban bias (the vast majority of the IRIS falling in the upper quintile of the deprivation score considered).

External validity

Associations between inequalities in healthcare utilisation and socio-economic deprivation are well established [19]. Previous studies have shown a relationship between socio-economic factors and neighbourhood deprivation, and colorectal cancer screening (CSS), with the most deprived areas exhibiting the lowest attendance rates [23,24].

Age and sex standardised CCS attendance rates (age 50 to 75 years, 2009–2010) were made available at the IRIS level from a population-based screening programme implemented in Ille-et-Vilaine (I&V) (514 IRIS), one of the four departments of which Brittany is composed (CSS data were unfortunately not available at the IRIS level in the remaining departments) (Figure 1).

Spatial regressions models were initially performed with CCS attendance rate as the dependent variable and



deprivation quintile as the categorical, independent variable. The regression diagnostics revealed no spatial autocorrelation and guided us towards non-spatial linear regression models [25]. Simple and multiple (by adjusting for the degree of urbanisation) linear regressions were then performed introducing in turn the four deprivation indices that were based on the overall standardisation method. P-trend values were calculated across quintiles. All statistical tests were two-tailed, and P values below 0.05 were considered statistically significant.

All analyses were performed with STATA SE version 12 (USA, College Station, TX: StataCorp LP), R version 2.15.0 (Vienna, Austria: R Development Core Team) with FactoMineR package [26] and GeoDa version 1.3.27 (USA, Urbana-Champaign, IL: University of Illinois).

Results

Characteristics of the IRIS

Among the 1,736 residential IRIS composing the Brittany region, 341 (19.6%) are highly urban, 176 (10.1%) are suburban, 214 (12.4%) are isolated, and 1,005 (57.9%) are rural. Their median population and median surface area are 1654.5 inhabitants and 11.7 km², respectively.

Deprivation indices

Descriptive statistics of the four deprivation indices divided into quintiles (defined using the full distribution for each index) are reported across the level of standardisation and the degree of urbanisation (Table 2). Imbalance between urban and rural deprivation is observed for both Townsend and Havard indices calculated using the overall standardisation method. More urban IRIS are classified in the most deprived quintile (34.75% and 42.09%, respectively) than are their rural counterparts (9.25% and 3.74%, respectively). Similar patterns are observed for the urban standardisation but with somewhat narrower differences. In contrast, using the Rey score, more urban IRIS are classified in the wealthiest quintile (34.66% and 32.83% with overall and urban standardisation, respectively) than their rural counterparts (9.2% and 10.75% with overall and urban standardisation, respectively). As a result, the Carstairs index appears to be the most balanced, and, therefore, the less sensitive to the urbanisation degree.

Internal validity

The distribution of deprivation across geographic space, by standardisation level and deprivation index, is presented in

Table 2 Distribution of deprivation quintiles^a by deprivation indices (%) according to the level of standardisation and the degree of urbanisation (731 urban IRIS and 1005 rural IRIS, Brittany, France)

| | Overall standardisation | | Urban standardisation | |
|-----------------|-------------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| | Urban areas | Rural areas | Urban areas | Rural areas |
| Townsend | | | | |
| Q1 ^b | 17.8 | 21.7 | 18.7 | 21.0 |
| Q2 | 15.2 | 23.5 | 16.7 | 22.4 |
| Q3 | 15.9 | 23.0 | 16.7 | 22.4 |
| Q4 | 16.4 | 22.6 | 16.6 | 22.5 |
| Q5 | 34.8 | 9.3 | 31.3 | 11.7 |
| Carstairs | | | | |
| Q1 | 27.9 | 14.3 | 29.4 | 13.2 |
| Q2 | 18.7 | 20.9 | 20.8 | 19.4 |
| Q3 | 17.9 | 21.5 | 18.3 | 21.2 |
| Q4 | 17.0 | 22.2 | 16.4 | 22.6 |
| Q5 | 18.5 | 21.1 | 15.1 | 23.6 |
| Havard | | | | |
| Q1 | 13.2 | 25.1 | 23.5 | 17.5 |
| Q2 | 11.7 | 26.1 | 15.2 | 23.5 |
| Q3 | 11.1 | 26.5 | 11.9 | 25.9 |
| Q4 | 21.9 | 18.6 | 13.5 | 24.7 |
| Q5 | 42.1 | 3.7 | 35.8 | 8.5 |
| Rey | | | | |
| Q1 | 34.7 | 9.2 | 32.8 | 10.8 |
| Q2 | 24.4 | 16.8 | 24.2 | 16.9 |
| Q3 | 19.7 | 20.2 | 17.4 | 21.9 |
| Q4 | 10.9 | 26.7 | 12.9 | 25.2 |
| Q5 | 10.5 | 27.1 | 12.7 | 25.3 |

^aCalculated from all of the 1736 IRIS.

^bQ1 represents the wealthiest quintile and Q5 the most deprived quintile.

Figure 2. Inset maps focus on the capital city of Rennes, for which entropy values were estimated. These maps show considerable diversity among IRIS. Regardless of the measure of deprivation used, wealthy areas are mostly clustered in the West and at the outskirts of the major towns. The most deprived IRIS are located in the North East and South East. Visual inspection of these maps across standardisation levels shows a larger heterogeneity for Havard score, which is confirmed by a lower value of κ (0.78) compared to the other three scores, which exhibit very high levels of agreement across standardisation levels ($\kappa = 0.96$).

When focusing on the most densely populated area of the region (Rennes city), one striking cartographic feature is the discriminating capacity of both the Carstairs and Rey indices. Conversely, inset maps are overwhelmed by (black) areas found to be deprived using Townsend and Havard measures. Entropy values objectively characterise

this cartographic approach. Very high entropies (≥ 0.93) are observed for both Carstairs and Rey scores across standardisation levels, whereas entropy values appear much lower (≤ 0.54) and broader across standardisation levels for the remaining two indices.

External validity

Large variations in the CCS attendance rate were found in I&V department, ranging from 14.2% to 71.5%, for an average of 39.9%. Figure 3 displays CCS attendance rates according to deprivation scores (quintiles) and the degree of urbanisation (urban, rural, and global). On the whole, attendance rates decrease linearly with deprivation scores. Almost superimposable linear regression lines are highlighted for every urbanisation status, when using the Carstairs or Rey indices. Greater variability between regression lines is observed when using Townsend and Havard indices, higher CCS attendance rates being observed in urban IRIS at all deprivation levels. Regression modelling confirms these graphic features (Table 3). All regression coefficients are negative and statistically significant. The best goodness-of-fits are found for the Rey and Carstairs indices ($R^2 = 0.216$, and $R^2 = 0.170$, respectively); both coefficients of determination remained unchanged after adjustment for the degree of urbanisation ($R^2 = 0.217$ and $R^2 = 0.176$, respectively).

Discussion

This study provides evidence that among four indices considered, two (Carstairs and Rey) appear sensitive to disadvantage across the range of location types, independent of the standardisation process.

The strengths of this study arise from the study area, the geographical scale of analysis, the urbanisation description, the sensitivity analysis with respect to the standardisation level, and the external validity assessment. First, the Brittany region is on average relatively affluent but yet has deep rural areas, making it an ideal study area of sufficient population size to check whether deprivation indices can be used fairly over both urban and rural areas.

Second, deprivation was measured at the most detailed scale of analysis possible using French census data (the median population of an IRIS is 1654.5 inhabitants), leaving few pockets of deprivation masked by area-based averages and allowing some key aspect of rural deprivation to be gauged using some standard indicators.

Third, there are many ways to quantify urbanisation (population density, proximity to urban settings, economic activities, sociocultural characteristics, etc.). As in many European countries, the definition of French urban area is based on population cores represented by a continuous, built-up zone around an urban centre. The resulting classification scheme has the advantages of recognising the continuum and integration between urban and rural

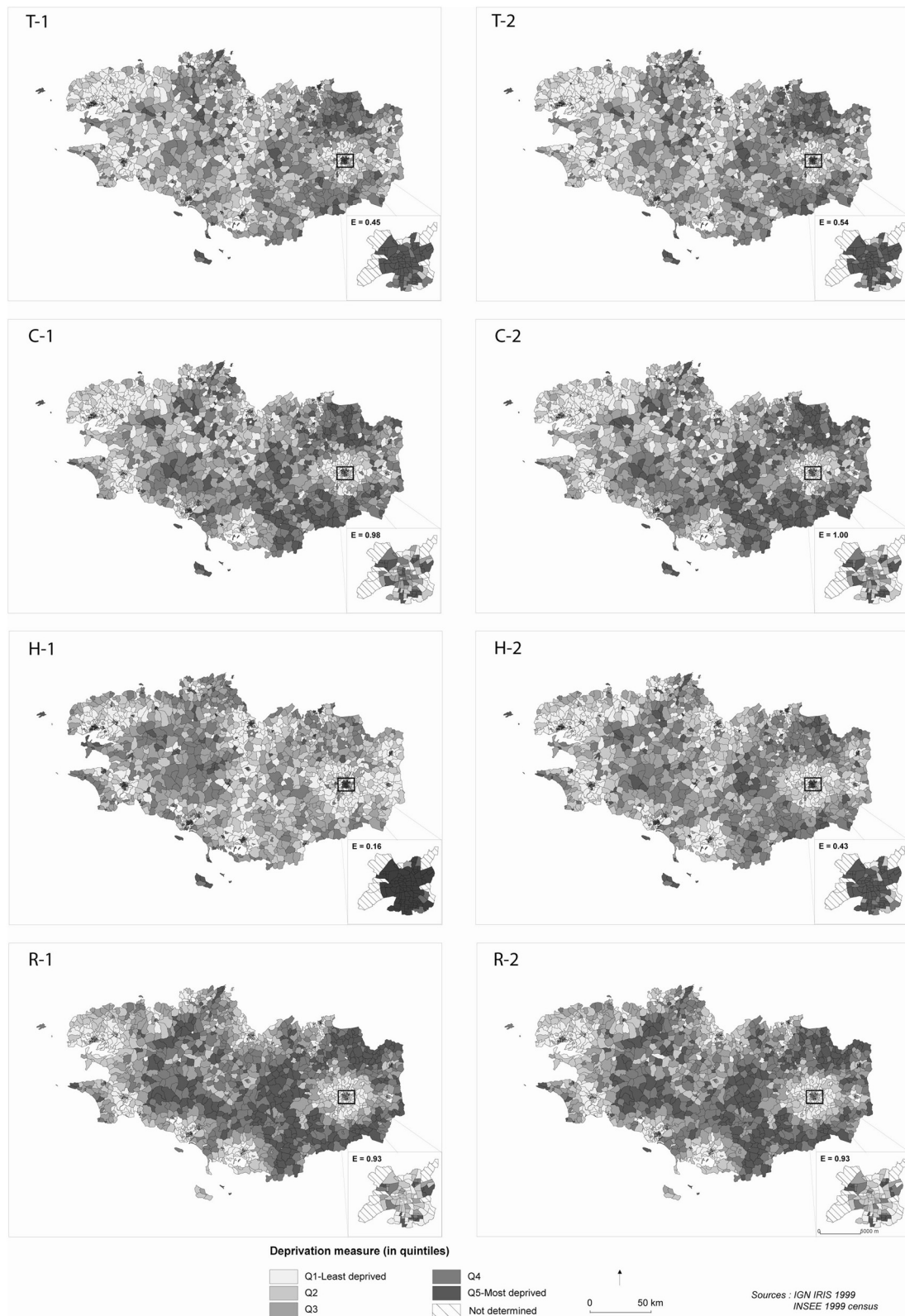


Figure 2 Deprivation indices by IRIS (1999, Brittany, France). Inset maps focus on the capital city of Rennes (84 IRIS) and their measures of entropy (E). T: Townsend, C: Carstairs, H: Havard, R: Rey. 1: "Overall standardisation", 2: "Urban standardisation".

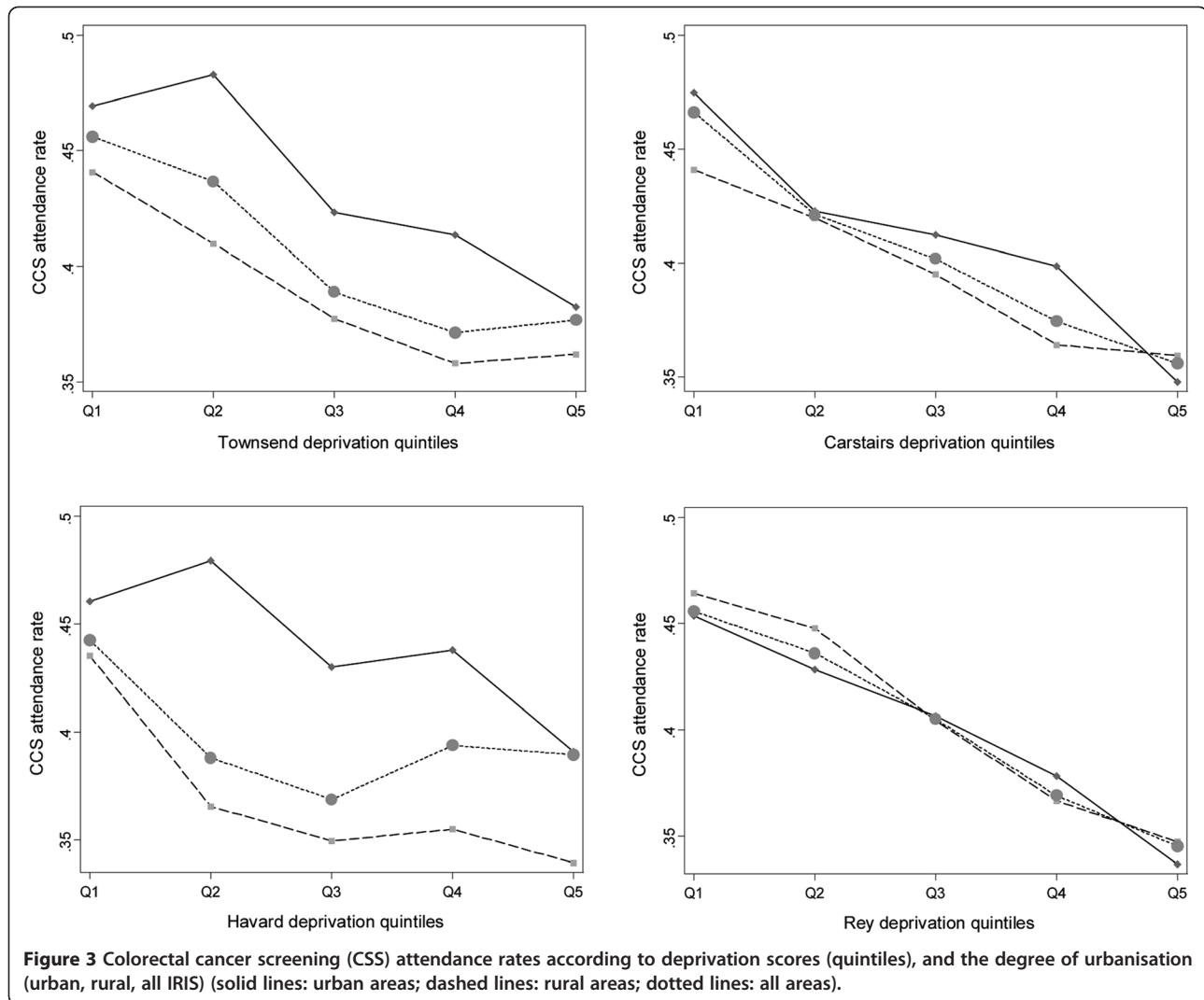


Table 3 Colorectal cancer screening attendance rate regressed against deprivation indices (514 IRIS, Ille-et-Vilaine, Brittany, France)

| | Slope | P-trend ^a | R ^{2b} |
|--|--------|----------------------|-----------------|
| <i>Univariate analysis</i> | | | |
| Townsend | -0.021 | < 10 ⁻¹⁴ | 0.100 |
| Carstairs | -0.027 | < 10 ⁻²¹ | 0.170 |
| Havard | -0.011 | < 10 ⁻¹⁴ | 0.033 |
| Rey | -0.029 | < 10 ⁻²⁶ | 0.216 |
| <i>Multivariate analysis^c</i> | | | |
| Townsend | -0.023 | < 10 ⁻¹⁵ | 0.157 |
| Carstairs | -0.025 | < 10 ⁻¹⁷ | 0.176 |
| Havard | -0.023 | < 10 ⁻¹⁷ | 0.144 |
| Rey | -0.030 | < 10 ⁻²¹ | 0.217 |

^aP-trend across deprivation quintiles.

^bR²: coefficient of determination.

^cAdjusted for the degree of urbanisation (urban vs. rural).

and of taking into account both population sizes and geographical patterns. Although much of the analysis was undertaken using an urban–rural dichotomy, our results show that urban–rural diversity was still captured at the local level.

Fourth, we carried out a sensitivity analysis for this region-based study. The natural inclination would have been to use supra-level (i.e., national) standardisation (and its inherent urban bias), as standardisation levels are usually assimilated to larger geographical extents [11]. We instead chose to rely on infra-level standardisation to avoid further heterogeneity factors (differences in economic development, diet, lifestyle and other socio-cultural factors) while still standardising around typical urban values.

Fifth, extrinsic relevance of deprivation scores was assessed using a measure of poorer access to health services as an indicator of need, demonstrating how the association of various deprivation scores with CCS attendance might vary across diverse urban–rural geographies.

Although care was taken to reduce the potential for bias, this study was subject to some limitations. This ecological study (although based on small areas) shares the limitations of all such studies. All deprivation scores were area-based and we were unable to distinguish between the influence of the surrounding areas (contextual effects) and the influence of the individuals within an area (compositional effects), both of which may contribute to spatial inequalities in socio-economic welfare and health [1,2]. A multi-level analysis, including both individual and area estimates of deprivation, could not be carried out as individual census data were not available due to strict legal constraints.

Finally, our - admittedly limited - attempts to explore the identification and measurement of rural deprivation only encompassed four deprivation measures although many more metrics have been described worldwide.

Analysing rurality and deprivation remains a challenge because of complex interplay between factors associated with income, social circumstances, access to services, and choice. Addressing some of these issues, this study meets the needs of identifying valid and measurable indicators of both urban and rural deprivation and testing their utility in determining any relationship with health care need across the urban-rural spectrum [27].

Two deprivation measures stand out by all evaluation criteria, capturing similar deprivation trends across a large geographical area containing a diverse population: the Carstairs and Rey scores. The standardisation level had no influence (high κ values) on deprivation trends, distributions of deprivation scores across urban and rural areas were balanced, and high entropies were observed in the capital city (revealing the ability of these scores to distinguish different deprivation levels at a sub-city scale). Similar negative linear trends were observed between CCS attendance and both deprivation scores, providing a consistent representation of healthcare utilisation across the urban-rural continuum. Moreover, adjustment for the degree of urbanisation left goodness-of-fit statistics unchanged. Both results support the hypothesis that the underlying relation between health and deprivation is the same in rural areas as in urban areas, provided rural deprivation is properly assessed [7,8,28].

A composite deprivation measure is based on a theoretical background, a number of census variables, and an ad-hoc weighting scheme. Therefore, any attempt to explain its overall performance by considering its components individually should be cautious as exemplified by the key observation of Gilthorpe and Wilson [19]. They clearly showed that constituent components may behave differently and yield considerable perturbation in relation to health care utilisation across the urban-rural spectrum while the composite deprivation measure may not. In a tentative explanation for the consistencies of Carstairs and Rey indices, we simply note that

low social class, one common component of these indices (and absent from the Townsend score) has been shown to be representative of deprivation across the urban-rural spectrum [7,18,19].

Conclusions

Our results provide support, despite potential sociological objections, for choosing a compromise deprivation index that would facilitate comparisons and interpretations across urban and rural locations in public health research. If a unique score is to be chosen, two practical considerations favour the Carstairs index: its widespread use in social and environmental epidemiology allowing international comparisons, and the simplicity of its calculation (unweighted sum in contrast to PCA for the Rey score). However, more work is needed to test the relevance of the Carstairs and Rey indices in other mixed urban-rural regions and against different measures of health need, and to consider other indicators of deprivation.

Abbreviations

CCS: Colorectal cancer screening; PCA: Principal component analysis.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JFV, MB, CC and SC have contributed to the conception and design of this paper. Analyses were undertaken by MB and supervised by JFV. CC, FP, TSC, and SC have contributed to the interpretation of the findings, drafts and revisions of the paper. MB, CC, FP, TSC, SC and JFV have approved the final version of this manuscript.

Acknowledgments

The authors thank Christine Piette and Gérard Durand (ADECI 35, Ille-et-Vilaine Cancer Screening Program, Rennes, France) for providing colorectal cancer screening attendance rates, and Camille Buscail and Aymeric Stamm (Epidemiology and Public Health Department, Rennes University Hospital, France) for their technical assistance.

This study was funded by a grant from the French Institute for Public Health Research (AMC11004NSA-DGS). The latter had no role in the collection, analysis, and interpretation of data; the writing of the manuscript, or the decision to submit the manuscript for publication.

Received: 12 March 2014 Accepted: 8 June 2014

Published: 14 June 2014

References

1. Macintyre S, Ellaway A, Cummins S: Place effects on health: how can we conceptualise, operationalise and measure them? *Soc Sci Med* 2002, **55**:125-139.
2. Subramanian SV, Lochner KA, Kawachi I: Neighborhood differences in social capital: a compositional artifact or a contextual construct? *Health Place* 2003, **9**:33-44.
3. Cummins S, Curtis S, Diez-Roux AV, Macintyre S: Understanding and representing "place" in health research: a relational approach. *Soc Sci Med* 2007, **65**:1825-1838.
4. Carstairs V: Deprivation indices: their interpretation and use in relation to health. *J Epidemiol Community Health* 1995, **49**(Suppl 2):3-8.
5. Townsend P: Deprivation. *J Soc Policy* 1987, **16**:125-146.
6. Levin KA, Leyland AH: A comparison of health inequalities in urban and rural Scotland. *Soc Sci Med* 2006, **62**:1457-1464.
7. Haynes R, Gale S: Deprivation and poor health in rural areas: inequalities hidden by averages. *Health Place* 2000, **6**:275-285.

8. Pampalon R, Hamel D, Gamache P: Health inequalities in urban and rural Canada: comparing inequalities in survival according to an individual and area-based deprivation index. *Health Place* 2010, **16**:416–420.
9. Riva M, Curtis S, Gauvin L, Fagg J: Unravelling the extent of inequalities in health across urban and rural areas: evidence from a national sample in England. *Soc Sci Med* 2009, **68**:654–663.
10. Jarman B, Townsend P, Carstairs V: Deprivation indices. *Br Med J* 1991, **303**:523.
11. Martin D, Brigham P, Roderick P, Barnett S, Diamond I: The (mis) representation of rural deprivation. *Environ Plan A* 2000, **32**:735–751.
12. Havard S, Deguen S, Bodin J, Louis K, Laurent O, Bard D: A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc Sci Med* 2008, **67**:2007–2016.
13. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémond D: Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009, **9**:33.
14. Farmer JC, Baird AG, Iversen L: Rural deprivation: reflecting reality. *Br J Gen Pract* 2001, **51**:486–491.
15. Barnett S, Roderick P, Martin D, Diamond I: A multilevel analysis of the effects of rurality and social deprivation on premature limiting long term illness. *J Epidemiol Community Health* 2001, **55**:44–51.
16. Shaw JM: *Rural Deprivation and Planning*. Norwich (UK): Geo Abstracts; 1979.
17. Christie SML, Fone DL: Does car ownership reflect socio-economic disadvantage in rural areas? A cross-sectional geographical study in Wales, UK. *Public Health* 2003, **117**:112–116.
18. O'Reilly G, O'Reilly D, Rosato M, Connolly S: Urban and rural variations in morbidity and mortality in Northern Ireland. *BMC Public Health* 2007, **7**:123.
19. Gilthorpe MS, Wilson RC: Rural/urban differences in the association between deprivation and healthcare utilisation. *Soc Sci Med* 2003, **57**:2055–2063.
20. Higgs G: Investigating trends in rural health outcomes: a research agenda. *Geoforum* 1999, **30**:203–221.
21. Sim J, Wright CC: The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther* 2005, **85**:257–268.
22. Martin MA: On the role of Shannon's entropy as a measure of heterogeneity. *Geoderma* 2000, **98**:1–3.
23. Poncet F, Delafosse P, Seigneurin A, Exbrayat C, Colonna M: Determinants of participation in organized colorectal cancer screening in Isère (France). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013, **37**:193–199.
24. Mansouri D, McMillan DC, Grant Y, Crighton EM, Horgan PG: The impact of age, sex and socioeconomic deprivation on outcomes in a colorectal cancer screening programme. *PLoS One* 2013, **8**:1–9.
25. Anselin L, Smirnov O: Efficient algorithms for constructing proper higher order spatial lag operators. *J Reg Sci* 1996, **36**:67–89.
26. Husson F, Josse J, Lê S: FactoMineR: factor analysis and data mining with R. *J Stat Softw* 2008, **25**:1–18.
27. Barnett S, Roderick P, Martin D, Diamond I, Wrigley H: Interrelations between three proxies of health care need at the small area level: an urban/rural comparison. *J Epidemiol Community Health* 2002, **56**:754–761.
28. Gartner A, Farewell D, Roach P, Dunstan F: Rural/urban mortality differences in England and Wales and the effect of deprivation adjustment. *Soc Sci Med* 2011, **72**:1685–1694.

doi:10.1186/1476-072X-13-22

Cite this article as: Bertin et al.: Can a deprivation index be used legitimately over both urban and rural areas? *International Journal of Health Geographics* 2014 **13**:22.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



4. Mesure de l'exposition à la pollution atmosphérique (dioxyde d'azote) en Bretagne

En Bretagne, l'Association Agréée pour la Surveillance de la Qualité de l'Air (ASQAA) Air Breizh gère la surveillance des niveaux de pollution atmosphérique. Depuis 2010, grâce à la plateforme ESMEALDA et à son modèle de dispersion CHIMERE, des modélisations et cartographies sont réalisées quotidiennement pour plusieurs polluants et notamment le NO₂. Néanmoins, l'inclusion des femmes enceintes dans PELAGIE s'étalant de 2002 à 2006, nous ne pouvions utiliser ces données modélisées depuis 2010. Ainsi, nous avons utilisé des données de concentrations modélisées à une échelle de 100 m sur l'ensemble de l'Europe au cours de la période 2005-2007¹²⁴ que nous avons extrapolé aux femmes incluses de 2002 à 2004. Pour valider cette extrapolation, des estimations de concentrations en NO₂ modélisées en 2000 à une échelle de 4 km sur la France entière¹⁷⁶ et en 2001 à une échelle de 1 km sur l'Europe¹²³ ont été utilisées. De plus, nous avons mesuré l'évolution des concentrations annuelles en NO₂ au cours de la période 2002-2006 à partir des concentrations NO₂ révélées par les stations de mesure bretonne gérées par AirBreizh.

4.1. Estimation des concentrations en NO₂ sur la période 2005-2007

Les niveaux de concentration en NO₂ ont été estimés via un modèle de land-use regression (LUR) développé par des chercheurs de l'« Environmental exposures group » au sein de la Small Area Health Statistic Unit (SAHSU) (Centre for Environment and Health, Imperial College London, King College London). Les fichiers rasters issus de ces modélisations ont été mis à disposition sur le site de l'unité⁵ et le modèle LUR utilisé a fait l'objet d'une publication récente par Vienneau et al¹²⁴. Ce modèle a été construit à une échelle de 100m sur l'ensemble de l'Europe occidentale pour la période 2005- 2007. Le modèle LUR a été construit sur la base de plus de 1500 stations qui mesurent en continu les concentrations de NO₂ à travers l'Europe et rassemblées dans la base de données EUROAIRNET. Plusieurs variables prédictives ont été testées afin de sélectionner celles qui permettaient les meilleures estimations des données de concentrations en NO₂ observées au niveau de ces sites de mesure. Ces estimations ont été réalisées sur 80% des données de surveillance (i.e. 80% des sites stratifié au hasard par pays et par type de site). L'évaluation de ces modèles était réalisée à partir des 20% des données de surveillance restantes selon deux indicateurs : le coefficient

⁵ <http://www.sahsu.org/content/data-download>

de détermination ajusté (R^2) et l'erreur quadratique moyenne (RMSE). Le modèle associé avec la meilleure performance (R^2 ajusté = 0,60, pour la période 2005-2007) comprenait les variables prédictives suivantes :

- des concentrations en NO_2 troposphérique estimées par satellite à l'aide d'un instrument de mesure de l'ozone : OMI (Ozone monitoring instrument) embarqué sur le satellite Aura de la NASA.
- Deux variables caractéristiques de l'occupation du sol obtenues à partir de la base de données Corine Land Cover (CLC): soit le pourcentage de zones artificialisées (catégorie 1 du niveau 1 de la nomenclature CLC) dans une zone tampon de 300m, le pourcentage de milieux semi-naturels (catégories 32 et 33 du niveau 2 de la nomenclature CLC) dans zone tampon de 500 ou 600m.
- deux variables issues de la base Eurostreets : la longueur des routes mineures dans une zone tampon de 1500 m (ou 1800 m) et de 10 km. La longueur des grandes routes dans une zone tampon de 100 m.

Les résultats de cette modélisation à une échelle de 100 m pour la période 2005 sur la Bretagne sont cartographiés dans la Figure 15.

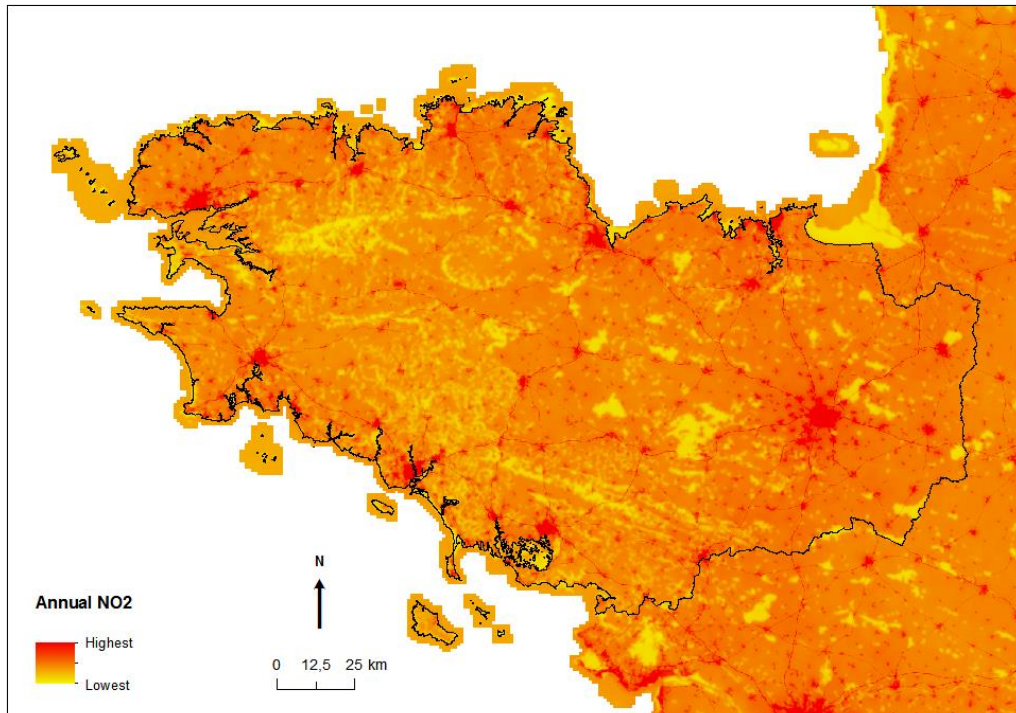


Fig. 15 : Modélisation de la concentration annuelle en dioxyde d’azote en 2005 en Bretagne.

Sources : IGN BD Cartho®, Environmental exposures group (SAHSU)

4.2. Extrapolation temporelle des données sur la période 2002-2004

La période d’inclusion des femmes enceintes dans PELAGIE (avant leur 19^{ème} SA) s’est déroulée de 2002 à 2006. Ne bénéficiant pas d’estimation antérieure à 2005, une extrapolation des concentrations mesurées au cours de la période 2005-2007 sur les années 2002, 2003, 2004 a nécessité de vérifier la stabilité de concentrations moyennes annuelles en NO₂ sur la totalité de la période d’inclusion. L’évolution temporelle des concentrations en NO₂ en Bretagne a ainsi été mesurée à partir de plusieurs sources de données :

- L’évolution des concentrations en NO₂ au niveau des stations de mesure en Bretagne sur la période 2002-2006
- La corrélation entre les concentrations en NO₂ modélisées par le LUR sur les années 2005-2007 avec des concentrations en NO₂ modélisées en 2000 à une échelle de 4 km sur la France entière et en 2001 à une échelle de 1 km sur l’Europe.

4.2.1. Evolution des concentrations en NO₂ estimées dans les stations de mesures bretonnes sur la période 2002-2006

Les Figures 16 et 17 présentent respectivement les localisations des différentes stations de mesures en Bretagne et l'évolution des concentrations annuelles en NO₂ mesurées à ces différents sites au cours de la période de recrutement des femmes enceintes de 2002-2006. La Figure 17 montre une évolution stable de la concentration en NO₂ au cours de cette période. Une légère augmentation des concentrations en NO₂ a été observée en 2003 pour l'ensemble des sites de mesures et pourrait s'expliquer par l'épisode caniculaire d'ampleur exceptionnel survenu de Juin à Août 2003. Une grande différence des concentrations en NO₂ suivant le type de station de mesure a été observée. Les sites dits de proximité comme les sites de « trafic » positionnés au niveau du sol près d'un axe routier à fort trafic relèvent des concentrations deux fois plus élevées que les sites de fond (relativement éloignés d'une source de pollution proche) urbains ou périurbains positionnés à 3 m du sol.

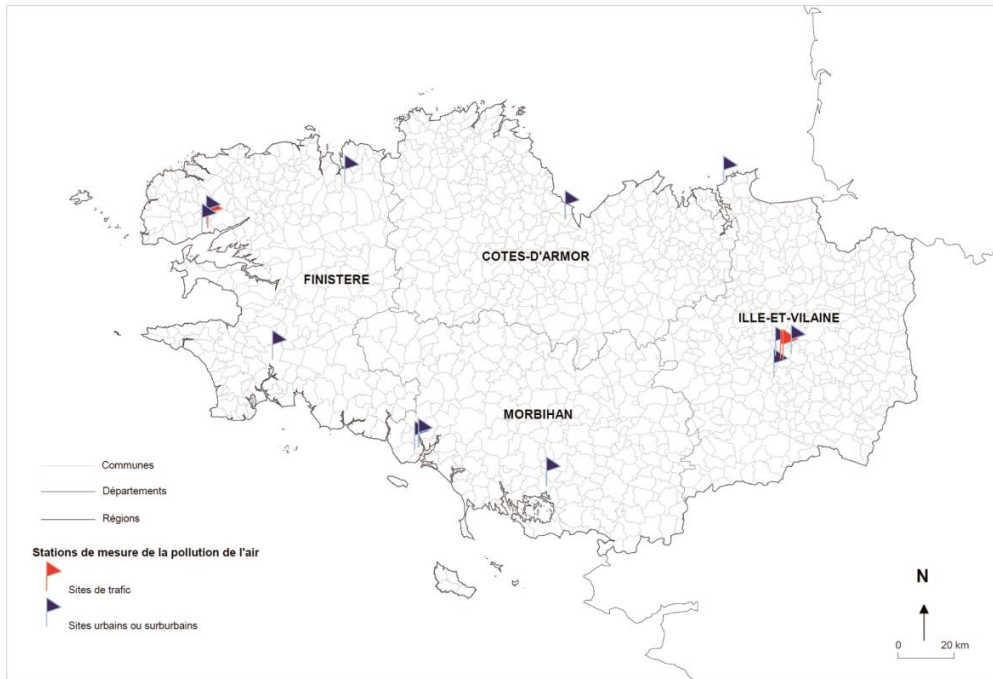


Fig. 16 : Localisation des différentes stations de mesures gérées par l' AASQA AirBreizh en Bretagne

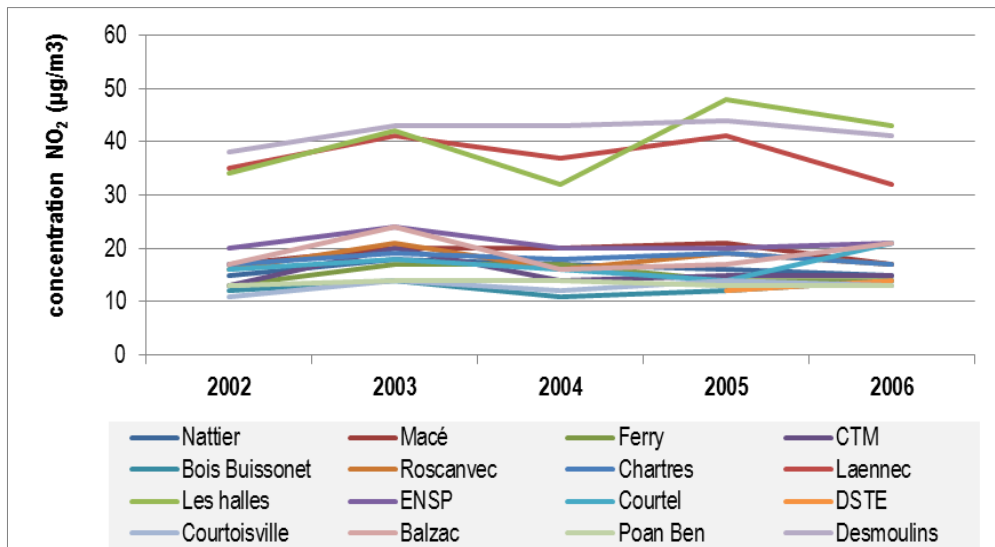


Fig. 17 : Evolution temporelle des concentrations annuelles en NO₂ mesurées par les stations de mesures en Bretagne au cours de la période 2002-2006

Source : données bilans AirBreizh

4.2.2. *Comparaison de ces estimations suivant deux modélisations différentes réalisées en 2000 et 2001*

- *Exposition à des concentrations de NO₂ à l'échelle nationale en 2000*

Les concentrations annuelles en NO₂ estimées par le modèle LUR sur les années 2005, 2006, 2007 à une échelle de 100 m ont été associées à chacune des femmes PELAGIE géocodées. Une exposition annuelle des concentrations en NO₂ a également été estimée à l'adresse de résidence des femmes enceintes pour les années 2000 et 2001.

En 2000, les concentrations en NO₂ ont été estimées à une grille 4 km sur la France entière par l'Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie - ADEME). Cette modélisation a été réalisée dans le cadre du programme UNECE-WHO Pan European Program for Transport, Health and Environment (THE PEP Project): « Transport-related health impacts and their costs and benefits with a particular focus on children » en utilisant une approche de co-krigeage. Ce modèle et ces résultats ont été publiés en 2006 dans la revue *Pollution atmosphérique*¹⁷⁶.

- *Exposition à des concentrations de NO₂ à l'échelle européenne en 2001*

Les prédictions des concentrations en NO₂ pour l'année 2001 à travers l'Europe ont été estimées dans le cadre du projet européen APMoSPHERE à une grille de 1 km et dont les rasters issus de cette modélisation sont mis à disposition⁶. Les auteurs ont estimé les concentrations en NO₂ suivant une approche de fenêtre ou zone tampon mobile basée à partir d'un système d'information géographique (focalsum model) sur la base des données d'émissions et des données météorologiques obtenues¹²³. Cette modélisation est basée sur le principe selon lequel la proximité de la source (par exemple des routes ou l'industrie) est l'un des les principaux déterminants de concentrations de polluants. Il utilise la fonction ArcGIS focalsum avec un noyau pondéré pour simuler la dégradation de distance de sources. Les émissions sont ensuite pondérées et étalonnées avec des données en concentrations en NO₂ provenant des réseaux de surveillance de la qualité de l'air (stations de mesure) en utilisant une régression linéaire pour produire une surface de concentration.

⁶ http://www.integrated-assessment.eu/resource_centre/modelled_emission_and_concentration_rasters_europe

- *Corrélation entre les sources de données à l'adresse des femmes géocodées dans PELAGIE*

Le Tableau 2 présente les corrélations entre les différentes concentrations en NO₂ obtenues en 2000 et 2001 avec celles estimées sur la période 2005-2007 par LUR au domicile des femmes enceintes de la cohorte PELAGIE. Ces corrélations varient entre 0,79 et 0,85 suggérant une exposition relativement similaire en NO₂ sur la période 2000-2001 à celle de la période 2005-2007 et ce malgré des approches (i.e. modélisations) et des échelles différentes.

Tableau 2: Coefficient de corrélation de Pearson entre les concentrations en NO₂ estimées au cours de la période 2005-2007 et celles estimées en 2000 et 2001 au lieu de résidence des femmes enceintes de la cohorte PELAGIE.

| | Année | Europe-wide LUR 100 m grid | | | French-wide cokriging 4 km grid | Europe-wide focalsum 1km grid |
|---------------------------------|-------|----------------------------|------|------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| | | 2005 | 2006 | 2005 | 2000 | 2001 |
| | 2005 | 1,00 | | | | |
| Europe-wide LUR 100 m grid | 2006 | 1,00 | 1,00 | | | |
| | 2007 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | | |
| French-wide cokriging 4 km grid | 2000 | 0,81 | 0,80 | 0,79 | 1,00 | |
| Europe-wide focalsum 1 km grid | 2001 | 0,85 | 0,84 | 0,83 | 0,85 | 1,00 |

II. La cohorte mère-enfant PELAGIE

1. Présentation de la cohorte et du suivi

La cohorte PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens: étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance) est une cohorte mère-enfant créée en Bretagne en 2002 par l'équipe d'épidémiologie de l'INSERM U1085- IRSET et dont elle assure toujours la coordination et le suivi aujourd'hui. Elle avait pour objectif initial d'évaluer l'exposition prénatale à différents polluants environnementaux et d'en mesurer l'impact sur la grossesse, le développement intra-utérin, le développement de l'enfant (développement moteur et cognitif et croissance) et sa santé (asthme, allergies...). Pour cela 3421 femmes enceintes ont été incluses entre avril 2002 et février 2006 dans trois départements bretons: l'Ille et Vilaine, le Finistère, et les Cotes d'Armor. Leur recrutement s'est réalisé par l'intermédiaire de gynécologues et échographistes des 3 départements, ainsi que par les obstétriciens exerçant au sein de plusieurs maternités bretonnes. Les femmes enceintes ont été invitées à participer à l'étude à l'occasion de leur première visite prénatale, et avant leur 19^{ème} SA, chez un des professionnels participant à l'étude. Ces derniers présentaient à leurs patientes les objectifs et modalités de l'étude. En cas d'accord, ils remettaient à la patiente le questionnaire d'inclusion. Ce questionnaire était rempli par la patiente à son domicile et envoyé par la poste à l'équipe de recherche, accompagné d'un échantillon d'urines (premières urines du matin). Le questionnaire d'inclusion collectait des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, leur situation familiale, les habitudes de vie de la femme enceinte (alimentation, consommation de tabac et d'alcool, pratique d'un sport), l'origine géographique, les grossesses antérieures, la profession et les produits utilisés. Le taux de participation des femmes a été estimé à 80%. Au cours de la période d'inclusion, 3592 femmes ont donné leur accord de participation. Les femmes ayant retourné un questionnaire après 19 SA ont été exclues de la cohorte. Au final, la cohorte initiale comporte 3421 femmes. A la naissance de l'enfant, des informations concernant le déroulement de la grossesse (hypertension, diabète gestationnel...) et l'état de santé du bébé (âge gestationnel, paramètres anthropométriques, malformations congénitales...) ont été collectées par les sages-femmes et le pédiatre qui a vu l'enfant avant sa sortie de la maternité. Des échantillons biologiques ont été collectés à la naissance : un échantillon de sang du cordon ombilical, un morceau du placenta, une mèche de cheveux de la maman. Parmi les femmes incluses initialement, 22 femmes ont été perdues de vue et 3323 ont donné naissance à un enfant unique vivant. 39 femmes ont donné naissance à des

jumeaux et 39 morts fœtales (incluant des jumeaux) ont été observées. Un suivi des enfants a été mis en place à 2 ans, afin de suivre le développement de l'enfant. Des questionnaires ont été envoyés à 2996 familles sur les 3323 naissances vivantes et uniques de la cohorte (exclusion si l'enfant avait plus de 2 ans et demi, s'il était décédé ou bien si sa mère était décédée). 50% des femmes ont retourné un questionnaire rempli (n=1505) sachant que pour la moitié des non-réponses, un changement d'adresse était en cause. Un deuxième suivi à 6 ans a été réalisé également sur la base d'un questionnaire envoyé à 2996 familles. A 6 ans, 1418 femmes ont accepté de renvoyer un questionnaire rempli. Certaines avaient déjà participé au suivi à 2 ans et d'autres non. A partir de ces 1418 femmes une sous-cohorte (PEPSY : PELagie et suivi du développement neuroPSYchologique) a été constituée principalement pour évaluer le développement neuropsychologique des enfants et à laquelle finalement 287 enfants ont participé. Ces enfants passaient des tests neuropsychologiques réalisés avec un psychologue. Des échantillons de leur salive et de poussières à leur domicile étaient prélevés. Le suivi des enfants de la cohorte PELAGIE va se poursuivre prochainement à partir de questionnaires répétés annuellement entre leurs 9 et 16 ans. (Figure 15)

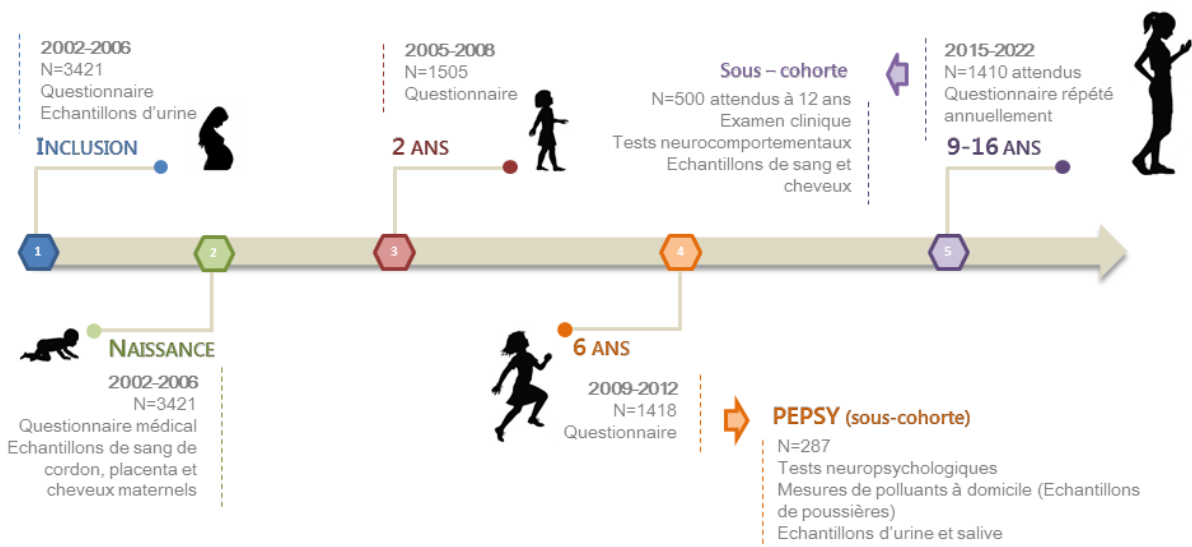


Fig. 18 : Présentation de la cohorte PELAGIE

2. Les issues défavorables de grossesse mesurées dans PELAGIE

Les indicateurs de croissance fœtale incluant le poids, la taille et le périmètre crânien à la naissance ont été recueillis à la maternité. L'âge gestationnel a été évalué par les sages-femmes ou les obstétriciens à la naissance en prenant en compte la date des dernières règles et les résultats des échographies effectuées pendant le premier trimestre de grossesse (entre 10 et 14 semaines, dans les pratiques usuelles en France). Les discordances ont été résolues par jugement clinique.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à trois issues de grossesse défavorables : la prématurité et deux autres issues relatives à la croissance intra-utérine : le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PPAG), et le petit périmètre crânien de naissance pour l'âge gestationnel (PPCAG).

2.1. Le petit poids pour l'âge gestationnel

Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel a été défini selon la méthodologie décrite par Mamelle *et al.*⁴⁸ Un bébé est considéré comme PPAG si son poids à la naissance est inférieur au 10^{ème} percentile de la distribution de son poids de naissance attendu. Le poids de naissance attendu a été modélisé parmi les naissances vivantes et uniques de l'étude PELAGIE sans malformations congénitales et prédit selon l'âge gestationnel (polynôme de degré 3), le sexe de l'enfant, la parité (polynôme de degré 3), le poids maternel (polynôme de degré 3), la taille de la mère et l'âge maternel (polynôme de degré 2).

La fonction obtenue sur les données PELAGIE et calculée à partir de la formule suggérée par Mamelle est la suivante :

$$\begin{aligned} \text{Ln(PN)} = & 9,25291189 - 0,5695201*AG + 0,0244052* AG^2 - 0,0002818*AG^3 \\ & - 0,0359818*S + 0,0340569*RN - 0,0062930*RN^2 + 0,000750* RN^3 \\ & + 0,0080119*PM - 0,0000496*PM^2 + 0,000000064* PM^3 \\ & + 0,0024427*TM - 0,0001076*AM-0,0000016*AM^2 \end{aligned}$$

PN: poids de naissance, AG : âge gestationnel, S: sexe (1=garçon), RN : rang de naissance, AM : âge maternel, PM: poids maternel, TM : taille maternelle

2.2. Le petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel

Les nouveau-nés ont été classés comme ayant un PPCAG si leur périmètre crânien à la naissance était plus petit que le 10^{ème} percentile de la distribution du périmètre crânien pour un âge gestationnel et sexe donnés d'après les courbes de référence françaises Audipog¹⁷⁷.

2.3. La prématurité

Nous avons considéré les naissances se produisant avant la 37^{ème} SA révolue comme des naissances prématurées.

3. Le géocodage du lieu de résidence des femmes enceintes

3.1. Méthodologie

Les adresses de résidence des femmes étaient recueillies dans le questionnaire à l'inclusion. Ces adresses ont ensuite été renseignées dans la plateforme libre de géocodage développée par Google Map⁷. Ce géocodage est réalisé dans le système géodésique WGS84- EPS 4326 et les coordonnées étaient exprimées en degrés décimaux. Ces coordonnées ont ensuite été transformées via IGNmap dans le système géodésique appelé Nouvelle Triangulation Française (NTF) suivant la projection Lambert II étendu. Le RGF93 étant système géodésique officiel depuis le 1^{er} Janvier 2001 à la suite de la NTF (décret du 26 décembre 2000 modifié par le décret du 3 mars 2006), les coordonnées géographiques du domicile des femmes enceintes ont également été calculées suivant ce système. Les adresses impossibles à géocoder via cette interface ont été géocodées par une société spécialisée (Géocible, Paris). Au total 3415 adresses ont pu être géocodées avec une précision allant de l'adresse exacte à la commune de résidence. Certaines précisions d'adresses manquantes à l'inclusion ont été récupérées aux suivis réalisés à l'âge des enfants à 2 ans et à 6 ans, afin éventuellement compléter les informations et permettre d'améliorer la précision du géocodage de l'adresse de résidence de ces femmes.

⁷(<http://www.batchgeocodeur.mapjnz.com/>)

3.2. Précision du géocodage

Afin de définir une précision dans le géocodage de l'adresse de résidence des femmes, un codage a été mis en place et est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Précision du géocodage des adresses de résidence des femmes incluses dans la cohorte PELAGIE.

| Code | Description | Pourcentage |
|---------|--|-------------|
| code A | Toute adresse avec un n° codée automatiquement par le batch géocodeur de google map (niveau de précision 8) et manuellement et avec 15 m de précision. | 32,8 |
| code B | La précision maximale du géocodage du domicile est au niveau de la rue/ chemin / impasse / passage / allée /place / cours / mail / square / résidence / villa / cité /écluse(GéoCible) / hameau / lycée/ gare /HLM et manuellement et avec 100 m de précision. | 21,5 |
| code B1 | La précision maximale du géocodage du lieu de résidence est au niveau de route / avenue / boulevard et manuellement et avec 100 m de précision. | 3,0 |
| code C | La précision du géocodage ne va pas au-delà du lieu-dit / lotissement / bourg / quartier et manuellement et avec 250 m de précision | 20,0 |
| code D | Seule la commune de résidence était renseignée dans le questionnaire. Les coordonnées (XY) du domicile correspondent donc à la localisation des chefs-lieux de commune. | 22,7 |

4. Sélection de la population d'étude

Pour l'ensemble des études réalisées dans ce travail de thèse, nous avons restreint la population d'étude aux naissances vivantes, uniques, sans malformations majeures. Au final, la population commune à l'ensemble des trois questions abordées dans les chapitre 3 et 4 comporte 3182 femmes ayant donné naissance à un enfant unique, sans malformations et ayant un lieu de résidence géocodé en Bretagne.

Par ailleurs, étant donné l'importance de la précision du géocodage du lieu de résidence des femmes dans l'assignation d'une mesure relative à leur cadre de vie (incluant le niveau socioéconomique de leur quartier (IRIS) de résidence) et d'une mesure d'exposition (notamment à la pollution atmosphérique), ont été exclues des analyses les femmes dont le lieu de résidence n'avait pas pu être géocodé (pas d'adresse renseignée) ou géocodé en dehors de Bretagne, et celles pour lesquelles la précision du lieu de résidence se limitait à la commune (code de précision D). Pour l'étude

s'intéressant à l'impact des inégalités sociales dans la survenue d'IDG, les femmes géocodées D et résidant en milieu rural ont en revanche été conservées dans les analyses. L'indice de désavantage social étant calculé à l'échelle de l'IRIS, dans les zones rurales où la population des communes est inférieure à 2000 habitants, les limites « administratives » des IRIS étaient équivalentes à celles des communes. Ainsi dans les zones rurales, la précision communale du lieu de résidence des femmes était suffisante pour estimer leur environnement socioéconomique (Figure 19).

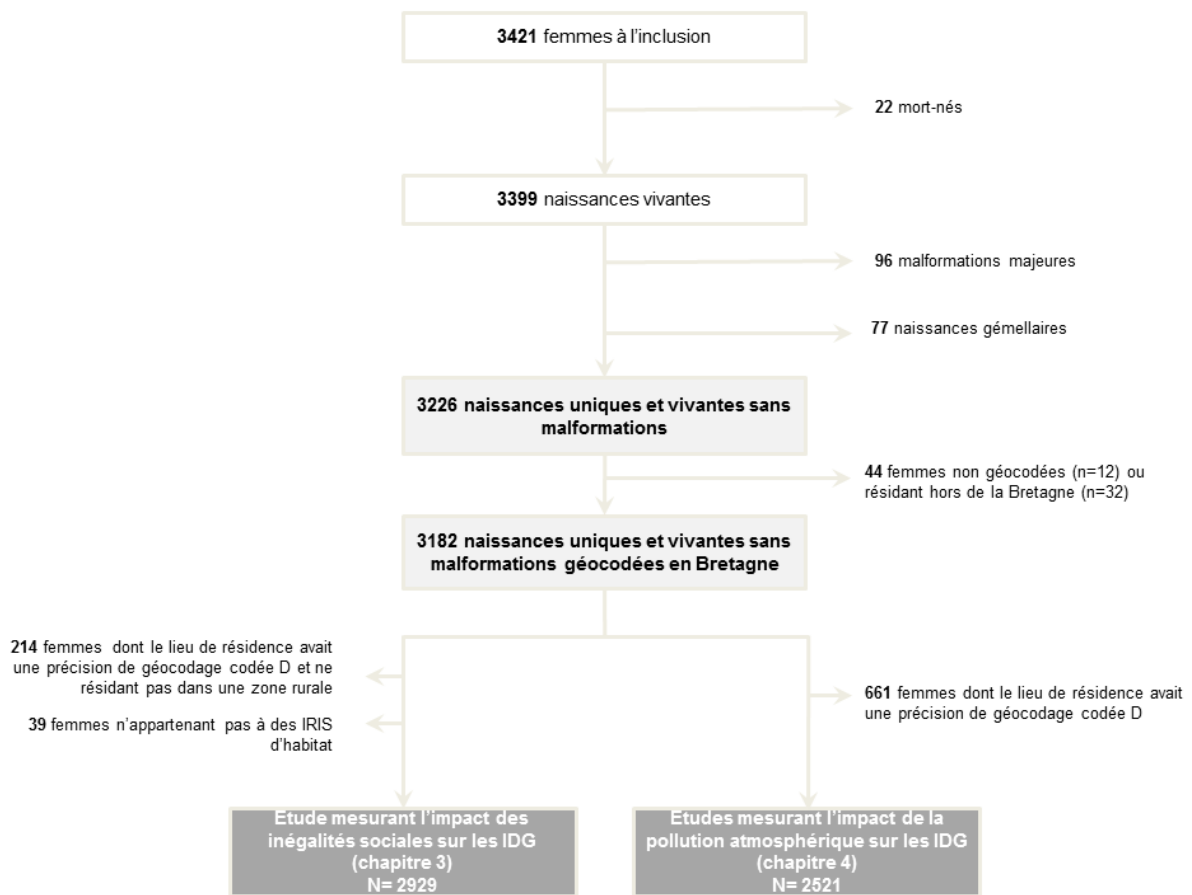


Fig. 19 : Flow chart de la sélection de notre population d'étude

5. Description de la population

Les caractéristiques des 3182 femmes incluses avec une naissance vivante, unique, sans malformations congénitales dont l'adresse de résidence était géocodées en Bretagne sont présentées dans le Tableau 5. Les femmes de la cohorte PELAGIE sont âgées d'en moyenne 30 ans à leur inclusion dans l'étude et présentent un niveau d'études en moyenne très élevé puisque 62.4 % d'entre elles ont été ou sont à l'université. Les mères vivant seules à l'inclusion sont très peu nombreuses (2.5%). Par ailleurs peu de femmes fumaient en début de grossesse et buvaient de l'alcool quotidiennement au cours de leur grossesse. En ce qui concerne leur état de santé, 12,9% d'entre elles sont en surpoids et 5% obèses au début de leur grossesse. 5.5% et 3.6% des femmes incluses présentaient respectivement de l'hypertension artérielle et un diabète avant ou pendant leur grossesse. Pour 44% d'entre elles, il s'agit de leur première grossesse. Les accouchements se sont produits en moyenne au terme de 39,4 SA. Les nouveau-nés étaient d'un poids moyen de 3394 g et d'une taille et d'un périmètre crânien respectivement de 49.7 et 34.6 cm en moyenne. Sur les 3182 naissances uniques, vivantes et sans malformations congénitales de mères dont les adresses de résidence bretonne ont pu être géocodées, **318** présentent un PPAG, **236** un PPCAG, **355** un FPAG, **407** LPCAG et **114** sont prématurées.

Parmi les 3182 femmes incluses dans notre population d'étude, 59,3% résident en milieu urbain. Les femmes résidant en milieu urbain sont en moyennes plus âgées à l'inclusion dans la cohorte que leurs homologues rurales. Elles présentent un niveau d'études plus élevé (parcours universitaire : 64,8% vs 58,7% des femmes rurales), et sont plus nombreuses à vivre seules comparées aux femmes résidant en milieu rural (3,3% vs 1,3%). Elles sont moins nombreuses à présenter un statut pondéral élevé puisque 15,2 % d'entre elles sont considérées comme étant en surpoids ou obèses alors que cela concerne 21,8% des femmes résidant dans des communes rurales. Par conséquent, les nouveau-nés des femmes vivant en milieu rural pèsent en moyenne 14 g de plus à la naissance que ceux de leurs homologues résidant dans des zones urbaines (Tableau 4).

Tableau 4 : Description de la population des naissances vivantes, uniques et sans malformations congénitales dont l'adresse de résidence maternelle a été géocodée en Bretagne (n=3182)

| | Cohorte | | Femmes résidant en zone urbaine | | Femmes résidant en zone rurale | |
|--|---------|---------------|---------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Total | 3182 | | 1886 | | 1296 | |
| Âge maternel(années) | | | | | | |
| < 25 | 351 | 11 | 203 | 10,8 | 148 | 11,4 |
| 25-30 | 1271 | 39,9 | 726 | 38,5 | 545 | 42,1 |
| 30-35 | 1115 | 35 | 644 | 34,1 | 471 | 36,3 |
| ≥ 35 | 445 | 14 | 313 | 16,6 | 132 | 10,2 |
| Moyenne (Min - Max) | 30,1 | (15,7 - 44,2) | 30,3 | (15,7 - 44,2) | 29,8 | (18,5 - 42,7) |
| Parité | | | | | | |
| 1ère naissance | 1401 | 44 | 894 | 47,4 | 507 | 39,1 |
| 2d naissance ou plus | 1769 | 55,6 | 986 | 52,3 | 783 | 60,4 |
| Manquant | 12 | 0,4 | 6 | 0,3 | 6 | 0,5 |
| Hypertension avant et/ou pendant la grossesse | | | | | | |
| Non | 2955 | 92,9 | 1756 | 93,1 | 1199 | 92,5 |
| Oui | 175 | 5,5 | 99 | 5,2 | 76 | 5,9 |
| Manquant | 52 | 1,6 | 31 | 1,6 | 21 | 1,6 |
| Diabète avant et/ou pendant la grossesse | | | | | | |
| Non | 3005 | 94,4 | 1777 | 94,2 | 1228 | 94,8 |
| Oui | 116 | 3,6 | 73 | 3,9 | 43 | 3,3 |
| Manquant | 61 | 1,9 | 36 | 1,9 | 25 | 1,9 |
| Niveau d'étude | | | | | | |
| Primaire/sécondaire | 597 | 18,8 | 344 | 18,2 | 253 | 19,5 |
| Baccalauréat | 593 | 18,6 | 314 | 16,6 | 279 | 21,5 |
| Universitaire | 1984 | 62,4 | 1223 | 64,8 | 761 | 58,7 |
| Manquant | 8 | 0,3 | 5 | 0,3 | 3 | 0,2 |
| Statut marital | | | | | | |
| Mariée ou en couple | 3098 | 97,4 | 1820 | 96,5 | 1278 | 98,6 |
| Seule | 79 | 2,5 | 62 | 3,3 | 17 | 1,3 |
| Manquant | 5 | 0,2 | 4 | 0,2 | 1 | 0,1 |
| Consommation de tabac à l'inclusion | | | | | | |
| Non fumeuse | 2704 | 85 | 1615 | 85,6 | 1089 | 84 |
| Fumeuse (< 10 cig/j) | 324 | 10,2 | 188 | 10 | 136 | 10,5 |
| Fumeuse (≥10 cig/j) | 117 | 3,7 | 62 | 3,3 | 55 | 4,2 |
| Manquant | 37 | 1,2 | 21 | 1,1 | 16 | 1,2 |

| | Cohorte | | Femmes résidant en zone urbaine | | Femmes résidant en zone rurale | |
|--|---------|-----------|---------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Consommation d'alcool à l'inclusion | | | | | | |
| Jamais | 2680 | 84,2 | 1574 | 83,5 | 1106 | 85,3 |
| < 1 fois /j | 404 | 12,7 | 249 | 13,2 | 155 | 12 |
| ≥ 1 fois/j | 60 | 1,9 | 34 | 1,8 | 26 | 2 |
| Manquant | 38 | 1,2 | 29 | 1,5 | 9 | 0,7 |
| IMC avant grossesse (kg/m²) | | | | | | |
| < 18,5 | 235 | 7,4 | 153 | 8,1 | 82 | 6,3 |
| 18,5-25 | 2354 | 74 | 1433 | 76 | 921 | 71,1 |
| 25-30 | 411 | 12,9 | 211 | 11,2 | 200 | 15,4 |
| >30 | 158 | 5 | 75 | 4 | 83 | 6,4 |
| Manquant | 24 | 0,8 | 14 | 0,7 | 10 | 0,8 |
| Anné d'inclusion | | | | | | |
| 2002-2003 | 1542 | 48,5 | 963 | 51,1 | 579 | 44,7 |
| 2004 | 1151 | 36,2 | 661 | 35 | 490 | 37,8 |
| 2005-2006 | 489 | 15,4 | 262 | 13,9 | 227 | 17,5 |
| Saison en début de grossesse | | | | | | |
| Printemps | 770 | 24,2 | 457 | 24,2 | 313 | 24,2 |
| Eté | 880 | 27,7 | 547 | 29 | 333 | 25,7 |
| Automne | 744 | 23,4 | 427 | 22,6 | 317 | 24,5 |
| Hiver | 777 | 24,4 | 445 | 23,6 | 332 | 25,6 |
| Manquant | 11 | 0,3 | 10 | 0,5 | 1 | 0,1 |
| Département de résidence | | | | | | |
| Côtes d'Armor | 901 | 28,3 | 486 | 25,8 | 415 | 32 |
| Finistère | 187 | 5,9 | 116 | 6,2 | 71 | 5,5 |
| Ille et Vilaine | 2015 | 63,3 | 1265 | 67,1 | 750 | 57,9 |
| Morbihan | 79 | 2,5 | 19 | 1 | 60 | 4,6 |
| Caractéristiques des nouveau-nés | | | | | | |
| Sexe | | | | | | |
| Garçon | 1596 | 50,2 | 941 | 49,9 | 655 | 50,5 |
| Fille | 1586 | 49,8 | 945 | 50,1 | 641 | 49,5 |
| PPAG | 318 | 10 | 191 | 10,1 | 127 | 9,8 |
| PPCAG | 236 | 7,4 | 146 | 7,7 | 90 | 6,9 |
| FPAG | 355 | 11,2 | 201 | 10,7 | 154 | 11,9 |
| LPCAG | 407 | 12,8 | 243 | 12,9 | 164 | 12,7 |
| Prématuré | 114 | 3,6 | 61 | 3,2 | 53 | 4,1 |
| Moyenne (min - max) de l'âge gestationnel et des paramètres anthropométriques | | | | | | |
| Âge gestationnel (semaines) | 39,4 | (25 - 42) | 39,4 | (25 - 42) | 39,4 | (28 - 42) |

| | Cohorte | | Femmes résidant en zone urbaine | | Femmes résidant en zone rurale | |
|-------------------------------|---------|-------------|---------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Poids (g) | 3394 | (510- 5580) | 3388 | (510 - 5580) | 3402 | (800 - 5030) |
| Taille (cm) | 49,7 | (33 - 57) | 49,7 | (35 - 57) | 49,7 | (33 - 56) |
| Périmètre crânien (cm) | 34,6 | (23,5 - 47) | 34,6 | (25 - 39,5) | 34,6 | (23,5 - 47) |

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; PPAG, petit poids pour l'âge gestationnel ; PPCAG, petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel ; FPGa, fort poids pour l'âge gestationnel ; LPCAG, large périmètre crânien pour l'âge gestationnel.

III. Prise en compte des facteurs contextuels dans les modèles statistiques

1. Du modèle linéaire simple au modèle multiniveau

Jusqu'à une période récente, l'épidémiologie s'est essentiellement focalisée sur l'étude des déterminants individuels de la santé et de l'accès aux soins, dissociés du contexte géographique, économique ou social. Mais l'existence d'effets du contexte sur la santé des individus fait l'objet d'une reconnaissance croissante. Parallèlement, la prise en compte des facteurs contextuels dans les analyses, au-delà des caractéristiques individuelles, permet une meilleure identification des populations à risque lors de l'élaboration des programmes de prévention ou de répartition des ressources^{30,33,178}.

De nouvelles méthodes statistiques –utilisant des modèles multiniveau - ont dû être développées parce que les états de santé de résidents dans un même quartier peuvent être corrélés, violant ainsi l'hypothèse d'indépendance des observations inhérente aux modèles de régression linéaire¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Du fait de la dépendance des résidus au sein des groupes, les modèles multiniveau s'avèrent plus adaptés à l'analyse des données contextuelles que les modèles conventionnels, souvent incapables de tenir compte de façon efficace de la structure hiérarchique des données. Le risque de première espèce s'en trouve accru, et l'analyse, trop peu conservatrice, risque de déboucher sur de fausses inférences. Par ailleurs, l'utilisation de ces modèles multiniveau permet d'éviter les erreurs d'interprétation écologique « ecological fallacy » (attribuer à des entités individuelles les corrélations statistiques observées à l'échelle agrégée) et atomiste (attribuer aux entités individuelles les facteurs et contraintes contextuels), en intégrant différents niveaux dans un même modèle¹⁸¹.

Deux approches de modélisation multiniveau sont couramment utilisées pour estimer les associations entre les caractéristiques d'une zone géographique et des événements de santé. La première méthode dite de modèles mixtes ou modèles à effets aléatoires - de l'anglais «mixed or random effect model » - utilise le maximum de vraisemblance pour l'estimation des paramètres du modèle. La seconde méthode, dite de modèles marginaux de l'anglais « marginal or population average model » - est basée sur le concept d'équations d'estimation généralisées (General Estimating Equations -GEE)¹⁸²⁻¹⁸⁴. Les prochains paragraphes visent à présenter brièvement ces modèles et leurs intérêts pour notre étude.

2. Modèles mixtes

Dans la littérature s'intéressant aux effets contextuels sur l'état de santé, les modèles mixtes ont généralement été privilégiés, probablement parce qu'elle implique la modélisation explicite et partitionnée de la variance intra et inter-groupes, permettant ainsi d'identifier les effets proprement contextuels au-delà des effets imputables aux caractéristiques des personnes^{178,183,185,186}. Les modèles mixtes tiennent compte de la corrélation des données en introduisant des termes additionnels dans le modèle, appelés « effets aléatoires ». Le modèle mixte avec une ordonnée à l'origine (« intercept » en anglais) aléatoire prend la forme suivante:

- *Modèle pour une variable dépendante continue*

$$y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_1 x_{ij} + e_{ij}$$

$$\text{avec } \beta_{0j} = (\beta_0 + \mu_{0j})$$

$$\text{donc } y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + \mu_{0j} + e_{ij}$$

$$\text{Où } e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2), \mu_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2)$$

y_{ij} désigne la variable dépendante pour un individu i appartenant au groupe j , β_0 est la moyenne des y_i (dans l'ensemble des groupes), β_{0j} est la moyenne des y_i dans un groupe j , β_1 est l'effet fixe sur y_i de l'augmentation d'une unité de x pour les individus du groupe j , e_{ij} est le résidu associé au $i^{\text{ème}}$ individu du groupe j (soit la différence entre la valeur y d'un individu i et la moyenne des y dans son groupe j), μ_{0j} résidus des groupes (soit la différence entre la moyenne globale des y et la moyenne des y dans un groupe j).

Il est alors possible d'estimer les paramètres fixes du modèle β_0 et β_1 et les paramètres aléatoires $\sigma_{u_0}^2$ et σ_e^2 . Ainsi, les modèles à effets aléatoires permettent de décomposer/partitionner la variance intra σ_e^2 et inter groupe $\sigma_{u_0}^2$. Il peut être alors intéressant de calculer le coefficient de corrélation intra-classe (seulement dans les modèles avec deux niveaux hiérarchiques) : celui-ci mesure ici la part des variations résiduelles dans un événement de santé imputable au niveau contextuel (groupes) suivant le rapport suivant :

$$\frac{\sigma_{u0}^2}{\sigma_{u0}^2 + \sigma_e^2}$$

Un niveau de complexité supérieur dans la spécification de la partie aléatoire du modèle est atteint en permettant à l'effet des caractéristiques de niveau 1 de varier d'un groupe à l'autre :

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + \mu_{0j} + \mu_{1j} x_{ij} + e_{ij}$$

$$\text{où } e_{ij} \sim N(0, \sigma_e^2), \mu_{0j} \sim N(0, \sigma_{u0}^2) \text{ et } \mu_{1j} \sim N(0, \sigma_{u1}^2)$$

Le coefficient associé à la variable x se décompose ici, comme l'ordonnée à l'origine, en une partie fixe et une partie aléatoire. Les parties fixes de l'ordonnée à l'origine (β_0) et de la pente (β_1) sont intéressantes en tant qu'effets individuels, alors que les parties aléatoires (μ_{0j} et μ_{1j}) peuvent être interprétées en termes d'effets contextuels, puisqu'elles représentent des différences entre groupes¹⁷⁸.

- *Modèle pour une variable dépendante binaire*

$$E(y_{ij}) = \pi_{ij} = \Pr(y_{ij} = 1)$$

$$\text{Logit}(\pi_{ij}) = \beta_{0j} + \beta_1 x_{ij} + e_{ij}$$

Dans l'analyse de régression linéaire à plusieurs niveaux, il est facile de partitionner l'écart entre les différents niveaux et d'obtenir des informations via des estimations intuitives (coefficient de corrélation intra-classe) afin de capturer et quantifier le phénomène contextuel. Toutefois, pour les variables dépendantes binaires, la partition de la variance entre les différents niveaux n'a pas l'interprétation intuitive du modèle linéaire^{180,187}. En effet, dans les modèles multiniveau linéaires, les variables au niveau individuel et les écarts au niveau du contexte sont exprimés sur la même échelle. En conséquence, la partition de la variance entre les différents niveaux est facile à effectuer. Dans les modèles multiniveau logistiques, la variance de niveau individuel et la variance du niveau contextuel ne sont pas directement comparables. Alors que la variance résiduelle du niveau contextuel σ_{u0}^2 suit une échelle logistique, la variance résiduelle du niveau individuel σ_e^2 est basée sur une échelle probabiliste. En outre, σ_e^2 est égale à $\Pr(y_{ij} = 1) * (1 - \Pr(y_{ij} = 1))$ et dépend de la prévalence du résultat (donc de sa probabilité). Une solution consiste à transformer la variance au niveau individuel initialement exprimée suivant une échelle probabiliste suivant une échelle logistique, sur laquelle la

variance contextuelle σ_{u0}^2 est exprimée¹⁸⁵. Pour cela, la variable dépendante dichotomique Y, dans notre cas : avoir une issue défavorable de la grossesse (oui/non), peut être exprimée comme le résultat d'une variable continue non observée sous-jacente. En d'autres termes, chaque femme enceinte a une certaine propension à avoir un résultat défavorable à la naissance, mais seulement celles dont la propension dépasse un certain seuil seront identifiées comme ayant eu une issue défavorable de grossesse. La variable individuelle non observée suit alors suivant cette « transformation » une distribution logistique de moyenne 0 et de variance σ_e^2 égale à $\frac{\pi^2}{3} \approx 3,29$ ¹⁸⁵.

Etant donné que la variance résiduelle du niveau individuel σ_e^2 est fixée à 3,29 suivant cette distribution logistique, le coefficient de corrélation intra classe est estimé de la façon suivante :

$$\frac{\sigma_{u0}^2}{\sigma_{u0}^2 + 3,29}$$

D'autres indicateurs permettant de déterminer la part contextuelle dans un évènement de santé ont également été proposés et notamment le "median odds ratio" (MOR)^{180,187}. Le MOR dépend directement de la variance au niveau contextuelle σ_{u0}^2 et peut être calculé avec la formule suivante:

$$\text{MOR} = \exp\left(\sqrt{2 \times \sigma_{u0}^2} \times \phi^{-1}(0.75)\right)$$

où $\phi()$ est la fonction de distribution cumulative d'une loi normale avec une moyenne de 0 et de variance 1, $\phi^{-1}(0.75)$ est le 75^{ème} percentile.

La mesure est toujours supérieure ou égale à 1. Si le MOR est égal à 1, il n'y a pas de variation inter-groupe. Plus la différence entre les groupes sera grande plus le MOR augmente.

A ce MOR peut être associé un intervalle de confiance appelé "interval odds ratio" (IOR) calculé comme suit avec des bornes au 10^{ème} et 90^{ème} percentile distribution cumulative d'une loi normale avec une moyenne de 0 et de variance 1^{180,187}.

$$\text{IOR}_{lower} = \exp\left(\sqrt{2 \times \sigma_{u0}^2} \times \phi^{-1}(0.10)\right) \text{ et } \text{IOR}_{upper} = \exp\left(\sqrt{2 \times \sigma_{u0}^2} \times \phi^{-1}(0.90)\right)$$

- *Limites des modèles multiniveau à effets aléatoires*

La capacité de partition de la variance inter et intra-groupes est une caractéristique des modèles mixtes séduisante, mais d'autres questions (hypothèses de recherche et structures des données) doivent être considérées lors de la sélection d'une approche analytique^{182,188}. En effet, si l'intérêt d'une étude porte sur l'évaluation de la contribution des facteurs de risque contextuels et individuels à sur la santé (part à attribuer à chaque niveau), l'utilisation des modèles à effets aléatoires doit être envisagée. Néanmoins, les modèles à effets aléatoires n'offrent pas toujours la meilleure solution pour traiter des données structurées notamment lorsque les données sont très déséquilibrées (peu de nombre d'individus par groupes et beaucoup de groupes, ou très peu de groupes et beaucoup d'individus par groupes). La variance des composantes aléatoires contextuelles peut alors ne pas être significativement différente de zéro, (σ_{u0}^2 très faible)¹⁷⁸. Par ailleurs, l'utilisation de modèle multiniveau à effets aléatoires sur des données déséquilibrées augmente le risque d'erreur de type I¹⁸⁹⁻¹⁹³. D'autres modèles multiniveau prenant en compte la corrélation des observations au niveau contextuel sont alors à privilégier et ce d'autant plus que l'intérêt de l'étude est d'évaluer l'effet d'un facteur contextuel (effet fixe) sur un événement de santé^{178,190,194}. Les modèles marginaux constituent une excellente alternative puisqu'ils permettent de minimiser l'erreur de type I y compris en cas de données déséquilibrées car ils reposent sur les équations d'estimation généralisée (« generalized estimating equation »), la variance au niveau du groupe étant plutôt considérée comme une "nuisance".

3. Modèles marginaux

Les modèles marginaux, comme les modèles multiniveau, tiennent compte de la structure hiérarchique des données. Mais au contraire des modèles mixtes qui incluent des effets aléatoires dans la série des prédicteurs linéaires, les modèles marginaux modélisent de façon indépendante les co-variables susceptibles d'affecter la variable dépendante, et la corrélation entre les résidus^{183,194,195}. Ainsi, alors que les modèles mixtes analysent la variable dépendante conditionnellement aux effets aléatoires, les modèles marginaux modélisent l'espérance de la variable dépendante sur la population¹⁷⁸. Dans les modèles marginaux, la corrélation des observations est prise en compte par la spécification d'une structure de la matrice de corrélation entre les réponses d'un sujet. L'effet du contexte n'apparaît pas explicitement dans la spécification du modèle mais on en tient compte en

supposant les écarts résiduels e_{ij} corrélés entre eux et en posant une structure de corrélation sur les e_{ij} . L'écriture du modèle marginal prend donc la forme suivante¹⁹⁵ :

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 x_{ij} + e_{ij}$$

Avec une structure de la matrice de variance-covariance des e_{ij} qui peut être¹⁹⁵:

- « **indépendante** » : l'utilisation de cette matrice équivaut à faire un modèle linéaire généralisé simple. Chaque observation au sein d'un groupe est considérée comme indépendante de chaque autre observation pour ce même groupe, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de corrélation entre les observations d'un même groupe. Si $\rho_{jj'}$ est le coefficient de corrélation entre j et j' alors $\rho_{jj} = 1$ et $\rho_{jj'(j \neq j')} = 0$
- « **échangeable** » : cette structure matricielle suppose des corrélations homogènes entre les différentes observations d'un même groupe. Suivant cette matrice, les observations issues d'un même groupe sont corrélées de la même manière c'est-à-dire que les valeurs de y_i « covariant » de la même façon au sein d'un groupe j : $\rho_{jj} = 1$ ou $\rho_{jj'(j \neq j')} = \rho$.
- « **autorégressive** » : cette structure indique que deux observations proches dans l'espace (ou le temps) au sein d'un groupe j sont davantage corrélées que deux observations éloignées au sein de ce même groupe : $\rho_{jj} = 1$ et $\rho_{jj'(j \neq j')}$ augmente en valeur lorsque la différence absolue entre j et j' diminue.
- « **non structurée** » : suivant cette structure matricielle aucune hypothèse n'est engagée sur le niveau de corrélation entre deux paires d'observations au sein d'un groupe. Ces corrélations sont estimées à partir des données observées sans aucune restriction : $\rho_{jj} = 1$ et $\rho_{jj'(j \neq j')}$ peu prendre n'importe quelle valeur entre -1 et 1.
- « **fixée par l'utilisateur** » : dans cette matrice les coefficients de corrélation sont fixés manuellement par l'utilisateur plutôt qu'estimés à partir des données.

4. Comparaison de ces modèles dans la littérature

Si le cadre conceptuel de ces méthodes diffère, l'estimation des paramètres entre ces deux méthodes est pratiquement équivalente. Dans le cas linéaire simple, les coefficients des deux types de modèles sont même identiques, mais cela n'est plus vrai pour d'autres modèles linéaires généralisés^{178,195}. Néanmoins, des effets statistiquement significatifs de facteurs contextuels et/ ou individuels qui sont observés avec les GEE le sont généralement avec les modèles à effets aléatoires, y compris pour des modèles multiniveau linéaires généralisés^{182,183,195}.

5. Choix d'un modèle multiniveau pour notre étude

Une de nos études portant sur l'impact du contexte socioéconomique du quartier (IRIS) sur le risque d'issues défavorables de grossesse, il était alors nécessaire d'utiliser un modèle multiniveau dû à la non indépendance des observations à l'échelle de l'IRIS.

Nous avons fait le choix des modèles marginaux, pour plusieurs raisons :

- (1) L'intérêt principal était de mesurer l'effet du contexte socio-économique sur les IDG et non d'individualiser l'effet de ces caractéristiques socio-économiques des caractéristiques maternelles, sur la survenue d'issue défavorable de la grossesse.
- (2) La population d'étude (les femmes de la cohorte PELAGIE) se répartie sur la quasi-totalité du territoire breton. De ce fait, on observe un très faible nombre de femmes par IRIS, les 2929 femmes de la cohorte incluses dans cette étude se répartissent dans 780 IRIS différents. Un tiers des IRIS ne recensent qu'une seule femme et les deux tiers des IRIS concentrent moins de 5 femmes, et ces proportions s'accroissent dans les IRIS rural (Figure 20). Or l'estimation des effets fixes dans les modèles mixtes peut être biaisée en deçà de 5 individus par unité spatiale^{189,190,192}.

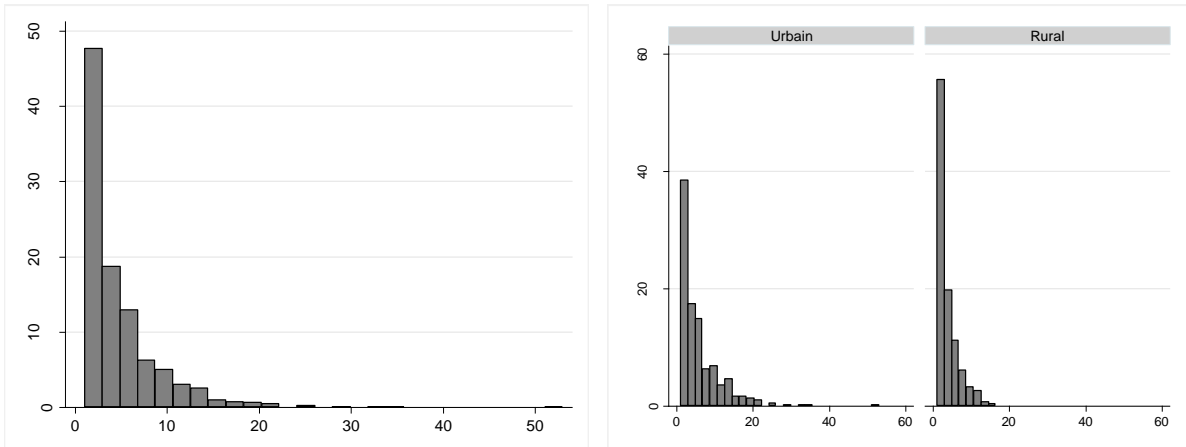


Fig. 20 : Répartition du nombre de femmes de la cohorte PELAGIE (n=3182) par IRIS, sur l'ensemble et suivant leur résidence urbaine ou rurale.

- (3) Parmi les 780 IRIS de résidence des femmes enceintes, seuls 3,7%, 9,6 % et 6,3 % des IRIS contenaient une femme ayant donné naissance à un enfant respectivement prématuré, avec un PPAG ou avec un PPCAG (Tableau 5). La variance des composantes aléatoires contextuelles n'était dans ces conditions pas significativement différente de zéro dans nos modèles mixtes limitant leur intérêt pour notre étude (sauf dans le cas du modèle étudiant l'influence du contexte socioéconomique sur le PPAG en milieu urbain -Tableau 6).

Tableau 5 : Distribution des IDG dans la population d'étude (n=2929) et dans les IRIS

| | Population | | IRIS ^a | |
|----------------------|------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Non-Prématuré | 2812 | 96,4 | 751 | 96,3 |
| Prématuré | 104 | 3,6 | 29 | 3,7 |
| Non PPAG | 2589 | 90,0 | 705 | 90,4 |
| PPAG | 288 | 10,0 | 75 | 9,6 |
| Non PPCAG | 2674 | 92,6 | 731 | 93,7 |
| PPCAG | 214 | 7,4 | 49 | 6,3 |

Abréviations : IRIS, Îlots regroupés pour l'information statistique; PPAG, petit poids pour l'âge gestationnel, PPCAG, petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel.

^aFréquence et pourcentage d'IRIS dans lesquels une IDG était observée

Tableau 6: Mesures et significativité statistique des variances inter-groupe pour les différentes IDG, sur l'ensemble de la population d'étude et suivant le contexte urbain-rural de résidence des femmes.

| | Total | | Urbain | | Rural | |
|--------------------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | σ_{u0}^2 | P | σ_{u0}^2 | P | σ_{u0}^2 | P |
| Prématurité | $1,04.10^{-14}$ | 0,99 | $1,52.10^{-12}$ | 0,99 | 0,19 | 0,33 |
| PPAG | 0,15 | 0,12 | 0,39 | 0,01 | $3,43.10^{-15}$ | 0,99 |
| PPCAG | 0,16 | 0,18 | 0,15 | 0,23 | 0,17 | 0,28 |

σ_{u0}^2 variance inter-groupes (c.à.d. inter-IRIS)

PPAG, petit poids pour l'âge gestationnels ; PPCAG, petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel.

Par ailleurs, nous avons utilisé une structure de corrélation « **échangeable** » dans nos modèles marginaux car nous faisons l'hypothèse d'une corrélation homogène entre les femmes d'un même IRIS. A l'inverse, l'utilisation d'une approche non structurée ou auto-régressive suppose que l'on fasse l'hypothèse de réelles différences dans la façon dont les femmes sont corrélées entre elles dans les différents IRIS.

**CHAPÎTRE 3: INEGALITES SOCIALES ET ISSUES DEFAVORABLES DE
GROSSESSE DANS LA COHORTE MERE-ENFANT PELAGIE : ROLE
DU CONTEXT URBAIN-RURAL**

I. RESUME ARTICLE 2 : Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes in urban and rural contexts: the mother-child PELAGIE cohort

1. Contexte et objectifs

Bien que de nombreuses études aient reconnu l'importance des déterminants socioéconomiques individuels et contextuels dans la survenue d'IDG, la majorité d'entre elles ont été conduites en milieu urbain. Très peu d'études se sont intéressées à l'influence de ces déterminants en milieu rural sur les IDG. Par ailleurs, les personnes vivant en milieu rural sont associées globalement à un plus faible statut socio-économique, des comportements à risque pour la santé (tabac, alcool...) et un accès plus limité à l'offre de soins. Au travers de cette étude, nous avons cherché à évaluer les disparités socioéconomiques des IDG indépendamment chez les femmes résidant en milieu urbain et rural.

2. Matériels et méthodes

Pour cela notre étude s'est appuyée sur cohorte mère-enfant PELAGIE qui a inclus initialement 3421 femmes entre 2002 et 2006 en Bretagne. L'adresse du lieu de résidence de ces femmes a ensuite été géocodée, permettant l'adjonction de chacune de ces femmes à leur quartier (i.e. IRIS) de résidence. Le niveau socioéconomique des quartiers a été mesuré à partir d'un indicateur de désavantage social (Fdep) dont la fiabilité à mesurer l'environnement socioéconomique autant dans les zones urbaines que rurales bretonnes avait été vérifiée. Ces zones urbaines et rurales étaient définies suivant la classification des unités-urbaines de l'INSEE.

Des modèles multiniveau (modèles marginaux) ont été conduits indépendamment chez les femmes urbaines et rurales afin d'évaluer l'impact des déterminants socioéconomiques individuels et contextuels d'une part sur la croissance fœtale (PPAG et PPCAG) et le risque de prématurité d'autre part. Par ailleurs, ces modèles étaient ajustés sur d'autres caractéristiques socioéconomiques maternelles (niveau d'études, situation familiale) et leur niveau d'accessibilité spatiale aux soins prénatals mesurée à partir de deux variables : la densité de professionnels de soins prénatals dans les quartiers et la distance de chacune des femmes à la maternité la plus proche.

3. Résultats

Notre étude a finalement inclus 2929 naissances vivantes, uniques et sans malformations pour lesquelles l'adresse maternelle avait pu être géocodée et dont l'environnement socioéconomique du quartier de résidence (IRIS) avait pu être mesuré. Comparées aux femmes résidant en milieu urbain, leurs homologues rurales vivent plus fréquemment dans un cadre socio-économiquement défavorable, leur offre de soins prénatals est plus faible. Elles étaient par ailleurs, associées à un niveau d'études plus faible et à des comportements à risque pour leur santé comparativement aux femmes résidant dans des zones urbaines. L'indice de désavantage social était statistiquement significativement associé à une augmentation du risque de PPAG et PPCAG, avec un gradient linéaire (ORs ajustés de tendance sur les quartiles de défaveur [95% IC]: 1,30 [1,07-1,58] et 1,28 [1,03-1,60], respectivement) en milieu rural mais pas en milieu urbain. Ces associations persistent après ajustement sur les déterminants socioéconomiques maternels et l'accessibilité spatiale aux soins. Par ailleurs, aucune association significative n'est retrouvée pour la prématurité quel que soit l'environnement urbain ou rural de résidence des femmes.

4. Conclusion

Ces résultats suggèrent que le désavantage social d'un quartier peut affecter la croissance fœtale différemment dans les zones urbaines et rurales. En Bretagne, les femmes résidant en milieu rural semblent être plus vulnérables à leur environnement socio-économique ce qui se traduit par un risque ajusté accru de PPAG et PPCAG. Deux hypothèses non exclusives l'une de l'autre ont été suggérées pour expliquer ce contraste urbain-rural. La première suggère une plus grande vulnérabilité des femmes résidant dans les zones rurales du fait de leur statut socioéconomique individuel plus faible combiné à des comportements de santé moins favorables. Par ailleurs, d'autres facteurs individuels (facteurs psychosociaux, culturels) reconnus pour jouer sur l'utilisation de l'offre de soins prénatals et variant suivant le contexte urbain-rural pourraient être une seconde explication à ce contraste. Alors que jusqu'à présent la majorité des débats et études se sont focalisés sur l'impact sanitaire des modes de vie et environnements urbains, cette étude suggère que des efforts, notamment dans la réduction des inégalités sociales de santé, doivent être menés avec la même attention dans les zones rurales. Enfin, cette étude souligne l'importance du choix de la définition du contexte urbain-rural et de son niveau de stratification dans les associations observées.

La suite de ce chapitre présente l'intégralité de l'article en révision à la revue *Paediatric Perinatal Epidemiology*.

Article joint: Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes in urban and rural contexts: the mother-child PELAGIE cohort



Socioeconomic Disparities in Adverse Birth Outcomes in Urban and Rural Contexts: a French Mother–Child Cohort

Mélanie Bertin,^{a,b} Jean-François Viel,^{a,c} Christine Monfort,^a Sylvaine Cordier,^a Cécile Chevrier^a

^aIRSET – Inserm UMR 1085, University of Rennes 1, Rennes, France

^bEHESP, School of Public Health, Rennes, France

^cDepartment of Epidemiology and Public Health, University Hospital, Rennes, France

Abstract

Background: Although adverse birth outcomes have been associated with neighbourhood deprivation in urban areas, few studies have addressed this issue in rural zones. This study examines whether associations between neighbourhood deprivation and adverse birth outcomes differ in urban and rural contexts, while taking individual characteristics and spatial accessibility of prenatal care (SAPC) into account.

Methods: Pregnant women from a French mother–child cohort were recruited from 2002 to 2006 in Brittany. Their residential addresses were geocoded into their census blocks (the finest geographical resolution available). Deprivation was assessed at the same neighbourhood level. Models to assess the associations of deprivation, stratified by urban/rural status, with preterm delivery (PTD), with small for gestational age birth weight (SGA) and with small for gestational age head circumference at birth (SHC), estimated odds ratios (ORs), adjusted for maternal socioeconomic characteristics and SAPC.

Results: This study considered 2929 liveborn singleton pregnancies from 780 census blocks. Neighbourhood deprivation was associated with increased risks of SGA and SHC (*P trend* < 0.01 and 0.03 respectively), only among mothers residing in rural areas. Neighbourhood deprivation had statistically significantly heterogeneous effects on SGA and SHC according to the urban/rural status of maternal residence.

Conclusion: These findings suggest that neighbourhood deprivation affects fetal growth differentially in urban and rural areas and that SAPC does not seem to be responsible for this difference. Comparison of these findings with the literature requires caution in the conceptualisation of urban and rural settings.

Keywords: *neighbourhood deprivation, adverse birth outcomes, urban-rural context, spatial accessibility of prenatal care.*

Adverse birth outcomes are important early-life indicators of health and development issues in childhood and beyond.¹ Recent reviews and meta-analyses suggest a strong neighbourhood socioeconomic gradient for a range of adverse birth outcomes.^{2–4} Several mechanisms have been proposed through which the neighbourhood socioeconomic environment may influence birth outcomes by directly influencing individual health behaviours and psychosocial factors⁵ and by modifying exposure to environmental factors, such as toxicants and housing quality^{6,7} as well as availability of goods and services,^{8,9} including accessible health care services.⁸ Previous research has primarily focused on urban residents, probably because of the greater challenges in environmental, social, and

health inequalities associated with urban settings. Only a few studies have addressed these issues in rural communities despite the potentially different pathways by which neighbourhood deprivation might influence health according to geographical specificities.^{9–14} One of them found neighbourhood deprivation to be associated with adverse birth outcomes independently of both individual socioeconomic status and some measures of neighbourhood conditions.¹¹

Urban–rural differences in health have frequently been reported in the literature¹⁴ including in adverse birth outcomes.^{10,13,15,16} Theoretical mechanisms similar to those for the relation between neighbourhood deprivation and health have been proposed to explain the spatial inequalities in birth outcomes along the urban–rural continuum.^{13,15,16} Accordingly, lower socioeconomic status and more unhealthy behaviours have been described among rural residents compared

Correspondence: Mélanie Bertin, Inserm UMR 1085-IRSET, Campus EHESP, Bâtiment LERES, Avenue du Prof. Léon Bernard, CS 74312, 35043 Rennes Cedex, France.
E-mail: melanie.bertin@univ-rennes1.fr

with their urban counterparts.^{13,15} Rural residents may also have more limited access to health care resources than urban areas,¹³ and limited spatial accessibility of prenatal care (SAPC) has previously been associated with an increased risk of adverse birth outcomes, including in France,^{17–19} where universal medical insurance guarantees health care for all residents.

To provide more detailed insight into the effects of neighbourhood deprivation on perinatal health, we examined the relations between neighbourhood deprivation and several measures of adverse birth outcomes separately among urban and rural women of Brittany (France), taking into account SAPC and maternal behavioural and socioeconomic characteristics as possible mediation mechanisms, and assessing the potential heterogeneity of these relations.

Methods

Study population

The PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens: étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité, et l'Enfance) cohort included 3421 women who lived in three of the five districts (Ille-et-Vilaine, Côtes d'Armor, and Finistère) comprising the Brittany region of France from 2002 to 2006 and accounted for 3% of total births in these districts during this period. Women were recruited during prenatal care visits to gynaecologists, obstetricians, or ultrasonographers before the 19th week of gestation and enrolled after providing written informed consent. They were asked to complete a self-administered questionnaire at home concerning family, social, and demographic characteristics, diet, and lifestyle. We then followed the women through delivery and obtained medical information about the pregnancy, delivery, and newborn's health from midwives, paediatricians, and hospital medical records. Analysis was restricted to the 3226 women who gave birth to singleton liveborn infants with no major congenital malformations. The home address of each woman included in the PELAGIE cohort was geocoded from the questionnaire. The analyses excluded women who lived outside Brittany ($n = 44$) and those whose address could not be geocoded at the street level in urban areas or at the town level in rural areas ($n = 214$). Of the 2968 remaining women, 39 lived in industrial or commercial neighbourhoods (for which census data were unavailable) or outside Brittany (mostly in bordering regions). The analyses

finally included a sample of 2929 women (85.6% of the total sample).

Ethics approval for this study was granted by the National Commission for the Confidentiality of Computerized Data (no. 902076, 31 May 2002), and every participating woman gave informed written consent for herself and her child.

Neighbourhood characteristics

Neighbourhood deprivation

French census blocks (IRIS) – roughly equivalent to UK enumeration districts and US census blocks – were used to define neighbourhoods and capture the local environment at the finest census scale available. These neighbourhoods contain an average of 2000 residents and have a homogeneous sociodemographic composition.

Contextual sociodemographic data at the census block level were obtained from the 1999 French census. We used the neighbourhood deprivation index developed by Rey *et al.*,²⁰ previously shown to discriminate deprived areas appropriately in both urban and rural areas of Brittany.²¹ Briefly, this index is based on four variables: median household income, percentage of high school graduates in the population aged 15 years and older, percentage of blue-collar workers in the active population, and unemployment rate. Quartiles were computed to express the quantitative neighbourhood deprivation index in categories of deprivation, and the highest quartile was defined as the most deprived.

Spatial accessibility of prenatal care

SAPC was assessed for each woman in two ways: (1) according to the density of private practitioners providing prenatal care (including general practitioners, gynaecologists, midwives, and medical centres), assessed at the neighbourhood level, and (2) according to the distance from their home to the closest maternity unit, by the road network. The density of private prenatal care providers was expressed per 1000 women of childbearing age (aged 15–49 years). Distances to the closest maternity unit were calculated via the shortest path function in a geographic information system (SavGIS® version 9.07.004; Institut français de Recherche pour le Développement (IRD), France), with addresses of maternity units obtained

from the regional health agency of Brittany (Agence Régionale de Santé Bretagne).

Definition of the urban–rural status of maternal residence

Municipalities from Brittany were classified according to the French Census Bureau rural–urban definitions. An urban unit is a municipality or a group of municipalities that includes a built-up area of at least 2000 inhabitants and in which no building is farther than 200 m away from its nearest neighbour. Urban units are further categorised as urban centre (i.e. highly urban), suburban, or isolated municipalities, depending on the number of municipalities involved (and their populations). All other municipalities are considered rural. Due to limited sample size in the suburban and isolated urban categories and to ensure adequate support for our conclusions, the highly urban, suburban, and isolated municipalities were initially aggregated into a single urban category for this study.

Adverse birth outcomes

Gestational age at delivery (in weeks) was assessed by a midwife or obstetrician, who considered both the date of the last menstrual period and the ultrasound results during pregnancy. Discrepancies were resolved by clinical judgment. Preterm delivery (PTD) was defined as birth occurring before 37 completed weeks of gestation. The constitutional growth potential (expected birth weight) of the infant was estimated from his or her gestational age (third-degree polynomial) and sex, parity (third-degree polynomial), and maternal prepregnancy weight (third-degree polynomial), height, and age (second-degree polynomial), according to the model of Mamelle *et al.*²² Model parameters were estimated from all live singleton births without congenital malformations. Babies with a birth weight below the 10th percentile of the expected birth weight distribution were classified as small for gestational age (SGA).

Small for gestational age head circumference at birth (SHC), which has been shown to be a marker of both fetal growth and brain development,²³ was defined by a head circumference below the 10th percentile of the head circumference distribution for a given gestational age and sex, according to French reference curves.²⁴ According to these definitions, the study population included 104 (3.6%) preterm infants,

288 (10.0%) infants with SGA (including 18 preterm babies), and 214 (7.4%) with SHC.

Characteristics of mothers and infants

Maternal education level (primary/secondary school, high school diploma, under/postgraduate diploma) and single-mother families (no/yes) served as proxies for individual socioeconomic factors.

Other maternal and infant covariates were also considered: maternal age (<25, 25–30, 30–35, >35 years), parity (nulliparous, multiparous), smoking status at enrolment (non-smoker at inclusion, <10 cigarettes/day, ≥10 cigarettes/day), alcohol consumption at enrolment (abstinent, occasional, ≥1 drink/day), high blood pressure before/during pregnancy (no/yes), gestational diabetes (no/yes), season of conception (spring/summer/autumn/winter) as well as fish intake (<1 per month/≤1 per week/≥2 per week), which has previously been associated with fetal growth in the PELAGIE cohort,²⁵ prepregnancy body mass index (<18.5, 18.5–25, 25–30, ≥30 kg/m²), and the baby's sex (male/female). For SHC status, caesarean delivery was included as a covariate because it may predict head size by reshaping and possibly reducing the size of the fetal head during vaginal delivery, especially due to passage through the birth canal.

Statistical analysis

Multilevel models were used to explore associations [odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs)] between neighbourhood deprivation and adverse birth outcomes (SGA, SHC, and PTD). To take the clustering of observations within neighbourhoods into account and due to the sparseness of data within some neighbourhoods, we ran population average models, using generalised estimating equation models with an exchangeable correlation matrix.²⁶

Tests for trends across neighbourhood deprivation quartiles – expressed as continuous variables (i.e., 1, 2, 3, 4) – were also estimated.

Adjusted models included maternal socioeconomic characteristics and the SAPC measure, for we expected both of them might mediate neighbourhood deprivation. Further known or suspected risk factors for the adverse birth outcomes studied were also considered in multivariate analyses. These covariates remained in the final model if they were associated ($P < 0.20$) with adverse birth outcomes in the bivariate analyses.

Analyses were stratified by the urban–rural status of maternal residence. The Cochran Q test and I^2 , respectively, were calculated from the adjusted ORs to estimate and measure heterogeneity between urban and rural associations of neighbourhood deprivation with each adverse birth outcome. I^2 values range from 0 to 100%, and a value higher than 75% implies considerable heterogeneity between the subgroups.²⁷

All analyses were performed with STATA SE version 12 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Results

Table 1 describes the maternal obstetrical, behavioural, and sociodemographic characteristics, as well as the characteristics of the children and the neighbourhoods in both urban and rural contexts. The 2929 women of the study resided in 780 different neighbourhoods, a majority in urban areas (55.8% vs. 44.2% in rural areas). The mean age of the 2929 pregnant women at inclusion was 30 years; most had a high education level and healthy behaviours (no tobacco or alcohol consumption).

Compared with women residing in urban areas, mothers living in rural areas had a lower educational level, were younger, were more frequently overweight, and ate fish less often. They were more likely to live with a partner and to smoke. Their neighbourhoods were more frequently defined as disadvantaged, and their SAPC was lower.

Mothers residing in the most deprived neighbourhoods of both rural and urban areas (Table S1) also had a lower educational level and poorer health behaviours (smoking status, higher body mass index, lower fish intake). The distance between the mother's home and the closest maternity unit increased with the level of neighbourhood deprivation, whether urban or rural (Figure S1a). Prenatal care services were denser for the women living in the most deprived neighbourhoods of the rural sector but were equally distributed for the women residing in urban areas (Figure S1b).

Tables 2 and 3 present the adjusted associations between individual and neighbourhood socioeconomic characteristics and adverse birth outcomes for women residing, respectively, in urban and rural areas. Neighbourhood deprivation was found to be associated with SGA and SHC (P trend < 0.01 and 0.03, respectively) only among women residing in rural

areas. No relation was found between neighbourhood deprivation and PTD for women living in either rural or urban areas.

When urban areas were divided into three categories (urban centres, suburban towns, and isolated urban towns), unadjusted analyses showed that the risk of SGA was higher for the most deprived compared with the wealthiest neighbourhoods among women residing in urban centres (OR 2.39 [95% CI 1.17, 4.89]), but lower for the most deprived women in isolated urban towns (OR 0.20 [95% CI 0.06, 0.64]) (Table S2).

Furthermore, single mothers were at higher risk of SGA in both urban (OR 2.12 [95% CI 0.95, 4.72]) and rural (OR 3.37 [95% CI 1.12, 10.13]) areas, and residence at a distance of 10–20 km from the closest maternity unit was associated with an increased risk of SGA (OR 2.00 [95% CI 1.36, 2.95]) among women living in urban areas.

Significant heterogeneity between mothers residing in urban and rural areas was observed for the adjusted associations of neighbourhood deprivation with SGA ($Q = 10.03$, $P < 0.001$) and SHC ($Q = 4$, $P = 0.03$) but not with PTD. The high I^2 [95% CI] values estimated from adjusted ORs for SGA (88.9% [63.9, 97.3]) and SHC (75.0% [0.0–94.4]) confirmed that most of the variability noted between urban and rural groups is due to heterogeneous effects of neighbourhood deprivation on these adverse birth outcomes.

Comment

In this study, we observed that risks for SGA and SHC increased with neighbourhood deprivation for women residing in rural but not urban areas of Britain. Moreover, these associations remained significant after adjustment for maternal behavioural and socioeconomic characteristics and SAPC and therefore suggested alternative pathways by which neighbourhood deprivation might influence fetal growth. No association was found between neighbourhood deprivation and PTD, regardless of the urban–rural context.

Few studies have assessed the influence of neighbourhood deprivation on adverse birth outcomes in rural areas, and their results conflict.^{9–12} Two of them have suggested that the risk of low birth weight increases with neighbourhood deprivation in rural areas, confirmed by our results.^{9,11} Furthermore, our study is the first, to our knowledge, to assess the effect of neighbourhood deprivation on SHC.

Table 1. Descriptive characteristics of infants, mothers, and neighbourhoods, according to urban–rural status of mothers' residence (PELAGIE mother–child cohort, Brittany, France, 2002–2006)

| Characteristics | Urban (<i>n</i> = 1634) | | | | Rural (<i>n</i> = 1295) | | | | <i>P</i> -value ^a |
|---|--------------------------|------|------------|------------|--------------------------|------|------------|------------|------------------------------|
| | <i>n</i> | (%) | Mean (SD) | Range | <i>n</i> | (%) | Mean (SD) | Range | |
| Infants' characteristics | | | | | | | | | |
| Male | 819 | 50.1 | | | 658 | 50.8 | | | |
| PTD | 51 | 3.1 | | | 53 | 4.1 | | | 0.19 |
| SGA | 161 | 10.0 | | | 127 | 10 | | | 0.99 |
| SHC | 124 | 7.7 | | | 90 | 7.1 | | | 0.52 |
| Length of gestation, weeks | | | 39.3 (1.5) | 25, 42 | | | 39.4 (1.6) | 28, 42 | 0.78 |
| Birthweight, grams | | | 3393 (480) | 700, 5580 | | | 3402 (497) | 800, 5030 | 0.62 |
| Maternal physical and obstetrical characteristics | | | | | | | | | |
| Maternal age, years | | | 30.4 (4.5) | 15.7, 44.2 | | | 29.8 (3.9) | 18.5, 42.7 | <0.01 |
| <25 | 184 | 11.3 | | | 148 | 11.4 | | | <0.01 |
| 25–30 | 606 | 37.1 | | | 544 | 42.0 | | | |
| 30–35 | 566 | 34.6 | | | 471 | 36.4 | | | |
| ≥35 | 278 | 17.0 | | | 132 | 10.2 | | | |
| Prepregnancy body mass index (kg/m ²) | | | | | | | | | |
| <18.5 | 130 | 8 | | | 82 | 6.3 | | | <0.01 |
| 18.5–25 | 1250 | 76.5 | | | 930 | 71.8 | | | |
| 25–30 | 187 | 11.4 | | | 200 | 15.4 | | | |
| ≥30 | 67 | 4.1 | | | 83 | 6.4 | | | |
| Multiparous | 867 | 53.1 | | | 783 | 60.5 | | | <0.01 |
| High blood pressure before/during pregnancy | 89 | 5.5 | | | 76 | 5.9 | | | 0.63 |
| Gestational diabetes | 62 | 3.8 | | | 43 | 3.3 | | | 0.55 |
| Caesarean delivery | 290 | 17.8 | | | 212 | 16.4 | | | 0.35 |
| Maternal behavioural characteristics | | | | | | | | | |
| Fish intake | | | | | | | | | |
| <1/month | 272 | 16.7 | | | 266 | 20.5 | | | <0.01 |
| ≤1/week | 898 | 55.0 | | | 713 | 55.1 | | | |
| ≥2/week | 464 | 28.4 | | | 316 | 24.4 | | | |
| Maternal smoking status at enrolment | | | | | | | | | |
| Non-smoker | 1423 | 87.1 | | | 1104 | 85.3 | | | 0.18 |
| Smoker (<10 cigarettes/day) | 161 | 9.9 | | | 136 | 10.5 | | | |
| Smoker (≥10 cigarettes/day) | 50 | 3.1 | | | 55 | 4.3 | | | |
| Maternal drinking status at enrolment | | | | | | | | | |
| Abstinent | 1395 | 85.4 | | | 1114 | 86.0 | | | 0.56 |
| Occasional (<1 drink/day) | 212 | 13.0 | | | 155 | 12.0 | | | |
| ≥1 drink/day | 27 | 1.7 | | | 26 | 2.0 | | | |
| Maternal socio-economic characteristics | | | | | | | | | |
| Maternal level of education | | | | | | | | | |
| Primary/secondary School | 295 | 18.1 | | | 253 | 19.5 | | | <0.01 |
| High school diploma | 278 | 17.0 | | | 279 | 21.5 | | | |
| Undergraduate/postgraduate degree | 1061 | 64.9 | | | 763 | 58.9 | | | |
| Single-parent family | 51 | 3.1 | | | 17 | 1.3 | | | <0.01 |
| Neighbourhood characteristics | | | | | | | | | |
| Neighbourhood deprivation | | | | | | | | | |
| Q1 – Wealthiest | 568 | 34.8 | | | 165 | 12.7 | | | <0.01 |
| Q2 | 492 | 30.1 | | | 241 | 18.6 | | | |
| Q3 | 314 | 19.2 | | | 418 | 32.3 | | | |
| Q4 – Poorest | 260 | 15.9 | | | 471 | 36.4 | | | |
| Density of prenatal care services ^b | | | 7.5 (7.2) | 0.1, 39.6 | | | 3.3 (3.7) | 0.2, 33.6 | <0.01 |
| <1 | 191 | 11.7 | | | 555 | 42.9 | | | <0.01 |
| ≥1 and <5 | 807 | 49.4 | | | 665 | 51.4 | | | |
| ≥5 | 636 | 38.9 | | | 75 | 5.8 | | | |
| Proximity to the nearest maternity, km | | | 9.6 (8.5) | 0.05, 37.9 | | | 18.3 (7.3) | 18.6, 39.7 | <0.01 |
| <10 km | 1009 | 61.8 | | | 189 | 14.6 | | | <0.01 |
| ≥10 km and <20 km | 380 | 23.3 | | | 584 | 45.1 | | | |
| ≥20 km | 245 | 15.0 | | | 522 | 40.3 | | | |

^aTwo-sided *P*-value for differences between means (*t*-test) or rates (Fisher's exact test).^bExpressed per 1000 women of childbearing age (15–49 years old).
SD, standard deviation.

Table 2. Associations between adverse birth outcomes and maternal and neighbourhood socioeconomic factors and spatial accessibility of prenatal care in urban areas ($n = 1634$, PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France, 2002–2006)

| | Small for gestational age ^a OR (95% CI) | Small for gestational age head circumference ^b OR (95% CI) | Preterm delivery ^c OR (95% CI) |
|--|---|---|--|
| Neighbourhood deprivation | | | |
| Q1 – Wealthiest | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| Q2 | 1.35 (0.84, 2.15) | 1.07 (0.68, 1.68) | 1.01 (0.51, 2.00) |
| Q3 | 1.17 (0.70, 1.94) | 0.70 (0.39, 1.27) | 0.68 (0.28, 1.65) |
| Q4 – Poorest | 0.74 (0.41, 1.32) | 0.70 (0.38, 1.29) | 1.06 (0.47, 2.41) |
| <i>P trend</i> ^e | 0.43 | 0.13 | 0.81 |
| Proximity to the nearest maternity | | | |
| <10 km | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| ≥10 km and <20 km | 2.00 (1.36, 2.95) | 0.97 (0.64, 1.47) | 0.40 (0.14, 1.12) |
| ≥20 km | 0.83 (0.44, 1.56) | 1.41 (0.77, 2.56) | 1.02 (0.45, 2.28) |
| Density of prenatal care services ^d | | | |
| <1 | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| ≥1 and <5 | 0.97 (0.62, 1.51) | 1.43 (0.66, 3.11) | 1.15 (0.52, 2.55) |
| ≥5 | 1.15 (0.61, 2.17) | 1.35 (0.63, 2.90) | 0.71 (0.31, 1.67) |
| Maternal level of education | | | |
| Undergraduate/post-graduate diploma | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| High school diploma | 0.97 (0.62, 1.51) | 1.02 (0.60, 1.74) | 1.01 (0.45, 2.27) |
| Primary/secondary School | 0.78 (0.48, 1.27) | 0.87 (0.51, 1.49) | 0.83 (0.35, 1.93) |
| Single-parent family | | | |
| No | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| Yes | 2.12 (0.95, 4.72) | 0.75 (0.21, 2.62) | 1.44 (0.32, 6.46) |

^aFurther adjusted for maternal age, high blood pressure before/during pregnancy, maternal smoking status at enrolment, and maternal fish consumption, all associated with adverse pregnancy outcome in the bivariate model, with P -values < 0.20.

^bFurther adjusted for prepregnancy body mass index, parity, maternal smoking status at enrolment, maternal drinking status at enrolment, maternal fish consumption, caesarean delivery, and infant sex, all associated with adverse pregnancy outcome in the bivariate model, with a P -value < 0.20.

^cFurther adjusted for parity, high blood pressure before/during pregnancy, maternal fish consumption, and gestational diabetes, all associated with adverse pregnancy outcome in the bivariate model, with a P -value < 0.20.

^dExpressed per 1000 women of childbearing age (15–49 years old).

^eTest for trends across deprivation quartiles.

In contrast, a substantial literature has highlighted the associations between deprivation and a wide array of adverse birth outcomes in urban areas,^{2–4} at variance with our findings. One explanation may lie in some distinctive features of urbanisation in Brittany. Previous studies have been mainly conducted in densely populated areas, whereas the PELAGIE women from urban areas lived in more heterogeneous and sparser areas (46.8% resided in urban centres, 19.2% in suburban towns, and 34% in isolated urban towns). Although we were not able to estimate the adjusted risks of adverse birth outcomes at a finer level of urban stratification due to statistical constraints, unadjusted analyses show an increased risk of SGA for the most deprived vs. the wealthier neighbourhoods among women residing in urban centres,

but a lower risk for the women residing in deprived neighbourhoods of isolated urban towns (Table S2). Similar trends were shown for PTD according to this finer urban classification and may corroborate the increased risk of PTD for women residing in densely populated areas in France.^{28,29} In light of a previous report that emphasised the importance of the degree of rural isolation for the risk of adverse perinatal outcomes,¹⁵ we might thus assume that degree of urbanisation may also contribute differentially to the risk of adverse birth outcomes.

Despite previous findings linking poor spatial accessibility of maternity facilities to adverse perinatal outcomes in rural areas,¹⁸ we did not observe any such relation for women residing in either rural or urban areas of Brittany. However, the good availabil-

Table 3. Associations between adverse birth outcomes and maternal and neighbourhood socioeconomic factors and spatial accessibility of prenatal care in rural areas ($n = 1295$, PELAGIE mother–child cohort, Brittany, France, 2002–2006)

| | Small for gestational age ^a OR (95% CI) | Small for gestational age head circumference ^b OR (95% CI) | Preterm delivery ^c OR (95% CI) |
|--|---|---|--|
| Neighbourhood deprivation | | | |
| Q1 – Wealthiest | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| Q2 | 1.25 (0.55, 2.83) | 3.57 (1.19, 10.69) | 0.70 (0.20, 2.49) |
| Q3 | 1.72 (0.81, 3.67) | 3.91 (1.38, 11.06) | 1.27 (0.42, 3.86) |
| Q4 – Poorest | 2.16 (1.03, 4.56) | 3.88 (1.39, 10.83) | 0.73 (0.24, 2.24) |
| <i>P trend</i> ^e | <0.01 | 0.03 | 0.74 |
| Proximity to the nearest maternity | | | |
| <10 km | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| ≥10 km and <20 km | 1.37 (0.66, 2.86) | 1.17 (0.57, 2.39) | 1.68 (0.60, 4.72) |
| ≥20 km | 1.29 (0.61, 2.71) | 0.83 (0.41, 1.71) | 1.57 (0.57, 4.36) |
| Density of prenatal care services ^d | | | |
| <1 | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| ≥1 and <5 | 0.94 (0.62, 1.42) | 1.12 (0.66, 1.89) | 1.14 (0.59, 2.20) |
| ≥5 | 0.86 (0.57, 1.29) | 1.49 (0.79, 2.80) | 0.89 (0.40, 2.00) |
| Maternal level of education | | | |
| Undergraduate/post-graduate diploma | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| High school diploma | 0.76 (0.48, 1.22) | 1.30 (0.76, 2.23) | 0.74 (0.34, 1.64) |
| Primary/secondary School | 1.36 (0.85, 2.17) | 1.08 (0.56, 2.08) | 1.84 (0.94, 3.62) |
| Single-parent family | | | |
| No | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) | 1.00 (Reference) |
| Yes | 3.35 (1.11, 10.09) | 0.75 (0.11, 5.20) | 1.16 (0.12, 11.46) |

^aFurther adjusted for maternal age, high blood pressure before/during pregnancy, maternal smoking status at enrolment, and maternal fish consumption, all associated with adverse pregnancy outcome in the bivariate model, with a P -value < 0.20.

^bFurther adjusted for prepregnancy body mass index, parity, maternal smoking status at enrolment, maternal drinking status at enrolment, maternal fish consumption, caesarean delivery, and infant sex, all associated with adverse pregnancy outcome in the bivariate model, with a P -value < 0.20.

^cFurther adjusted for parity, high blood pressure before/during pregnancy, maternal fish consumption, and gestational diabetes, all associated with adverse pregnancy outcome in the bivariate model, with a P -value < 0.20.

^dExpressed per 1000 women of childbearing age (15–49 years old).

^eTest for trends across deprivation quartiles.

ity of these services, even in the most remote and deprived neighbourhoods, may explain these observations (Figure S1). Furthermore, a relative low SAPC may be compensated by the free access to prenatal care provided in France. Only a small number of pregnant women had fewer than the three ultrasound scans (2.5%) and nine prenatal visits (9%) for which the French health care system pays.³⁰ Paradoxically, in our study, an increased risk of SGA was associated with a moderate distance to the closest maternity unit in urban areas. However, this distance was estimated according to the road network and did not include other components of spatial accessibility, such as travel time and transport infrastructure, both of which are important factors of spatial accessibility in urban areas.

The finding showing that single-mother families were at higher risk of SGA in both urban and rural areas confirms the importance of social isolation on adverse birth outcomes.³¹ In contrast, the absence of any effect of maternal educational level on adverse birth outcomes in our study was unexpected. These findings may be due in part to the generally high education: 62% of the mothers completed high school in our population vs. 43% in a representative sample of women who gave birth in 2003 in France.³⁰ The category previously shown at higher risk (i.e., those who did not go beyond primary or secondary school) accounted for only 18.1% of our urban study population only and 19.5% of the rural group.

Finally, several hypotheses may explain the differential impact of neighbourhood deprivation on fetal

growth between women residing in urban areas of Brittany and their rural counterparts. One possible explanation is that women residing in rural areas are more vulnerable to neighbourhood deprivation due to individual susceptibilities. In line with previous studies,^{13,15} pregnant women living in rural areas of Brittany were of lower socioeconomic status and were associated with more unhealthy behaviours, characteristics previously associated with increased risk of adverse birth outcomes.^{9,32} Disparities were also observed in maternal educational level and behaviour across neighbourhood deprivation quartiles in both rural and urban areas (Table S1). We thus cannot rule out the possibility that the vulnerability of individuals with low socioeconomic status might be increased through a synergistic deleterious influence of neighbourhood and individual factors.¹⁴ Other aspects of rural locations and of their residents' characteristics, for which we did not adjust, may also account for these divergent risks in adverse birth outcomes across the urban–rural continuum. Social and psychological factors related to adverse birth outcomes,⁵ but also cultural factors, described as potential barriers to prenatal care utilisation,³³ may widely vary between urban and rural areas and play a role in the effect modification by degree of urbanisation observed in this study.

Strengths

To our knowledge, this study is the first to investigate how the effects of the relations between neighbourhood deprivation and adverse birth outcomes are modified by the urban–rural context, while taking SAPC and maternal characteristics into account. It has several notable strengths. The first is its prospective design, with detailed information at the individual level for mothers and children, collected before outcomes occurred. Second, statistical analyses were adjusted for individual variables and SAPC so that we could explore potential pathways through which neighbourhood deprivation may influence birth outcomes. Third, although the region of Brittany includes densely populated areas, it also has extensive rural areas. These factors make it an ideal study area for examining the influence of the urban–rural context on the relation between neighbourhood deprivation and adverse birth outcomes. Fourth, the validity of the index used to assess neighbourhood deprivation has previously been demonstrated in both urban and

rural areas of Brittany.²¹ Fifth, SAPC was estimated based on the supply of all available prenatal health care services (both private practitioners and hospital services) rather than simply mothers' proximity to maternity units.

Limitations

Our study has several limitations that should not be overlooked. Although the population size was large enough to characterise variations in adverse birth outcomes according to the urban–rural context, the relatively small number of cases (especially of preterm birth) was of particular concern in stratifying simultaneously for the urban–rural context and neighbourhood deprivation. The binary classification scheme (urban vs. rural) used in this study, although it enabled comparisons with previous research, could have left spatially varying residual confounding within urban areas. In that regard, our results suggest that associations between neighbourhood deprivation and adverse birth outcomes may depend on how the urban–rural context is conceptualised.

Neighbourhood deprivation was assessed at the finest geographical scale available, thus optimising within-area socioeconomic homogeneity, but this choice of resolution did not account for participants' crossing neighbourhood lines to look for closer prenatal care services in a contiguous census block. In this study, we controlled only for the SAPC, although access to prenatal care may also substantially fluctuate by non-spatial dimensions (such as affordability, culture, and care utilisation).³³

Finally, the variation in the contextual data collection dates, ranging from 1999 for the deprivation score data to 2007 for prenatal care availability, may create some temporal ambiguity.

Conclusions

In conclusion, these findings suggest that neighbourhood deprivation may affect fetal growth differently according to the urban–rural status of the maternal residence and may depend on how urban and rural settings are conceptualised. Therefore, a theoretical understanding of the relation between social environment and perinatal health might be improved through a holistic approach that considers a wider range of contextual factors, such as the urban–rural spectrum. Although advocacy and intervention against inequal-

ities in developed countries focus mostly on urban settings,³⁴ this study highlights the need for investment in social justice in rural areas to improve perinatal health.

Acknowledgements

The authors thank Tarik Benmarhnia for his advice and his technical assistance. This study was funded by a grant from the French Institute for Public Health Research (IRESP), n° AMC11004NSA-DGS and a PhD grant from the French School of Public Health (EHESP). The authors report no conflict of interest.

References

- 1 Early Child Development Knowledge Network of the Commission on Social Determinants of Health. *Early Child Development: A Powerful Equalizer*. Geneva: WHO, 2007.
- 2 Metcalfe A, Lail P, Ghali WA, Sauve RS. The association between neighbourhoods and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of multi-level studies. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011; 25:236–245.
- 3 Blumenshine P, Egerton S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *American Journal of Preventive Medicine* 2010; 39:263–272.
- 4 Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2013; 10:2296–2335.
- 5 Schempf A, Strobino D, O'Campo P. Neighborhood effects on birthweight: an exploration of psychosocial and behavioral pathways in Baltimore, 1995–1996. *Social Science & Medicine* 2009; 68:100–110.
- 6 Ponce NA, Hoggatt KJ, Wilhelm M, Ritz B. Preterm birth: the interaction of traffic-related air pollution with economic hardship in Los Angeles neighborhoods. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:140–148.
- 7 Slama R, Darrow L, Parker J, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116:791–798.
- 8 Hart JT. The inverse care law. *Lancet* 1971; 1:405–412.
- 9 Farley TA, Mason K, Rice J, Habel JD, Scribner R, Cohen DA. The relationship between the neighbourhood environment and adverse birth outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2006; 20:188–200.
- 10 Luo ZC, Kierans WJ, Wilkins R, Liston RM, Mohamed J, Kramer MS. Disparities in birth outcomes by neighborhood income. *Epidemiology* 2004; 15:679–686.
- 11 Reading R, Raybould S, Jarvis S. Deprivation, low birth weight, and children's height: a comparison between rural and urban areas. *British Medical Journal* 1993; 307:1458–1462.
- 12 Kent ST, McClure LA, Zaitchik BF, Gohlke JM. Area-level risk factors for adverse birth outcomes: trends in urban and rural settings. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013; 13:129.
- 13 Lisonkova S, Sheps SB, Janssen PA, Lee SK, Dahlgren L, Macnab YC. Birth outcomes among older mothers in rural versus urban areas: a residence-based approach. *The Journal of Rural Health: Official Journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association* 2011; 27:211–219.
- 14 Verheij RA. Explaining urban-rural variations in health: a review of interactions between individual and environment. *Social Science & Medicine* 1996; 42:923–935.
- 15 Luo ZC, Wilkins R. Degree of rural isolation and birth outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2008; 22:341–349.
- 16 Hillemeier MM, Weisman CS, Chase GA, Dyer AM. Individual and community predictors of preterm birth and low birthweight along the rural-urban continuum in central Pennsylvania. *The Journal of Rural Health: Official Journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association* 2007; 23:42–48.
- 17 Nesbitt TS, Connell FA, Hart LG, Rosenblatt RA. Access to obstetric care in rural areas: effect on birth outcomes. *American Journal of Public Health* 1990; 80:814–818.
- 18 Grzybowski S, Stoll K, Kornelsen J. Distance matters: a population based study examining access to maternity services for rural women. *BMC Health Services Research* 2011; 11:147.
- 19 Combier E, Charreire H, Le Vaillant M, Michaut F, Ferdynus C, Amat-Roze JM, et al. Perinatal health inequalities and accessibility of maternity services in a rural French region: closing maternity units in Burgundy. *Health and Place* 2013; 24:225–233.
- 20 Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009; 9:33.
- 21 Bertin M, Chevrier C, Pelé F, Serrano-Chavez T, Cordier S, Viel JF. Can a deprivation index be used legitimately over both urban and rural areas? *International Journal of Health Geographics* 2014; 13:22.
- 22 Mamelie N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biology of the Neonate* 2001; 80:277–285.
- 23 Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics* 2002; 33:239–241.
- 24 AUDIPOG. Morphométrie néonatale homepage. (Users group of computerized files in paediatrics, obstetrics and gynecology). 2008. http://www.audipog.net/pdf/courbes_pc.pdf [last accessed February 2015].
- 25 Guldner L, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S. Maternal fish and shellfish intake and pregnancy outcomes: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environmental Health* 2007; 6:33.
- 26 Hanley JA. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *American Journal of Epidemiology* 2003; 157:364–375.

- 27 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 2003; 327:557–560.
- 28 Zeitlin J, Combler E, Levailant M, Lasbeur L, Pilkington H, Charreire H, *et al.* Neighbourhood socio-economic characteristics and the risk of preterm birth for migrant and non-migrant women: a study in a French district. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011; 25:347–356.
- 29 Lasbeur L, Kaminski M, Ancel PY, Du Mazaubrun C, Zeitlin J. Analysis of social inequalities in perinatal health using census data: the risk of very preterm birth in the Paris region. *Population* 2006; 61:485–501.
- 30 Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G. *Enquête nationale périnatale 2003: situation en 2003 et évolution depuis 1998*. Villejuif; 2005. <http://www.drees.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2003,11010.html> [last accessed February 2015].
- 31 Shah PS, Zao J, Ali S. Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Maternal and Child Health Journal* 2011; 15:1097–1109.
- 32 Bonellie SR. Effect of maternal age, smoking and deprivation on birthweight. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2001; 15:19–26.
- 33 Guagliardo MF. Spatial accessibility of primary care: concepts, methods and challenges. *International Journal of Health Geographics* 2004; 3:3.
- 34 WHO Regional Office for Europe. *Healthy Cities Tackle the Social Determinants of Inequities in Health: A Framework for Action*. Copenhagen: WHO, 2012.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site:

Figure S1. Spatial accessibility of prenatal care services according to neighbourhood deprivation quartiles (mean, standard deviation): (a) Density of prenatal care services/1000 women of childbearing age (i.e. 15–49 years old). (b) Mean distance to the nearest maternity unit, in km.

Table S1. Maternal socio-economic and behavioural characteristics by neighbourhood deprivation quartile from Q1 (richest) to Q4 (poorest) among urban and rural women of the PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France, 2002–2006.

Table S2. Unadjusted risks and odds ratios of adverse birth outcomes by neighbourhood deprivation quartile from Q1 (richest) to Q4 (poorest) for women of the mother-child cohort residing in urban areas, Brittany, France, 2002–2006.

Table S1: Maternal socioeconomic and behavioural characteristics by neighbourhood deprivation quartile from Q1 (richest) to Q4 (poorest) among urban and rural women of the PELAGIE mother-child cohort, Brittany, 200-2006

| | Urban births | | | | Rural births | | | |
|--|-------------------------------------|---------|---------|---------|-------------------------------------|---------|---------|---------|
| | Neighbourhood deprivation quartiles | | | | Neighbourhood deprivation quartiles | | | |
| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 |
| | n = 568 | n = 492 | n = 314 | n = 260 | n = 165 | n = 241 | n = 418 | n = 471 |
| Maternal level of education | | | | | | | | |
| Undergraduate/post-graduate diploma | 72.9 | 68.1 | 59.9 | 47.7 | 69.7 | 63.5 | 59.6 | 52.2 |
| High school diploma | 14.8 | 16.1 | 19.4 | 20.8 | 20 | 19.9 | 19.9 | 24.4 |
| Primary/secondary School | 12.3 | 15.9 | 20.7 | 31.5 | 10.3 | 16.6 | 20.6 | 23.4 |
| Single parent-family | 1.1 | 3.7 | 3.5 | 6.2 | 0 | 2.9 | 1.2 | 1.1 |
| Maternal smoking status at enrolment | | | | | | | | |
| Non smoker | 91.4 | 85 | 85.4 | 83.8 | 87.9 | 88.4 | 83.5 | 84.3 |
| Smoker (< 10 cig/d) | 7.6 | 11.2 | 10.5 | 11.5 | 9.1 | 8.7 | 10.5 | 11.9 |
| Smoker (>= 10 cig/d) | 1.1 | 3.9 | 4.1 | 4.6 | 3 | 2.9 | 6 | 3.8 |
| Maternal drinking status at enrolment | | | | | | | | |
| Abstinent | 85.6 | 86.2 | 82.5 | 86.9 | 84.8 | 89.2 | 83.5 | 87 |
| Occasional (< 1 drink/d) | 13.6 | 12 | 13.7 | 12.7 | 13.9 | 9.5 | 13.2 | 11.5 |
| > 1 drink /d | 0.9 | 1.8 | 3.8 | 0.4 | 1.2 | 1.2 | 3.3 | 1.5 |
| Prepregnancy BMI (kg/m2) | | | | | | | | |
| < 18.5 | 8.1 | 9.6 | 6.1 | 6.9 | 3.6 | 7.9 | 5.3 | 7.4 |
| 18.5-25 | 79.4 | 76.8 | 79.3 | 66.2 | 75.8 | 70.5 | 75.6 | 67.7 |
| 25-30 | 9.7 | 10.6 | 8.6 | 20.4 | 16.4 | 13.7 | 12.2 | 18.9 |
| ≥30 | 2.8 | 3 | 6.1 | 6.5 | 4.2 | 7.9 | 6.9 | 5.9 |
| Fish intake | | | | | | | | |
| < 1/month | 13.6 | 13.2 | 21.3 | 24.2 | 20.6 | 17.4 | 19.9 | 22.7 |
| ≤ 1/week | 56.2 | 55.5 | 54.5 | 51.9 | 52.7 | 54.4 | 54.8 | 56.5 |
| ≥ 2/week | 30.3 | 31.3 | 24.2 | 23.8 | 26.7 | 28.2 | 25.4 | 20.8 |

Table S2: Crude risks and odds ratios of adverse birth outcomes by neighbourhood deprivation quartile from Q1 (richest) to Q4 (poorest) for women of the PELAGIE mother-child cohort residing in urban areas, Brittany, 2002-2006

| Adverse birth outcome | Neighbourhood deprivation quartiles | | | | Poorest vs richest quartile | | OR for trends across quartiles | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------|---------|---------|-----------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Crude OR | 95% CI | Crude OR | 95% CI |
| <i>Urban centres</i> | n = 190 | n = 259 | n = 156 | n = 160 | | | | |
| SGA | 4.9 | 12.7 | 8.5 | 11.3 | 2.39 | [1.17,4.89] | 1.16 | [0.95,1.41] |
| SHC | 4.3 | 8.6 | 6.5 | 5.8 | 1.39 | [0.59,3.24] | 1.03 | [0.82,1.30] |
| PTD | 3.2 | 4.7 | 1.3 | 5.7 | 1.88 | [0.73,4.84] | 1.1 | [0.80,1.51] |
| <i>Adjacent municipalities</i> | <i>suburban</i> | | | | | | | |
| | n = 173 | n = 108 | n = 21 | n = 12 | | | | |
| SGA | 7.7 | 7.4 | 23.8 | 0 | - | | 1.16 | [0.74,1.82] |
| SHC | 7.6 | 10.2 | 4.8 | 0 | - | | 0.85 | [0.50,1.43] |
| PTD | 2.9 | 1.9 | 4.8 | 0 | - | | 0.83 | [0.32,2.17] |
| <i>Isolated municipalities</i> | <i>urban</i> | | | | | | | |
| | n = 205 | n = 125 | n = 137 | n = 88 | | | | |
| SGA | 13.8 | 13.1 | 11.8 | 3.5 | 0.20 | [0.06,0.64] | 0.71 | [0.56,0.91] |
| SHC | 11.4 | 10.6 | 6.6 | 5.7 | 0.47 | [0.21,1.06] | 0.77 | [0.60,0.98] |
| PTD | 2.9 | 2.4 | 2.9 | 1.1 | 0.38 | [0.04,3.88] | 0.84 | [0.50,1.43] |

SGA, small weight for gestational age; SHC, Small head circumference; PTD, Preterm delivery.

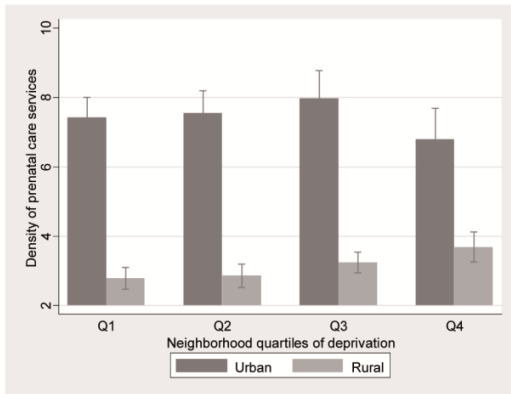
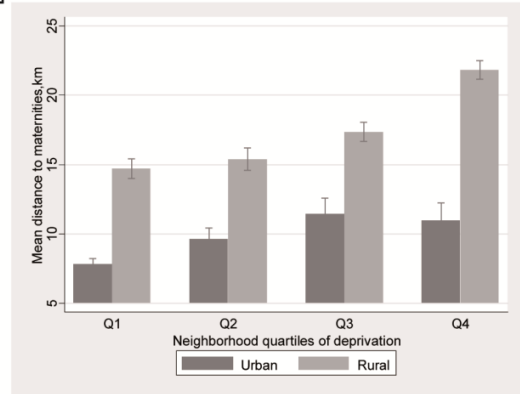
A**B**

Figure S1: Spatial accessibility of prenatal care services according to neighbourhood deprivation quartiles (mean, standard deviation): A- Density of prenatal care services/1000 women of childbearing age (i.e., 15-49 years old). B – Mean distance to the nearest maternity unit, in km.

**CHAPITRE 4 : POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET ISSUES
DEFAVORABLES DE GROSSESSES DANS LA COHORTE MERE-
ENFANT PELAGIE : ROLE DU CONTEXT URBAIN-RURAL**

I. RESUME ARTICLE 3 : Pollution atmosphérique et risque de prématurité dans la cohorte mère-enfant PELAGIE, rôle du contexte urbain-rural

1. Contexte et objectifs

Dans les milieux urbains, de nombreuses études se sont intéressées à l'influence de l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique sur le risque de prématurité, et les évidences d'un effet délétère tendent à s'accumuler. Inversement, cette relation n'a guère été étudiée dans les zones rurales où les caractéristiques des individus (démographiques, socio-économiques et les facteurs psychosociaux) et co-expositions environnementales - connues pour interagir dans cette relation - peuvent varier. Cette étude avait donc pour objectif d'évaluer l'association entre l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique et le risque de prématurité chez les femmes enceintes de la cohorte PELAGIE mère-enfant (Bretagne, France, 2002-2006) vivant en milieu urbain et rural (1550 et 959 femmes, respectivement).

2. Matériels et méthodes

Le lieu de résidence des femmes a été défini comme urbain ou rural suivant la classification des unités-urbaines de l'INSEE. Les concentrations en dioxyde d'azote (NO₂) à l'adresse du domicile des femmes ont été estimées à partir de modèles LUR ajustés. Les associations entre les concentrations de NO₂ et le risque de prématurité ont été évaluées au moyen de régressions logistiques ajustés sur les caractéristiques maternelles (facteurs de risques médicaux, socioéconomique et comportementaux) ainsi que sur certains facteurs structurels reconnus pour être associés à la fois au niveau de pollution atmosphérique et au risque de prématurité (présence d'espaces naturels, environnement socioéconomique et exposition aux nuisances sonores liées au trafic routier).

3. Résultats

La prévalence des naissances prématurées (3%) était semblable chez les femmes vivant en milieu urbain et en milieu rural. De meilleures caractéristiques socio-économiques et des comportements de santé plus favorables ont été observés chez les femmes urbaines. L'exposition au NO₂ était en moyenne de $20,8 \pm 6,6$ µg.m⁻³ pour les femmes résidant dans les zones urbaines et de $18,8 \pm 5,6$

$\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ pour leurs homologues rurales. Un risque accru de prématurité a été associé avec le 2^{ème} et 3^{ème} terciles de concentration en NO_2 dans les zones urbaines (OR (16,43 -21,18 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$): 2,46, IC 95%: 1,06 à 5,81; OR ($> 21,18 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$): 2,35, IC 95%: 1,02 à 5,42, respectivement), mais n'est pas retrouvé pour les femmes résidant dans des zones rurales.

4. Conclusion

Les résultats de cette étude, menée dans une vaste région comprenant à la fois des zones urbaines et rurales intriquées, coïncident avec les conclusions suggérées lors de précédentes études qui montrent un risque accru de prématurité associé à de plus fortes expositions à la pollution atmosphérique pour les femmes vivant dans les zones urbaines. L'absence d'association chez les femmes résidant dans des zones rurales et pour lesquelles des niveaux d'exposition étaient similaires, suggèrent l'implication d'autres co-expositions environnementales (ou différents mélanges de polluants atmosphériques) et/ou de facteurs de risque psychosociaux pouvant interagir avec l'exposition et favoriser le risque de prématurité en milieu urbain.

La suite de ce chapitre présente l'intégralité de l'article en révision à *Environmental Research*

Article joint: Association between prenatal exposure to traffic-related air pollution and preterm birth in the PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France. Does the urban-rural context matter ?



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres

Association between prenatal exposure to traffic-related air pollution and preterm birth in the PELAGIE mother–child cohort, Brittany, France. Does the urban–rural context matter?



Mélanie Bertin ^{a,b,c}, Cécile Chevrier ^{a,b}, Tania Serrano ^{a,b,c}, Christine Monfort ^{a,b},
 Florence Rouget ^{a,b,d}, Sylvaine Cordier ^{a,b}, Jean-François Viel ^{a,b,e,*}

^a INSERM U1085-IRSET, avenue Professeur Léon Bernard, 35043 Rennes, France

^b University of Rennes 1, Rennes, France

^c EHESP School of Public Health, Sorbonne Paris Cité, Rennes, France

^d Department of Pediatrics, University Hospital, Rennes, France

^e Department of Epidemiology and Public Health, University Hospital, Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 April 2015

Received in revised form

29 May 2015

Accepted 1 June 2015

Available online 16 June 2015

Keywords:

Preterm birth

Nitrogen dioxide

Traffic-related air pollution

Urban–rural context

ABSTRACT

Introduction: Evidence has accumulated that exposure to ambient air pollution during pregnancy may influence preterm birth (PTB) in urban settings. Conversely, this relation has barely been investigated in rural areas where individual characteristics (demographic, socioeconomic, and psychosocial factors) and environmental co-exposures may differ.

Objective: We examined the association between prenatal exposure to traffic-related air pollution and PTB among pregnant women from the PELAGIE mother–child cohort (Brittany, France, 2002–2006) living in urban ($n=1550$) and rural ($n=959$) settings.

Methods: Women's residences were classified as either urban or rural according to the French census bureau rural–urban definitions. Nitrogen dioxide (NO_2) concentrations at home addresses were estimated from adjusted land-use regression models as a marker of traffic-related pollution. Associations between NO_2 concentrations and PTB were assessed with logistic regression models.

Results: Prevalence of PTB was similar among women living in urban (3.2%) and in rural (3.5%) settings. More positive socioeconomic characteristics and health behaviors but more single-parent families were observed among urban women. NO_2 exposure averaged $20.8 \pm 6.6 \mu\text{g m}^{-3}$ for women residing in urban areas and $18.8 \pm 5.6 \mu\text{g m}^{-3}$ for their rural counterparts. A statistically significant increased risk of PTB was observed among women exposed to NO_2 concentrations $\geq 16.4 \mu\text{g m}^{-3}$ and residing in urban areas but not among their rural counterparts.

Discussion: The results of this study, conducted in a region with interspersed urban–rural areas, are in line with previous findings suggesting an increased risk of PTB associated with higher NO_2 concentrations for women living in urban areas. The absence of association among their rural counterparts for whom exposure levels were similar suggests that environmental mixtures and psychosocial inequalities might play a role in this heterogeneity.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Preterm birth (PTB) has been identified as an important public health issue due to its major contribution to mortality rates during both the perinatal and early neonatal periods (Behrman and

Butler, 2007). PTB has also been associated with notable lifelong health consequences (Barker, 1995; Barouki et al., 2012) including increased risks of adulthood morbidity¹. The World Health Organization has recently estimated that worldwide 15 million babies are born preterm each year (March of Dimes et al., 2012), with prevalence rates in 184 countries ranging from 5% to 18%. Their apparent increase, including in developed countries, is a cause of concern. In France, this prevalence was estimated at 6.6% in 2010 (versus 6.3% in 2003) for an estimated 55,000 PTBs (Blondel et al., 2012). Although some portion of this increase may be attributed to

* Corresponding author at: INSERM U1085-IRSET, Department of Epidemiology and Public Health, University Hospital, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France. Fax: +33 299 289 766.

E-mail address: jean-francois.viel@univ-rennes1.fr (J.-F. Viel).

technological advances in neonatal care, maternal risk factors including pregnancy at later ages and environmental and social factors are also suggested as potential contributors (Metcalf et al., 2011; Goldenberg et al., 2008; Vos et al., 2014; Nieuwenhuijsen et al., 2013; Romero et al., 2014).

Ambient air pollution has been identified as a potential risk factor for PTB (Stieb et al., 2012). Although results vary substantially between epidemiological studies (Stieb et al., 2012), the underlying biological mechanisms are likely to be complex and multiple, given the chemical and physical heterogeneity of air pollutants and the various stages of fetal vulnerability during pregnancy (Slama et al., 2008). Researchers have however highlighted two principal mechanisms that induce either systemic inflammation or oxidative stress, or both (Vadillo-Ortega et al., 2014). The first potential biological mechanism involves an inflammatory cascade (with proinflammatory cytokines and prostaglandin detected in the placenta, chorionic decidua, amniotic fluid, and fetal blood) that has been associated with preterm labor, with or without preterm premature rupture of membranes (Vadillo-Ortega et al., 2014; Dadvand et al., 2014). Conjointly, maternal inflammation may increase her susceptibility to both systemic and genital tract infection, which is also considered a direct explanation of PTB (Vadillo-Ortega et al., 2014). The second mechanism includes an oxidative stress pathway that may activate or reinforce this inflammatory mechanism. The reactive oxygen species produced may also directly target amniotic and chorionic membranes, leading either to their preterm premature rupture (Dadvand et al., 2014) or to endothelial and angiogenic dysfunction of the placenta (Van den Hooven et al., 2012). These modifications also play a central role in the pathogenesis of preeclampsia (Wu et al., 2009; Dadvand et al., 2013) and gestational hypertension (Pedersen et al., 2014), each associated with both spontaneous and medically induced preterm delivery (Goldenberg et al., 2008).

Most studies investigating the impact of air pollution on PTB have been conducted in urban areas, although rural areas are characterized by different levels and different mixtures of air pollutants. Population characteristics, including health behaviors (diet, smoking status), socioeconomic (occupation, educational level) and psychosocial factors (stress, social support), and environmental and social characteristics of places (neighborhood deprivation, health care access, traffic noise, natural spaces) may also vary along the urban–rural continuum and increase confounding or mediate bias (Pedersen et al., 2013; Malmqvist et al., 2011). Furthermore, a growing body of evidence indicates that living near green spaces may improve birth outcomes (Nieuwenhuijsen et al., 2013, 2014; Dadvand et al., 2012a, 2012b; Hystad et al., 2014; Markevych et al., 2014; Agay-Shay et al., 2014) and more specifically decrease the risk of PTB (Hystad et al., 2014). Although green spaces may reduce harmful environmental exposures to air pollutants and other traffic nuisances, for example, the association of PTB with both residential greenness and other road traffic nuisances also appears to be independent of air pollution exposure (Hystad et al., 2014; Gehring et al., 2014). Socially disadvantaged areas, suggested to have higher burdens of pollution exposure (Jerrett, 2009; Chaix et al., 2006), have also been associated with increased risk of PTB (Metcalf et al., 2011; Vos et al., 2014). Accordingly, these physical and social environmental factors must be considered, like individual characteristics, to be potential confounders of the relation between air pollution and PTB.

In this study we examine the association between prenatal exposure to traffic-related air pollution and the risk of PTB, and we assess whether place of residence during pregnancy (urban or rural area) modifies this association in the PELAGIE mother–child cohort.

2. Methods

2.1. Study population

The PELAGIE cohort included 3421 pregnant women living in the Brittany region (France) from 2002 to 2006. They were recruited during prenatal care visits to gynecologists, obstetricians, or ultrasonographers before the 19th week of gestation. They were asked to complete a self-administered questionnaire at home concerning family, social, and demographic characteristics, diet, and lifestyle. This analysis is restricted to the 3226 women who gave birth to singleton liveborn infants without any major congenital malformation. Home address geocoding at inclusion was manually checked, and its accuracy was estimated at 15–250 m. To exploit the fine resolution of the exposure data, we excluded women whose address could not be geocoded or who lived outside Brittany ($n=44$) and those who reported only their town of residence ($n=661$). After we excluded the 12 with missing gestational age data, we were able to consider 2509 women in this analysis.

The study was reviewed and approved by the relevant ethics committees, and all participating women gave informed written consent for themselves and their children.

2.2. Assessment of PTB

Gestational age at delivery (in weeks) was assessed by a midwife or obstetrician, who considered both the date of the last menstrual period and the ultrasound results during pregnancy. Discrepancies were resolved by clinical judgment. PTB was defined as birth occurring before 37 completed weeks of gestation.

2.3. Air pollution exposure assessment

Nitrogen dioxide (NO_2) concentrations, which are a well-recognized marker of traffic-related pollution (Morales et al., 2015), were estimated from a land-use regression model (LUR) on a 100-m grid across Western Europe for the years 2005–2007, as previously described elsewhere (Vienneau et al., 2013).

To validate the extrapolation of the NO_2 concentrations (2005–2007) to the four preceding years ($n=2061$ women with pregnancies between 2002 and 2004), we calculated a Pearson correlation coefficient between NO_2 concentrations at their homes from the 100-m grid over the 2005–2007 period and the annual NO_2 concentrations from two other datasets: the nationwide French NO_2 concentrations at a 4-km grid established in 2000 (Jeannée et al., 2006) and European-wide NO_2 concentrations at a 1-km grid established in 2001 (European APMoSPHERE project) (Beelen et al., 2009). The latter are described in the Supplementary material (Supplement Appendix 1). In addition, data collected at 12 air monitoring sites across Brittany were available to examine annual mean NO_2 concentrations and explore their temporal evolution during the 2002–2006 period (Supplement Fig. 1).

The high correlations between NO_2 concentrations estimated from different modeling approaches and periods (Supplement Table 1) and the temporal stability of the annual mean NO_2 concentrations during the 2002–2006 period at the air monitoring sites reinforced the relevance of the more precise NO_2 concentrations estimated over the 2005–2007 period with LUR. Geocoded maternal home addresses at birth were then matched to the appropriate $100 \times 100\text{-m}^2$ grid across Brittany with ARCGIS (version 10.2).

2.4. Definition of the urban–rural status of maternal residence

Municipalities from Brittany were classified according to the

French Census Bureau rural–urban definition. An “urban unit” is a municipality or a group of municipalities that includes a built-up area of at least 2000 inhabitants and in which no building is farther than 200 m away from its nearest neighbor. Urban units are further categorized as “highly urban”, “suburban”, or “isolated” municipalities depending on the municipalities involved (and their populations). All other municipalities are considered rural. Due to statistical constraints, highly urban, suburban, and isolated municipalities were aggregated into a single urban category for this study.

2.5. Covariates

2.5.1. Maternal characteristics

This study considered various maternal and infant characteristics previously shown to be potential risk factors of PTB in the literature. Therefore, we initially considered as covariates: maternal education (primary or secondary school, high school diploma (passed baccalaureate examination), or under- or post-graduate diploma), single-mother families (no or yes), maternal age (<25, 25–30, 30–35, or >35 years), parity (nulliparous or multiparous), smoking status at enrollment (nonsmoker at inclusion, or light smoker <10 cigarettes/day, or heavy smoker ≥ 10 cigarettes/day), alcohol consumption at enrollment (abstinent, occasional, ≥ 1 drink/day), high blood pressure before/during pregnancy (no or yes), gestational diabetes (no or yes), season of conception (spring, summer, autumn, or winter) as well as usual fish intake (<1 per month, ≤ 1 per week, or ≥ 2 per week), which has previously been associated with birth outcomes in the PELAGIE cohort (Guldner et al., 2007), and prepregnancy body mass index (BMI) (<18.5, 18.5–<25, 25–<30, or ≥ 30 kg/m²)

2.5.2. Environmental covariates

2.5.2.1. Neighborhood deprivation. We used a neighborhood deprivation index estimated at the census block level in France that has previously been described elsewhere (Rey et al., 2009) and shown to discriminate deprived areas appropriately in both urban and rural sectors of Brittany (Bertin et al., 2014). This quantitative neighborhood deprivation index was then categorized into tertiles, with the highest tertile the most deprived.

2.5.2.2. Green space assessment. To determine surrounding green space, we used the TOPO database[®] (French National Institute of Geographic and Forest Information-IGN), which describes woods (if surface ≥ 500 m²), forests, moorland, and orchards (if surface ≥ 5000 m²). Coverage of green spaces within a 500-m buffer around the maternal residential address was categorized in tertiles.

2.5.2.3. Distance to the coast. Distance to the coast was used as a proxy to determine surrounding blue spaces. The GEOFLA[®] database (IGN), which includes coastal and inland boundaries, was used to calculate the distance from the mother's residence to the coast. A binary variable was created to define whether women lived within or more than 500 m from the coast.

2.5.2.4. Road traffic nuisances. Distance to a major road network was used as a proxy for exposure to road traffic nuisances (noise and air pollutants other than those we studied). Using the CARTO database[®] (IGN), we considered major roads to be the principal regional roads and highways. A binary variable indicated whether a maternal residential address was situated within or more than 200 m from the nearest major road.

2.6. Statistical analysis

Multivariate logistic regression models were carried out to examine associations between tertiles of NO₂ exposure and PTB. Odds ratios (ORs) with their 95% confidence intervals (CIs) were estimated. *P*-values for linear trends across exposure tertiles were calculated by coding the different categories as 1, 2, or 3. Potential confounding factors (maternal and environmental covariates, as described above) were introduced in the multivariate models if they were associated with PTB risk in bivariate models (*p*-value <0.20 based on Fisher's exact test) (Table 1). Analyses stratified for urban–rural status or including interaction terms were also conducted to determine how associations between NO₂ exposure and PTB risk were modified according to this status.

We also conducted sensitivity analyses excluding women with high blood pressure, for it might be part of a physiological pathway through which ambient air pollution may be related to PTB (Pedersen et al., 2014). Finally, we repeated analyses considering only those women for whom address geocoding accuracy was estimated <100 m (*n*=1856).

Statistical analyses were performed with STATA SE version 12 (College Station, TX: StataCorp LP).

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

Table 1 summarizes the descriptive and bivariate statistics. PTB accounted for 3.3% of the births in the study population. The proportion of women with hypertension or gestational diabetes, either before or during pregnancy, was higher among women with PTB than among those with a term delivery (22.9% vs 5.1%, and 7.2% vs 3.5%, respectively). Women with PTB were more frequently nulliparous than those who gave birth at term (57.8% vs 43.3%). They also had a lower educational level (26.5% vs 18.4%), and lower fish intakes (21.7% vs 17.3%). Conversely, women with term births and those with PTB shared similar residential characteristics (i.e., neighborhood deprivation, surrounding green spaces, distance to the nearest road and coast).

The prevalence of PTB was similar among women residing in urban (3.2%) and rural (3.5%) areas (Supplement Table 2). However, compared to those in urban areas, mothers residing in rural areas had a lower educational level, were younger, more frequently overweight, and ate fish less often. They were more likely to live with a partner, to smoke, and to reside in a socio-economically disadvantaged neighborhood, which was also further from a major road and from the coast.

3.2. Characteristics of NO₂ exposure

Fig. 1 presents the distribution of modeled NO₂ concentrations in Brittany for the year 2005. The correlations of these concentrations to green space surrounding the maternal residence and distance to both the nearest coast and the nearest road are reported in Supplement Table 3. Annual mean NO₂ concentration was slightly higher in urban (mean \pm SD: 20.8 \pm 6.6 $\mu\text{g m}^{-3}$) than in rural areas (18.8 \pm 5.6 $\mu\text{g m}^{-3}$) and decreased with the level of neighborhood deprivation for women in both (Fig. 2). NO₂ concentration also decreased for women whose homes were surrounded by more green space, for women living closer to the coast, and those further from major roads, regardless of whether their residence was urban or rural.

Table 1
Characteristics of the study population (PELAGIE mother–child cohort, Brittany, France, 2002–2006).

| | Whole cohort (n=2509) | | Term births (n=2426) | | PTB (n=83) | | p-Value ^a |
|--|-----------------------|------|----------------------|------|------------|------|----------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Maternal and infant characteristics | | | | | | | |
| Infant sex | | | | | | | |
| Boy | 1268 | 50.5 | 1222 | 50.4 | 46 | 55.4 | 0.37 |
| Girl | 1241 | 49.5 | 1204 | 49.6 | 37 | 44.6 | |
| Maternal age, years | | | | | | | |
| < 25 | 270 | 10.8 | 258 | 10.6 | 12 | 14.5 | 0.69 |
| 25–30 | 986 | 39.3 | 954 | 39.3 | 32 | 38.6 | |
| 30–35 | 877 | 35.0 | 851 | 35.1 | 26 | 31.3 | |
| ≥ 35 | 376 | 15.0 | 363 | 15.0 | 13 | 15.7 | |
| Multiparous | 1410 | 56.2 | 1375 | 56.7 | 35 | 42.2 | 0.01 |
| High blood pressure before/during pregnancy | 143 | 5.7 | 124 | 5.1 | 19 | 22.9 | < 0.01 |
| Gestational diabetes | 91 | 3.6 | 85 | 3.5 | 6 | 7.2 | 0.07 |
| Maternal level of education | | | | | | | |
| Primary/secondary school | 469 | 18.7 | 447 | 18.4 | 22 | 26.5 | 0.18 |
| high school diploma | 446 | 17.8 | 433 | 17.9 | 13 | 15.7 | |
| University degree | 1594 | 63.5 | 1546 | 63.7 | 48 | 57.8 | |
| Fish intake | | | | | | | |
| < 1/month | 438 | 17.5 | 420 | 17.3 | 18 | 21.7 | 0.17 |
| ≤ 1/week | 1366 | 54.4 | 1317 | 54.3 | 49 | 59.0 | |
| ≥ 2/week | 705 | 28.1 | 689 | 28.4 | 16 | 19.3 | |
| Single parent–family | 63 | 2.5 | 61 | 2.5 | 2 | 2.4 | 0.95 |
| Maternal smoking status at enrollment | | | | | | | |
| Nonsmoker | 2164 | 86.3 | 2094 | 86.3 | 70 | 84.3 | 0.84 |
| Smoker (< 10 cig/d) | 254 | 10.1 | 244 | 10.1 | 10 | 12.1 | |
| Smoker (≥ 10 cig/d) | 91 | 3.6 | 88 | 3.6 | 3 | 3.6 | |
| Maternal drinking status at enrollment | | | | | | | |
| Abstinent | 2137 | 85.2 | 2063 | 85.0 | 74 | 89.2 | 0.58 |
| Occasional (< 1 drink/d) | 323 | 12.9 | 315 | 13.0 | 8 | 9.6 | |
| > 1 drink/d | 49 | 2.0 | 48 | 2.0 | 1 | 1.2 | |
| Prepregnancy BMI (kg/m²) | | | | | | | |
| < 18.5 | 1865 | 7.4 | 1811 | 74.7 | 54 | 65.1 | 0.12 |
| 18.5–25 | 458 | 74.3 | 437 | 18.0 | 21 | 25.3 | |
| > 25 | 132 | 18.3 | 129 | 5.3 | 3 | 3.6 | |
| Season at early pregnancy | | | | | | | |
| Spring | 614 | 24.5 | 598 | 24.7 | 16 | 19.3 | 0.55 |
| Summer | 693 | 27.6 | 671 | 27.7 | 22 | 26.5 | |
| Autumn | 563 | 22.4 | 544 | 22.4 | 19 | 22.9 | |
| Winter | 639 | 25.5 | 613 | 25.3 | 26 | 31.3 | |
| Socioeconomic and environmental factors | | | | | | | |
| Neighborhood deprivation | | | | | | | |
| Q1- Wealthiest | 810 | 32.3 | 785 | 32.4 | 25 | 30.1 | 0.73 |
| Q2 | 861 | 34.3 | 829 | 34.2 | 32 | 38.6 | |
| Q3- Poorest | 838 | 33.4 | 812 | 33.5 | 26 | 31.3 | |
| Tertiles of surrounding green spaces (500-m buffer) | | | | | | | |
| Q1- Lowest | 836 | 33.3 | 805 | 33.2 | 31 | 37.4 | 0.41 |
| Q2 | 835 | 33.3 | 814 | 33.6 | 21 | 25.3 | |
| Q3- Highest | 838 | 33.4 | 807 | 33.3 | 31 | 37.4 | |
| Distance to the nearest coast | | | | | | | |
| > 500 m | 2443 | 97.4 | 2361 | 97.3 | 82 | 98.8 | 0.41 |
| ≤ 500 m | 66 | 2.6 | 65 | 2.7 | 1 | 1.2 | |
| Distance to nearest major road | | | | | | | |
| > 200 m | 1700 | 67.8 | 1644 | 67.8 | 56 | 67.5 | 0.96 |
| ≤ 200 m | 809 | 32.2 | 782 | 32.2 | 27 | 32.5 | |
| Type of area | | | | | | | |
| Urban | 1550 | 61.8 | 1501 | 61.9 | 49 | 59.0 | 0.60 |
| Rural | 959 | 38.2 | 925 | 38.1 | 34 | 41.0 | |

Abbreviations: PTB, preterm birth

^a Two-sided p-value for differences between term births and PTB (Fisher's exact test).

3.3. Association of NO₂ and PTB

The associations between NO₂ exposure levels and PTB risk are shown in Table 2. High blood pressure before/during pregnancy, gestational diabetes, maternal educational level, maternal BMI, and maternal fish consumption were introduced into the models as confounders. We found that some of these effects were modified by urban–rural status (interaction p-value: 0.11). Among women living in urban areas, the risk of PTB was higher for those

exposed to the two highest tertiles of NO₂ concentrations (OR (16.43–21.18 μg m⁻³): 2.46, 95% CI: 1.06–5.81; OR (> 21.18 μg m⁻³): 2.35, 95% CI: 1.02–5.42, respectively). Conversely, no association was found for women living in rural areas. When high blood pressure was excluded from the model, trends remained similar, but the strength of the association was attenuated (Supplement Table 4). Similar observations were also found after we excluded the subjects for whom address geocoding accuracy exceeded 100 m (Supplement Table 5).

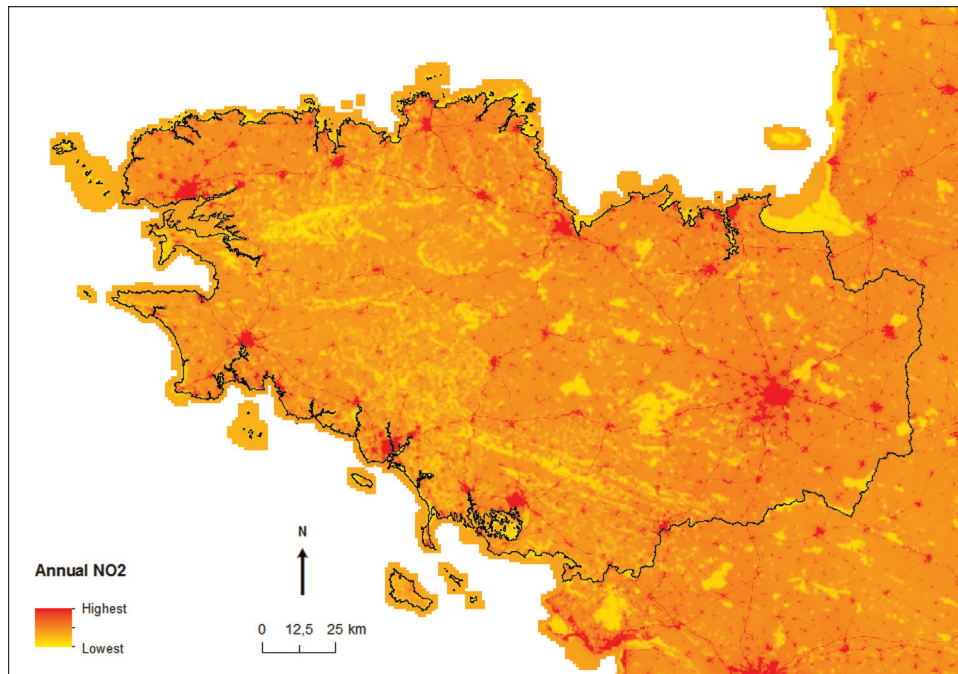


Fig. 1. NO₂ concentrations estimated in 2005 based on a land-use regression model in Brittany.

4. Discussion

This study uses data collected in the PELAGIE mother–child cohort to examine the effect of maternal exposure to NO₂ on PTB and investigate whether the urban/rural location of the mother's home modifies this relation. We found an increased risk of PTB associated with higher NO₂ concentrations only for women living in urban areas.

To our knowledge, this is the first study exploring whether and how the urban or rural nature of a mother's home environment can modify the effect of ambient air pollution on PTB. Despite the low rate of PTB reported in this study, compared with national rates (3.2% vs 6.6%) (Blondel et al., 2012), our results are consistent with several studies highlighting a positive and significant association between prenatal NO₂ exposure and PTB in urban areas (Stieb et al., 2012; Wu et al., 2009; Marozienne and Grazuleviciene, 2002; Bobak, 2000; Leem et al., 2006; Ritz et al., 2007; Darrow et al., 2009; Llop et al., 2010; Zhao et al., 2011). We are unaware of any previous study that explored the influence of NO₂ exposure on PTB in rural areas and therefore lack data to assess and put into perspective these findings for women living in the rural areas of Brittany.

Pregnant women in both urban and rural areas were exposed to relatively low levels of NO₂ concentrations. Very few women living in either urban (1.3%, $n=20$) or rural (0.8%, $n=8$) areas were exposed to NO₂ concentrations exceeding the 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ annual mean threshold set by French and international authorities (WHO, 2006). Although a previous study has shown an increased risk of PTB at a threshold of concentration around 46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Llop et al., 2010), our findings suggest that in urban areas pregnant women exposed at a lower level ($\geq 16.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$) might also be at higher risk of PTB. This low concentration of NO₂ has also been associated with an increased risk of PTB in two urban areas of California (Wu et al., 2009).

Because women from urban and rural areas were exposed to relatively similar levels of NO₂ concentrations, it is likely that other pathways or confounders may account for the greater vulnerability to traffic-related air pollution of women living in urban areas. NO₂ is a precursor for a number of harmful secondary air pollutants,

including nitric acid, the nitrate part of secondary inorganic aerosols (PM) and photo-oxidants (including ozone (O₃)) (WHO, 2003). Because the chemical compositions and concentrations of these secondary pollutants depend on their sources and location (WHO, 2006; Minguillón et al., 2012; Lepers et al., 2013), they can lead to different levels of toxicity and health consequences in populations residing in urban or rural areas (Lepers et al., 2013; Steenhof et al., 2011; Mirowsky et al., 2013; Sacks et al., 2014). Moreover, social stress and psychological disorders have been specifically associated with urban environments (Le derbogen et al., 2011), and have been shown to interact with chemical exposures to exacerbate their toxic effects and increase physiological response (Erickson and Arbour, 2014). Stress and proinflammatory immune reactions induced by exposure to air pollutants may have an influence on health similar to that of maternal psychological stressors (Dole et al., 2003). This cumulative exposure to both urban stress and air pollution might synergistically affect maternal health and thereby increase the risk of PTB for women living in urban areas (Wright, 2009).

The main strengths of this study come from its design and the large, diverse geographical area it covers. The PELAGIE mother–child cohort is a region-wide cohort study that collected detailed information on potential maternal socioeconomic, behavioral, and physiological risk factors at an early stage of pregnancy. The precise geocoding of the mother's home and the use of fine-scale modeled concentrations enabled us to assess NO₂ exposure even for women living in remote rural areas. We also took potential individual and environmental confounders into account, including the surrounding natural space (both green and blue), neighborhood deprivation, and road traffic nuisances, all of which have previously been shown to be associated with both PTB and ambient air pollution (Vos et al., 2014; Hystad et al., 2014; Gehring et al., 2014; Llop et al., 2011).

Some limitations must be considered in interpreting our results. NO₂ concentrations were used as a marker of traffic-related air pollution exposure, as in previous studies (Estarlich et al., 2011; Brunekreef, 2007). However, NO₂ forms part of a complex and dynamic pollutant mixture that itself depends on the season and the location (e.g., urban versus rural settings) (WHO, 2006).

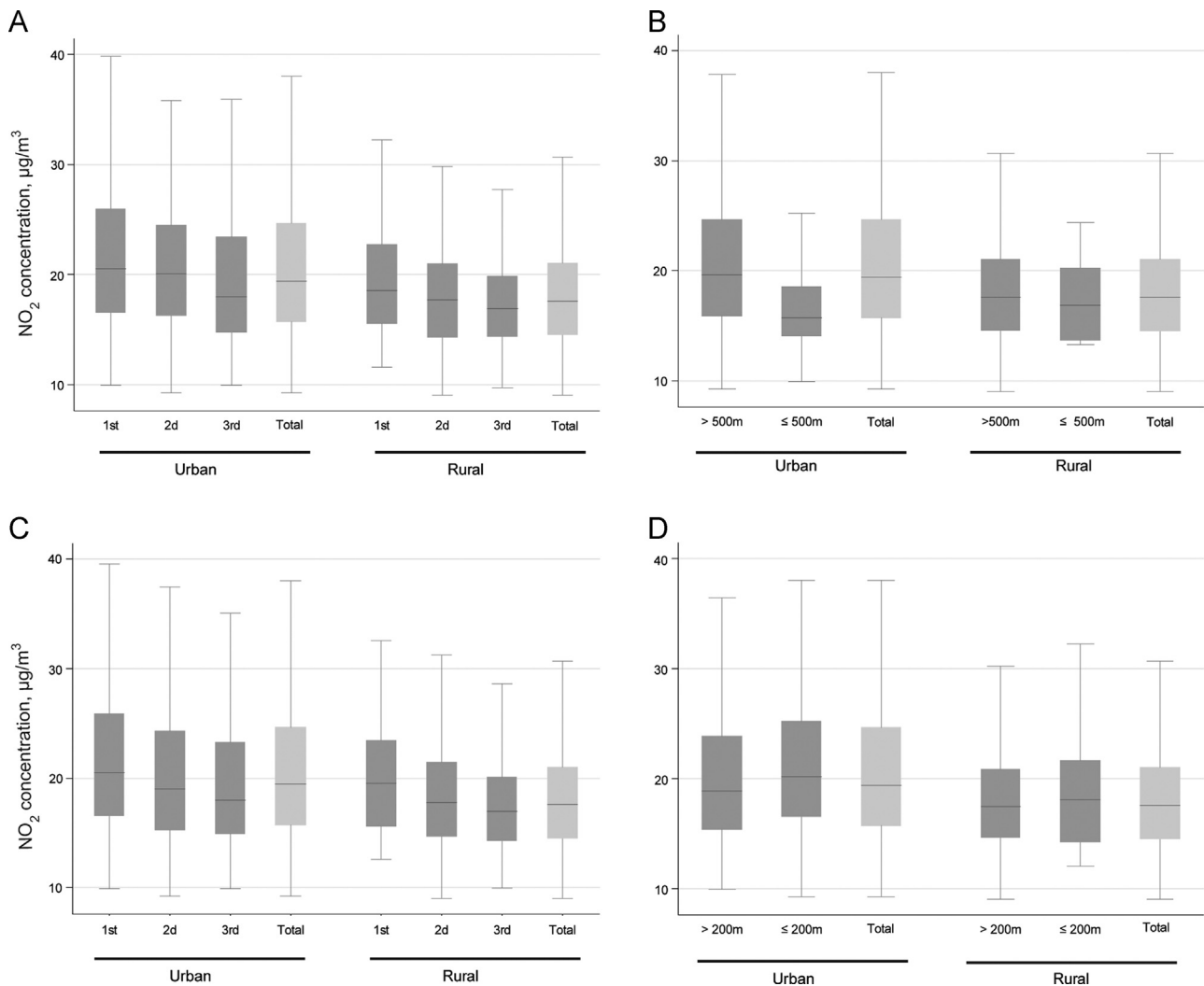


Fig. 2. : Mothers' prenatal exposure to NO₂ concentrations according to their place of residence (urban or rural) and according to: (A) the green space surrounding their residence (500-m buffer); (B) distance from their home to the nearest coast; (C) neighborhood deprivation tertiles; and (D) distance from maternal home to the nearest major road (PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France, 20002–2006).

Accordingly, the risk of PTB associated with air pollution may vary differentially according to the degree of urbanization not only because of the NO₂ concentrations but also because of the different pollutant mixture compositions. Unfortunately, fine-scale data were not available for co-pollutant exposures (e.g., ozone, secondary aerosols) over this time period to control for their potential effects. Second, we used spatial estimates of air pollutant levels generated by LUR models across the 2005–2007 periods to extrapolate NO₂ concentrations at each maternal residence recruited from 2002 to 2004. This discrepancy between measurements of

NO₂ concentrations and the study inclusion period may create some temporal ambiguity, although complementary analyses using different temporal sources of NO₂ concentrations confirmed the stability of NO₂ concentrations across Brittany during the entire study period. Because of the relatively small number of PTB cases ($n=83$) in the study population, it was not possible to restrict the analyses to the women included only in 2005 and 2006 in the PELAGIE cohort ($n=455$, including 12 women with preterm offspring). Third, the annual assessment of traffic-related air pollution at women's homes in early pregnancy did not consider their

Table 2
Associations^a between exposure to NO₂ at maternal residence and preterm birth, for the whole cohort and stratified by the urban-rural status (PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France, 2002–2006).

| Tertiles of NO ₂ concentration (µg/m ³) | Whole cohort ($n=2509$) | | | | Urban ($n=1550$) | | | | Rural ($n=959$) | | | |
|--|---------------------------|------|-------------|-------------------------|--------------------|------|-------------|------------|-------------------|------|-------------|------------|
| | N (n) | OR | 95% CI | p -Value ^b | N (n) | OR | 95% CI | p -Value | N (n) | OR | 95% CI | p -Value |
| ≤ 16.43 | 844 (23) | Ref | | 0.27 | 464 (8) | Ref | | 0.06 | 380 (15) | Ref | | 0.61 |
| > 16.43 to ≤ 21.18 | 835 (31) | 1.49 | [0.85,2.60] | | 491 (19) | 2.48 | [1.06,5.81] | | 344 (12) | 0.93 | [0.42,2.05] | |
| > 21.18 | 830 (29) | 1.39 | [0.79,2.45] | | 595 (22) | 2.35 | [1.02,5.42] | | 235 (7) | 0.78 | [0.30,1.99] | |

Abbreviations: N, total number; n, number of preterm birth.

^a Adjusted for high blood pressure before/during pregnancy, gestational diabetes during pregnancy, maternal educational level, maternal body mass index, and maternal fish consumption, all associated with preterm birth in the bivariate model, with a p -value < 0.20.

^b p -Values are p for trends across tertiles of NO₂ concentrations.

possible residential and work mobility during pregnancy or any particular critical windows of exposure during the gestational period. However, contrary to birth defects, toxicological research has not yet identified any critical window for PTB (Slama et al., 2008). Fourth, after adjusting for maternal characteristics to limit the potential for sociological bias, the differential impact of traffic-related air pollution on PTB remained across urban and rural settings and raises the possibility of residual confounding by psychosocial factors (Meng et al., 2013). Unfortunately the PELAGIE mother–child cohort did not collect such data.

5. Conclusion

In this cohort study conducted in a region with interspersed urban and rural areas, we observed an increased risk of PTB associated with higher NO₂ concentrations for women living in urban but not in rural areas. Although the importance of comparing different places when studying the harmful impact of air pollution is now thoroughly understood, most studies thus far have been carried out in urban areas. Beyond variations in exposure levels, other differences across urban and rural settings – in pollutant mixtures and chemical composition as well as in socioeconomic and psychosocial factors – may modulate the impact of air pollution on PTB. Further studies are thus required to explore how residential and personal characteristics may modify the influence of air pollution on PTB.

Funding

This work was supported by a grant from the French Institute for Public Health Research (IReSP), Contract no. AMC11004NSA-DGS and a PhD grant from the French School of Public Health (EHESP).

Competing financial interests

The authors have no competing financial interests to declare.

Human subjects research approval

This study used information collected through the PELAGIE mother child cohort, and all participants provided informed consent. The appropriate national ethics committees approved the constitution of the cohort.

Disclosure statement

The authors report they have no conflicts of interest or financial relationships to disclose.

Acknowledgments

We wish to thank Kees de Hoog, Daniele Vienneau and their collaborators from the Environmental Exposures Group of the Small Area Health Statistic Unit (SAHSU) (Centre for Environment and Health, Imperial College London, King's College London) for modeling and providing the European NO₂ concentration data for the period 2005–2007 and for the period 2001 (European APMS-SPHERE project). We also thank Antonin Mahevas from the air

monitoring association in Brittany, AirBreizh, for his advice on the use of the data collected from the air monitoring sites and Helene Desqueroux and Nicolas Jeannée for providing us with the NO₂ concentration data estimated at the national level by ADEME for 2001.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at [10.1016/j.envres.2015.06.005](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.005).

References

- Agay-Shay, K., Peled, A., Crespo, A.V., et al., 2014. Green spaces and adverse pregnancy outcomes. *Occup. Environ. Med.* 71 (8), 562–569.
- Barker, D.J., 1995. The fetal and infant origins of disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 25 (7), 457–463.
- Barouki, R., Gluckman, P.D., Grandjean, P., Hanson, M., Heindel, J.J., 2012. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ. Health* 11, 42.
- Beelen, R., Hoek, G., Pebesma, E., Vienneau, D., de Hoogh, K., Briggs, D.J., 2009. Mapping of background air pollution at a fine spatial scale across the European Union. *Sci. Total Environ.* 407 (6), 1852–1867.
- Behrman, R.E., Butler, A.S., 2007. *Preterm birth: causes, consequences and prevention/Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes*, Board on Health Sciences Policy. National Academies Press, Washington.
- Bertin, M., Chevrier, C., Pelé, F., Serrano-Chavez, T., Cordier, S., Viel, J.-F., 2014. Can a deprivation index be used legitimately over both urban and rural areas? *Int. J. Health Geogr.* 13, 22.
- Blondel, B., Lelong, N., Kermarrec, M., Goffinet, F., 2012. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 41 (4), e1–e15.
- Bobak, M., 2000. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ. Health Perspect.* 108 (2), 173–176.
- Brunekreef, B., 2007. Health effects of air pollution observed in cohort studies in Europe. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 17 (Suppl. 2), S61–S65.
- Chaix, B., Gustafsson, S., Jerrett, M., et al., 2006. Children's exposure to nitrogen dioxide in Sweden: investigating environmental injustice in an egalitarian country. *J. Epidemiol. Community Health* 60 (3), 234–241.
- Dadvand, P., de Nazelle, A., Triguero-Mas, M., et al., 2012a. Surrounding greenness and exposure to air pollution during pregnancy: an analysis of personal monitoring data. *Environ. Health Perspect.* 120 (9), 1286–1290.
- Dadvand, P., Sunyer, J., Basagaña, X., et al., 2012b. Surrounding greenness and pregnancy outcomes in four Spanish birth cohorts. *Environ. Health Perspect.* 120 (10), 1481–1487.
- Dadvand, P., Basagaña, X., Figueras, F., et al., 2014. Air pollution and preterm premature rupture of membranes: a spatiotemporal analysis. *Am. J. Epidemiol.* 179 (2), 200–207.
- Dadvand, P., Figueras, F., Basagaña, X., et al., 2013. Ambient air pollution and pre-eclampsia: a spatiotemporal analysis. *Environ. Health Perspect.* 121(11–12), 1365–1371.
- Darrow, L.A., Klein, M., Flanders, W.D., et al., 2009. Ambient air pollution and preterm birth: a time-series analysis. *Epidemiology* 20 (5), 689–698.
- Dole, N., Savitz, D.A., Hertz-Picciotto, I., Siega-Riz, A.M., McMahon, M.J., Buekens, P., 2003. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 157 (1), 14–24.
- Erickson, A.C., 2014. *ArbourL*. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J. Environ. Public Health* 2014, 901017.
- Estarlich, M., Ballester, F., Aguilera, I., Llop, S., Freire, C., Basterrechea, M., 2011. Children's health residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ. Health Perspect.* 119 (9), 1333–1338.
- Gehring, U., Tamburic, L., Sbihi, H., Davies, H.W., Brauer, M., 2014. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiology* 25 (3), 351–358.
- Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., Romero, R., 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371 (9606), 75–84.
- Guldner, L., Monfort, C., Rouget, F., Garlantezec, R., Cordier, S., 2007. Maternal fish and shellfish intake and pregnancy outcomes: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ. Health* 6, 33.
- Hystad, P., Davies, H.W., Frank, L., et al., 2008. Residential greenness and birth outcomes: evaluating the influence of spatially correlated built-environment factors. *Environ. Health Perspect.* 122 (10), 1095–1102.
- Jeannée, N., Mosqueron, L., Nedellec, V., et al., 2006. Évaluation de l'exposition en zones urbaines à la pollution atmosphérique : méthodes existantes et application aux PM₁₀ en France métropolitaine. *Pollut. Atmos.* 190, 197–209.
- Jerrett, M., 2009. Global geographies of injustice in traffic-related air pollution exposure. *Epidemiology* 20 (2), 231–233.
- Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., et al., 2011. City living and urban upbringing

- affect neural social stress processing in humans. *Nature* 474 (7352), 498–501.
- Leem, J.-H., Kaplan, B.M., Shim, Y.K., et al., 2006. Exposures to air pollutants during pregnancy and preterm delivery. *Environ. Health Perspect.* 114 (6), 905–910.
- Lepers, C., Billet, S., Dergham, M., 2013. Génotoxicité comparée de particules atmosphériques PM_{2.5} en fonction de leur origine industrielle, urbaine ou rurale. *Pollut. Atmos.* 217.
- Llop, S., Ballester, F., Estarlich, M., et al., 2011. Social factors associated with nitrogen dioxide (NO₂) exposure during pregnancy: the INMA-Valencia project in Spain. *Soc. Sci. Med.* 72 (6), 890–898.
- Llop, S., Ballester, F., Estarlich, M., Esplugues, A., Rebagliato, M., Iñiguez, C., 2010. Preterm birth and exposure to air pollutants during pregnancy. *Environ. Res.* 110 (8), 778–785.
- Malmqvist, E., Rignell-Hydbom, A., Tinnerberg, H., et al., 2011. Maternal exposure to air pollution and birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 119 (4), 553–558.
- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO, 2012. Save the children. In: Howson, C.P., Kinney, M.V., Lawn, J.E. (Eds.), *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. World Health Organization, Geneva.
- Markevych, I., Fuentes, E., Tiesler, C.M.T., et al., 2014. Surrounding greenness and birth weight: results from the GINIplus and LISApplus birth cohorts in Munich. *Health Place* 26, 39–46.
- Marozieni, L., Grazuleviciene, R., 2002. Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: a population-based study. *Environ. Health* 1, 6.
- Meng, G., Thompson, M.E., Hall, G.B., 2013. Pathways of neighbourhood-level socioeconomic determinants of adverse birth outcomes. *Int. J. Health Geogr.* 12, 32.
- Metcalfe, A., Lail, P., Ghali, W.A., Sauve, R.S., 2011. The association between neighbourhoods and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of multi-level studies. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 25 (3), 236–245.
- Minguillón, M.C., Querol, X., Baltensperger, U., Prévôt, A.S.H., 2012. Fine and coarse PM composition and sources in rural and urban sites in Switzerland: local or regional pollution? *Sci. Total Environ.* 427–428, 191–202.
- Mirowsky, J., Hickey, C., Horton, L., et al., 2013. The effect of particle size, location and season on the toxicity of urban and rural particulate matter. *Inhal. Toxicol.* 25 (13), 747–757.
- Morales, E., Garcia-Esteban, R., de la Cruz, O.A., et al., 2015. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 70 (1), 64–73.
- Nieuwenhuijsen, M.J., Kruize, H., Gidlow, C., et al., 2014. Positive health effects of the natural outdoor environment in typical populations in different regions in Europe (PHENOTYPE): a study programme protocol. *BMJ Open* 4 (4), e004951.
- Nieuwenhuijsen, M.J., Dadvand, P., Grellier, J., Martinez, D., Vrijheid, M., 2013. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ. Health* 12 (1), 6.
- Pedersen, M., Siroux, V., Pin, I., et al., 2013. Does consideration of larger study areas yield more accurate estimates of air pollution health effects? An illustration of the bias-variance trade-off in air pollution epidemiology. *Environ. Int.* 60, 23–30.
- Pedersen, M., Stayner, L., Slama, R. et al., 2014. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 64 (3), 494–500.
- Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A., Hémon, D., 2009. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 9, 33.
- Ritz, B., Wilhelm, M., Hoggatt, K.J., Ghosh, J.K.C., 2007. Ambient air pollution and preterm birth in the environment and pregnancy outcomes study at the University of California, Los Angeles. *Am J. Epidemiol.* 166 (9), 1045–1052.
- Romero, R., Dey, S.K., Fisher, S.J., 2014. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 345 (6198), 760–765.
- Sacks, J.D., Rappold, A.G., Davis, J.A., Richardson, D.B., Waller, A.E., Luben, T.J., 2014. Influence of urbanicity and county characteristics on the association between ozone and asthma emergency department visits in North Carolina. *Environ. Health Perspect.* 122 (5), 506–512.
- Slama, R., Darrow, L., Parker, J., et al., 2008. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ. Health Perspect.* 116 (6), 791–798.
- Steenhof, M., Gosens, I., Strak, M., et al., 2011. In vitro toxicity of particulate matter (PM) collected at different sites in the Netherlands is associated with PM composition, size fraction and oxidative potential—the RAPTES project. *Part. Fibre Toxicol.* 8, 26.
- Stieb, D.M., Chen, L., Eshoul, M., Judek, S., 2012. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 117, 100–111.
- Vadillo-Ortega, F., Osornio-Vargas, A., Buxton, M.A., et al., 2014. Air pollution, inflammation and preterm birth: a potential mechanistic link. *Med. Hypotheses* 82 (2), 219–224.
- Van den Hooven, E.H., Pierik, F.H., de Kluizenaar, Y., et al., 2012. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environ. Health Perspect.* 120 (12), 1753–1759.
- Vienneau, D., de Hoogh, K., Bechle, M.J., et al., 2013. Western European land use regression incorporating satellite and ground-based measurements of NO₂ and PM₁₀. *Environ. Sci. Technol.* 47 (23), 13555–13664.
- Vos, A.A., Posthumus, A.G., Bonsel, G.J., Steegers, E.A.P., Denktas, S., 2014. Deprived neighborhoods and adverse perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 93 (8), 727–740.
- WHO, 2003. Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide. Report on a WHO Working Group. 2003. Available at: (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/112199/E79097.pdf) (accessed 15.03.15).
- WHO, 2006. Air Quality Guidelines for Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide: Global Update 2005: Summary of Risk Assessment. Geneva. pp. 1–22. Available at: (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf?ua=1) (accessed 15.03.25).
- Wright, R.J., 2009. Moving towards making social toxins mainstream in children's environmental health. *Curr. Opin. Pediatr.* 21 (2), 222–229.
- Wu, J., Ren, C., Delfino, R.J., Chung, J., Wilhelm, M., Ritz, B., 2009. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the South Coast Air Basin of California. *Environ. Health Perspect.* 117 (11), 1773–1779.
- Zhao, Q., Liang, Z., Tao, S., Zhu, J., Du, Y., 2011. Effects of air pollution on neonatal prematurity in Guangzhou of China: a time-series study. *Environ. Health* 10, 2.

Supplementary Materials

Association between prenatal exposure to traffic-related air pollution and preterm birth in the PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France. Does the urban-rural context matter?

Mélanie Bertin, Cécile Chevrier, Tania Serrano, Christine Monfort, Florence Rouget, Sylvaine Cordier, Jean-François Viel

Supplement Appendix 1

Exposure to nation-wide NO₂ concentrations in 2000

NO₂ concentrations were estimated in 2000 on a 4-km grid across France by the French Agency for Environment and Energy Management (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie - ADEME). This modeling was performed as part of the UNECE-WHO Pan European Program for Transport, Health and Environment (THE PEP Project): "Transport-related health impacts and their costs and benefits with a particular focus on children" using a cokriging approach. Further details about this exposure assessment have been published elsewhere¹.

Exposure to European-wide NO₂ concentrations in 2001

NO₂ predictions for 2001 across Europe were estimated as part of the European APMoSPHERE project at a 1*1 km grid (data available at http://www.integrated-assessment.eu/resource_centre/modelled_emission_and_concentration_rasters_europe), with a GIS-based moving window approach (i.e. focalsum model) based on emissions and meteorological data. This technique has been shown to yield results similar to those for universal kriging and better than ordinary kriging and land use regression modeling approaches. Further details on this exposure assessment have been published elsewhere².

Supplement Table 1: Pearson correlation coefficients between estimated concentrations of NO₂ modeled by three different approaches at women's homes.

| | Year | Europe-wide LUR 100-m grid | | | France-wide cokriging 4-km grid |
|---------------------------------|------|----------------------------|------|------|---------------------------------|
| | | 2005 | 2006 | 2005 | 2000 |
| Europe-wide LUR 100-m grid | 2005 | 1.00 | | | |
| | 2006 | 1.00 | 1.00 | | |
| | 2007 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | |
| French-wide cokriging 4-km grid | 2000 | 0.81 | 0.80 | 0.79 | 1.00 |
| Europe-wide focalsum 1-km grid | 2001 | 0.85 | 0.84 | 0.83 | 0.85 |

Supplement Table 2: Characteristics of the study population according to the urban-rural status of their residence (PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France, 2002-2006).

| | Urban areas | | Rural areas | |
|--|-------------|------|-------------|------|
| | n | % | n | % |
| | 1550 | | 959 | |
| <i>Maternal and infant characteristics</i> | | | | |
| PTB | 49 | 3.2 | 34 | 3.5 |
| Infant sex | | | | |
| Boys | 789 | 50.9 | 479 | 49.9 |
| Girls | 761 | 49.1 | 480 | 50.1 |
| Maternal age, years | | | | |
| < 25 | 174 | 11.2 | 96 | 10 |
| 25-30 | 572 | 36.9 | 414 | 43.2 |
| 30-35 | 534 | 34.5 | 343 | 35.8 |
| ≥ 35 | 270 | 17.4 | 106 | 11.1 |
| Multiparous | 819 | 52.8 | 591 | 61.6 |
| High blood pressure before/during pregnancy | 82 | 5.3 | 61 | 6.4 |
| Gestational diabetes | 61 | 3.9 | 30 | 3.1 |
| Maternal level of education | | | | |
| Primary/secondary school | 283 | 18.3 | 186 | 19.4 |
| High school diploma | 255 | 16.5 | 191 | 19.9 |
| University degree | 1012 | 65.3 | 582 | 60.7 |
| Fish intake | | | | |
| < 1/month | 255 | 16.5 | 183 | 19.1 |
| ≤ 1/week | 839 | 54.1 | 527 | 55 |
| ≥ 2/week | 456 | 29.4 | 249 | 26 |
| Single parent-family | 49 | 3.2 | 14 | 1.5 |
| Maternal smoking status at enrolment | | | | |
| Non-smoker | 1346 | 86.8 | 818 | 85.3 |
| Smoker (< 10 cig/d) | 155 | 10.0 | 99 | 10.3 |
| Smoker (≥ 10 cig/d) | 49 | 3.2 | 42 | 4.4 |
| Maternal drinking status at enrolment | | | | |
| Abstinent | 1312 | 84.6 | 825 | 86 |
| Occasional (< 1 drink/d) | 207 | 13.4 | 116 | 12.1 |
| > 1 drink/d | 31 | 2.0 | 18 | 1.9 |
| Prepregnancy BMI (kg/m²) | | | | |
| < 18.5 | 128 | 8.3 | 58 | 6 |
| 18.5-25 | 1186 | 76.5 | 679 | 70.8 |

| | Urban areas | | Rural areas | |
|--|-------------|------|-------------|------|
| | n | % | n | % |
| >25 | 236 | 15.2 | 222 | 23.1 |
| Season at early pregnancy | | | | |
| Spring | 378 | 24.4 | 236 | 24.6 |
| Summer | 447 | 28.8 | 246 | 25.7 |
| Autumn | 349 | 22.5 | 214 | 22.3 |
| winter | 376 | 24.3 | 263 | 27.4 |
| <i>Socioeconomic and environmental factors</i> | | | | |
| Neighborhood deprivation | | | | |
| Q1- Wealthiest | 671 | 44.4 | 139 | 14.5 |
| Q2 | 474 | 31.3 | 348 | 36.3 |
| Q3- Poorest | 367 | 24.3 | 471 | 49.2 |
| Tertiles of surrounding green spaces (500-m buffer) | | | | |
| Q1- Lowest | 504 | 32.5 | 328 | 34.2 |
| Q2 | 541 | 34.9 | 295 | 30.8 |
| Q3- Highest | 505 | 32.6 | 336 | 35 |
| Distance to the nearest coast | | | | |
| > 500 m | 1495 | 96.5 | 948 | 98.9 |
| ≤ 500 m | 55 | 3.5 | 11 | 1.1 |
| Distance to the nearest major road | | | | |
| > 200 m | 918 | 59.2 | 782 | 81.5 |
| ≤ 200 m | 632 | 40.8 | 177 | 18.5 |

Abbreviations: PTB, Preterm birth

Supplement Table 3: Spearman’s correlation coefficients between modeled NO₂ concentrations and other environmental covariates (n=2509)

| | NO ₂ concentration n (µg/m ³) | Surrounding coverage, m ² in 500-m buffer | Distance to nearest major road, m | Distance to nearest coast, m |
|--|---|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| NO ₂ concentration (µg/m ³) | 1.00 | | | |
| Surrounding green space, m ² in 500-buffer | -0.16 | 1.00 | | |
| Distance to the nearest major road, m | -0.15 | 0.11 | 1.00 | |
| Distance to the nearest coast, m | 0.28 | -0.31 | -0.14 | 1.00 |

Supplement Table 4: Associations between NO₂ concentrations at women’s homes and preterm birth, for the whole cohort and stratified by urban-rural status (PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France, 2002-2006), excluding high blood pressure before/during pregnancy as confounder.

| Teriles of NO ₂ concentration (µg/m ³) | Whole cohort (n= 2509) | | | Urban (n=1550) | | | Rural (n=959) | | | | | |
|---|------------------------|------|-------------|----------------------|----------|------|---------------|----------------------|----------|------|-------------|----------------------|
| | N (n) | OR | 95% CI | p-value ^b | N (n) | OR | 95% CI | p-value ^b | N (n) | OR | 95% CI | p-value ^b |
| ≤ 16.43 | 844 (23) | Ref | | 0.31 | 464 (8) | Ref | | 0.08 | 380 (15) | Ref | | 0.65 |
| > 16.43 to ≤ 21.18 | 835 (31) | 1.41 | [0.81,2.45] | | 491 (19) | 2.31 | [1.00,5.36] | | 344 (12) | 0.87 | [0.40,1.89] | |
| > 21.18 | 830 (29) | 1.34 | [0.77,2.35] | | 595 (22) | 2.2 | [0.96,5.00] | | 235 (7) | 0.82 | [0.32,2.07] | |

Abbreviations: N, total number; n, number of preterm birth

^a adjusted for high blood pressure before/during pregnancy, gestational diabetes during pregnancy, maternal educational level, maternal body mass index, and maternal fish consumption, all associated with preterm birth in the bivariate model, with a *p*-value < 0.20.

^b *p*-values are *p* for trends across tertiles of NO₂ concentrations

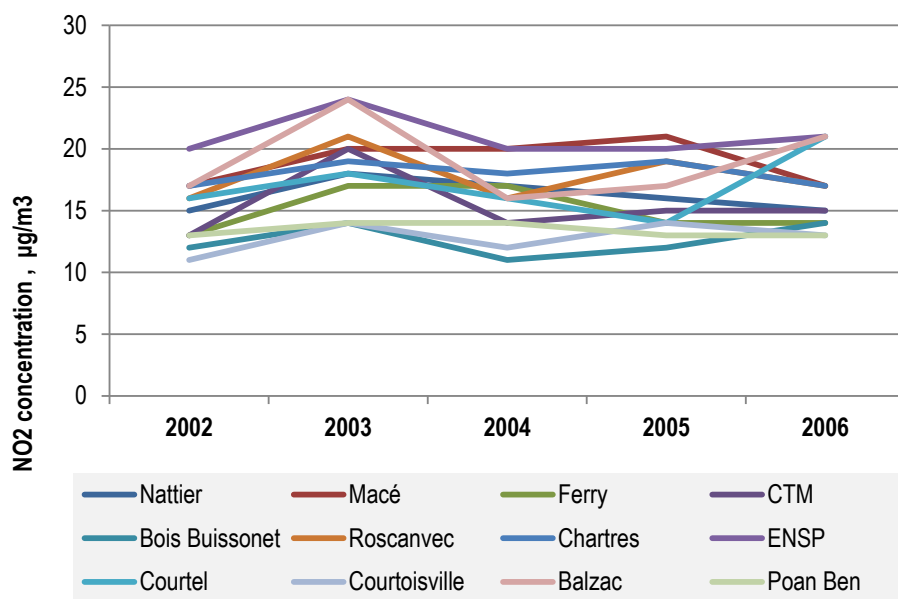
Supplement Table 5: Associations between NO₂ concentrations at women’s homes and preterm birth, for the whole cohort and stratified by urban-rural status (PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France, 2002-2006), restricted to the women for whom address geocoding accuracy did not exceed 100 m.

| Teriles of NO ₂ concentration (µg/m ³) | Whole cohort (n=1856) | | | Urban (n= 1363) | | | Rural (n=493) | | | | | |
|---|-----------------------|------|-------------|-----------------|----------|------|---------------|---------|---------|------|-------------|---------|
| | N (n) | OR | 95% CI | p-value | N (n) | OR | 95% CI | p-value | N (n) | OR | 95% CI | p-value |
| ≤ 16.43 | 559 (15) | Ref | | 0.33 | 379 (6) | Ref | | 0.09 | 180 (9) | Ref | | 0.55 |
| > 16.43 to ≤ 21.18 | 596 (21) | 1.41 | [0.71,2.79] | | 421 (15) | 2.38 | [0.90,6.28] | | 175 (6) | 0.75 | [0.25,2.28] | |
| > 21.18 | 642 (23) | 1.41 | [0.72,2.77] | | 523 (19) | 2.39 | [0.94,6.12] | | 119 (4) | 0.7 | [0.20,2.48] | |

Abbreviations: N, total number; n, number of preterm birth

^a adjusted for high blood pressure before/during pregnancy, gestational diabetes during pregnancy, maternal educational level, maternal body mass index, and maternal fish consumption, all associated with preterm birth in the bivariate model, with a *p*-value < 0.20.

^b *p*-values are *p* for trends across tertiles of NO₂ concentrations



Supplement Figure 1: Annual mean NO₂ concentrations across the 2002-2006 period measured at air monitoring sites in Brittany, France.

References

1. Jeannée N, Mosqueron L, Nedellec V, et al. Évaluation de l'exposition en zones urbaines à la pollution atmosphérique : méthodes existantes et application aux PM 10 en France métropolitaine. *Pollut Atmosphérique*. 2006;190:197–209.
2. Beelen R, Hoek G, Pebesma E, Vienneau D, de Hoogh K, Briggs DJ. Mapping of background air pollution at a fine spatial scale across the European Union. *Sci Total Environ*. 2009;407(6):1852–1867.

II. RESUME ARTICLE 4 : Pollution atmosphérique et croissance fœtale dans la cohorte mère-enfant PELAGIE

1. Contexte et objectifs

De nombreuses études ont observé une association entre l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique et la croissance intra-utérine. En revanche, bien que les mécanismes biologiques le suggèrent, peu d'études ont évalué l'effet de la pollution atmosphérique indépendamment chez les filles et les garçons. De la même façon certaines disparités géographiques, comme l'appartenance à un milieu urbain ou rural, peuvent influencer sur certaines composantes de l'environnement et de l'individu et participer à modifier l'effet de la pollution atmosphérique sur la croissance fœtale. Cette dernière étude a pour objectif d'évaluer l'influence d'une exposition prénatale à la pollution de l'air sur la croissance fœtale indépendamment chez les filles et les garçons. Nous avons exploré par ailleurs, si ces associations étaient modifiées par un contexte de résidence urbain ou rural des 2521 femmes de la cohorte mère-enfant PELAGIE, (Bretagne, France, 2002-2006).

2. Matériels et méthodes

Les lieux de résidence des femmes ont été classés comme étant soit urbains ou ruraux suivant la classification des unités-urbaines de l'INSEE. Les concentrations en dioxyde d'azote (NO₂) à l'adresse du domicile des femmes ont été estimées à partir de modèles LUR ajustés. Les associations entre les concentrations de NO₂ et les différentes métriques mesurant la croissance fœtale ont été évaluées au moyen de régressions linéaires et logistiques en fonction de la nature de l'outcome considéré (continu ou binaire), indépendamment chez les garçons et les filles.

3. Résultats

L'exposition prénatale moyenne en NO₂ des femmes était 20,0 µg.m⁻³. Chez les garçons, une augmentation de l'intervalle interquartile de l'exposition au NO₂ a été associée à une augmentation de 0,10 cm (95% IC : 0,01 – 0,19) du périmètre crânien à la naissance et une augmentation de 34. 4 g (95% IC : 5,5 -63,4) du poids à la naissance. De la même façon, une diminution des risques de PPAG

et PPCAG ont également été observées chez les nouveau-nés de sexe masculin dont les mères étaient davantage exposées au NO₂. Ces relations ne semblaient pas être modifiées par le contexte urbain-rural dans lequel résidaient les femmes incluses dans l'étude. L'effet de l'exposition au NO₂ était modifié par le contexte urbain-rural que pour le risque de PPCAG chez les garçons.

4. Conclusion

Cette étude suggère des associations positives entre une exposition prénatale à la pollution atmosphérique et les paramètres anthropométriques à la naissance. En revanche, ces associations ont été observées chez les nouveau-nés de sexe masculin uniquement, confirmant les résultats de certaines études suggérant une plus grande vulnérabilité des garçons à la pollution atmosphérique. Conformément aux mécanismes biologiques suggérés, ces résultats confirment la nécessité d'explorer l'impact de la pollution atmosphérique sur les IDG indépendamment chez les filles et les garçons. Bien que la majorité des mécanismes biologiques suspectés entre la pollution atmosphérique et les issues défavorables de grossesses aient été principalement décrits pour expliquer un PPAG ou un risque de prématurité, il a été récemment suggéré que l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique pouvait être associée à une augmentation du poids à la naissance. Par ailleurs, un effet neurotoxique (i.e. neuro-inflammation) a été associé à une exposition prénatale à la pollution et ce principalement chez les garçons pouvant se traduire physiologiquement par une augmentation des ventricules cérébraux associée elle-même associée à une augmentation du périmètre crânien.

La suite de ce chapitre présente l'intégralité de l'article soumis à *Environmental Research*

Article joint: Sex-specific differences in fetal growth in newborns exposed prenatally to traffic-related air pollution in the PELAGIE mother-child cohort (Brittany, France).



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envres

Sex-specific differences in fetal growth in newborns exposed prenatally to traffic-related air pollution in the PELAGIE mother–child cohort (Brittany, France)



Mélanie Bertin ^{a,b,c}, Cécile Chevrier ^{a,b}, Tania Serrano ^{a,b,c}, Christine Monfort ^{a,b},
Sylvaine Cordier ^{a,b}, Jean-François Viel ^{a,b,d,*}

^a INSERM U1085-IRSET, France

^b University of Rennes 1, Rennes, France

^c EHESP School of Public Health, Sorbone Paris Cité, Rennes, France

^d Department of Epidemiology and Public Health, University Hospital, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 May 2015

Received in revised form

4 September 2015

Accepted 5 September 2015

Keywords:

Air pollution

Head circumference

Birth weight

Child sex

Urban–rural context

ABSTRACT

Background: Numerous studies have linked prenatal traffic-related air pollution exposure to fetal growth. Recently, several studies have suggested exploring this association independently among boys and girls because of potential sex-specific biological vulnerability to air pollution. Residence-based factors can also influence fetal growth by enhancing susceptibility to the toxic effects of air pollution and must also be considered in these relations.

Objective: We examined sex-specific associations between prenatal air pollution exposure and fetal growth and explored whether they differed by the urban–rural status of maternal residence.

Methods: This study relied on the PELAGIE mother–child cohort (2521 women, Brittany, France, 2002–2006). Fetal growth was assessed through birth weight, head circumference and small weight (SGA) and small head circumference (SHC) for gestational age. Nitrogen dioxide (NO₂) concentrations at mothers' homes were estimated by using a land use regression model taking into account temporal variation during pregnancy. Associations between estimated NO₂ concentrations and fetal growth were assessed with linear regression or logistic regression models, depending on the outcome investigated.

Results: An interquartile range (8.8 μg m⁻³) increase in NO₂ exposure estimates was associated with a 27.4 g (95% CI 0.8 to 55.6) increase in birth weight and a 0.09 cm (95% CI 0.00–0.17) significant increase in head circumference, among newborn boys only. Their risks of SGA and SHC were reduced (OR 0.70, 95% CI 0.53–0.92, OR 0.76, 95% CI 0.56–1.03, respectively, for an increase of 8.8 μg m⁻³). No statistically significant trends were observed among girls. Urban–rural status modified the effect of air pollution only for SHC and again only for newborn boys.

Conclusion: Findings from this study confirm the need to consider sex-specific associations between air pollution and fetal growth and to investigate possible mechanisms by which traffic-related air pollution may increase anthropometric parameters at birth.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Ambient air pollution is one of the most ubiquitous and hazardous environmental substances or combination of substances to which fetuses are exposed during their development and early postnatal life (Wang and Pinkerton, 2007). Growing concerns

about the adverse effects of air pollution on human health have progressively led researchers to investigate its effects on fetuses and newborns, who are especially vulnerable to environmental toxicants because of their physiological immaturity (Perera et al., 1999) and may accordingly be subjected to lifelong health consequences (Barker, 1995). Over the past decade, numerous authors have examined the evidence of the relation between air pollution and birth outcomes and more particularly fetal growth (Stieb et al., 2012).

Birth weight is commonly used as a proxy for fetal growth, and metrics based on it have been used to identify suboptimal growth.

* Corresponding author at: INSERM-IRSET, Department of Epidemiology and Public Health, University Hospital, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France. Fax: +33 299 289 766.

E-mail address: jean-francois.viel@univ-rennes1.fr (J.-F. Viel).

Although pooled estimates of effects generally indicate associations between prenatal exposure to several air toxicants and low birth weight, heterogeneity between studies is considerable (Stieb et al., 2012). Several possible mechanisms, not mutually exclusive, have been suggested in the literature to explain the effects of ambient air pollutants on low birth weight (LBW) or small weight for gestational age (SGA). These pathways include oxidative stress, maternal and placental inflammation, blood coagulation, endothelial dysfunction, hypertension, and possible endocrine disruption. These mechanisms may disrupt placenta growth, transplacental oxygen, and nutrient transport; they may also foster placental/fetal epigenetic changes or enhance maternal susceptibility to infections that can also affect fetal growth (Slama et al., 2008; Kannan et al., 2006). Furthermore, growing evidence suggests these mechanisms may differ according to the fetus's sex (Bolton et al., 2014). Sex-linked traits (e.g., hormonal status and body size) influence both biological responses to exposure to environmental toxicants and the biological transport of these environmentally derived chemicals (Clougherty, 2010), and male newborns are suggested to be more vulnerable to prenatal exposure to air pollution (Jedrychowski et al., 2009; Ghosh et al., 2007; Lakshmanan et al., 2015). Because these biological differences in toxicology begin at the embryo stage, it appears necessary to assess sex-specific air pollution effects on fetal growth.

Head circumference has been used in the literature as a marker of fetal growth less often than birth weight and still more rarely as a marker of cerebral development or impairment, despite growing evidence that air pollution has neurotoxic effects (Calderón-Garcidueñas et al., 2012; Block and Calderón-Garcidueñas, 2009; Genc et al., 2012). Similarly, some studies (Slama et al., 2009; Hansen et al., 2008; Pedersen et al., 2013; Van den Hooven et al., 2012) have reported adverse effects of prenatal exposure to ambient air pollution on head circumference, while others have not (Estarlich et al., 2011; Hansen et al., 2007; Ritz et al., 2014).

Moreover, researchers have underlined the need to take place-based factors as well as individual characteristics into account to elucidate the pathways by which air pollution might influence fetal growth (Morello-Frosch and Shenassa, 2006). Neighborhood socioeconomic status, the extent of natural spaces, and traffic road nuisances — all previously shown to be associated with outdoor air pollutant concentrations and fetal growth (Hystad et al., 2014; Gehring et al., 2014; Vrijheid et al., 2012) — must therefore be considered to be potential confounding factors of the relation between air pollution and fetal growth. Urban–rural status may also influence the relation between air pollution and fetal growth because it may increase exposure contrasts and pollutant mixtures but also because characteristics of populations may vary substantially from urban to rural settings; these differences, which may include health behaviors as well as time spent both outdoors and commuting, may increase confounding or mediating biases (Malmqvist et al., 2011). However, to our knowledge, only one previous study has explored the influence of air pollution on fetal growth according to urban–rural status (Vinikoor-Imler et al., 2014).

In this study of the PELAGIE mother–child cohort, our aim was to examine the sex-specific effects on fetal growth, assessed at birth, of prenatal exposure to nitrogen dioxide (NO₂), used as a marker of traffic-related air pollution. We also explored the extent to which the urban or rural status of the mother's home may modulate the influence of traffic-related air pollution on fetal growth.

2. Methods

2.1. Study population

The PELAGIE cohort included 3421 pregnant women living in the Brittany region (France) from 2002 to 2006. They were recruited during prenatal care visits to gynecologists, obstetricians, or ultrasonographers before the 19th week of gestation and enrolled after providing written informed consent. They were asked to complete a self-administered questionnaire at home concerning family, social, and demographic characteristics, diet, and lifestyle. This analysis is restricted to the 3226 women who gave birth to singleton liveborn infants without any major congenital malformation. The home address of each woman included in the PELAGIE cohort was geocoded. To exploit the fine resolution of the exposure data, we excluded women whose address could not be geocoded or who lived outside Brittany ($n=44$) and those who reported only their municipality of residence ($n=661$); this process left us with 2521 women. The study was approved by all relevant ethics committees, and all participating women gave informed consent for their own participation and that of their children.

2.2. Assessment of fetal growth

A midwife or obstetrician at the maternity unit of delivery assessed the infant's birth weight (BW) and head circumference (HC) at birth. Each infant's expected birth weight was estimated from his/her gestational age (third-degree polynomial) and sex, parity (third-degree polynomial), and maternal prepregnancy weight (third-degree polynomial), height, and age (second-degree polynomial), according to the model of Mamelle et al. (2001). Model parameters were estimated from all live singleton births without congenital malformations. Babies with a birth weight below the tenth percentile of the expected birth weight distribution were classified as small for gestational age (SGA). Small head circumference for gestational age (SHC) at birth was defined by a head circumference below the tenth percentile of the head circumference distribution for a given gestational age and sex, according to French reference curves (AUDIPOG, 2008).

2.3. Traffic-related air pollution exposure assessment

Annual ambient 3-year average NO₂ concentrations were estimated from a land-use regression (LUR) model on a 100-m grid across Western Europe for the years 2005–2007, as previously described elsewhere (Vienneau et al., 2013). Briefly, LUR predictor variables included land coverage (Corine total built up land and seminatural land), length of minor roads and major roads in zones from 0.1 km to 10 km, and satellite-derived estimates of ground-level NO₂ concentrations from the Ozone Monitoring Instrument onboard the NASA Aura satellite. This NO₂ LUR model has been evaluated against an independent subset of 20% sites reserved for this purpose. Overall, it explained 60% of the variation in log-transformed annual mean NO₂ at independent sites distributed across Europe.

To validate the extrapolation of the modeled NO₂ concentrations (2005–2007) to the four preceding years (for $n=2061$ women with pregnancies between 2002 and 2004), we calculated a Pearson correlation coefficient between the NO₂ concentrations at their homes according to the 100-m grid over the 2005–2007 period and the annual NO₂ concentrations from two other datasets: the nationwide French NO₂ concentrations at a 4-km grid, established in 2000 (Jeannée et al., 2006), and Europe-wide NO₂ concentrations at a 1-km grid established in 2001 (European AP-MoSPHERE project) (Beelen et al., 2009). The latter are described

Table 1
Characteristics of the study population according to sex of newborns (PELAGIE cohort, Brittany, France, 2002–2006).

| | Entire cohort | | Boys | | Girls | |
|--|---------------|--------------------|------|--------------------|-------|--------------------|
| | n | % or mean \pm SD | n | % or mean \pm SD | n | % or mean \pm SD |
| Infant and maternal characteristics | 2521 | | 1275 | | 1246 | |
| Gestational age at birth, weeks | 2521 | 39.4 \pm 1.5 | 1275 | 39.4 \pm 1.5 | 1246 | 39.5 \pm 1.5 |
| Birth weight, g | 2521 | 3407.5 \pm 481.9 | 1275 | 3466.3 \pm 493.2 | 1246 | 3347.2 \pm 462.6 |
| Length at birth, cm | 2521 | 49.8 \pm 2.2 | 1275 | 50.1 \pm 2.2 | 1246 | 49.4 \pm 2.1 |
| Head circumference at birth, cm | 2521 | 34.7 \pm 1.5 | 1275 | 34.9 \pm 1.5 | 1246 | 34.4 \pm 1.4 |
| SGA | 244 | 9.9 | 125 | 10.0 | 119 | 9.7 |
| SHC | 177 | 7.1 | 100 | 8.0 | 77 | 6.2 |
| Maternal age at inclusion, years | | | | | | |
| < 25 | 270 | 10.7 | 127 | 10.0 | 143 | 11.5 |
| 25–30 | 991 | 39.3 | 510 | 40.0 | 481 | 38.6 |
| 30–35 | 881 | 35.0 | 458 | 35.9 | 423 | 34.0 |
| \geq 35 | 379 | 15.0 | 180 | 14.1 | 199 | 16.0 |
| Multiparous | 1416 | 56.2 | 714 | 56.0 | 702 | 56.3 |
| High blood pressure before/during pregnancy | 144 | 5.7 | 76 | 6.0 | 68 | 5.5 |
| Gestational diabetes | 91 | 3.6 | 51 | 4.0 | 40 | 3.2 |
| Maternal level of education | | | | | | |
| Primary/secondary School | 472 | 18.7 | 234 | 18.4 | 238 | 19.1 |
| high school diploma | 447 | 17.7 | 231 | 18.1 | 216 | 17.3 |
| University degree | 1602 | 63.6 | 810 | 63.5 | 792 | 63.6 |
| Fish intake | | | | | | |
| < 1/month | 440 | 17.5 | 217 | 17.0 | 223 | 17.9 |
| \geq 1/week | 1373 | 54.5 | 695 | 54.5 | 678 | 54.4 |
| \geq 2/week | 708 | 28.1 | 363 | 28.5 | 345 | 27.7 |
| Single parent-family | 64 | 2.5 | 27 | 2.1 | 37 | 3.0 |
| Maternal smoking status at enrollment | | | | | | |
| Non-smoker | 2175 | 86.3 | 1097 | 86.0 | 1078 | 86.5 |
| Smoker (< 10 cig/d) | 255 | 10.1 | 129 | 10.1 | 126 | 10.1 |
| Smoker (\geq 10 cig/d) | 91 | 3.6 | 49 | 3.8 | 42 | 3.4 |
| Maternal drinking status at enrollment | | | | | | |
| Abstinent | 2147 | 85.2 | 1092 | 85.7 | 1055 | 84.7 |
| Occasional (< 1 drink/d) | 325 | 12.9 | 155 | 12.2 | 170 | 13.6 |
| > 1 drink /d | 49 | 1.9 | 28 | 2.2 | 21 | 1.7 |
| Prepregnancy BMI (kg/m²) | | | | | | |
| < 18.5 | 186 | 7.4 | 94 | 7.4 | 92 | 7.4 |
| 18.5 – < 25 | 1873 | 74.3 | 946 | 74.2 | 927 | 74.4 |
| 25 – < 30 | 330 | 13.1 | 161 | 12.6 | 169 | 13.6 |
| > 30 | 132 | 5.2 | 74 | 5.8 | 58 | 4.7 |
| Season at early pregnancy | | | | | | |
| Spring | 616 | 24.4 | 301 | 23.6 | 315 | 25.3 |
| Summer | 695 | 27.6 | 368 | 28.9 | 327 | 26.2 |
| Autumn | 567 | 22.5 | 290 | 22.8 | 277 | 22.2 |
| Winter | 643 | 25.5 | 316 | 24.8 | 327 | 26.2 |
| Socioeconomic and environmental factors | | | | | | |
| Neighborhood deprivation | | | | | | |
| Q1—Wealthiest | 819 | 32.5 | 423 | 33.2 | 396 | 31.8 |
| Q2 | 862 | 34.2 | 422 | 33.1 | 440 | 35.3 |
| Q3—Poorest | 840 | 33.3 | 430 | 33.7 | 410 | 32.9 |
| Tertiles of green spaces (500-m buffer) | | | | | | |
| Q1—Lowest | 841 | 33.4 | 422 | 33.1 | 419 | 33.6 |
| Q2 | 842 | 33.4 | 417 | 32.7 | 425 | 34.1 |
| Q3—Highest | 838 | 33.2 | 436 | 34.2 | 402 | 32.3 |
| Distance to the nearest coast | | | | | | |
| > 500 m | 2455 | 97.4 | 1238 | 97.1 | 1217 | 97.7 |
| \leq 500 m | 66 | 2.6 | 37 | 2.9 | 29 | 2.3 |
| Distance to the nearest major road | | | | | | |
| > 200 m | 1709 | 67.8 | 842 | 66.0 | 867 | 69.6 |
| \leq 200 m | 812 | 32.2 | 433 | 34.0 | 379 | 30.4 |
| Type of area | | | | | | |
| Urban | 1561 | 61.9 | 796 | 62.4 | 765 | 61.4 |
| Rural | 960 | 38.1 | 479 | 37.6 | 481 | 38.6 |

Abbreviations: SGA, small weigh for gestational age; SHC, small head circumference for gestational age.

in the supplementary material [see Supplementary Material, Appendix 1]. Data collected at 12 air monitoring sites across Brittany were also available for examining annual mean NO₂ concentrations and exploring their temporal evolution over the 2002–2006 period [see supplementary material, Fig. 1].

The high correlations between NO₂ concentrations estimated from different modeling approaches and periods [see

supplementary material, Table 1] and the temporal stability of the annual mean NO₂ concentrations during the 2002–2006 period at the air monitoring sites reinforced the relevance of the more precise NO₂ concentrations estimated over the 2005–2007 period with LUR. Geocoded maternal home addresses at birth were then matched to the appropriate 100*100-m grid across with ARCGIS (version 10.2).

To seasonalize these spatial exposure estimates we included a temporal component depending on the conception and delivery dates (Slama et al., 2007; Lepeule et al., 2010). We obtained hourly air pollution data from Air Breizh, the air quality monitoring station (AQMS) network from Brittany. All permanent AQMS measuring NO₂ concentrations during the study period were considered, excluding those from stations labeled as traffic (i.e., located < 5 m from a road with traffic levels of > 10,000 vehicles/day) or industrial stations. For each woman, hourly measures of NO₂ concentrations by the AQMS closest to her residential address were averaged over the entire pregnancy, and also over the 2005–2007 period (corresponding to the LUR model period). To build the temporal component, we divided the pregnancy mean concentration by the 2005–2007 mean concentration. Then, we multiplied the corresponding ratio by the spatial 3-year average annual NO₂ concentration estimated from the LUR model to obtain a temporally adjusted level of NO₂ exposure for each woman during her pregnancy.

2.4. Definition of the urban–rural status of maternal residence

Municipalities from Brittany were classified according to the French Census Bureau rural–urban definitions for municipalities. An “urban unit” is a municipality or a group of municipalities that includes a built-up area of at least 2000 inhabitants and in which no building is farther than 200 m away from its nearest neighbor. Urban units are further categorized as “highly urban”, “suburban”, or “isolated” municipalities depending on the municipalities involved (and their populations). All other municipalities are considered rural. Due to statistical constraints, highly urban, suburban, and isolated municipalities were aggregated into a single urban category for this study.

2.5. Covariates

2.5.1. Maternal characteristics

This study considered various maternal and infant characteristics previously shown to be associated with fetal growth in the literature. Therefore, we initially considered as covariates: maternal education (primary or secondary school, high school diploma (passed baccalaureate examination), or under- or postgraduate diploma), single-mother families (no or yes), maternal age (< 25, 25–30, 30–35, or > 35 years), parity (nulliparous or multiparous), smoking status at enrollment (nonsmoker at inclusion, or light smoker < 10 cigarettes/day, or heavy smoker ≥ 10 cigarettes/day), alcohol consumption at enrollment (abstinent, occasional, ≥ 1 drink/day), high blood pressure before/during pregnancy (no or yes), gestational diabetes (no or yes), season of conception (spring, summer, autumn, or winter) as well as usual fish intake (< 1 per month, ≤ 1 per week, or ≥ 2 per week), and prepregnancy body mass index (BMI) (< 18.5, 18.5–< 25, 25–< 30, or ≥ 30 kg/m²).

2.5.2. Environmental covariates

We also considered several environmental variables as potential confounders in our analysis including neighborhood deprivation (tertiles), green space coverage around women's homes (tertiles), distance to the nearest coast (> 500 m or ≤ 500 m) and road traffic nuisances (distance to the nearest major road > 200 m or ≤ 200 m). The assessment of these environmental covariates and their correlations are described in the supplementary material [see supplementary material Appendix 2, Table 2].

2.6. Statistical analysis

Estimated NO₂ concentrations were considered both as

Table 2

Descriptive statistics of estimated NO₂ concentrations (μg m⁻³) on the entire study population and according to environmental factors (PELAGIE cohort, Brittany, France, 2002–2006).

| | N | Mean ± SD | Min | Max |
|-------------------------------------|------|------------|-----|------|
| Whole cohort | 2521 | 19.5 ± 7.3 | 7.4 | 54.8 |
| Urban–rural context | | | | |
| Urban | 1561 | 20.4 ± 7.5 | 7.4 | 54.8 |
| Rural | 960 | 18.0 ± 6.6 | 8.2 | 54.0 |
| Neighborhood deprivation (tertiles) | | | | |
| Q1–Wealthiest | 819 | 21.3 ± 7.6 | 9.0 | 54.8 |
| Q2 | 862 | 19.3 ± 7.1 | 7.9 | 48.9 |
| Q3–Poorest | 840 | 17.8 ± 6.7 | 7.4 | 50.3 |
| Green spaces coverage (tertiles) | | | | |
| Q1–Lowest | 837 | 20.3 ± 8.1 | 7.4 | 54.5 |
| Q2 | 841 | 19.4 ± 6.9 | 7.9 | 49.6 |
| Q3–Highest | 843 | 18.7 ± 6.7 | 8.2 | 54.8 |
| Distance to the nearest coast | | | | |
| > 500 m | 2455 | 19.6 ± 7.3 | 7.9 | 54.8 |
| ≤ 500 m | 66 | 16.5 ± 5.5 | 7.4 | 31.8 |
| Distance to nearest major road | | | | |
| > 200 m | 1709 | 18.8 ± 6.9 | 7.4 | 54.0 |
| ≤ 200 m | 812 | 20.9 ± 7.9 | 8.8 | 54.8 |

continuous exposures (change shown for an interquartile range (IQR=8.8 μg m⁻³)) and as categorical variables in the models (NO₂ tertiles of exposure defined for the entire study population). Linear regression models were used to study the relations between estimated NO₂ levels and BW or HC, respectively, independently in newborn boys and girls. Logistic regression models were used to produce odds ratios (ORs) and their 95% CIs for associations between estimated NO₂ concentrations and SGA or SHC, also stratified by the sex of the newborns. We performed linear trend tests for outcome values across exposure tertiles; the *p*-values of trend tests were estimated with categorical variables whose values were coded as 1, 2, or 3. We also estimated adjusted relations between estimated NO₂ concentrations and the anthropometric parameters at birth (weight and head circumference), using restricted cubic splines with three knots, independently in boys and girls. We selected adjustment variables, described in the section on covariates, excluding all variables possibly affected by the health outcome or exposure (Slama et al., 2008; Greenland et al., 1999). In addition, we further adjusted BW and HC models for gestational age at birth (linear and quadratic terms) and HC and SHC models for cesarean sections (yes or no) and residence in a municipality with pea crops (yes or no). Stratified analyses by urban or rural settings were also conducted and interaction terms were tested to examine potential effect modification of NO₂ exposure by the urban and rural context of maternal residence on fetal growth, independently in boys and girls. Several sensitivity analyses were performed. We excluded high blood pressure as a confounding factor due to its potential involvement in the physiological pathway through which ambient air pollution may be related to fetal growth (Slama et al., 2008). We repeated the analysis among women whose offspring was born at term (≥ 37 weeks of gestation) and among women whose address geocoding accuracy was estimated between 15 and 100 m. Finally, we restricted our analysis to the women whose pregnancy occurred in 2005 and 2006.

Results were defined as statistically significant at an α of 5% (two tailed). Restricted cubic spline regressions and graphs showing the dose–response relation and 95% CI were performed with SAS macro %RCS_Reg (Desquilbet and Mariotti, 2010). All other analyses were performed with STATA SE version 12 (College Station, TX, StataCorp LP).

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

Table 1 presents the characteristics of the study population. Most women had at least a university degree (63%), were non-smokers (86%), and did not drink alcohol during their pregnancy (85%). Most of the participants had a normal prepregnancy body mass index (74%) and lived in urban areas (61%). Newborn boys were heavier (3466.3 vs. 3347.2 g), taller (50.1 vs. 49.4 cm), and had a larger HC (34.9 vs. 34.4 cm) than girls. Neither maternal nor environmental characteristics differed between boys and girls (Table 1).

3.2. Characteristics of exposure

Table 2 presents the distribution of estimated NO₂ concentrations for the entire cohort and according to environmental factors estimated at each woman's home. The mean NO₂ estimated exposure levels averaged over the whole pregnancy were 19.5 µg m⁻³. NO₂ estimates were slightly higher for women living in urban areas (20.4 µg m⁻³) than for their rural counterparts (18.0 µg m⁻³). Women residing in the least deprived neighborhoods were exposed to higher estimated NO₂ concentrations. The latter were lower, on the other hand, for women whose homes were surrounded by more green space and for those living closer to the coast or further away from a major road.

3.3. Association between traffic-related air pollution and fetal growth in newborns

Table 3 summarizes the associations between maternal NO₂ exposure and fetal growth. Among newborn boys, an increase in NO₂ concentration of an interquartile range was associated with an increase of 27.4 g in birth weight (95% CI: 0.8 to 55.6), and a significantly reduced risk for SGA (OR 0.70, 95% CI 0.53–0.92). An

increase of an interquartile range in the NO₂ concentration was associated with a significant increase of 0.09 cm in head circumference (95% CI 0.00–0.17) and a reduced risk for SHC (OR 0.76, 95% CI 0.56–1.03). These associations were also supported by the restricted cubic spline analysis [see supplementary material, Fig. 2]. Associations remained after we excluded the subjects who gave birth to preterm babies [see supplementary material, Table 3]. We also observed qualitatively similar associations after restricting the analyses to mothers with the most accurate geocoding (< 100 m) and to those whose pregnancy occurred in 2005 or 2006 [see supplementary material, Table 3]. Boys born to women residing in rural areas had a significantly lower risk of SHC, but this effect modification was not found with the other outcomes or among girls (Table 3).

Regarding newborn girls, mean estimated NO₂ concentrations at the mother's home were not significantly associated with any of the four different measures of fetal growth (Table 3). However, unlike boys, higher NO₂ exposure levels were negatively associated with both weight and HC at birth.

4. Discussion

In a region-wide cohort of women recruited in both urban and rural areas, we observed a larger HC and a higher weight at birth as well as a lower risk of SGA and SHC at birth associated with an increased maternal NO₂ exposure, but only among boys. These associations were recorded in a population exposed to a fairly low estimated NO₂ exposure level (19.5 µg m⁻³), compared to the annual NO₂ concentration recommended as the threshold for harmful effects by international and French annual guidelines (40 µg m⁻³) (WHO, 2003).

The main strengths of this study come from its design and the large and heterogeneous geographical area covered. The PELAGIE mother-child cohort is a region-wide cohort study that collected information on potential maternal socioeconomic, behavioral, and

Table 3
Adjusted^a associations between maternal estimated NO₂ concentrations and fetal growth at birth among newborn boys and girls (PELAGIE cohort, Brittany, France, 2002–2006).

| NO ₂ (µg m ⁻³) | N | Birth weight | | P-value | SGA | | P-value | Head circumference | | P-value | SHC | | P-value |
|--|------|--------------|---------------|-------------------|------|-------------|-------------------|--------------------|--------------|-------------------|------|-------------|---------------------|
| | | β | 95% CI | | OR | 95% CI | | β | 95% CI | | OR | 95% CI | |
| Boys | 1275 | | | | | | | | | | | | |
| 1st tertile | 429 | Ref | | 0.13 ^b | Ref | | 0.02 ^b | Ref | | 0.01 ^b | Ref | | < 0.01 ^b |
| 2nd tertile | 436 | 9.1 | [-147.9,66.1] | | 0.85 | [0.54,1.35] | | 0.21 | [0.03,0.38] | | 0.49 | [0.29,0.85] | |
| 3rd tertile | 410 | 45.3 | [-13.4,104.1] | | 0.54 | [0.32,0.91] | | 0.23 | [0.05,0.41] | | 0.37 | [0.21,0.67] | |
| Continuous coding (change in IQR) | 1275 | 27.4 | [-0.8,55.6] | | 0.70 | [0.53,0.92] | | 0.09 | [0.00,0.17] | | 0.76 | [0.56,1.03] | |
| Models with interaction by urban-rural status | | | | | | | | | | | | | |
| Urban | 796 | 33.4 | [-1.6,68.3] | 0.98 ^c | 0.69 | [0.48,0.97] | 0.69 ^c | 0.08 | [-0.02,0.18] | 0.27 ^c | 0.90 | [0.64,1.27] | 0.01 ^c |
| Rural | 479 | 21.5 | [-28.5,71.5] | | 0.75 | [0.46,1.21] | | 0.15 | [-0.02,0.31] | | 0.36 | [0.16,0.81] | |
| Girls | 1246 | | | | | | | | | | | | |
| 1st tertile | 416 | Ref | | 0.08 ^b | Ref | | 0.17 ^b | Ref | | 0.68 ^b | Ref | | 0.71 ^b |
| 2nd tertile | 401 | -57.4 | [-111.3,-3.5] | | 1.26 | [0.76,2.10] | | -0.09 | [-0.27,0.08] | | 0.83 | [0.44,1.56] | |
| 3rd tertile | 429 | -51.5 | [-108.4,5.5] | | 1.46 | [0.85,2.49] | | -0.04 | [-0.23,0.15] | | 1.12 | [0.60,2.10] | |
| Continuous coding (change in IQR) | 1246 | -16.1 | [-44.6,12.5] | | 1.15 | [0.88,1.48] | | -0.02 | [-0.11,0.08] | | 0.98 | [0.70,1.35] | |
| Models with interaction by urban-rural status | | | | | | | | | | | | | |
| Urban | 765 | -12.4 | [-47.3,22.5] | 0.98 ^c | 1.06 | [0.78,1.45] | 0.97 ^c | 0.00 | [-0.11,0.12] | 0.93 ^c | 0.90 | [0.61,1.33] | 0.94 ^c |
| Rural | 481 | -25.3 | [-78.6,27.9] | | 1.15 | [0.67,1.97] | | -0.02 | [-0.21,0.17] | | 1.13 | [0.53,2.45] | |

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratios; SGA, small weight for gestational age; SHC, small head circumference for gestational age; IQR, interquartile range.

^a Adjusted for maternal educational level (primary/secondary school, high school diploma, under/postgraduate diploma), single-mother families (no, yes), maternal age (< 25, 25–30, 30–35, > 35 years old), parity (nulliparous, multiparous), smoking status at enrollment (nonsmoker at inclusion, < 10 cigarettes/day, ≥ 10 cigarettes/day, ≥ 10 cigarettes/day), alcohol consumption at enrollment (abstinent, occasional, ≥ 1 drink/day), high blood pressure before/during pregnancy (no, yes), gestational diabetes (no, yes), season of conception (spring, summer, autumn, winter) as well as fish intake (< 1 per month, ≤ 1 per week, ≥ 2 per week) and prepregnancy body mass index (BMI) (< 18.5, 18.5–< 25, 25–30, ≥ 30 kg/m²). Models studying HC and SHC as outcomes were further adjusted for cesarean sections (yes, no) and residence in a municipality with peas crops (yes, no).

^b P-values correspond to trend tests across tertiles of estimated NO₂ concentrations.

^c P-values correspond to interaction tests between estimated NO₂ concentrations (continuous coding) and urban vs. rural status.

physiological confounders at an early stage of pregnancy. The precise geocoding of maternal place of residence and the use of an LUR model allow us to assess NO₂ exposure at a fine scale even for the women living in remote rural areas. We also added a temporal component to the LUR exposure model to capture temporal variations in NO₂ concentrations during pregnancy. Furthermore, residual confounding bias is limited in this study by the consideration of a large number of important potential individual and environmental confounders of the relation between prenatal ambient air pollution and fetal growth.

However, this study had some limitations. First, we used spatial estimates of air pollutant levels generated by land-use regression models during 2005–2007 to assess NO₂ exposure levels at the home addresses of women recruited from 2002 to 2006. This discrepancy between NO₂ measurements and the inclusion period may create some temporal ambiguity. Our approach relied on the assumption that the spatial and temporal distribution of NO₂ concentrations have not changed substantially during the inclusion period. Accordingly, we analyzed the temporal trends in NO₂ concentrations from various sources and demonstrated the stability of NO₂ concentrations across Brittany over the entire cohort inclusion period. Furthermore, similar associations between traffic-related air pollution and fetal growth were found when analyses were restricted to the women whose pregnancy occurred in 2005 or 2006.

Second, our exposure assessment was limited to the residential address. Information on time–activity patterns, work, and residential mobility were not available and therefore exposure misclassification may have occurred (Bell and Belanger, 2012). Finally, NO₂ was used as a marker of traffic-related air pollution exposure but NO₂ itself cannot be said to be the causative agent of impaired fetal growth because it forms part of a complex and dynamic mixture of pollutants (WHO, 2006). However, we did not have fine-scale data on co-pollutant exposures (ozone, secondary aerosols, sulfur dioxide, and carbon) covering the period and thus could not control for their potential effects.

Previous studies have suggested that the impact of air pollution on fetal growth may differ by sex (Bolton et al., 2014; Clougherty, 2010; Ghosh et al., 2007). Few studies have explored the biological pathways that might explain the greater susceptibility of male fetuses to air pollution (Clougherty, 2010; Jedrychowski et al., 2009). A recent study has suggested that they may be more vulnerable than females to maternal oxidative stress (Minghetti et al., 2013). Furthermore, alterations in brain proinflammatory cytokines of animals exposed to prenatal air pollution have been shown to occur in a sexually dimorphic manner that results in greater vulnerability for males (Bolton et al., 2014). This could explain in part why male fetuses have been shown to be at greater risk of brain damage (Raz et al., 1994) and more generally of adverse pregnancy outcomes (Di Renzo et al., 2007).

Beyond the sex-specific association, the observed increases in mean birth weight and head circumference associated with NO₂ exposure may appear surprising. Although some of these significant associations might be pure chance findings, this is not likely to explain the consistent and significant associations observed across the four different metrics used to assess fetal growth. Our results are in line with some recent studies also reporting a decreased risk of low birth weight at term or higher birth weights associated with prenatal exposure to NO₂ (Laurent et al., 2013; Kashima et al., 2011; Hannam et al., 2014) or other air pollutants (Vinikoor-Imler et al., 2014; Laurent et al., 2013; Sellier et al., 2014; Madsen et al., 2010). In a recent meta-analysis on this topic, Stieb et al. observed a high degree of heterogeneity among studies as measured by the *I*² value (Stieb et al., 2012). Change in birth weight with increased NO₂ exposure was positive for three of the 10 studies considered (*I*²=84.7%) and an OR below unity was

found for the association between NO₂ and low birth weight in three of 10 centers (*I*²=78.4%). Using meta-regressions, Stieb et al. concluded that heterogeneity could be partially explained by methodological differences between studies (e.g., air pollution metrics, available information on potential confounders, strategies for statistical analyses). In this respect, O₃ exposure could confound the positive associations between NO₂ exposure levels and fetal growth parameters. NO₂ plays a major role in the formation of ground-level O₃ via photochemical reactions. As a result, increase in O₃ atmospheric concentrations is usually associated with a decrease in NO₂ concentrations for a given place and temporal period. Therefore, it is possible that the associations under study may be explained by maternal O₃ exposure levels, negatively associated with both NO₂ concentrations and birth weight (Laurent et al., 2013). Finally, although prenatal exposure to some air pollutants, identified as endocrine disruptor compounds, have been suspected of playing a role in childhood and adulthood obesity, no biological pathways have yet been proposed to explain how endocrine disruption or other physiological mechanisms might result in higher fetal weights (Laurent et al., 2013).

The mechanisms of air pollution-induced cerebral and neurodevelopmental disorders are also poorly understood, but there are plausible biological explanations that may explain how air pollution exposure could lead to higher mean HC values. There is growing evidence that air pollution may have a neurotoxic effect at early stages of development (Genc et al., 2012) even in newborns with appropriate fetal growth. Neuroinflammation, oxidative stress, and glial activation have been identified as potential mechanisms by which air pollution may impair the central nervous system (Calderón-Garcidueñas et al., 2012; Block and Calderón-Garcidueñas, 2009; Allen et al., 2014). Neuroinflammation prompted by a fetal inflammatory response syndrome can damage the fetal brain and increase the risk of ventriculomegaly in fetuses and newborns (Korzeniewski et al., 2014), itself associated with larger HC and total brain volume during pregnancy (Roza et al., 2008). Prenatal and postnatal ventriculomegaly have also been associated with neurodevelopmental impairment (Gilmore et al., 2008) and disorders (Gilmore et al., 2001). Note that all these disorders have also been observed preferentially in boys (Surén et al., 2013) and have been related to both high birth weight (Abel et al., 2013) and air pollution exposure (Volk et al., 2013; Pedersen et al., 2004).

In addition, our results suggest that boys born to mothers living in rural areas are still more vulnerable than other boys to prenatal exposure to traffic-related air pollution. However, this effect modification of traffic-related air pollution by urban or rural settings should be interpreted with caution as it was observed only for boys with SHC. The influence of the urban–rural context should anyway be taken into account in further studies because differences in pollutant mixture and chemical composition as well as in socio-economic and psychosocial factors may lead to different levels of toxicity and adverse birth outcomes among women residing in urban and rural areas (Bolton et al., 2013; Shi et al., 2006; Mirowsky et al., 2013).

5. Conclusion

In summary, we observed that traffic-related air pollution positively affected fetal growth, but only in newborn boys. This finding supports the existence of sexually dimorphic physiological responses to exposure to environmental toxicants. Researchers have long suggested U-shaped relations between anthropometric measurements at birth and long-term health consequences (Patalianou et al., 2014). Our results, reporting the association of prenatal exposure to traffic-related air pollution with larger head

circumference and greater weight at birth, further confirm the need to continue exploring the influence of environmental hazards on deviance in fetal growth at both ends of the distributional ranges at birth. The interplay of place-based factors with environmental hazards should also be probed in great detail to elucidate how each contributes to shaping perinatal health disparities.

Funding

This work was supported by a grant from the French Institute for Public Health Research (IReSP), contract no. AMC11004NSA-DGS and a Ph.D. grant from the School of Public Health (EHESP) (Rennes, France).

Conflict of interest

The authors have no competing financial interests to declare.

Human subjects research approval

This study was conducted using data from the PELAGIE mother–child cohort, and informed consent was required for all participants. The cohort constitution was approved by the appropriate national ethics committees.

Disclosure statement

The authors report they have no conflicts of interest or financial relationships to disclose.

Acknowledgments

We wish to thank Kees de Hoog and Daniele Vienneau and their collaborators from the Environmental Exposures Group of the Small Area Health Statistic Unit (SAHSU) (Centre for Environment and Health, Imperial College London, King's College, London) for modeling and providing the European NO₂ concentration data for the period 2001 (European APMoSPHERE project) and for the period 2005–2007. We also thank Antonin Mahevas from the air monitoring association in Brittany, AirBreizh, for his advice on the use of the data collected from the air monitoring sites and Helene Desqueroux and Nicolas Jeannée for providing us with the NO₂ concentrations data estimated at national level by ADEME in 2001. Finally, we thank Johanna Lepeule and Guillaume Nolain, for their advices in NO₂ concentration estimations and data management, respectively.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.09.006>.

References

Abel, K.M., Dalman, C., Svensson, A.C., et al., 2013. Deviance in fetal growth and risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Psychiatry* 170 (4), 391–398.

Allen, J.L., Liu, X., Pelkowski, S., et al., 2014. Persistent ventriculomegaly, neurochemical disruption, and glial activation preferentially in male mice. *Environ.*

Health Perspect. 122 (9), 939–945.

AUDIPOG, 2008. (Users group of computerized files in paediatrics, obstetrics and gynecology). Neonatal morphometry. Available at: (http://www.audipog.net/pdf/courbes_pc.pdf) (accessed 04.09.15).

Barker, D.J., 1995. The fetal and infant origins of disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 25 (7), 457–463.

Bolton, J.L., Auten, R.L., Bilbo, S.D., 2014. Prenatal air pollution exposure induces sexually dimorphic fetal programming of metabolic and neuroinflammatory outcomes in adult offspring. *Brain Behav. Immun.* 37, 30–44.

Block, M.L., Calderón-Garcidueñas, L., 2009. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* 32 (9), 506–516.

Beelen, R., Hoek, G., Pebesma, E., Vienneau, D., de Hoogh, K., Briggs, D.J., 2009. Mapping of background air pollution at a fine spatial scale across the European Union. *Sci. Total Environ.* 407 (6), 1852–1867.

Bell, M.L., Belanger, K., 2012. Review of research on residential mobility during pregnancy: consequences for assessment of prenatal environmental exposures. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 22 (5), 429–438.

Bolton, J.L., Huff, N.C., Smith, S.H., Mason, S.N., Foster, W.M., Auten, R.L., 2013. Maternal stress and effects of prenatal air pollution on offspring mental health outcomes in Mice. *Environ. Health Perspect.* 121 (9), 1075–1082.

Clougherty, J.E., 2010. A growing role for gender analysis in air pollution epidemiology. *Environ. Health Perspect.* 118 (2), 167–176.

Calderón-Garcidueñas, L., Mora-Tiscareño, A., Styner, M., et al., 2012. White matter hyperintensities, systemic inflammation, brain growth, and cognitive functions in children exposed to air pollution. *J. Alzheimers Dis.* 31 (1), 183–191.

Desquilbet, L., Mariotti, F., 2010. Dose–response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat. Med.* 29 (9), 1037–1057.

Di Renzo, G.C., Rosati, A., Sarti, R.D., Cruciani, L., Cutuli, A.M., 2007. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend. Med.* 4 (1), 19–30.

Estarlich, M., Ballester, F., Aguilera, I., Llop, S., Freire, C., Basterrechea, M., 2011. Children's health residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ. Health Perspect.* 119 (9), 1333–1338.

Ghosh, R., Rankin, J., Pless-Mullooli, T., Glinianaia, S., 2007. Does the effect of air pollution on pregnancy outcomes differ by gender? A systematic review. *Environ. Res.* 105 (3), 400–408.

Genc, S., Zadeoglulari, Z., Fuss, S.H., Genc, K., 2012. The adverse effects of air pollution on the nervous system. *J. Toxicol.* 2012, 782462.

Gehring, U., Tamburic, L., Sbihi, H., Davies, H.W., Brauer, M., 2014. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiology* 25 (3), 351–358.

Greenland, S., Pearl, J., Robins, J.M., 1999. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 10 (1), 37–48.

Gilmore, J.H., Smith, L.C., Wolfe, H.M., et al., 2008. Prenatal mild ventriculomegaly predicts abnormal development of the neonatal brain. *Biol. Psychiatry* 64 (12), 1069–1076.

Gilmore, J.H., van Tol, J.J., Lewis Streicher, H., et al., 2001. Outcome in children with fetal mild ventriculomegaly: a case series. *Schizophr. Res.* 48 (2–3), 219–226.

Hansen, C. a, Barnett, A.G., Pritchard, G., 2008. The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 116 (3), 362–369.

Hansen, C., Neller, A., Williams, G., Simpson, R., 2007. Low levels of ambient air pollution during pregnancy and fetal growth among term neonates in Brisbane, Australia. *Environ. Res.* 103 (3), 383–389.

Hystad, P., Davies, H.W., Frank, L., et al., 2014. Residential greenness and birth outcomes: evaluating the influence of spatially correlated built-environment factors. *Environ. Health Perspect.* 25 (4), 526–527.

Hannam, K., McNamee, R., Baker, P., Sibley, C., Agius, R., 2014. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique. *Scand. J. Work. Environ. Health* 40 (5), 518–530.

Jedrychowski, W., Perera, F., Mrozek-Budzyn, D., et al., 2009. Gender differences in fetal growth of newborns exposed prenatally to airborne fine particulate matter. *Environ. Res.* 109 (4), 447–456.

Jeannée, N., Mosqueron, L., Nedellec, V., et al., 2006. Évaluation de l'exposition en zones urbaines à la pollution atmosphérique:méthodes existantes et application aux PM₁₀ en France métropolitaine. *Pollut. Atmos.* 190, 197–209.

Kannan, S., Misra, D.P., Dvonch, J.T., Krishnakumar, A., 2006. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ. Health Perspect.* 114 (11), 1636–1642.

Kashima, S., Naruse, H., Yorifuji, T., et al., 2011. Residential proximity to heavy traffic and birth weight in Shizuoka, Japan. *Environ. Res.* 111 (3), 377–387.

Korzeniewski, S.J., Romero, R., Cortez, J., et al., 2014. A “multi-hit” model of neonatal white matter injury: cumulative contributions of chronic placental inflammation, acute fetal inflammation and postnatal inflammatory events. *J. Perinat. Med.* 42 (6), 731–743.

Lakshmanan, A., Chiu, Y.-H.M., Coull, B.A., et al., 2015. Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and birth weight: modification by sex and maternal pre-pregnancy body mass index. *Environ. Res.* 137, 268–277.

Lepeule, J., Caïni, F., Bottagisi, S., et al., 2010. Maternal exposure to nitrogen dioxide during pregnancy and offspring birth weight: comparison of two exposure models. *Environ. Health Perspect.* 118 (10), 1483–1489.

Laurent, O., Wu, J., Li, L., Chung, J., Bartell, S., 2013. Investigating the association between birth weight and complementary air pollution metrics: a cohort study. *Environ. Health* 12 (1), 18.

Morello-Frosch, R., Shenassa, E.D., 2006. The environmental “riskscape” and social

- inequality: implications for explaining maternal and child health disparities. *Environ. Health Perspect.* 114 (8), 1150–1153.
- Malmqvist, E., Rignell-Hydbom, A., Tinnerberg, H., et al., 2011. Maternal exposure to air pollution and birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 119 (4), 553–558.
- Mamelle, N., Cochet, V., Claris, O., 2001. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol. Neonate* 80 (4), 277–285.
- Minghetti, L., Greco, A., Zanardo, V., Suppiej, A., 2013. Early-life sex-dependent vulnerability to oxidative stress: the natural twinning model. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 26 (3), 259–262.
- Madsen, C., Gehring, U., Walker, S.E., et al., 2010. Ambient air pollution exposure, residential mobility and term birth weight in Oslo, Norway. *Environ. Res.* 110 (4), 363–371.
- Mirowsky, J., Hickey, C., Horton, L., et al., 2013. The effect of particle size, location and season on the toxicity of urban and rural particulate matter. *Inhal. Toxicol.* 25 (13), 747–757.
- Perera, F.P., Jedrychowski, W., Rauh, V., Whyatt, R.M., 1999. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ. Health Perspect.* 107 (Suppl.), 451–460.
- Pedersen, M., Giorgis-allemand, L., Bernard, C., et al., 2013. Articles ambient air pollution and low birthweight : a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir.* 1 (9), 695–704.
- Pedersen, C.B., Raaschou-Nielsen, O., Hertel, O., Mortensen, P.B., 2004. Air pollution from traffic and schizophrenia risk. *Schizophr. Res.* 66 (1), 83–85.
- Palatianou, M.E., Simos, Y.V., Andronikou, S.K., Kiortsis, D.N., 2014. Long-term metabolic effects of high birth weight: a critical review of the literature. *Horm. Metab. Res.* 46 (13), 911–920.
- Ritz, B., Qiu, J., Lee, P.-C.C., et al., 2014. Prenatal air pollution exposure and ultrasound measures of fetal growth in Los Angeles, California. *Environ. Res.* 130, 7–13.
- Raz, S., Goldstein, R., Hopkins, T.L., et al., 1994. Sex differences in early vulnerability to cerebral injury and their neurodevelopmental implications. *Psychobiology.* 22 (3), 244–253.
- Roza, S.J., Govaert, P.P., Vrooman, H., et al., 2008. Foetal growth determines cerebral ventricular volume in infants The Generation R Study. *Neuroimage* 39 (4), 1491–1498.
- Stieb, D.M., Chen, L., Eshoul, M., Judek, S., 2012. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 117, 100–111.
- Slama, R., Darrow, L., Parker, J., et al., 2008. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ. Health Perspect.* 116 (6), 791–798.
- Slama, R., Thiebaugeorges, O., Goua, V., et al., 2009. Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth. *Environ. Health Perspect.* 117 (8), 1313–1321.
- Slama, R., Morgenstern, V., Cyrus, J., et al., 2007. Traffic-related atmospheric pollutants levels during pregnancy and offspring's term birth weight: a study relying on a land-use regression exposure model. *Environ. Health Perspect.* 115 (9), 1283–1292.
- Sellier, Y., Galineau, J., Hulin, A., et al., 2014. Health effects of ambient air pollution: do different methods for estimating exposure lead to different results? *Environ. Int.* 66, 165–173.
- Surén, P., Stoltenberg, C., Bresnahan, M., et al., 2013. Early growth patterns in children with autism. *Epidemiology* 24 (5), 660–670.
- Shi, T., Duffin, R., Borm, P.J.A., Li, H., Weishaupt, C., Schins, R.P.F., 2006. Hydroxyl-radical-dependent DNA damage by ambient particulate matter from contrasting sampling locations. *Environ. Res.* 101 (1), 18–24.
- Van den Hooven, E.H., Pierik, F.H., de Kluizenaar, Y., et al., 2012. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environ. Health Perspect.* 120 (12), 1753–1759.
- Vrijheid, M., Martinez, D., Aguilera, I., et al., 2012. Socioeconomic status and exposure to multiple environmental pollutants during pregnancy: evidence for environmental inequity? *J. Epidemiol. Community Health* 66 (2), 106–113.
- Vinikoor-Imler, L.C., Davis, J.A., Meyer, R.E., Messer, L.C., Luben, T.J., 2014. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environ. Res.* 132, 132–139.
- Vienneau, D., de Hoogh, K., Bechle, M.J., et al., 2013. Western European land use regression incorporating satellite- and ground-based measurements of NO₂ and PM₁₀. *Environ. Sci. Technol.* 47 (23), 13555–13664.
- Volk, H.E., Lurmann, F., Penfold, B., Hertz-Picciotto, I., McConnell, R., 2013. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 70 (1), 71–77.
- Wang, L., Pinkerton, K.E., 2007. Air pollutant effects on fetal and early postnatal development. *Birth Defects Res. C Embryo Today* 81 (3), 144–154.
- WHO, 2003. Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide; 2003. Report on a WHO Working Group. Available at: (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/112199/E79097.pdf). (accessed 04.09.15).
- WHO, 2006. WHO Air Quality Guidelines for Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide: Global Update 2005: Summary of Risk Assessment, Geneva, pp. 1–22. Available at: (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf?ua=1). (accessed 04.09.15).

Supplemental Material

Sex-specific differences in fetal growth among newborns exposed prenatally to ambient air pollution in in the PELAGIE mother-child cohort (Brittany, France).

Mélanie Bertin, Cécile Chevrier, Tania Serrano, Christine Monfort, Sylvaine Cordier, Jean-François Viel

Appendix 1: Description of the other air pollution modeling approaches used to estimate NO₂ concentrations.

Exposure to nation-wide NO₂ concentrations in 2000

NO₂ concentrations were estimated in 2000 on a 4-km grid across France by the French Agency for Environment and Energy Management (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie - ADEME). This modeling was performed as part of the UNECE-WHO Pan European Program for Transport, Health and Environment (THE PEP Project: "Transport-related health impacts and their costs and benefits with a particular focus on children") using a cokriging approach. Further details about this exposure assessment have been published (1).

Exposure to Europe-wide NO₂ concentrations in 2001

NO₂ predictions for 2001 across Europe were estimated as part of the European APMoSPHERE project at a 1*1 km grid (data available at http://www.integrated-assessment.eu/resource_centre/modelled_emission_and_concentration_rasters_europe), with a GIS-based moving window approach (i.e., focalsum model) based on emissions and meteorological data. This technique has been shown to yield results similar to those for universal kriging and better than ordinary kriging and land use regression modeling approaches. Further details on this exposure assessment have been published elsewhere (2).

Table 1: Pearson correlation coefficients between estimated concentrations of NO₂ modeled by three different approaches at women’s homes.

| | Year | Europe-wide LUR 100-m grid | | | France-wide cokriging 4-km grid |
|---------------------------------|------|----------------------------|------|------|---------------------------------|
| | | 2005 | 2006 | 2005 | 2000 |
| Europe-wide LUR 100-m grid | 2005 | 1.00 | | | |
| | 2006 | 1.00 | 1.00 | | |
| | 2007 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | |
| France-wide cokriging 4-km grid | 2000 | 0.81 | 0.80 | 0.79 | 1.00 |
| Europe-wide focalsum 1-km grid | 2001 | 0.85 | 0.84 | 0.83 | 0.85 |

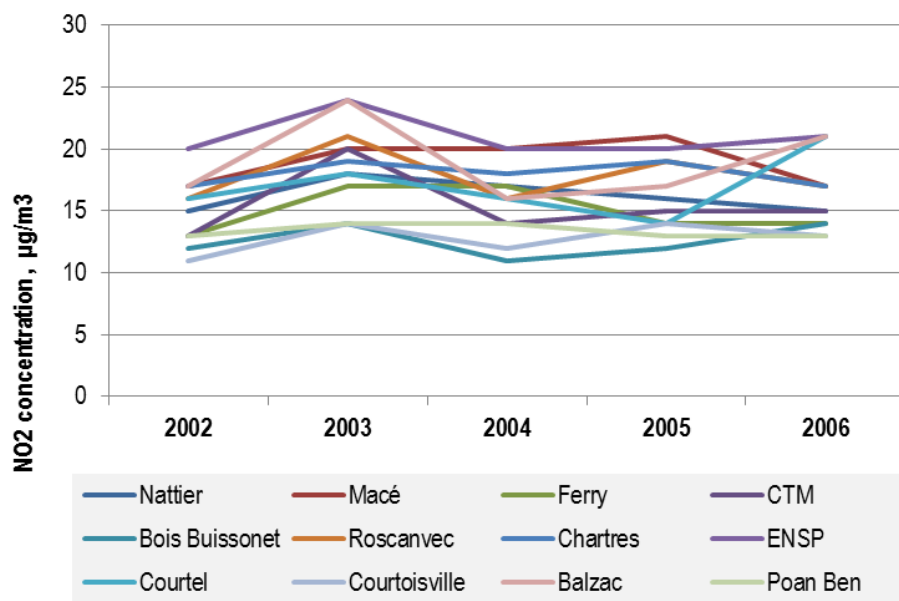


Figure 1: Annual mean of NO₂ concentrations during the 2002-2006 period, measured at air monitoring sites in Brittany, France.

Appendix2: Description of environmental covariates

A geographic information system (GIS) approach was used to determine for each woman's place of residence her surrounding green spaces, her distance to the nearest coast and nearest major roads, her neighborhood deprivation score, and the urban-rural status of her home (SaVGIS version 9.7.4).

Neighborhood deprivation

We used a neighborhood deprivation index estimated at the census block level in France, previously described elsewhere³, and shown to discriminate deprived areas appropriately in both urban and rural sectors of Brittany⁴. This quantitative neighborhood deprivation index was then categorized into tertiles, with the highest tertile the most deprived.

Green space assessment

To determine surrounding green space, we used the TOPO database® (French National Institute of Geographic and Forest Information - IGN), which describes woods (if surface ≥ 500 m²), forests, moorland, and orchards (if surface ≥ 5000 m²). Coverage of green spaces within a 500-m buffer around the maternal residential address was categorized in tertiles.

Distance to the coast

Distance to the coast was used as a proxy to determine surrounding blue spaces. The GEOFLA® database (IGN), which includes coastal and inland boundaries, was used to calculate the distance from the mother's residence to the coast. A binary variable was created to define whether women lived within or more than 500 m from the coast.

Road traffic nuisances

Distance to a major road network was used as a proxy for traffic nuisances (noise and air pollutants other than those we studied exposure). Using the CARTO database® (IGN), we considered major roads to be the principal regional roads and highways. A binary variable indicated whether a maternal residential address was situated within or more than 200 m from the nearest major road.

Table 2: Spearman’s correlation coefficients between modeled NO₂ concentrations and other environmental covariates (n=2521).

| | NO ₂ concentrations(µg/m ³) | Green space coverage, m ² in 500 buffer | Distance to nearest major road, m | Distance to nearest coast, m |
|---|---|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| NO ₂ concentration (µg/m ³) | 1.00 | | | |
| Green space coverage, m ² in 500 buffer | -0.16 | 1.00 | | |
| Distance to nearest major road, m | -0.15 | 0.11 | 1.00 | |
| Distance to nearest coast, m | 0.28 | -0.31 | -0.14 | 1.00 |

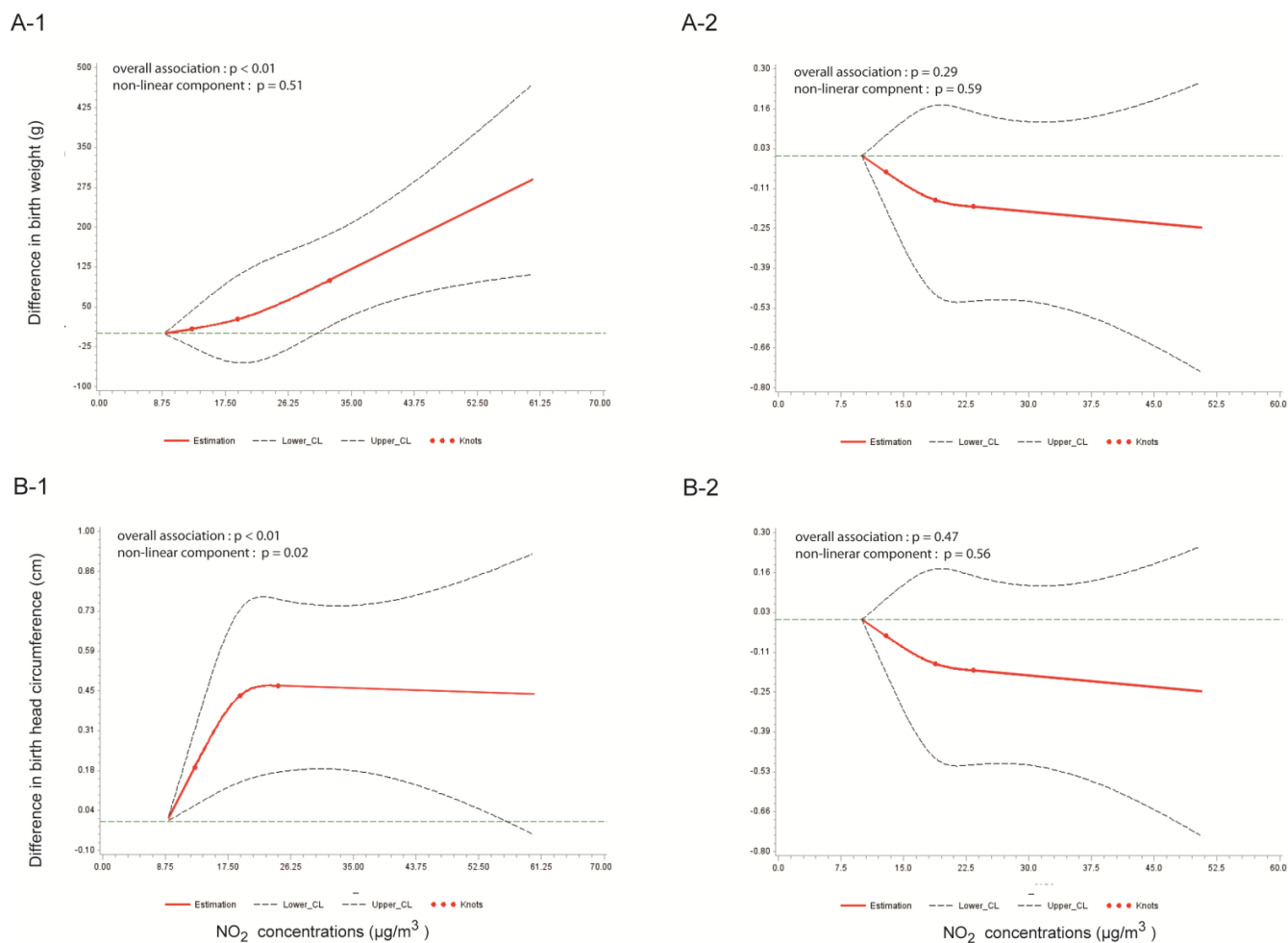


Figure 2: Birth weight (A1, A2) and head circumference (B1, B2) as a function of NO₂ concentrations using restricted cubic splines with 3 knots, independently among boys (1) and girls (2) (PELAGIE mother-child cohort 2002-2006, Brittany, France).

The predicted curves are adjusted for maternal educational level (primary/secondary school, high school diploma, under/postgraduate diploma), single-mother families (no, yes), maternal age (<25, 25-30, 30-35, >35 years old), parity (nulliparous, multiparous), smoking status at enrolment (nonsmoker at inclusion, < 10 cigarettes/day, ≥ 10 cigarettes/day), alcohol consumption at enrolment (abstinent, occasional, ≥ 1 drink/day), high blood pressure before/during pregnancy (no, yes), gestational diabetes (no, yes), season of conception (spring, summer, autumn, winter) as well as fish intake (< 1 per month/ ≤ 1 per week/ ≥ 2 per week) and prepregnancy body mass index (BMI) (<18.5, 18.5- <25, 25- <30, ≥30 kg/m²). Predicted curves for birth head circumference were further adjusted for cesarean sections (yes, no) and residence in a municipality with peas crops (yes, no).

Table 3: Sensitivity analysis of the associations between NO2 concentration and fetal growth in newborn boys, PELAGIE mother-child cohort, Brittany, France, 2002-2006 (n=1275)

| NO ₂ µg.m-3 | Birth weight | | | SGA | | | Head circumference | | | SHC | | |
|---|--------------|-----------------|----------------------|------|-------------|----------------------|--------------------|--------------|----------------------|------|-------------|----------------------|
| | β | 95% CI | P-value ^e | OR | 95% CI | P-value ^e | β | 95% CI | P-value ^e | OR | 95% CI | P-value ^e |
| Adjusted^b, excluding high blood pressure as confounder | | | | | | | | | | | | |
| 1st tertile | Ref | | 0.06 | Ref | | 0.11 | Ref | | 0.01 | Ref | | 0.01 |
| 2nd tertile | 26.55 | [-28.56,81.67] | | 0.79 | [0.50,1.24] | | 0.2 | [0.03,0.37] | | 0.55 | [0.32,0.93] | |
| 3rd tertile | 53.9 | [-3.10,110.89] | | 0.68 | [0.42,1.09] | | 0.22 | [0.05,0.40] | | 0.5 | [0.29,0.88] | |
| Continuous coding (change in IQR) | 34.1 | [5.09,63.11] | | 0.74 | [0.56,0.97] | | 0.1 | [0.01,0.19] | | 0.78 | [0.56,1.07] | |
| Adjusted^b, restricted to women who gave birth at term (n=1222) | | | | | | | | | | | | |
| 1st tertile | Ref | | 0.07 | Ref | | 0.16 | Ref | | 0.02 | Ref | | 0.03 |
| 2nd tertile | 26.44 | [-29.44,82.31] | | 0.77 | [0.48,1.24] | | 0.19 | [0.02,0.36] | | 0.55 | [0.32,0.95] | |
| 3rd tertile | 54.08 | [-3.69,111.85] | | 0.71 | [0.43,1.16] | | 0.21 | [0.03,0.39] | | 0.54 | [0.31,0.95] | |
| Continuous coding (change in IQR) | 32.32 | [2.89,61.75] | | 0.76 | [0.58,1.01] | | 0.09 | [-0.01,0.18] | | 0.81 | [0.59,1.12] | |
| Adjusted^b, restricted to women within 100m residence geocoding accuracy (n=941) | | | | | | | | | | | | |
| 1st tertile | Ref | | 0.02 | Ref | | 0.06 | Ref | | <0.01 | Ref | | 0.01 |
| 2nd tertile | 38.13 | [-26.37,102.63] | | 0.74 | [0.44,1.26] | | 0.31 | [0.12,0.50] | | 0.5 | [0.26,0.95] | |
| 3rd tertile | 77.26 | [10.93,143.58] | | 0.58 | [0.33,1.02] | | 0.29 | [0.08,0.49] | | 0.43 | [0.22,0.86] | |
| Continuous coding (change in IQR) | 46.6 | [13.09,80.12] | | 0.7 | [0.51,0.96] | | 0.12 | [0.02,0.22] | | 0.75 | [0.51,1.12] | |
| Adjusted^{b,c}, restricted to woman included in 2005-2006 (n=226) | | | | | | | | | | | | |
| 1st tertile | Ref | | 0.52 | | | | Ref | | 0.07 | | | |

| | | |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| 2nd tertile | -19.11 [-144.29,106.07] | 0.29 [-0.08,0.67] |
| 3rd tertile | 98.69 [-91.38,288.76] | 0.4 [-0.15,0.94] |
| Continuous coding (change in IQR) | 21.43 [-98.75,141.61] | 0.32 [-0.03,0.67] |

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratios; SGA, small weight for gestational age; SHC, small head circumference for gestational age.

^a *p*-values correspond *p* for trends across tertiles of NO₂ concentrations

^b adjusted for maternal educational level (primary/secondary school, high school diploma, under/postgraduate diploma), single-mother families (no, yes), maternal age (<25, 25-30, 30-35, >35 years old), parity (nulliparous, multiparous), smoking status at enrolment (nonsmoker at inclusion, < 10 cigarettes/day, ≥ 10 cigarettes/day), alcohol consumption at enrolment (abstinent, occasional, ≥ 1 drink/day), high blood pressure before/during pregnancy (no, yes), gestational diabetes (no/yes), season of conception (spring, summer, autumn, winter) as well as fish intake (< 1 per month/ ≤ 1 per week/ ≥ 2 per week) and prepregnancy body mass index (BMI) (<18.5, 18.5- <25, 25- <30, ≥30 kg/m²). Models studying HC and SHC as outcomes were further adjusted for cesarean sections (yes, no) and residence in a municipality with peas crops (yes/no)

^c Associations estimated only for continuous outcomes (birth weight and head circumference) due to lack of statistical power for binary outcomes (among 226 boys born to mothers included in 2005-2006, 19 were diagnosed with FGR and 12 with SHC).

References

1. Jeannée N, Mosqueron L, Nedellec V, Elichegaray C, Bouallala S, Desqueyroux H, et al. Évaluation de l'exposition en zones urbaines à la pollution atmosphérique : méthodes existantes et application aux PM 10 en France métropolitaine. *Pollut Atmosphérique*. 2006;190:197–209.
2. Beelen R, Hoek G, Pebesma E, Vienneau D, de Hoogh K, Briggs DJ. Mapping of background air pollution at a fine spatial scale across the European Union. *Sci Total Environ*; 2009;407(6):1852–67.
3. Bertin M, Chevrier C, Pelé F, Serrano-Chavez T, Cordier S, Viel J-F. Can a deprivation index be used legitimately over both urban and rural areas? *Int J Health Geogr*. 2014;13(1):22.
4. Rey G, Jouglà E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* . 2009;9:33.

5. Résultats complémentaires à l'article 4 :

Ce sous-chapitre 5 présente les résultats complémentaires à l'article 4 - non présentés dans la version initiale soumise au journal *Environmental Research* - qui avaient cependant été réalisés dans un but exploratoire. Dans l'article 4 nous avons observé chez les garçons une augmentation du poids et du périmètre crânien à la naissance associée à une augmentation de l'exposition prénatale au NO₂ des femmes enceintes. Afin d'évaluer si l'augmentation de ceux deux paramètres anthropométriques à la naissance pouvait être considérée comme pathologique, nous avons étudié l'impact d'une exposition prénatale au NO₂ sur le risque de fort poids (FPAG) et large périmètre crânien (LPCAG) pour l'âge gestationnel. Dans notre étude, un nouveau-né était défini comme ayant un FPAG ou un LPCAG si respectivement son poids et périmètre crânien à la naissance étaient supérieurs au 90^{ème} percentile suivant les courbes de références AUDIPOG de poids et de périmètre crânien pour un âge gestationnel et sexe donné (*c.f.* définition p.31).

Les résultats de ces analyses montrent qu'une augmentation d'un IQR de la concentration de NO₂ est associée à un risque augmenté de FPAG (OR, 95% IC : 1,12 (0,90 – 1,39)) et de LPAG (OR, 95% IC : 1,21 (0,99 – 1,49)) chez les nouveau-nés garçons mais pas chez les filles (Tableau 7).

Tableau 7 : Associations ajustées ^a entre l'exposition prénatale au NO₂ et le risque de FPAG et de LPCAG, indépendamment chez les garçons et les filles, dans la cohorte mère-enfant PELAGIE, Bretagne, France, 2002-2006

| NO ₂ µg.m ⁻³ | N | FPAG | | | LPCAG | | |
|------------------------------------|------|------|-------------|--------------------------|-------|-------------|--------------------------|
| | | OR | 95% IC | <i>p-value</i> | OR | 95% IC | <i>p-value</i> |
| Garçons | 1275 | | | | | | |
| 1st tercile | 429 | Ref | | <i>0,31^a</i> | Ref | | <i>0,06^a</i> |
| 2nd tercile | 436 | 1,17 | [0,73-1,87] | | 1,12 | [0,72-1,75] | |
| 3rd tercile | 410 | 1,34 | [0,83-2,16] | | 1,5 | [0,97-2,31] | |
| NO ₂ continu (IQR) | 1275 | 1,12 | [0,90-1,39] | | 1,21 | [0,99-1,49] | |
| Stratification urbain-rural | | | | | | | |
| Urban | 796 | 1,26 | [0,96-1,64] | <i>0,176^b</i> | 1,29 | [0,99-1,68] | <i>0,658^b</i> |
| Rural | 479 | 0,86 | [0,55-1,35] | | 1,11 | [0,76-1,62] | |
| Filles | 1246 | | | | | | |
| 1st tercile | 416 | Ref | | <i>0,22^a</i> | Ref | | <i>0,83^a</i> |
| 2nd tercile | 401 | 0,98 | [0,63-1,52] | | 0,94 | [0,60-1,47] | |
| 3rd tercile | 429 | 0,81 | [0,51-1,29] | | 0,95 | [0,60-1,52] | |
| NO ₂ continu (IQR) | 1246 | 0,79 | [0,61-1,01] | | 1,04 | [0,81-1,33] | |
| Stratification urbain-rural | | | | | | | |
| Urban | 765 | 0,85 | [0,62-1,16] | <i>0,779^b</i> | 0,93 | [0,68-1,26] | <i>0,123^b</i> |
| Rural | 481 | 0,71 | [0,44-1,15] | | 1,42 | [0,86-2,35] | |

Abréviations: FPAG, fort poids pour l'âge gestationnel; LPCAG, large périmètre crânien pour l'âge gestationnel ; IQR , interquartile

^a ajusté sur le niveau d'études, statut marital, âge maternel, la parité, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'hypertension avant/pendant la grossesse, le diabète avant/pendant la grossesse, la saison de conception, la consommation de poissons, l'indice de masse corporel de la mère. Les modèles avec LPCAG comme variable dépendante incluaient également le mode d'accouchement et la présence de culture de pois dans la commune de résidence des femmes enceintes.

^bp-values correspondant au p de tendance réalisé sur les terciles de concentrations de NO₂

^cp-values des tests d'interactions entre l'exposition au NO₂ (mesurée en continu) et le statut urbain ou rural du lieu de résidence des femmes enceintes.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Why are some people healthy and others are not ?

It seems a simple question. The answers, however, are complex and have to do not only with disease and illness, but also with who we are, where we live and work; and the social and economic policies of our government, all of which play a role in determining our health

Institute of medicine. The future of the Public health in 21st century, 2003.

L'étude de la santé d'une population peut se définir comme "une approche [qui] se concentre sur les conditions et les facteurs qui influencent la santé des populations au cours de la vie [...] et [cherche] à développer des politiques et des actions visant à améliorer la santé et le bien-être de ces populations »^{196,197}. La commission de l'OMS sur les déterminants de santé rappelle que les disparités territoriales ou spatiales de santé ne s'expliquent pas par des facteurs biologiques mais sont liées à « l'environnement dans lequel les gens naissent, grandissent, travaillent et vieillissent »^{97,198}. S'intéresser à l'influence des facteurs contextuels sur la santé apparaît alors comme une priorité de santé publique majeure. Par ailleurs, la vie intra-utérine a été reconnue comme une des périodes les plus vulnérables à ces facteurs de risque, en raison de l'immaturation physiologique du fœtus et des conséquences de santé à long terme d'un développement intra-utérin perturbé¹⁰. Face à ces constatations, la démarche de ce travail de thèse visait à évaluer l'influence des inégalités sociales et environnementales sur la santé périnatale, indépendamment dans des zones urbaines et rurales.

La mesure des effets contextuels sur la santé s'est essentiellement focalisée dans les zones urbaines, probablement en raison des défis sociétaux et environnementaux associés à la rapide urbanisation mondiale. Nous sommes habitués à penser l'espace urbain comme "conçu" et l'espace rural comme "naturel". Mais les politiques publiques qui créent et façonnent les espaces urbains potentiellement néfastes pour la santé sont aussi à l'œuvre dans les communautés rurales⁴⁴. Les zones rurales sont assujetties à des sources locales de pollution, notamment agricoles et industrielles, ainsi qu'aux effets secondaires de la pollution des zones urbaines (transports longue distance de polluants). Les compositions chimiques et les concentrations de ces polluants secondaires dépendent donc de leur source d'émission et de leur localisation^{132,199}. Elles peuvent ainsi conduire à différents niveaux de toxicité entraînant des conséquences sanitaires variables chez des populations résidant dans des zones urbaines et rurales²⁰⁰⁻²⁰³.

Au-delà des caractéristiques morphologiques et structurelles singulières de l'espace rural, les populations rurales présentent une « culture » qui leur est propre, ce qui sous-entend des profils et comportements individuels spécifiques. Elles ont en général un niveau socio-économique plus faible et sont davantage associées à des comportements de santé délétères comparativement aux personnes vivant dans des aires urbaines (consommation de tabac et autres substances addictives, régime alimentaire déséquilibré)⁴⁴. Certaines de ces différences sont observées en Bretagne (chapitre 2 § I.1 et § I.2) et plus particulièrement dans notre population d'étude (niveau d'études plus faible, femmes

d'avantage en surpoids ou obèse) (chapitre 3). Un effort de recherche reste à accomplir pour capturer les caractéristiques communautaires associées aux événements de santé dans les zones rurales. Les méthodes utilisées en milieu urbain ne sont pas forcément transposables en tant que telles sur des territoires ruraux et peuvent conduire à des conclusions hasardeuses²⁰⁴.

Par ailleurs, de nombreuses définitions existent pour définir le caractère urbain ou rural d'une zone géographique, ce qui peut présenter un défi pour les chercheurs intéressés par l'examen des disparités potentielles suivant cet aspect de l'habitat humain. Des études ont montré que les disparités observées entre les populations résidant dans des zones urbaines et rurales pouvaient varier sensiblement selon la typologie utilisée pour caractériser le continuum et le contour de l'urbain et du rural^{79,92}. Certaines définitions sont mieux adaptées que d'autres pour capturer ces différences⁴³. Il est ainsi recommandé de se familiariser avec les diverses définitions et les méthodologies géographiques pouvant y être associées et de peser soigneusement les avantages et les inconvénients des définitions disponibles en fonction de la problématique d'étude et du contexte géographique⁴⁵. Ainsi, la classification INSEE des unités urbaines a été utilisée pour caractériser l'environnement urbain et rural de notre zone d'étude. Cette définition initialement en quatre catégories (ville-centre, banlieue, ville isolée, espace rural) a été choisie car elle répondait bien aux différents objectifs de ce travail. Cette typologie prend en compte non seulement les aspects structurels du territoire (degré d'urbanisation et nombres d'habitants), et indirectement son attractivité socioéconomique. Cette double composante était pertinente à prendre en compte dans nos études qui s'intéressaient à la fois à l'influence de l'environnement social et physique (pollution atmosphérique) sur les IDG. Néanmoins, certaines disparités et notamment d'IDG existent au sein des zones rurales⁹³. Ces variations risquent alors de ne pas être capturées suivant cette définition. Par ailleurs nous n'avons pas pu exploiter la puissance de cette définition sur son versant urbain en raison d'effectifs trop faibles pour stratifier les analyses par villes-centres, banlieues, et villes isolées. La définition dichotomique « urbain vs rural » que nous avons employée peut alors constituer une limite à nos observations car elle peut masquer une hétérogénéité cachée aussi bien en milieu rural qu'urbain^{43,44}. Ainsi, dans notre première étude nous n'avons pas observé de risque accru d'IDG chez les femmes résidant dans des quartiers urbains socio-économiquement défavorisés. En revanche, cette étude montre que selon la typologie choisie pour caractériser le type de zones urbaines et rurales et/ou sa précision (c-à-d : niveau de stratification) les résultats peuvent varier sensiblement (*cf.* Article 2).

Enfin, étudier l'influence de ces facteurs contextuels sur la santé doit être associé, autant que possible, à la prise en compte des caractéristiques propres aux individus afin de minimiser tout risque de « biais écologique ». Une des forces de ce travail est qu'il repose sur la cohorte mère-enfant PELAGIE, ce qui nous a permis d'ajuster nos analyses sur les caractéristiques maternelles. Par ailleurs, les caractéristiques maternelles issues de la cohorte PELAGIE associée aux données contextuelles collectées au cours de ce travail (espaces verts, distance à la mer, nuisances sonores liées au trafic routier, accessibilité spatiale aux soins prénatals décrits en **ANNEXE D**) était essentielle à l'exploration des mécanismes par lesquels l'environnement socio-économique d'une part et la pollution atmosphérique d'autre part pouvaient favoriser la survenue d'une issue de grossesse défavorable.

Dans ce cadre, trois études ont été conduites au cours de ce travail de thèse.

La première étude a révélé un risque accru de nouveau-nés avec un PPAG et PPCAG chez les femmes résidant dans un quartier (IRIS) socio-économiquement défavorisés mais uniquement pour celles résidant en milieu rural. En revanche, le risque de prématurité n'était pas plus élevé pour les femmes résidant dans des quartiers socio-économiquement défavorisés. Deux hypothèses ont été suggérées pour expliquer cet effet hétérogène de la défaveur sociale sur la croissance fœtale suivant le contexte urbain-rural. La première renvoie à un effet combiné d'un cadre de vie rural et d'un environnement défavorisé sur la situation socioéconomique et les comportements de santé des mères les prédisposant davantage à des risques d'IDG. La deuxième renvoie à certains facteurs maternels tels que les facteurs psychosociaux et culturels non pris en compte dans cette étude mais connus pour varier suivant un environnement urbain ou rural, et associé par ailleurs à la survenue d'IDG. Dans une seconde étude, nous avons mis en évidence une augmentation du risque de prématurité associée à une augmentation de l'exposition prénatale à la pollution atmosphérique (NO₂) chez les femmes résidant en milieu urbain uniquement. L'absence d'association chez les femmes résidant dans des zones rurales pour lesquelles des niveaux d'exposition étaient similaires, suggèrent l'implication d'autres co-expositions environnementales (ou différents mélanges de polluants atmosphériques) et/ou de facteurs de risque psychosociaux (stress social urbain) pouvant interagir avec cette exposition à la pollution liée au trafic routier et favoriser la risque de prématurité en milieu urbain. Enfin dans une troisième et dernière étude, nous avons observé des associations positives et monotones entre l'exposition à la pollution atmosphérique et les paramètres anthropométriques à la

naissance (poids de naissance et périmètre crânien), indépendamment d'un cadre de vie urbain ou rural, mais observées uniquement chez les garçons. Ces observations confirment la nécessité d'évaluer l'impact de la pollution atmosphérique sur les IDG suivant le genre et sur l'ensemble de la distribution des paramètres anthropométriques à la naissance.

L'ensemble de ces résultats illustre plusieurs pistes à poursuivre dans la recherche épidémiologique s'intéressant à la santé périnatale.

La première est l'intérêt d'utiliser une approche holistique qui intègre les caractéristiques propres des lieux et des individus afin d'éclairer et d'expliquer au mieux les déterminants de ces disparités de santé. Ainsi, vivre dans les lieux différents influe sur l'exposition à des risques pour la santé. Chaque lieu de résidence ou environnement communautaire est synonyme d'expositions à des risques pour la santé. Les facteurs structurels aident à déterminer les limites à partir desquelles la promotion de la santé est possible et permettent partiellement d'évaluer l'état contemporain de stress, les ressources et les nuisances dans une communauté. La réduction et l'élimination des disparités de santé parmi les populations rurales nécessiteront une approche populationnelle sensible aux variations locales physiques et culturelles et qui doit être menée en prenant en compte les réalités du système de santé. En ce sens, ce travail suggère que généraliser des associations rapportées dans des études épidémiologiques qui se concentrent uniquement sur de grandes régions métropolitaines ou à l'inverse uniquement sur des territoires ruraux peut être hasardeux.

Le deuxième apport de ce travail est la prise en compte de ce que Rachel Morello-Frosch⁸⁰ décrit comme les effets d'une « pollinisation croisée » entre des facteurs structurels et individuels associés avec des disparités sociales et géographiques de santé périnatale. Envisager des études sur de larges étendues géographiques (régions, état...) hétérogènes ne peut se faire sans une approche intégrative prenant en compte les interactions possibles des facteurs structurels avec d'autres facteurs contextuels et qui peuvent contribuer à « façonner » ces disparités périnatales. Les facteurs de risque individuels et communautaires peuvent également moduler les effets de certaines expositions externes sur la santé^{31,32}. Nous avons ainsi montré comment un facteur structurel communautaire (le contexte urbain-rural) pouvait moduler aussi bien les effets de facteurs socioéconomiques, que l'impact de la pollution atmosphérique sur la croissance fœtale et le risque de prématurité. Par ailleurs, cette vulnérabilité communautaire tour à tour rurale -dans notre étude sur l'influence de l'environnement socioéconomique- et urbaine - dans l'étude sur l'impact de la pollution

atmosphérique – doit être associée à la recherche des vulnérabilités individuelles qui peuvent interagir et se cumuler à ces vulnérabilités structurelles et contribuer ainsi aux disparités de santé périnatale. Ces vulnérabilités individuelles peuvent être induites par les caractéristiques communautaires et/ou être inhérentes aux caractéristiques biologiques et aux capacités de résilience propres à l'individu^{39,40,80}. Nous avons ainsi observé dans notre dernière étude un impact différent de la pollution atmosphérique sur la croissance fœtale selon le genre, prédisposant défavorablement les garçons. Cette susceptibilité du fœtus masculin aux expositions physiques externes pourrait s'expliquer en partie par un désavantage physiologique du sexe masculin décrit sous le terme de « male disadvantage hypothesis », qui identifie le sexe masculin comme étant à plus grand risque de décès et de maladies²⁰⁵⁻²⁰⁹, et ce dès le stade fœtale. En revanche, le dimorphisme sexuel des mécanismes biologiques responsables de l'effet de la pollution atmosphérique sur le fœtus commencent tout juste à être documentés dans la littérature. Ils tendent néanmoins à confirmer la vulnérabilité masculine aux polluants atmosphériques^{210,211}. Par ailleurs, nous avons suggéré au cours des discussions de nos différentes études, l'importance des facteurs psychosociaux comme un potentiel élément déterminant de la vulnérabilité des femmes enceintes face à des « stressseurs » environnementaux (socioéconomiques et physiques) suivant un cadre de vie urbain ou rural. En revanche, nous ne disposons pas de données sur les facteurs psychosociaux maternels. Il était alors impossible d'évaluer leur rôle médiateur par lequel le contexte socioéconomique est susceptible d'influencer l'issue de la grossesse ou modificateur par lequel ils influenceraient l'impact de la pollution atmosphérique sur l'issue de la grossesse différemment selon un cadre de vie urbain ou rural. Les facteurs de risque psychosociaux, lorsqu'ils ne sont pas atténués ou au contraire exacerbés par des ressources communautaires délétères peuvent directement conduire à des disparités de santé. En outre, ces facteurs de stress peuvent amplifier les effets des substances telles que les polluants de l'air ambiant en agissant sur des mécanismes biologiques communs^{41,42,212} et ainsi compromettre la résistance des individus aux effets néfastes de certaines expositions environnementales. La charge allostatique individuelle - qui réfère à la capacité d'un organisme à répondre aux agressions de toute nature (physiques et psychologiques) et qui se traduit par une réponse appelée « stress » – peut également constituer un mécanisme physiologique derrière la modification (synergique ou inhibitrice) de l'effet toxique des polluants environnementaux par des facteurs structurels et sociaux (contexte urbain-rural, environnement socioéconomique). Le corps humain possède des systèmes de biotransformation ou désintoxication dont le rôle est d'éliminer ces toxines, mais sous conditions de

stress chronique, les défenses de l'organisme via ces systèmes peuvent être inhibées, compromettant la capacité d'un individu à faire face aux nuisances présentes dans son environnement^{39,80} comme la pollution atmosphérique²¹³.

Une troisième réflexion évoquée au cours ce travail (discussions articles 3 et 4) concerne la prise en compte et l'effet d'une exposition à de multiples xénobiotiques. En effet, différents polluants peuvent emprunter des voies de toxicité communes. Leur présence simultanée dans l'air, l'eau, les aliments peut alors révéler des effets additifs, synergiques voire antagonistes sur l'organisme¹⁵. Or les individus sont exposés à différents mélanges de polluants suivant leur cadre de vie résidentiel et professionnel se traduisant par une exposition à des effets dits de « cocktails » dans l'organisme. Cette spécificité des mélanges de polluants de l'air au contexte de vie et notamment un cadre urbain ou rural peut être une explication à l'augmentation du risque de prématurité associée à une exposition prénatale à des concentrations de $\text{NO}_2 \geq 16.4 \mu\text{g.m}^{-3}$ observée uniquement chez les femmes enceintes résidant en milieu urbain. Le NO_2 est un précurseur pour un certain nombre de polluants atmosphériques secondaires nocifs, y compris l'acide nitrique, les particules (PM) et certains polluants de l'air photo-oxydants (y compris l'ozone (O_3))¹³⁰. Or les compositions chimiques et les concentrations de ces polluants secondaires dépendent de leurs sources et lieu d'émission et peuvent alors engendrer des conséquences sanitaires différentes chez des populations urbaines ou rurales²⁰³. Ainsi, dans une récente étude française, des chercheurs ont montré une génotoxicité différente des particules atmosphériques $\text{PM}_{2.5}$ en fonction de leur origine industrielle, urbaine et rurale et probablement liée aux différents éléments chimiques retrouvés dans les $\text{PM}_{2.5}$ (HAP, métaux...) suivant leur origine²⁰⁰. Il est alors crucial de poursuivre les études pour éclairer les mécanismes d'action et les voies toxicologiques de ces différents polluants, leurs interactions entre eux, et avec les « stressseurs » d'origine psychosociale et socio-économique. Dans ce cadre, les technologies « omics » capables d'évaluer quantitativement le transcriptome, le protéome, le métabolome, voire l'adductome ou encore celles permettant d'évaluer les marqueurs épigénétiques fournissent des informations qui intègrent les effets des facteurs d'exposition externes combinés aux facteurs internes et offrent de réelles perspectives pour l'étude de ces interactions sur le plan moléculaire suivant une approche intégrative.

En outre, la compréhension de ces mécanismes biologiques et de leurs interactions pourraient éclairer le quatrième constat de ce travail à savoir l'observation d'une réponse (prématurité

et croissance fœtale) à une faible exposition au NO₂. En effet, les femmes de la cohorte PELAGIE étaient exposées en moyenne à des concentrations de dioxyde d'azote de 20 µg.m⁻³, soit un niveau deux fois inférieur au seuil établi par les recommandations nationales et internationales (40 µg.m⁻³)¹³². En revanche, ces seuils - et les auteurs l'admettent volontiers - ne tiennent pas compte des effets de mélanges et mériteraient probablement d'être abaissés « *Taken together, the above findings provide some support for a lowering of the current annual NO₂ guideline value. However, it is unclear to what extent the health effects observed in epidemiological studies are attributable to NO₂ itself or to the other primary and secondary combustion-related products with which it is typically correlated. Thus it can be argued that the available scientific literature has not accumulated sufficient evidence to justify revising the existing WHO AQG for annual NO₂ concentrations* ». Par ailleurs, la dose interne d'un certain polluant peut ne pas avoir un effet néfaste sur la santé jusqu'à ce qu'il atteigne biologiquement une dose efficace, et qui dépend des taux de bioaccumulation, biotransformation, élimination, et, le plus pertinent au regard de nos résultats, une susceptibilité individuelle qui peut être accentuée par des facteurs structurels^{39-42,80}. Ainsi certains facteurs psychosociaux et socio-économiques peuvent générer un stress de l'organisme et altérer le fonctionnement physiologique de l'organisme qui peut alors perturber le développement intra-utérin et décaler le seuil de toxicité, pouvant conduire à des IDG y compris à des expositions plus faibles⁸⁰.

Enfin, les résultats de ce travail suggèrent l'exploration d'une dernière dimension en recherche épidémiologique relative au concept des origines développementales de la santé. Dans une dernière étude, nous avons observé une association positive, monotone et statistiquement significative, entre une exposition prénatale à la pollution atmosphérique et les paramètres anthropométriques à la naissance. A la lumière de ces résultats, une augmentation à une exposition prénatale des femmes au NO₂ serait associée à une augmentation du poids et du périmètre crânien à la naissance. Bien que ces résultats soient inattendus, de récentes études ont mis en évidence des mécanismes biologiques allant de ce sens et apportant ainsi un certain soutien à ces résultats^{214,215}. Ces résultats devront être confirmés mais cette augmentation du poids de naissance associée à une exposition prénatale au NO₂ a déjà fait l'objet de publications récentes^{126,152,156} y compris avec d'autres polluants de l'air (ozone, PM)^{125,126,216}. Ces études avaient comme particularité et similitude avec notre étude d'avoir été conduites dans de vastes régions comprenant des territoires hétérogènes sur le plan structurel et socioéconomique. Des résultats complémentaires à cette dernière étude (article 4) suggèrent également un risque augmenté de FPAG et LPCAG associé à une augmentation de l'exposition prénatale au NO₂ chez les garçons (Chapitre 4, § II.5). Historiquement, les données

épidémiologiques ont montré une relation en forme de U entre le poids à la naissance et le risque de maladies plus tard au cours de la vie^{10,217}. Depuis, une littérature grandissante suggère également un risque accru de maladies chroniques et métaboliques (diabète, maladies cardiovasculaires, certains cancers de l'enfant et de l'adulte)²¹⁸⁻²²³ et des troubles du neuro-développement (maladie d'Alzheimer, schizophrénie, autisme)^{224,225} associés à un fort poids à la naissance. Ces troubles du neuro-développement associés à une macrosomie à la naissance, sont associés à une exposition à la pollution atmosphérique²²⁶⁻²²⁸ et ce préférentiellement chez les garçons²²⁹. Les prochaines études s'intéressant aux origines développementales de la santé, incluant les études sur les déterminants des issues défavorables de grossesse, devraient alors porter une attention particulière à l'effet de ces expositions et déterminants aux deux extrêmes de la distribution des paramètres anthropométriques à la naissance.

La prévention des issues défavorables de grossesse est une priorité de santé publique mondiale. A ce titre, deux des huit objectifs du millénaire pour le développement établi en 2000 (Millennium Development Goals –MDGs) concernait la réduction de la mortalité infantile (Goal 4) et l'amélioration de la santé maternelle (Goal 5) d'ici à 2015². Nous y sommes et les engagements des 189 pays signataires semblent porter leurs fruits au-delà des espérances²³⁰. Néanmoins, les chercheurs pointent du doigt la nécessité d'engager de nouveaux objectifs dans la lignée de ceux définis en 2000 qui devront porter sur les déterminants et mécanismes des origines développementales de la santé. En effet, si limiter la mortalité postnatale était un objectif nécessaire, le rôle de la société est également de garantir « que les enfants qui survivent [puissent] atteindre leur plein potentiel »^{230,231}. Dans ce contexte, ce travail de thèse confirme la nécessité d'évaluer les déterminants des IDG dans de futures études épidémiologiques suivant une approche holistique, explorant à la fois l'influence des composantes socioéconomiques, structurelles et physiques de l'environnement, et l'effet de leurs interactions sur l'organisme.

REFERENCES

1. Committee Euro-Peristat. *EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010*. (2010).
2. March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO. *Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth*. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World health organization. Geneva, (2012).
3. Romero, R., Dey, S. K. & Fisher, S. J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* **345**, 760–5 (2014).
4. Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. & Romero, R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* **371**, 75–84 (2008).
5. United Nations Children’s Fund and World Health Organisation. *Low Birthweight: Country, regional and global estimates*. UNICEF, New York. (2004).
6. Barker, D. J. The fetal and infant origins of disease. *Eur. J. Clin. Invest.* **25**, 457–63 (1995).
7. Barker, D. J. Intrauterine programming of adult disease. *Mol. Med. Today* **1**, 418–23 (1995).
8. Balbus, J. M. *et al.* Early-life prevention of non-communicable diseases. *Lancet* **381**, 3–4 (2013).
9. Schug, T. T. *et al.* PPTOX III: Environmental stressors in the developmental origins of disease-Evidence and mechanisms. *Toxicol. Sci.* **131**, 343–350 (2013).
10. Barouki, R., Gluckman, P. D., Grandjean, P., Hanson, M. & Heindel, J. J. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ. Health*. **11**, 42 (2012).
11. Gluckman, P. D., Hanson, M. A. & Pinal, C. The developmental origins of adult disease. *Matern. Child Nutr.* **1**, 130–41 (2005).
12. Skinner, M. K. Environment, epigenetics and reproduction. *Mol. Cell. Endocrinol.* **398**, 1–3 (2014).
13. Nieuwenhuijsen, M. J., Dadvand, P., Grellier, J., Martinez, D. & Vrijheid, M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ. Health* **12**, 6 (2013).
14. Weck, R. L., Paulose, T. & Flaws, J. A. Impact of environmental factors and poverty on pregnancy outcomes. *Clin. Obstet. Gynecol.* **51**, 349–59 (2008).
15. Kortenkamp, A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ. Health Perspect.* **115 Suppl** , 98–105 (2007).

16. Wild, C. P. Complementing the genome with an ‘exposome’: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 1847–50 (2005).
17. Vrijheid, M. *et al.* The human early-life exposome (HELIX): project rationale and design. *Environ. Health Perspect.* **122**, 535–44 (2014).
18. Kramer, M. S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull. World Health Organ.* **65**, 663–737 (1987).
19. World Health Organization’s Commission on the Social Determinants of Health. *Early Child Development: A Powerful Equalizer.* (2007).
20. Stieb, D. M., Chen, L., Eshoul, M. & Judek, S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* **117**, 100–11 (2012).
21. Kramer, M. S., Séguin, L., Lydon, J. & Goulet, L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **14**, 194–210 (2000).
22. Miranda, M. L., Maxson, P. & Edwards, S. Environmental contributions to disparities in pregnancy outcomes. *Epidemiol. Rev.* **31**, 67–83 (2009).
23. Blumenshine, P., Egerter, S., Barclay, C. J., Cubbin, C. & Braveman, P. a. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am. J. Prev. Med.* **39**, 263–72 (2010).
24. Vos, A. A., Posthumus, A. G., Bonsel, G. J., Steegers, E. A. P. & Denktas, S. Deprived neighborhoods and adverse perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **93**, 727–40 (2014).
25. Metcalfe, A., Lail, P., Ghali, W. A. & Sauve, R. S. The association between neighbourhoods and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of multi-level studies. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **25**, 236–45 (2011).
26. Lasbeur, L., Kaminski, M., Ancel, P.-Y., Du Mazaubrun, C. & Zeitlin, J. Analysis of social inequalities in perinatal health using census data: The Risk of Very Preterm Birth in the Paris Region. *Population (Paris)*. **61**, 485–501 (2006).
27. Bonet, M., Smith, L. K., Pilkington, H., Draper, E. S. & Zeitlin, J. Neighbourhood deprivation and very preterm birth in an English and French cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* **13**, 97 (2013).
28. Zeitlin, J. *et al.* Neighbourhood socio-economic characteristics and the risk of preterm birth for migrant and non-migrant women: a study in a French district. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **25**, 347–56 (2011).

29. Luo, Z.-C. *et al.* Disparities in Birth Outcomes by Neighborhood Income. *Epidemiology* **15**, 679–686 (2004).
30. Diez Roux, A. V. Estimating neighborhood health effects: the challenges of causal inference in a complex world. *Soc. Sci. Med.* **58**, 1953–60 (2004).
31. Diez Roux, A. V & Mair, C. Neighborhoods and health. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1186**, 125–45 (2010).
32. Diez Roux, a V. Investigating neighborhood and area effects on health. *Am. J. Public Health* **91**, 1783–9 (2001).
33. Pickett, K. E. & Pearl, M. Multilevel analyses of neighbourhood socioeconomic context and health outcomes: a critical review. *J. Epidemiol. Community Health* **55**, 111–22 (2001).
34. Susser, M. & Susser, E. Choosing a future for epidemiology: I. Eras and paradigms. *Am. J. Public Health* **86**, 668–73 (1996).
35. Meng, G., Thompson, M. E. & Hall, G. B. Pathways of neighbourhood-level socio-economic determinants of adverse birth outcomes. *Int. J. Health Geogr.* **12**, 32 (2013).
36. Macintyre, S., Ellaway, A., Cummins, S., Cockings, S. & Martin, D. Place effects on health: how can we conceptualise, operationalise and measure them? *Soc. Sci. Med.* **55**, 125–139 (2002).
37. Cummins, S., Curtis, S., Diez-roux, A. V & Macintyre, S. Understanding and representing ‘place’ in health research : A relational approach. *Soc. Sci. Med.* **65**, 1825–1838 (2007).
38. Morello-Frosch, R. & Shenassa, E. D. The environmental ‘riskscape’ and social inequality: implications for explaining maternal and child health disparities. *Environ. Health Perspect.* **114**, 1150–3 (2006).
39. Gee, G. C. & Payne-Sturges, D. C. Environmental health disparities: a framework integrating psychosocial and environmental concepts. *Environ. Health Perspect.* **112**, 1645–53 (2004).
40. DeFur, P. L. *et al.* Vulnerability as a function of individual and group resources in cumulative risk assessment. *Environ. Health Perspect.* **115**, 817–24 (2007).
41. Wright, R. J. Moving towards making social toxins mainstream in children’s environmental health. *Curr. Opin. Pediatr.* **21**, 222–9 (2009).
42. Erickson, A. C. & Arbour, L. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J. Environ. Public Health* **2014**, 901017 (2014).

43. Hall, S. a., Kaufman, J. S. & Ricketts, T. C. Defining urban and rural areas in U.S. epidemiologic studies. *J. Urban Health*. **83**, 162–175 (2006).
44. Hartley, D. Rural health disparities, population health, and rural culture. *Am. J. Public Health* **94**, 1675–8 (2004).
45. Hart, L. G., Larson, E. H. & Lishner, D. M. Rural definitions for health policy and research. *Am. J. Public Health* **95**, 1149–55 (2005).
46. Verheij, R. A. Explaining urban-rural variations in health: A review of interactions between individual and environment. *Soc. Sci. Med.* **42**, 923–935 (1996).
47. Mamelle, N., Munoz, F. & Grandjean, H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. **25**, 61–70 (1996).
48. Mamelle, N., Cochet, V. & Claris, O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol. Neonate* **80**, 277–85 (2001).
49. Ego, A. Définitions: petit poids pour l'âge gestationnel et le retard de croissance intra-utérin. *J. Gynecol. Obstet. Biol. la Reprod.* **42**, 872–894 (2013).
50. Blondel, B. & Kermarrec, M. Enquête nationale périnatale 2010, les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Inserm, DGS, DREES. 132 (2011).
51. Blondel, B., Supernant, K., du Mazaubrin, C. & Bréart, G. *Enquête nationale périnatale 2003: Situation en 2003 et évolution depuis 1998.* (2005).
52. Blondel, B., Lelong, N., Kermarrec, M. & Goffinet, F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J. Gynecol. Obstet. Biol. la Reprod.* **41**, (2012).
53. Diouf, I., Charles, M. A., Blondel, B., Heude, B. & Kaminski, M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **25**, 210–7 (2011).
54. Shah, P. S. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **89**, 862–75 (2010).
55. Bramham, K. *et al.* Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **348**, g2301 (2014).
56. Pedersen, M. *et al.* Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension* (2014).

57. McDonald, S. D., Han, Z., Mulla, S. & Beyene, J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* **341**, c3428 (2010).
58. Black, M. H., Sacks, D. A., Xiang, A. H. & Lawrence, J. M. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* **36**, 56–62 (2013).
59. Wendland, E. M. *et al.* Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* **12**, 23 (2012).
60. Silvestrin, S. *et al.* Maternal education level and low birth weight: a meta-analysis. *J. Pediatr.* **89**, 339–45
61. Blumenshine, P. M., Egerter, S. a., Libet, M. L. & Braveman, P. a. Father's education: An independent marker of risk for preterm birth. *Matern. Child Health J.* **15**, 60–67 (2011).
62. Abu-Saad, K. & Fraser, D. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol. Rev.* **32**, 5–25 (2010).
63. Leonardi-Bee, J., Smyth, A., Britton, J. & Coleman, T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **93**, F351–F361 (2008).
64. Grote, N. K. *et al.* A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 1012–24 (2010).
65. Schempf, A., Strobino, D. & O'Campo, P. Neighborhood effects on birthweight: an exploration of psychosocial and behavioral pathways in Baltimore, 1995-1996. *Soc. Sci. Med.* **68**, 100–10 (2009).
66. Messer, L. C., Kaufman, J. S., Dole, N., Herring, A. & Laraia, B. a. Violent crime exposure classification and adverse birth outcomes: a geographically-defined cohort study. *Int. J. Health Geogr.* **5**, 22 (2006).
67. Dole, N. *et al.* Maternal stress and preterm birth. *Am. J. Epidemiol.* **157**, 14–24 (2003).
68. Shah, P. S., Zao, J. & Ali, S. Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Matern. Child Health J.* **15**, 1097–109 (2011).
69. Valero, N. *et al.* Concentrations and determinants of outdoor, indoor and personal nitrogen dioxide in pregnant women from two Spanish birth cohorts. *Environ. Int.* **35**, 1196–1201 (2009).

70. Costet, N. *et al.* Environmental and urinary markers of prenatal exposure to drinking water disinfection by-products, fetal growth, and duration of gestation in the PELAGIE birth cohort (Brittany, France, 2002-2006). *Am. J. Epidemiol.* **175**, 263–275 (2012).
71. Seurin, S. *et al.* Dietary exposure of 18-month-old Guadeloupian toddlers to chlordecone. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **63**, 471–479 (2012).
72. Philippat, C. *et al.* Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ. Health Perspect.* **120**, 464–70 (2012).
73. Nesbitt, T. S., Connell, F. a, Hart, L. G. & Rosenblatt, R. a. Access to obstetric care in rural areas: effect on birth outcomes. *Am. J. Public Health* **80**, 814–8 (1990).
74. Combiér, E. *et al.* Perinatal health inequalities and accessibility of maternity services in a rural French region: closing maternity units in Burgundy. *Health Place* **24**, 225–33 (2013).
75. Hystad, P. *et al.* Residential Greenness and Birth Outcomes: Evaluating the Influence of Spatially Correlated Built-Environment Factors. *Environ. Health Perspect.* (2014).
76. Dadvand, P. *et al.* Green space, health inequality and pregnancy. *Environ. Int.* **40**, 110–5 (2012).
77. Dadvand, P. *et al.* Residential proximity to major roads and term low birth weight: the roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology* **25**, 518–25 (2014).
78. Dadvand, P. *et al.* Surrounding greenness and pregnancy outcomes in four Spanish birth cohorts. *Environ. Health Perspect.* **120**, 1481–7 (2012).
79. Kent, S. T., McClure, L. A., Zaitchik, B. F. & Gohlke, J. M. Area-level risk factors for adverse birth outcomes: trends in urban and rural settings. *BMC Pregnancy Childbirth* **13**, 129 (2013).
80. Morello-Frosch, R. & Shenassa, E. D. The Environmental ‘Riskscape’ and Social Inequality: Implications for Explaining Maternal and Child Health Disparities. *Environ. Health Perspect.* **114**, 1150–1153 (2006).
81. Petit, C. *et al.* Impact on fetal growth of prenatal exposure to pesticides due to agricultural activities: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ. Heal.* **9**, 71 (2010).
82. Chevrier, C. *et al.* Environmental determinants of the urinary concentrations of herbicides during pregnancy: the PELAGIE mother-child cohort (France). *Environ. Int.* **63**, 11–8 (2014).
83. Larson, E. H., Hart, L. G. & Rosenblatt, R. A. Rural residence and poor birth outcome in Washington state. *J. Rural Heal.* **8**, 162–70 (1992).
84. Larson, E. H., Hart, L. G. & Rosenblatt, R. A. Is non-metropolitan residence a risk factor for poor birth outcome in the U.S.? *Soc. Sci. Med.* **45**, 171–88 (1997).

85. Alexy, B., Nichols, B., Heverly, M. A. & Garzon, L. Prenatal factors and birth outcomes in the public health service: a rural/urban comparison. *Res. Nurs. Health* **20**, 61–70 (1997).
86. Lisonkova, S. *et al.* Birth outcomes among older mothers in rural versus urban areas: a residence-based approach. *J. Rural Health* **27**, 211–9 (2011).
87. Haraldsdottir, S., Gudmundsson, S., Bjarnadottir, R. I., Lund, S. H. & Valdimarsdottir, U. A. Maternal geographic residence, local health service supply and birth outcomes. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **94**, 156–64 (2015).
88. Reading, R., Raybould, S. & Jarvis, S. Deprivation, low birth weight, and children's height: a comparison between rural and urban areas. *BMJ* **307**, 1458–1462 (1993).
89. Hillemeier, M. M., Weisman, C. S., Chase, G. a & Dyer, A.-M. Individual and community predictors of preterm birth and low birthweight along the rural-urban continuum in central Pennsylvania. *J. Rural Heal.* **23**, 42–8 (2007).
90. Roberts, C. L. & Algert, C. S. The urban and rural divide for women giving birth in NSW, 1990-1997. *Aust. N. Z. J. Public Health* **24**, 291–7 (2000).
91. Auger, N., Authier, M. A., Martinez, J. & Daniel, M. The association between rural-urban continuum, maternal education and adverse birth outcomes in Québec, Canada. *J. Rural Heal.* **25**, 342–351 (2009).
92. Strutz, K. L., Dozier, A. M., van Wijngaarden, E. & Glantz, J. C. Birth outcomes across three rural-urban typologies in the Finger Lakes region of New York. *J. Rural Health* **28**, 162–73 (2012).
93. Luo, Z.-C. & Wilkins, R. Degree of rural isolation and birth outcomes. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **22**, 341–9 (2008).
94. Hulme, P. A. & Blegen, M. A. Residential status and birth outcomes: is the rural/urban distinction adequate? *Public Health Nurs.* **16**, 176–81 (1999).
95. Verheij, R. A., van de Mheen, H. D., de Bakker, D. H., Groenewegen, P. P. & Mackenbach, J. P. Urban-rural variations in health in The Netherlands: does selective migration play a part? *J. Epidemiol. Community Health* **52**, 487–493 (1998).
96. Marmot, M. & Bell, R. Fair society, healthy lives. *Public Health* (2012).
97. Marmot, M. Social determinants of health inequalities. *Lancet* **365**, 1099–1104 (2005).
98. Marmot, M., Friel, S., Bell, R., Houweling, T. A. & Taylor, S. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet* **372**, 1661–1669 (2008).

99. Haut Conseil de la santé publique. Les inégalités sociales de santé: sortir de la fatalité. (2009).
100. Potvin L., Moquet M.-J., Jones C. (sous la dir.). Réduire les inégalités sociales en santé. Saint-Denis : INPES, coll. Santé en action, 380 p.(2010).
101. Chaix, B., Boëlle, P.-Y., Guilbert, P. & Chauvin, P. Area-level determinants of specialty care utilization in France: a multilevel analysis. *Public Health* **119**, 97–104 (2005).
102. Ben-shlomo, Y. & Kuh, D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models , empirical What is a Life Course Approach to Chronic. *Int J Epidemiol* 285–293 (2002).
103. Townsend, P. Deprivation. *J. Soc. Policy* **16**, 125–146 (1987).
104. Carstairs, V. Deprivation indices: their interpretation and use in relation to health. *J. Epidemiol. Community Health* **49**, 3–8 (1995).
105. Jarman, B., Townsend, P. & Carstairs, V. Deprivation indices. *Br. Med. J.* **303**, 523 (1991).
106. Havard, S. *et al.* A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc. Sci. Med.* **67**, 2007–16 (2008).
107. Challier, B., Meslans, Y. & Viel, J. F. Deprived areas and attendance to screening of cervix uteri cancer in a French region. *Cancer Causes Control* **11**, 157–62 (2000).
108. Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A. & Hémon, D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* **9**, 33 (2009).
109. Pampalon, R., Hamel, D. & Gamache, P. Health inequalities in urban and rural Canada : Comparing inequalities in survival according to an individual and area-based deprivation index. *Health Place* **16**, 416–420 (2010).
110. Challier, B. & Viel, J. F. Pertinence et validité d ’ un nouvel indice composite français mesurant la pauvreté au niveau géographique. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **49**, 41–50 (2001).
111. Lalloué, B. *et al.* A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int. J. Equity Health* **12**, 21 (2013).
112. Mari-Dell’Olmo, M. *et al.* Bayesian factor analysis to calculate a deprivation index and its uncertainty. *Epidemiology* **22**, 356–64 (2011).
113. Pornet, C. *et al.* Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J. Epidemiol. Community Health* **66**, 982–9 (2012).

114. Kaminski, M., Blondel, B. & Saurel-Cubizolles, M.-J. La santé Périnatale. In *Inégalités Sociales de santé* 173–191. La Découverte. (2000).
115. Whyatt, R. M. *et al.* Relationship between ambient air pollution and DNA damage in Polish mothers and newborns. *Environ. Health Perspect.* **106 Suppl** , 821–6 (1998).
116. Perera, F. P., Jedrychowski, W., Rauh, V. & Whyatt, R. M. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ. Health Perspect.* **107 Suppl** , 451–60 (1999).
117. Slama, R. *et al.* Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth. *Environ. Health Perspect.* **117**, 1313–21 (2009).
118. Jedrychowski, W. *et al.* Gender differences in fetal growth of newborns exposed prenatally to airborne fine particulate matter. *Environ. Res.* **109**, 447–56 (2009).
119. Génereux, M., Auger, N., Goneau, M. & Daniel, M. Neighbourhood socioeconomic status, maternal education and adverse birth outcomes among mothers living near highways. *J. Epidemiol. Community Health* **62**, 695–700 (2008).
120. Wilhelm, M. & Ritz, B. Residential proximity to traffic and adverse birth outcomes in Los Angeles county, California, 1994-1996. *Environ. Health Perspect.* **111**, 207–16 (2003).
121. Lepeule, J. *et al.* Maternal exposure to nitrogen dioxide during pregnancy and offspring birth weight: comparison of two exposure models. *Environ. Health Perspect.* **118**, 1483–9 (2010).
122. Visscher, A. De. *Air Dispersion Modeling: Foundations and Applications*. Wiley.2013.
123. Beelen, R. *et al.* Mapping of background air pollution at a fine spatial scale across the European Union. *Sci. Total Environ.* **407**, 1852–1867 (2009).
124. Vienneau, D. *et al.* Western European Land Use Regression Incorporating Satellite- and Ground-Based Measurements of NO₂ and PM₁₀. *Environ. Sci. Technol.* **47**, (2013).
125. Sellier, Y. *et al.* Health effects of ambient air pollution: Do different methods for estimating exposure lead to different results? *Environ. Int.* **66**, 165–173 (2014).
126. Laurent, O., Wu, J., Li, L., Chung, J. & Bartell, S. Investigating the association between birth weight and complementary air pollution metrics: a cohort study. *Environ. Heal.* **12**, 18 (2013).
127. Woodruff, T. J. *et al.* International collaboration on air pollution and pregnancy outcomes (ICAPPO). *Int. J. Environ. Res. Public Health* **7**, 2638–2652 (2010).
128. Parker, J. D. *et al.* The international collaboration on air pollution and pregnancy outcomes: Initial results. *Environ. Health Perspect.* **119**, 1023–1028 (2011).

129. Elichegaray, C., Bouallala, S., Maitre, A. & Ba, M. État et évolution de la pollution atmosphérique. *Rev Mal Respir* **26**, 191–206 (2009).
130. WHO. Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter , Ozone and Nitrogen Dioxide. Report on a WHO Working Group. 2003. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/112199/E79097.pdf (Accessed March 15, 2015)
131. Roberts-Semple, D., Song, F. & Gao, Y. Seasonal characteristics of ambient nitrogen oxides and ground-level ozone in metropolitan northeastern New Jersey. *Atmos. Pollut. Res.* **3**, 247–257 (2012).
132. WHO. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide: global update 2005: summary of risk assessment. Geneva.2006:1–22. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf?ua=1 (Accessed March 15, 2015).
133. Glinianaia, S. V, Rankin, J., Bell, R., Pless-Mulloli, T. & Howel, D. Particulate air pollution and fetal health: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* **15**, 36–45 (2004).
134. Maisonet, M., Correa, A., Misra, D. & Jaakkola, J. J. K. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. *Environ. Res.* **95**, 106–115 (2004).
135. Šrám, R. J., Binková, B., Dejmek, J. & Bobak, M. Ambient Air Pollution and Pregnancy Outcomes: A Review of the Literature. *Environ. Health Perspect.* **113**, 375–382 (2005).
136. Lacasaña, M., Esplugues, A. & Ballester, F. Exposure to ambient air pollution and prenatal and early childhood health effects. *Eur. J. Epidemiol.* **20**, 183–199 (2005).
137. Bosetti, C. *et al.* Ambient particulate matter and preterm birth or birth weight: a review of the literature. *Arch. Toxicol.* **84**, 447–60 (2010).
138. Bonzini, M. *et al.* Impact of ambient air pollution on birth outcomes: systematic review of the current evidences. *Med. Lav.* **101**, 341–63
139. Shah, P. S. & Balkhair, T. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ. Int.* **37**, 498–516 (2011).
140. Laaidi, M. *et al.* Conséquences de la pollution de l'air sur l'issue de la grossesse : revue de la littérature. *Environ. Risque Sante* **10**, 287–298 (2011).
141. Backes, C. H., Nelin, T., Gorr, M. W. & Wold, L. E. Early life exposure to air pollution: how bad is it? *Toxicol. Lett.* **216**, 47–53 (2013).

142. Maroziene, L. & Grazuleviciene, R. A Global Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes : a population-based study. *Environ. Heal.* **7**, 1–7 (2002).
143. Wang, L. & Pinkerton, K. E. Air pollutant effects on fetal and early postnatal development. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* **81**, 144–54 (2007).
144. Hackley, B., Feinstein, A. & Dixon, J. Air pollution: impact on maternal and perinatal health. *J. Midwifery Womens. Health* **52**, 435–43
145. Slama, R. *et al.* Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ. Health Perspect.* **116**, 791–8 (2008).
146. Estarlich, M. *et al.* Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ. Health Perspect.* **119**, 1333–8 (2011).
147. Van den Hooven, V. Den, Edith, H., Frank, H., Kluizenaar, D. & Sten, P. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and Adverse Birth Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Environ. Health Perspect.* **120**, 150–6 (2005) (2012).
148. Iñiguez, C. *et al.* Prenatal exposure to traffic-related air pollution and fetal growth in a cohort of pregnant women. *Occup. Environ. Med.* **69**, 736–44 (2012).
149. Pedersen, M. *et al.* Articles Ambient air pollution and low birthweight : a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir.* **2600**, (2013).
150. Yorifuji, T., Kashima, S. & Doi, H. Outdoor air pollution and term low birth weight in Japan. *Environ. Int.* **74**, 106–11 (2015).
151. Savitz, D. A. *et al.* Ambient Fine Particulate Matter, Nitrogen Dioxide, and Term Birth Weight in New York, New York. *Am. J. Epidemiol.* **179**, 457–466 (2013).
152. Hannam, K., McNamee, R., Baker, P., Sibley, C. & Agius, R. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique. *Scand. J. Work. Environ. Health* **40**, 518–530 (2014).
153. Gehring, U., Tamburic, L., Sbihi, H., Davies, H. W. & Brauer, M. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiology* **25**, 351–8 (2014).
154. Ghosh, J. K. C. *et al.* Assessing the influence of traffic-related air pollution on risk of term low birth weight on the basis of land-use-based regression models and measures of air toxics. *Am. J. Epidemiol.* **175**, 1262–74 (2012).
155. Darrow, L. A., Klein, M., Strickland, M. J., Mulholland, J. A. & Tolbert, P. E. Ambient air pollution and birth weight in full-term infants in Atlanta, 1994-2004. *Environ. Health Perspect.* **119**, 731–7 (2011).

156. Kashima, S. *et al.* Residential proximity to heavy traffic and birth weight in Shizuoka, Japan. *Environ. Res.* **111**, 377–87 (2011).
157. Pereira, G., Cook, A. G., Haggard, F., Bower, C. & Nassar, N. Locally derived traffic-related air pollution and fetal growth restriction: a retrospective cohort study. *Occup. Environ. Med.* **69**, 815–22 (2012).
158. Wilhelm, M. *et al.* Traffic-Related Air Toxics and Term Low Birth Weight in Los Angeles County, California. *Environ. Health Perspect.* **120**, 132–138 (2011).
159. Van den Hooven, E. H. *et al.* Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environ. Health Perspect.* **120**, 150–6 (2012).
160. Zhao, Q., Liang, Z., Tao, S., Zhu, J. & Du, Y. Effects of air pollution on neonatal prematurity in Guangzhou of China: a time-series study. *Environ. Health* **10**, 2 (2011).
161. Wu, J., Wilhelm, M., Chung, J. & Ritz, B. Comparing exposure assessment methods for traffic-related air pollution in an adverse pregnancy outcome study. *Environ. Res.* **111**, 685–92 (2011).
162. Wilhelm, M. *et al.* Traffic-related air toxics and preterm birth: a population-based case-control study in Los Angeles County, California. *Environ. Health* **10**, 89 (2011).
163. Olsson, D., Ekström, M. & Forsberg, B. Temporal Variation in Air Pollution Concentrations and Preterm Birth—A Population Based Epidemiological Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **9**, 272–285 (2012).
164. Schifano, P. *et al.* Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001-2010. *Environ. Int.* **61**, 77–87 (2013).
165. Padula, A. M. *et al.* Traffic-related air pollution and risk of preterm birth in the San Joaquin Valley of California. *Ann. Epidemiol.* **24**, 888–895.e4 (2014).
166. Vadillo-Ortega, F. *et al.* Air pollution, inflammation and preterm birth: a potential mechanistic link. *Med. Hypotheses* **82**, 219–24 (2014).
167. Kannan, S., Misra, D. P., Dvornick, J. T. & Krishnakumar, A. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ. Health Perspect.* **114**, 1636–42 (2006).
168. Dadvand, P. *et al.* Air pollution and preterm premature rupture of membranes: A spatiotemporal analysis. *Am. J. Epidemiol.* **179**, 200–207 (2014).

169. Van den Hooven, E. H. *et al.* Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environ. Health Perspect.* **120**, 1753–9 (2012).
170. Wu, J. *et al.* Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the South Coast Air Basin of California. *Environ. Health Perspect.* **117**, 1773–1779 (2009).
171. INSEE. Aires urbaines bretonnes en 1999. *Octant* **86**, 15–18 (2002).
172. INSEE. La pauvreté moins marquée en Bretagne. *Octant* **111**, (2008).
173. Martin, M. A. On the role of Shannon's entropy as a measure of heterogeneity. *Geoderma* **98**, 1–3 (2000).
174. Billari, F. C. The analysis of early life courses: Complex descriptions of the transition to adulthood. *J. Popul. Res.* **18**, 119–142 (2001).
175. Gabadinho, A., Ritschard, G. & Studer, M. Analyzing and Visualizing State Sequences in R with TraMineR. *J. Stat. Softw.* **40**, (2011).
176. Jeannée, N. *et al.* Évaluation de l'exposition en zones urbaines à la pollution atmosphérique : méthodes existantes et application aux PM 10 en France métropolitaine. *Pollut. Atmosphérique* **190**, 197–209 (2006).
177. Morphométrie néonatale homepage, AUDIPOG 2008 (Users group of computerized files in paediatrics, obstetrics and gynecology). http://www.audipog.net/pdf/courbes_pc.pdf (accessed 6 Jan 2015)
178. Chaix, B. & Chauvin, P. L'apport des modèles multiniveau dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : une revue de la littérature. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **50**, 489–499
179. Merlo, J., Chaix, B., Yang, M., Lynch, J. & Rastam, L. A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: interpreting neighbourhood differences and the effect of neighbourhood characteristics on individual health. *J. Epidemiol. Community Health* **59**, 1022–8 (2005).
180. Merlo, J. *et al.* A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J. Epidemiol. Community Health* **60**, 290–7 (2006).
181. Courgeau, D. *Du groupe à l'individu. Synthèse multiniveau.* Ined/Puf.(2004).
182. Gardiner, J. C., Luo, Z. & Roman, L. A. Fixed effects, random effects and GEE : What are the differences ? *Stat. Med.* 221–239 (2009).

183. Hubbard, A. E. *et al.* To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology* **21**, 467–74 (2010).
184. Greenland, S. Multilevel modeling and model averaging. *Scand. J. Work. Environ. Health* **25 Suppl 4**, 43–8 (1999).
185. Snijders, T. A. B. & Bosker, R. J. *Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling*. Sage. (1999).
186. Goldstein, H. *Multilevel Statistical Models*. John Wiley & Sons. (2011).
187. Larsen, K. & Merlo, J. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am. J. Epidemiol.* **161**, 81–8 (2005).
188. Browne, W. J., Subramanian, S. V., Jones, K. & Goldstein, H. Variance partitioning in multilevel logistic models that exhibit overdispersion. *J. R. Stat. Soc. Ser. A. Statistics Soc.* **168**, 599–613 (2005).
189. Theall, K. P. *et al.* Impact of small group size on neighbourhood influences in multilevel models. *J. Epidemiol. Community Health* **65**, 688–95 (2011).
190. Clarke, P. When can group level clustering be ignored? Multilevel models versus single-level models with sparse data. *J. Epidemiol. Community Health* **62**, 752–8 (2008).
191. Clarke, P. & Wheaton, B. Addressing Data Sparseness in Contextual Population Research: Using Cluster Analysis to Create Synthetic Neighborhoods. *Sociol. Methods Res.* **35**, 311–351 (2007).
192. Marston, L. *et al.* Comparing methods of analysing datasets with small clusters: case studies using four paediatric datasets. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **23**, 380–92 (2009).
193. Austin, P. C. Estimating multilevel logistic regression models when the number of clusters is low: a comparison of different statistical software procedures. *Int. J. Biostat.* **6**, Article 16 (2010).
194. Hanley, J. a. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. *Am. J. Epidemiol.* **157**, 364–375 (2003).
195. Burton, P., Gurrin, L. & Sly, P. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: an introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modelling. *Stat. Med.* **17**, 1261–91 (1998).
196. Kindig, D. & Stoddart, G. What is population health? *Am. J. Public Health* **93**, 380–3 (2003).

197. Kawachi, I., Subramanian, S. V & Almeida-Filho, N. A glossary for health inequalities. *J. Epidemiol. Community Health* **56**, 647–52 (2002).
198. Marmot, M. & Caan, W. Fair Society, Healthy Lives. Timing is everything. *BMJ* (2010). doi:10.1136/bmj.c1191
199. Minguillón, M. C., Querol, X., Baltensperger, U. & Prévôt, A. S. H. Fine and coarse PM composition and sources in rural and urban sites in Switzerland: local or regional pollution? *Sci. Total Environ.* **427-428**, 191–202 (2012).
200. Lepers C, Billet S, Dergham M, et al. Génotoxicité comparée de particules atmosphériques PM2.5 en fonction de leur origine industrielle, urbaine ou rurale . Pollution atmosphérique. 2013;217. Available at: <http://lodel.irevues.inist.fr/pollution-atmosphérique/index.php?id=834&format=print>. (Accessed April 15, 2015)
201. Mirowsky, J. *et al.* The effect of particle size, location and season on the toxicity of urban and rural particulate matter. *Inhal. Toxicol.* **25**, 747–57 (2013).
202. Steenhof, M. *et al.* In vitro toxicity of particulate matter (PM) collected at different sites in the Netherlands is associated with PM composition, size fraction and oxidative potential--the RAPTES project. *Part. Fibre Toxicol.* **8**, 26 (2011).
203. Sacks, J. D. *et al.* Influence of urbanicity and county characteristics on the association between ozone and asthma emergency department visits in North Carolina. *Environ. Health Perspect.* **122**, 506–12 (2014).
204. Bertin, M. *et al.* Can a deprivation index be used legitimately over both urban and rural areas? *Int. J. Health Geogr.* **13**, 22 (2014).
205. Naeye, R. L., Burt, L. S., Wright, D. L., Blanc, W. A. & Tatter, D. Neonatal mortality, the male disadvantage. *Pediatrics* **48**, 902–6 (1971).
206. Kraemer, S. The fragile male. *BMJ* **321**, 1609–12
207. Kirchengast, S. & Hartmann, B. The Male Disadvantage Hypothesis Reconsidered : Is There Really a Weaker Sex? An Analysis of Gender Differences in Newborn Somatometrics and Vital Parameters. *J Life Sci.* **1**, 63–71 (2009).
208. Raz, S. *et al.* Sex differences in early vulnerability to cerebral injury and their neurodevelopmental implications. *Psychobiology* **22**, 244–253
209. Di Renzo, G. C., Rosati, A., Sarti, R. D., Cruciani, L. & Cutuli, A. M. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend. Med.* **4**, 19–30 (2007).
210. Minghetti, L., Greco, A., Zanardo, V. & Suppiej, A. Early-life sex-dependent vulnerability to oxidative stress: the natural twinning model. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* **26**, 259–62 (2013).

211. Bukowski, R. *et al.* Human sexual size dimorphism in early pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* **165**, 1216–8 (2007).
212. Bolton, J. L., Auten, R. L. & Bilbo, S. D. Prenatal air pollution exposure induces sexually dimorphic fetal programming of metabolic and neuroinflammatory outcomes in adult offspring. *Brain. Behav. Immun.* **37**, 30–44 (2014).
213. Bolton, J. L. *et al.* Maternal Stress and Effects of Prenatal Air Pollution on Offspring Mental Health Outcomes in Mice. *Environ. Health Perspect.* **121**, 1075–1082 (2013).
214. Guxens, M. & Sunyer, J. A review of epidemiological studies on neuropsychological effects of air pollution. *Swiss Med. Wkly.* **141**, w13322 (2012).
215. Allen, J. L. *et al.* Persistent Ventriculomegaly , Neurochemical Disruption , and Glial Activation Preferentially in Male Mice. *Environ. Health Perspect.* **122**, 939–945 (2014).
216. Vinikoor-Imler, L. C., Davis, J. A., Meyer, R. E., Messer, L. C. & Luben, T. J. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environ. Res.* **132**, 132–139 (2014).
217. Barker, D. J. P. The origins of the developmental origins theory. *J. Intern. Med.* **261**, 412–417 (2007).
218. Abel, K. M. *et al.* Deviance in fetal growth and risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Psychiatry* **170**, 391–8 (2013).
219. VanderLaan, D. P., Leef, J. H., Wood, H., Hughes, S. K. & Zucker, K. J. Autism Spectrum Disorder Risk Factors and Autistic Traits in Gender Dysphoric Children. *J. Autism Dev. Disord.* (2014).
220. Wegelius, A. *et al.* An association between high birth weight and schizophrenia in a Finnish schizophrenia family study sample. *Psychiatry Res.* **190**, 181–6 (2011).
221. Palatianou, M. E., Simos, Y. V., Andronikou, S. K. & Kiortsis, D. N. Long-term metabolic effects of high birth weight: a critical review of the literature. *Horm. Metab. Res.* **46**, 911–20 (2014).
222. Ross, J. A. High birthweight and cancer: evidence and implications. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **15**, 1–2 (2006).
223. Caughey, R. W. & Michels, K. B. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int. J. Cancer* **124**, 2658–70 (2009).
224. Gilmore, J. H. *et al.* Outcome in children with fetal mild ventriculomegaly: a case series. *Schizophr. Res.* **48**, 219–26 (2001).

225. Gilmore, J. H. *et al.* Prenatal Mild Ventriculomegaly Predicts Abnormal Development of the Neonatal Brain. *Biol. Psychiatry* **64**, 1069–1076 (2008).
226. Pedersen, C. B., Raaschou-Nielsen, O., Hertel, O. & Mortensen, P. B. Air pollution from traffic and schizophrenia risk. *Schizophr. Res.* **66**, 83–5 (2004).
227. Volk, H. E., Lurmann, F., Penfold, B., Hertz-Picciotto, I. & McConnell, R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA psychiatry* **70**, 71–7 (2013).
228. Volk, H. E. *et al.* Interaction of the MET receptor tyrosine kinase gene and air pollution exposure in autism spectrum disorder. *Epidemiology* **25**, 44–7 (2014).
229. Surén, P. *et al.* Early growth patterns in children with autism. *Epidemiology* **24**, 660–70 (2013).
230. Mason, E. *et al.* From evidence to action to deliver a healthy start for the next generation. *Lancet* **384**, 455–467 (2014).
231. Grandjean, P. Prenatal prevention. *Science* **345**, 1462 (2014).

ANNEXES

ANNEXE A : Etudes examinant l'influence du contexte urbain-rural sur le risque de prématurité et/ou la croissance fœtale

| Auteurs | Période et lieu de recrutement | Design et population | IDG | Définition urbain-rural | Associations OR, RR, β et 95 % IC | | |
|------------------------|---|--|---|---|--|---|---|
| | | | | | Prématurité | PP | PPAG |
| Auger et al, 2009 | Québec, Canada (1999-2003) | Registre des naissances n = 346 147 | Prématurité < 37 semaines PP (< 2500g) PPAG | 3 classes urbaines - pôle urbain -forte influence urbaine -faible influence urbaine 4 classes rurales -faible influence rurale -influence rurale moyenne -forte influence rurale -zone rurale | Ref 1.00 (0.92-1.08) 1.14 (1.08-1.20) 1.07 (1.00-1.13) 1.01 (0.97-1.06) 1.09 (1.01-1.18) 1.01 (0.81-1.25) | Ref 1.07 (0.97-1.18) 1.13 (1.06-1.20) 1.13 (1.05-1.21) 1.05 (0.99-1.11) 1.15 (1.05-1.26) 0.93 (0.71-1.22) | Ref 1.04 (0.97-1.11) 1.02 (0.98-1.07) 1.11 (1.05-1.17) 1.08 (1.03-1.12) 1.10 (1.02-1.17) 1.14 (0.95-1.36) |
| Kent et al., 2013 | Alabama, USA (1990-2010), mois estivaux (Mai-septembre) | Registre des naissances n = 490 366 | Prématurité < 37 semaines PP (< 2500g) | Rural-urban Commuting Area Codes (RUCAs) version 2.0 urbain , ville moyenne , zones rurales isolées Densité de population (tertiles) | (splines) Risque plus important de prématurité et de PP pour les femmes résidant en milieu urbain. | | |
| Lisonkova et al., 2011 | Colombie Britannique, Canada (1999-2003) | Cohorte retrospective n = 29 698 | Prématurité < 37 semaines PPAG | Densité de population rural < 10000 urbain \geq 10000 | | Ref (20-29 ans/+35 ans) 1.01 (0.90-1.13)/ 1.00 (0.91-1.11) | Ref (20-29 ans/+35 ans) 0.87 (0.76-0.99)/ 0.78 (0.71-0.86) FPAG 1.14 (1.04-1.24)/ 1.16 (1.09-1.23) |
| Strutz et al., 2012 | Fingers lake region, Etat de New-York, USA (2006-2007) | Registre de naissance, 13 maternités de la région d'inclusion (n = 19 576) | Prématurité < 37 semaines PP (< 2500g) PPAG | Census Bureau Zip Code Tabulations (4 catégories) RUCA (4 catégories) Primary Service Areas (4 catégories) | Quelle que soit la classification du contexte urbain-rural utilisée, les femmes résidant dans des zones rurales sont davantage associées à un risque de prématurité ou PP. Les ORs varient de 1.57 à 3.23. Pour PPAG pas de différences entre les différentes catégories | | |

| Auteurs | Période et lieu de recrutement | Design et population | IDG | Définition urbain-rural | Associations OR, RR, β et 95 % IC | | |
|------------------------|--|---|---|--|--|---|--|
| | | | | | Prématurité | PP | PPAG |
| Roberts et al., 2000 | New South Wales, Australie (1990-1997) | Registre des naissances (n=685 631) | Prématurité < 37 semaines PPAG | Urbain Rura forte influence urbaine Rural faible influence urbaine Rural autres Rural isolé | Risque augmenté de PPAG pour les femmes vivant dans les zones isolées (seulement pour la population indigène) | | |
| Larson et al., 1992 | Etat de Washington, USA (1984-1988) | Registre des naissances | | Urbain et rural | Risque d'issues défavorables de grossesse non associé au contexte urbain-rural | | |
| Larson et al., 1997 | USA (1985-1987) | Registre des naissances (n= 11 327 350) | PP (< 2500g) TPP (<1500g) | RUCA (3 catégories) | Risque d'issues défavorables de grossesse non associé au contexte urbain-rural | | |
| Hulme et al., 1999 | Iowa, USA (1990) | Naissances par césarienne dans un hopital de l'Iowa | âge gestationnel poids | Urbain Rural adjacent urbain Rural | Les femmes résidant dans des communes rurales adjacentes aux pôles urbains avaient les plus faibles prévalences d'issues défavorables de grossesse | | |
| Hillemier et al., 2007 | Pennsylvanie, USA (2002) | Registre des naissances (n=11 546) | Prématurité < 37 semaines PP (< 2500g) | RUCA(4 catégories) - pôle urbain -forte influence urbaine -faible influence urbaine -Rural aucune influence | Ref 0.82 (0.67- 1.02) 0.81 (0.54- 1.21) 1.03 (0.78- 1.35) | Ref 0.73 (0.60-, 0.89) 0.96 (0.70-, 1.31) 0.75 (0.55- 1.03) | |
| Luo et al., 2008 | Québec, Canada (1991-2000) | Cohorte retrospective n=843 359 | Prématurité < 37 semaines PP (< 2500g) PPAG | Urbain (\geq 10000 hits et + 50 % flux de travailleurs) Rural influence urbaine forte Rural influence urbaine modérée Rural influence urbaine faible | Ref 0.97 (0.88- 1.06) 1.00 (0.96- 1.05) 0.96 (0.93- 1.00) 0.98 (0.94- 1.01) | Ref 0.92 (0.83- 1.03) 0.96 (0.92- 1.01) 0.97 (0.94- 1.00) 1.00 (0.96- 1.04) | Ref 0.87 (0.80- 0.94) 1.01 (0.98-, 1.05) 1.02 (0.99- 1.05) 0.99 (0.96- 1.03) |
| Reading et al., 1993 | Northumberland Health District, Angleterre (1985-1990) | Registre des naissances (n=18930) | PP (< 2500g) | Densité de population rural < 5000 villes moyennes \geq 5000 et < 20000 grandes villes \geq 20000 | | Ref 1.20 (1.07, 1.34) 1.37 (1.23,1.53) | |

| Auteurs | Période et lieu de recrutement | Design et population | IDG | Définition urbain-rural | Associations OR, RR, β et 95 % IC | | |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--|---|---|-------------------------|------|
| | | | | | Prématurité | PP | PPAG |
| Haraldsdóttir et al., 2014 | Islande | Registre des naissances (n=40 982) | Prématurité < 37 semaines PP (< 2500g) poids | Capitale de l'Islande et son agglomération Autres zones de l'Islande | Ref 0.95 (0.85- 1.05) | Ref 0.96 (0.84-1.10) | |

Abréviations : RUCA, Rural-urban Commuting Area Codes; PPAG, petit poids pour l'âge gestationnel, PP, petit poids à la naissance (<2500g).

ANNEXE B : Etudes associant l'exposition prénatale au dioxyde d'azote et le risque de prématurité et/ou la croissance fœtale (2011-2015)

| Auteurs | Période et lieu de recrutement | Design et population | IDG | Exposition au NO2 | | | Associations OR, RR, β et 95 % IC | | | | |
|--------------------------|---|--------------------------------------|--|--|--|--|---|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | | | Méthode d'estimation | Concentration moyenne sur la grossesse | Fenêtre d'exposition prénatale | Variation de l'exposition | Grossesse entière | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre |
| Zhao Q et al., 2011 | Guangzhou, China (2007) | Registre des naissances n = 142 312 | Prématurité $\leq < 37$ SA | Stations de mesures | 61.04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Grossesse entière | IQR | 1.04 (1.00 - 1.07) | | | |
| Wu J et al., 2011 | Los angeles, et Orange counties, Californie, USA (1997-2006) | Naissances dans 4 hopitaux n = 81186 | Prématurité $\leq < 37$ SA Prématurité $\leq < 30$ SA | Stations de mesures LUR non ajusté et ajusté Modèle de dispersion Densité trafic, buffer de 300m | Stations: 24.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ LUR non ajusté : 22.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ LUR ajusté : 28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Grossesse entière | IQR | Prématurité < 37 SA Stations : 1.06 (0.95-1.20) LUR non ajusté : 1.07 (1.02-1.13) LUR ajusté : 0.92 (0.85-0.98) Prématurité < 30 SA Stations : 1.46 (1.11-1.92) LUR non ajusté : 1.42 (1.24-1.62) LUR ajusté : 1.04 (0.87-1.24) LUR non ajusté : 1.04 (1.02-1.07) LUR ajusté : 0.97 (0.94-1.00) | | | |
| Wilhelm M et al., 2011 | Los angeles counties, USA (2004 - 2006) | Registre des naissances n=241 415 | Prématurité $\leq < 37$ SA | Stations de mesures LUR non ajusté et ajusté | Stations : NO2 29.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ LUR non ajusté : NO2 25.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ LUR ajusté : NO2 26.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Grossesse entière | IQR | | | | |
| Wilhelm M et al., 2012 | Los angeles counties, USA (2004 - 2006) | Registre des naissances n=241 415 | PP < 2500 g | Stations de mesures LUR non ajusté et ajusté | Stations : NO2 29.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ LUR non ajusté : NO2 26.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ LUR ajusté : NO2 28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Grossesse entière | IQR | LUR non ajusté : 1.03 (0.98-1.08) LUR ajusté : 1.04 (0.98-1.11) | | | |
| Darrow LA et al., 2011 | Atlanta, USA (1994-2004) | Registre des naissances n=406 627 | Poids | TAG model ou dispersion ? | 1 ^{er} mois de grossesse: 23.6 ppb 3 ^{ème} trimestre : 23.8 ppb | 1 ^{er} mois de grossesse 3 ^{ème} trimestre | IQR | - | 0.4 (-1.8 to 2.6) | | -4.5 (-8.5 to -0.6) |
| Estarfish M et al., 2011 | Asturias, Gipuzkoa, Sabadell, and Valencia, Espagne (2003-2008) | Cohorte prospective (INMA) n = 2337 | Poids Périmètre crânien | Dosimètre personnel | Moyenne des villes : 29.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Asturias : 23.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Gipuzkoa : 20.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Sabadell : 31.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Valencia : 36.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Poids : -10.8 (-31.2 - 9.8) Périmètre crânien -0.004 (-0.069 - 0.061) | | | |

| Auteurs | Période et lieu de recrutement | Design et population | IDG | Exposition au NO2 | | | Associations OR, RR, β et 95 % IC | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|--|--|---|--|---|-----------------------------------|--|--|----------------------------|---|--|
| | | | | Méthode d'estimation | Concentration moyenne sur la grossesse | Fenêtre d'exposition prénatale | Variation de l'exposition | Grossesse entière | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre | |
| Kashima S et al., 2011 | Shizuoka, Japon (1997-2008) | Registre des naissances n=14204 | Poids < 2500 g PPAG | LUR ajusté Densité trafic Distance à la route | - | Grossesse entière | 10 µg/m ³ Quintiles | Poids : 17.2 (0.7-33.8) PP : 0.85 (0.70-1.04) PPAG : 0.91 (0.80-1.05) Associations similaires en quintiles Prématurité < 37 SA : 1.01 (0.98-1.04) PP < 2500 g : 1.00 (0.95-1.04) PPAG : 1.03 (0.95 - 1.06) Poids : -3.4 (-6.2 - -0.6) Périmètre crânien : 0.00 (-0.01-0.01) Taille : -0.01 (-0.02-0.01) | | | | |
| Van Den Hooven et al., 2012 | Rotterdam, Pays-Bas (2001-2005) | Cohorte prospective (Geneva Ration R study) n = 7772 | Poids, taille Périmètre crânien Prématurité < 37 SA PP < 2500 g PPAG | Modèle de dispersion | 39.8 µg/m ³ | 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | 1 µg/m ³ Quartiles | | | | | |
| Olsson D, et al., 2012 | Stockholm, Suède (1988-1995) | Registre des naissances n = 115588 | Prématurité < 37 SA Age gestationnel | Stations de mesures | 38.5 µg/m ³ | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} SA Dernière semaine de grossesse | IQR | | Prématurité < 37 SA : 0.95 (0.88-1.03) Age gestationnel : 0.04 (0.00-0.07) | | Prématurité < 37 SA : 1.07 (1.03 - 1.11) Age gestationnel : -0.02 (-0.01 - 0.02) PPAG : 1.17 (1.11 - 1.24) RCIU : 1.12 (0.92 - 1.36) | |
| Percira G et al., 2012 | Perth, Australie (2000-2006) | Cohorte retrospective n = 23452 | PPAG RCIU | LUR ajusté | 23.04 ppb | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | IQR | | PPAG : 1.02 (0.93-1.12) RCIU : 1.08 (0.98 - 1.20) | | | |

| Auteurs | Période et lieu de recrutement | Design et population | IDG | Exposition au NO2 | | | Associations OR, RR, β et 95 % IC | | | | |
|-------------------------|--|---|--|--|--|--|---|--|--|--|--|
| | | | | Méthode d'estimation n | Concentration moyenne sur la grossesse | Fenêtre d'exposition prénatale | Variation de l'exposition | Grossesse entière | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre |
| Iniguez C et al., 2012 | Valencia, Espagne (2003-2006) | Cohorte prospective (INMA) n=785 | Poids, Taille, Périmètre crânien | LUR ajusté | Concentration moyenne sur la grossesse | Fenêtre d'exposition prénatale | Variation de l'exposition | Grossesse entière | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre |
| Gosh JK et al., 2012 | Los angeles, Californie, USA (1995-2006) | Registre des naissances n=415,531 | PP < 2500 g | LUR nonajusté et ajusté Stations de mesures | Stations : 34.8 pbb LUR non ajusté : 27.8 pbb, LUR ajusté : 34.1 pbb | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | 10 µg/m ³ ≥ NO ₂ median | Stations : 1.02 (0.97-1.07) LUR ajusté : 1.04 (1.00-1.05) | Stations : 1.00 (0.96-1.03) LUR ajusté : 1.02 (0.99-1.05) | Stations : 1.01 (0.98-1.05) LUR ajusté : 1.03 (1.00-1.09) | Stations : 1.02 (0.99-1.06) LUR ajusté : 1.04 (1.00-1.07) |
| Schifano D et al., 2013 | Rome, Italie (2001-2010) | Registre des naissances n=132691 | Prématurité < 37 SA | Stations de mesures | Moyenne estivale: 57.7 µg/m ³ Moyenne estivale : 67.7 µg/m ³ | Grossesse entière | IQR | % variation IQR (Lag modèle) été 2.78 (-2.34- 8.16) Hiver: 2.32 (-2.83- 7.74) | | | |
| Laurent O et al., 2013 | Los angeles, Oranges counties, Californie, USA (1997-2006) | Naissances dans 4 hopitaux de Los Angeles n=74416 | Poids PP < 2500 g | Modèle de dispersion Densité trafic, buffer de 300m LUR ajusté Stations de mesures | Stations : 24.8 µg/m ³ LUR ajusté : 28.0 µg/m ³ Modèle de dispersion : 7.2 µg/m ³ | Grossesse entière | IQR | Stations PP : 0.85 (0.76-0.94) Poids : 36.24 (30.50 -41.98) LUR ajusté PP : 0.94 (0.86-1.02) Poids : 16.59 (12.01 -21.06) PP : 1.09 (1.00-1.19) poids : -1 (-6 to 4) Périmètre crânien -0.08 (-0.10 to -0.07) | | | |
| Pedersen M et al., 2013 | Europe (1994-2011) | Analyse poolée de 14 cohortes prospectives dans 12 pays européens n=74,178) | PP < 2500 g Poids Périmètre crânien | LUR ajusté | 26.2 µg/m ³ | Grossesse entière | 10 µg/m ³ | | | | |

| Auteurs | Période et lieu de recrutement | Design et population | IDG | Exposition au NO2 | | | Associations OR, RR, β et 95 % IC | | | | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|--|--|---|--|---|--|----------------------------|
| | | | | Méthode d'estimation | Concentration moyenne sur la grossesse | Fenêtre d'exposition prénatale | Variation de l'exposition | Grossesse entière | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre | |
| Savitz DA et al., 2013 | New-York, USA (2008-2010) | Registre des naissances n=252 967 | Poids | LUR ajusté | - | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | 10 ppb | association négative et significative entre poids et exposition au NO2 sur l'ensemble de la grossesse et à chacune des fenêtres d'expositions (présentation sous forme de graphiques) | Grossesse entière | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre |
| Hannam K et al, 2014 | Angleterre, UK (2004-2008) | Cohorte retrospective n = 265 613 | Poids PPAG Prématurité < 37 SA | Modèle de dispersion Stations de mesure | Modèle de dispersion : 54.63 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Stations : 74.01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre) 4 ^{ème} quartile vs 1 ^{er} quartile (GE) | Stations Poids : 28 (11-45) PPAG : 0.99 (0.88-1.11) Prématurité < 37 SA : 0.90 (0.79-1.04) Modèle de dispersion Poids : -10 (-46-27) PPAG : 1.00 (0.79-1.27) Prématurité < 37 SA : 1.10 (0.82-1.48) | Modèle de dispersion Poids : -11 (-31-9) PPAG : 1.05 (0.92-1.20) Prématurité < 37 SA : 1.08 (0.92-1.27) | Modèle de dispersion Poids : 5 (-15-25) PPAG : 1.14 (1.00-1.30) Prématurité < 37 SA : 1.07 (0.91-1.25) | Modèle de dispersion Poids : -8 (-28-11) PPAG : 1.14 (1.00-1.30) Prématurité < 37 SA : 1.01 (0.86-1.19) | |
| Padula AM et al., 2014 | Californie, USA (2000-2006) | Registre des naissances n=263 204 | Prématurité < 23 SA, 24-27, 27-31 SA, 31-34 SA, 34-36 SA | Modèle de dispersion Densité trafic, buffer de 300m | 17.49 ppb | Grossesse entière | 4 ^{ème} quartile vs l'ensemble des quartiles inférieurs | Prématurité 34-36 : 1.06 (0.99-1.13) Prématurité 32-33 : 1.10 (0.95-1.28) Prématurité 28-31 : 0.89 (0.74-1.08) Prématurité 24-27 : 0.98 (0.72-1.92) Prématurité 20- | | | | |

| Auteurs | Période et lieu de recrutement | Design et population | IDG | Exposition au NO2 | | | Associations OR, RR, β et 95 % IC | | | | | |
|--------------------------|--|--|--------------------------------------|----------------------|--|--|---|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----|
| | | | | Méthode d'estimation | Concentration moyenne sur la grossesse | Fenêtre d'exposition prénatale | Variation de l'exposition | Grossesse entière | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre | |
| Gerthing U, et al., 2014 | Colombie Britannique, Canada (1999-2002) | Cohorte retrospective n=68 326 | Poids Prématurité < 37 SA et < 30 SA | LUR ajusté | 33.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Grossesse entière | 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Prématurité < 37 SA : 1.02 (0.98-1.06) Prématurité < 30 SA : 1.06 (0.91-1.22) Poids : -5.2 (-9.1 - -1.14) 1.05 (0.94 to 1.17) | 23 : 0.77 (0.51-1.17) | | | |
| Dadvand P et al., 2014 | Barcelone, Espagne (2001-2005) | Naissances au sein de la "Hospital Clinic" de Barcelone n=6438 | PP < 2500 g | LUR ajusté | 55.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Médiane) | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | IQR | 1.06 (0.94 - 1.20) | 1.04 (0.91 - 1.18) | 1.03 (0.90 - 1.18) | | |
| Sellier Y et al., 2014 | Poitiers et Nancy, France (2002-2005) | Cohorte prospective (EDEN) n = 1026 | Poids | LUR ajusté | Stations : 28.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ TAG : 23.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ LUR : 26.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Dispersion : 21.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ | Associations non significatives quel que soit le modèle. (présentation sous forme de graphiques). | ns | ns | ns | ns |
| Yorifugi T et al., 2015 | Japon (2001) | Registre des naissances n= 44 109 | PPAG | Stations de mesures | 15.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Avril 2000-décembre 2000) 17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Octobre 2000- Juin 2001) | 1 ^{er} trimestre 2 ^{ème} trimestre 3 ^{ème} trimestre Grossesse entière | IQR | Association positive et significative | ns | ns | ns | ns |

ANNEXE C : Liste des reviews et/ou méta-analyses s'intéressant à la relation pollution atmosphérique et IDG

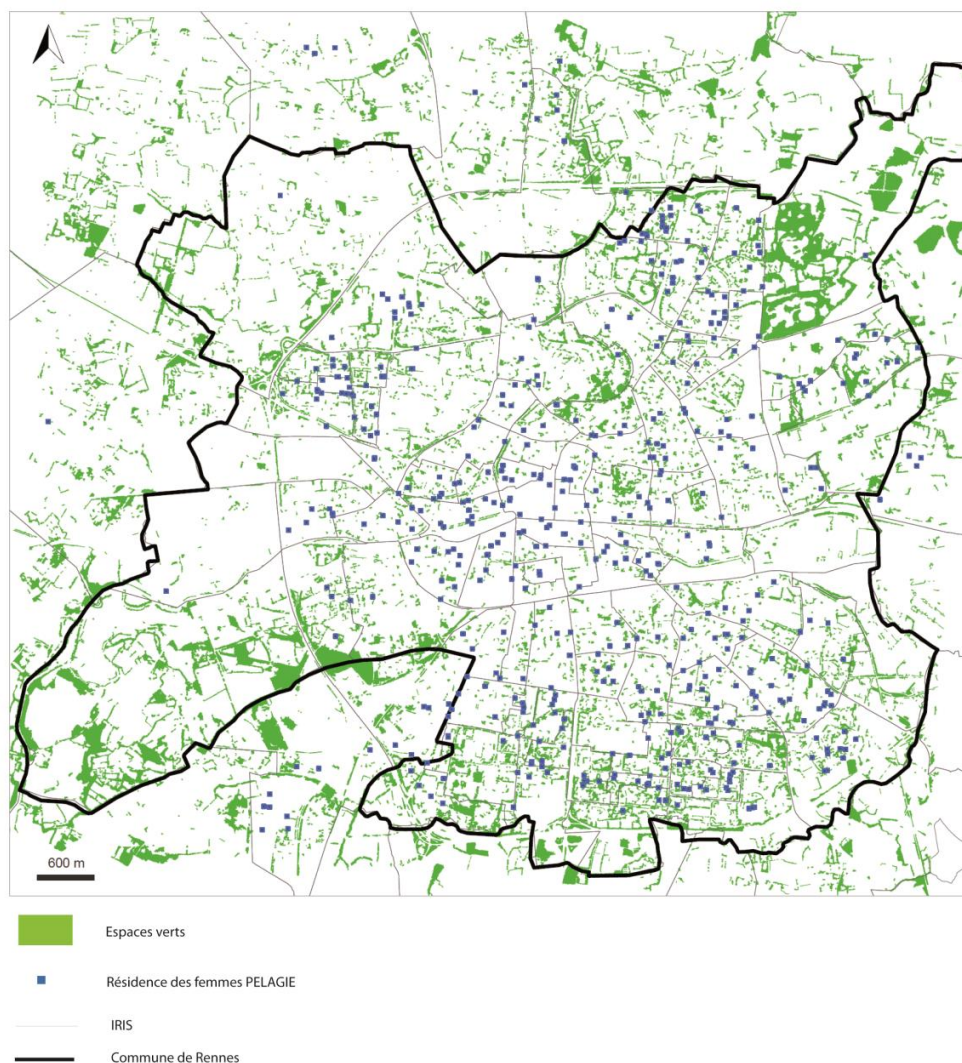
| Auteurs | Période d'inclusion des études | polluants considérés | IDG considérées | | | | | | Nombre d'études incluses |
|---------------------------------------|--------------------------------|---|-----------------|-------|-----------|-----------|---|----|--------------------------|
| | | | Prématurité | P, PP | PPAG,RCIU | PC, PPCAG | | | |
| Glinianaia et al., 2004 ²² | 1996-2001 | PM | • | • | • | • | - | 12 | |
| Maisonet et al., 2004 ³⁴ | 1996-2001 | NO ₂ , O ₃ , PM, CO, SO ₂ | • | • | • | • | - | 12 | |
| Sram et al., 2005 ³⁵ | 1966-2001 | NO ₂ , O ₃ , HAP, PM, CO, SO ₂ | • | • | • | • | - | 23 | |
| Lacasaña et al., 2005 ³⁶ | 1994-2003 | NO ₂ , NO _x , O ₃ , HAP, CO, SO ₂ | • | • | • | • | - | 31 | |
| Bosetti et al., 2010 ³⁷ | 1966-2010 | PM | • | • | • | • | - | 30 | |
| Bonzini et al., 2010 ³⁸ | 2004-2010 | CO, NO ₂ , PM, O ₃ | • | • | - | - | - | 18 | |
| Shah & Balkhair, 2011 ³⁹ | 1987-2010 | PM, CO, SO ₂ , NO ₂ , NO, O ₃ , HAP, BETX | • | • | • | • | - | 41 | |
| Lazaidi et al., 2011 ⁴⁰ | 1990-2010 | CO, NO _x , PM, O ₃ , SO ₂ | • | • | • | • | - | 41 | |
| Stieb et al., 2012 ²⁰ | 1980-2011 | CO, NO ₂ , NO _x , PM, O ₃ , SO ₂ | • | • | • | • | - | 62 | |
| Backes et al., 2013 ⁴¹ | - | CO, NO ₂ , NO _x , PM, O ₃ , SO ₂ | • | • | • | • | - | 14 | |

Abbréviations : IDG, issue défavorable de grossesse ; P, poids, PP, petit poids à la naissance ; PPAG, petit poids à la naissance pour l'âge gestationnel, PC, périmètre crânien, PPCAG, petit périmètre crânien pour l'âge gestationnel. PM, particules en suspensions (diamètre <10 µm et/ou <2.5 µm), NO₂, dioxyde d'azote ; NO_x, monoxyde d'azote ; NO_x, oxydes d'azote ; O₃, ozone ; CO, monoxyde de carbone ; HAP, hydrocarbures aromatiques polycycliques, SO₂, dioxyde de soufre.

ANNEXE D : Description de la mesure des covariables contextuelles

- **Mesure des espaces verts**

Pour déterminer la proportion d'espaces verts autour du domicile des femmes enceintes, nous avons utilisé la BD TOPO® de l'institut national français de l'information géographique et forestière (IGN). Cette base de données inclue les bois (si la surface $\geq 500 \text{ m}^2$), forêts, landes, vignes et vergers (si la surface $\geq 5000 \text{ m}^2$). En milieu urbain, sont également inclus les arbres isolés, bosquets, les jardins ouvriers ainsi que les haies qui s'étendent sur plus de 100 m. Des zones tampons de 500 m ont été créés autour de lieu de résidence des femmes afin de prendre en compte la quantité d'espaces verts dans leur voisinage proche (en m^2). La figure ci-dessous présente la localisation de ces espaces verts dans l'agglomération urbaine de Rennes, Bretagne, suivant cette base de données.

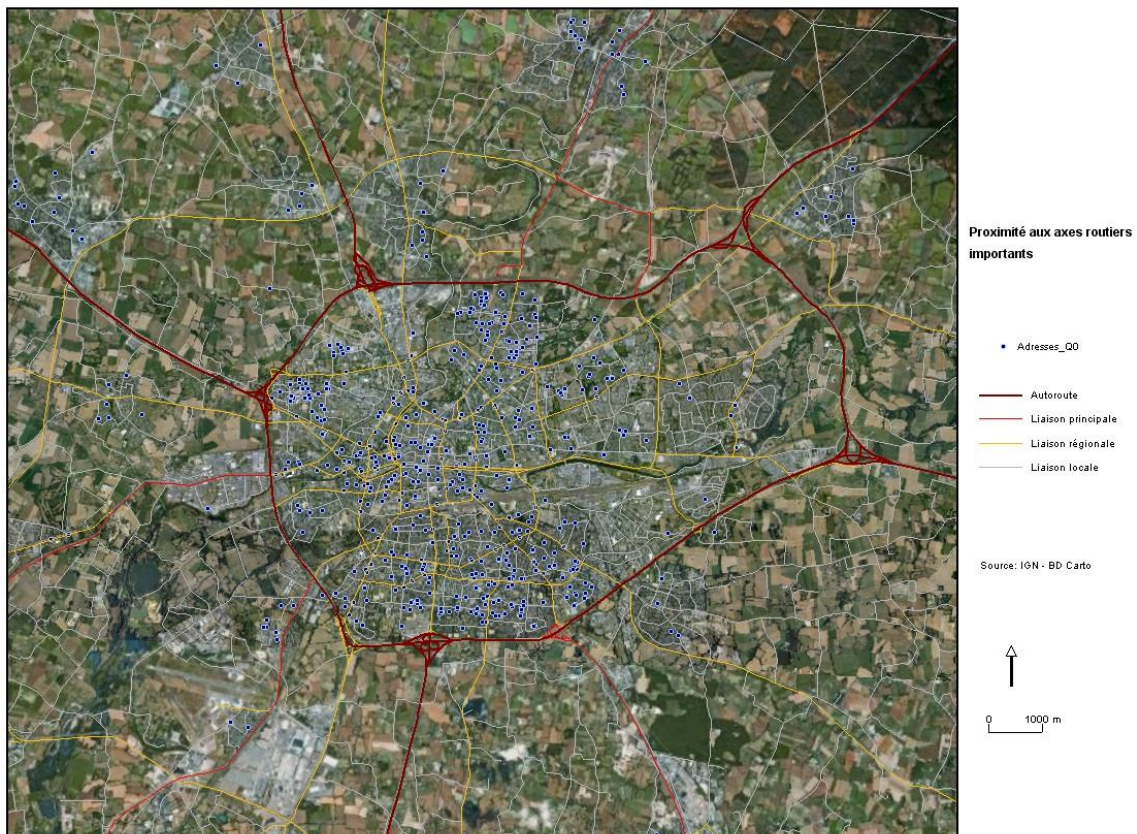


- **Distance à la côte la plus proche**

La distance des femmes enceintes à la côte plus proche a été mesurée à partir de la base de données GEOFLA® de l'IGN, qui distingue les limites côtières et administratives intérieures. Une variable binaire a été créée pour définir si les femmes vivaient à moins ou à plus de 500 m de la côte.

- **Exposition au bruit lié au trafic routier**

La distance à un important réseau routier a été utilisée comme un indicateur de l'exposition au bruit lié à circulation routière et mesurée à partir de la BD CARTO® de l'IGN. Seules les routes principales, régionales et les autoroutes étaient considérées pour la mesure de cette distance. Une variable binaire a été créée pour définir si les femmes vivaient à moins ou à plus de 200 m d'un réseau routier important. La figure ci-dessous présente la distance des femmes enceintes PELAGIE (points bleus) aux axes routiers majeurs (rouges et jaunes) dans l'agglomération de Rennes.



RESUME

La grossesse est une période sensible et déterminante pour le développement de l'enfant et l'état de santé à l'âge adulte. L'adaptation biologique et physiologique de l'organisme face à des « stressors » physiques et psychosociaux au cours de cette période peut ainsi exercer ses effets à l'âge adulte (et possiblement sur plusieurs générations). Cette toxicité différée suppose intrinsèquement la nécessité d'étudier les conséquences des expositions environnementales au cours de la vie fœtale et ce suivant une approche holistique intégrant autant les facteurs de risque à des niveaux micro (caractéristiques individuelles) et macro (expositions physiques externes et contexte psycho-social). Etant donné l'hétérogénéité du territoire breton dans lequel s'inscrit ce travail de thèse, nous avons cherché à explorer l'impact des inégalités sociales et de l'environnement physique (pollution atmosphérique) sur les issues défavorables de la grossesse (croissance fœtale et risque de prématurité) indépendamment chez des femmes enceintes résidant dans des zones urbaines et rurales. Ce travail s'est appuyé sur les données issues de la cohorte bretonne mère-enfant PELAGIE, qui a inclus 3421 femmes enceintes entre 2002- 2006. Les paramètres anthropométriques et l'âge gestationnel à la naissance ont été renseignés à l'accouchement par le personnel médical. Le contexte urbain et rural breton a été caractérisé à partir de la définition des unités urbaines de l'INSEE. Les concentrations annuelles de pollution atmosphérique (dioxyde d'azote (NO₂)) ont été modélisées à une échelle de 100 m à partir d'un modèle de "land-use regression" développé à l'échelle européenne. Enfin, le niveau socio-économique des IRIS a été estimé à l'aide d'un indice de désavantage social - construit à partir des données du recensement de l'INSEE et dont la validité et l'adaptabilité à des territoires à la fois urbains et ruraux a été examinée au préalable. Nos résultats suggèrent une influence délétère d'un contexte de vie socioéconomique défavorable sur la croissance intra-utérine, spécifiquement chez les femmes résidant en milieu rural. Nous avons également observé une augmentation du risque de prématurité associée à des concentrations $\geq 16.4 \mu\text{g.m}^{-3}$ de NO₂ dans l'air, à l'inverse, uniquement chez les femmes résidant dans des zones urbaines. Les associations entre l'exposition à la pollution atmosphérique et les marqueurs de la croissance intra-utérine, bien que sexe-spécifiques, ne semblent en revanche pas varier sensiblement suivant le gradient urbain-rural. Ce travail confirme la nécessité d'évaluer l'influence des inégalités sociales et environnementales sur le développement intra-utérin et de considérer l'importance et le rôle du contexte de vie, notamment urbain-rural, dans la formation de ces inégalités.

Mots clés : *issues défavorables de grossesse, prématurité, croissance fœtale, inégalités sociales, inégalités environnementales, pollution atmosphérique, contexte urbain-rural.*

Pregnancy is a sensitive and critical period for the development of the child and the health of adults-to-be. The biological and physiological adaptation of the body dealing physical and psychosocial stressors during this period may exert its effects in adulthood (and possibly over several generations). This delayed toxicity presupposes intrinsically the need to study the effects of exposure to environmental risk factors during fetal life using a holistic approach involving risk factors at both the micro (individual characteristics) and the macro level (physical and psycho-social context). Given the heterogeneity of the Breton territory in which this work was conducted, we explored whether the impact of social inequalities and environmental factors (ambient air pollution) on adverse birth outcomes (fetal growth and the risk of preterm birth) could be modified according to an urban or rural place of residence. This work was based on data collected as part of the Breton PELAGIE mother-child cohort, which had included 3421 pregnant women between 2002- 2006. The anthropometric parameters and gestational age at birth were measured by medical personnel at delivery. We defined urban and rural areas according to the definition of "urban units" from the National Census Bureau (INSEE). The annual concentrations of air pollution (nitrogen dioxide (NO₂)) were estimated using a land-use regression modeled at a 100-m scale and developed as part of a European project. Finally, neighbourhood deprivation was estimated using a composite index developed at census block level and whose use was previously found legitimated over both urban and rural areas. Neighbourhood deprivation was associated with an increased risk of infants with fetal growth restriction, only among women living in rural areas. We also observed an increased risk of preterm birth associated with NO₂ concentrations $\geq 16.4 \mu\text{g.m}^{-3}$, this time only among women residing in urban areas. The associations between air pollution and fetal growth, although sex-specific, did not seem on the other hand, to vary significantly according to the urban-rural spectrum. This work confirms the need to explore the influence of both social and environmental inequalities on intrauterine development, and to assess the role of place-based factors, such as the urban-rural context, in shaping these inequalities.

Mots-clés: *adverse birth outcomes, fetal growth, preterm birth, ambient air pollution, urban-rural context, social inequalities, environmental inequalities.*

