



HAL
open science

Neurodéveloppement et polluants environnementaux

Jeanne Etiemble, Sylvaine Cordier

► **To cite this version:**

Jeanne Etiemble, Sylvaine Cordier. Neurodéveloppement et polluants environnementaux. Environnement, Risques & Santé, 2022, 21 (1), pp.13-22. 10.1684/ers.2021.1614 . hal-03591085v2

HAL Id: hal-03591085

<https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-03591085v2>

Submitted on 4 Mar 2022

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

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

Neurodéveloppement et polluants environnementaux

Jeanne Etiemble et Sylvaine Cordier

Jeanne Etiemble Institut thématique santé publique Inserm, Paris

Sylvaine Cordier Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail), UMR_S 1085, F-35000, Rennes, France.

Résumé

Le développement du cerveau humain consiste en une série de processus spatio-temporels complexes. Le neurodéveloppement est le processus de développement des neurones (incluant la prolifération, la migration, la différenciation, la synaptogenèse, l'apoptose, la gliogenèse, la myélinisation) qui s'étend principalement de la période embryonnaire à l'adolescence. Des modifications de l'environnement, notamment *in utero* peuvent générer des altérations irréversibles du neurodéveloppement. Au même titre que les infections, le stress, ou les déficits nutritionnels de la mère, l'exposition aux polluants chimiques environnementaux est suspectée être impliquée dans des perturbations du neurodéveloppement possiblement responsable d'atteintes sensorimotrices, cognitives ou comportementales et de l'incidence croissante de troubles cliniques du neurodéveloppement tels que les troubles du spectre autistique (TSA) et le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez les enfants. D'après l'ensemble des études épidémiologiques longitudinales, certaines substances chimiques relativement récentes et d'autres plus anciennes (métaux toxiques, polluants organiques persistants, pesticides, bisphénols, phtalates particules fines de la pollution de l'air...) sont associées aux perturbations et troubles du neurodéveloppement. Les effets observés en épidémiologie sont compatibles avec les mécanismes d'action de ces substances chimiques sur le neurodéveloppement. Les mesures de biomarqueurs des substances chez les femmes enceintes et les enfants récemment réalisées en France et en Europe attestent d'une exposition réelle à ces substances pendant les périodes de vulnérabilité neurodéveloppementale, et du risque potentiel associé.

Mots-clés : neurodéveloppement, troubles du neurodéveloppement, polluants environnementaux, données épidémiologiques, mécanismes, femmes enceintes et enfants

Abstract

Neurodevelopment is the process of development of neurons : their proliferation, migration, differentiation, synaptogenesis apoptosis, gliogenesis and myelination. It extends from the embryonic period through adolescence. Environmental changes particularly in utero can lead to irreversible neurodevelopmental alterations. Exposure to environmental chemical pollutants as to maternal infections, stress and nutritional deficiencies has been suspected of involvement in neurodevelopmental disturbances responsible for sensorimotor, cognitive or behavioural impairment and for the increasing incidence of clinical neurodevelopmental disorders (such as autism spectrum disorders and attention deficit/hyperactivity disorder) in children. According to the epidemiological studies, some chemicals of relatively recent

concern, as well as older chemicals (toxic metals, persistent organic pollutants, pesticides, bisphenols, phthalates, fine particles from air pollution, etc.) are associated with neurodevelopmental disorders. The effects observed in epidemiology are consistent with the mechanism of action of these chemicals on neurodevelopment. Biomarker measurements of chemicals in pregnant women and children recently carried out in France and Europe attest to exposure to these substances during periods of neurodevelopmental vulnerability, and to the potential risk associated with it.

Key words: neurodevelopment, neurodevelopmental disorders, environmental pollutants, epidemiological data, mechanisms, pregnant women and children,

Introduction

Selon le paradigme des Origines Développementales de la Santé et de la Maladie (DOHaD *Developmental Origins of Health and Disease*), des changements dans l'environnement pendant le développement, en particulier *in utero*, augmentent le risque de maladies chroniques chez l'adulte (1-4). Une vulnérabilité développementale en rapport avec l'environnement du fœtus (expositions à des toxiques, infections, stress, carences nutritionnelles de la mère...) concerne différents systèmes (nerveux, cardio-métabolique, respiratoire, reproductif, immunitaire...). Depuis 2007, des conférences multidisciplinaires PPTOX (*Prenatal Programming and Toxicity*) confrontent l'avancée des connaissances dans de nombreux domaines d'épidémiologie, de toxicologie et des aspects mécanistiques (interactions gènes-environnement, épigénétique...) en lien avec l'hypothèse d'une origine développementale des maladies. Elles traitent du rôle des expositions environnementales et des perspectives en recherche et santé publique. La littérature récente relate des associations entre l'exposition aux polluants chimiques environnementaux, même à faible niveau pendant le développement et divers impacts sur la santé de l'enfant et en particulier des effets sur le neurodéveloppement (4-6). Les perturbations du neurodéveloppement s'expriment dans différentes sphères (sensorimotrices, cognitives, comportementales...) et sont évaluées chez l'enfant à l'aide de divers tests et questionnaires administrés par des professionnels à la famille. Les troubles cliniquement définis, le plus souvent recherchés dans les études épidémiologiques, sont les troubles du spectre autistique (TSA) et le trouble déficit de l'attention /hyperactivité (TDAH). Ces perturbations ou ces troubles du neurodéveloppement de l'enfant sont les conséquences de modifications, pendant la période embryonnaire, fœtale et de l'enfance précoce, du développement du cerveau (structural et fonctionnel). Ce développement s'effectue sous un contrôle conjoint génétique et environnemental qui en module les différentes étapes. Les substances chimiques peuvent agir à différents niveaux du développement du cerveau. Les mécanismes qui induisent les effets néfastes des molécules chimiques sur le neurodéveloppement ne sont pas encore clairement élucidés, la modification de l'expression de gènes qui contrôle ces différentes étapes est une des principales options.

Cet article décrit succinctement les différentes étapes et processus du développement cérébral *in utero* et présente les perturbations et troubles du neurodéveloppement qui peuvent être associés aux modifications de ces processus. Un trouble particulier résultant de l'exposition *in utero* à l'alcool (Syndrome d'Alcoolisation Fœtale) est un exemple de l'impact d'une molécule chimique sur le cerveau en développement. L'exposition prénatale et postnatale à des substances chimiques relativement récentes et à d'autres plus anciennes a été associée aux

perturbations et troubles du neurodéveloppement. L'ensemble des données épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques (présenté dans les synthèses suivantes) permet de proposer une estimation de la force du lien entre polluants chimiques et neurodéveloppement et des mécanismes éventuellement associés. Les niveaux d'exposition des femmes enceintes et des enfants à ces polluants dans plusieurs cohortes en Europe ont été colligés et permettent d'apprécier la réalité du risque sanitaire potentiel.

Développement cérébral : neurodéveloppement typique

Le développement cérébral se déroule pendant la période embryonnaire, fœtale et postnatale selon un « patron » complexe spatio-temporel (7, 8). Il débute avec l'individualisation d'une plaque neurale sous l'effet de molécules de signalisation qui stimulent ou inhibent l'expression de gènes dans certaines cellules de l'ectoderme. C'est le processus d'induction neurale au début de la troisième semaine post-conceptionnelle. D'autres molécules guident ensuite la différenciation en deux grandes catégories de cellules, les neurones et les cellules gliales, puis, au sein de ces catégories, en divers sous-types. La migration des neurones commence vers la quatrième semaine après la conception jusqu'à la naissance et est contrôlée par de nombreuses molécules. La formation des connections nerveuses (synaptogenèse) dans les zones où les neurones ont migré est le début de la mise en place des modalités fonctionnelles (vision, audition...). La transmission du signal de l'axone à la cellule s'effectue grâce à la libération de neurotransmetteurs. L'ensemble des signaux reçus détermine la nature des neurotransmetteurs. La myélinisation commence au 4^e mois de la vie fœtale et se poursuit au-delà de la naissance pendant plusieurs années. Elle est assurée par les cellules gliales (oligodendrocytes) dont les extensions entourent l'axone et permettent l'augmentation de la vitesse de conduction nerveuse. Au niveau du cerveau, les neurones sensitifs sont myélinisés avant les neurones moteurs. Les prolongements des astrocytes (autres cellules gliales) s'insèrent dans les espaces dépourvus de myéline (nœuds de Ranvier) le long des axones et favorisent la communication entre neurones. Après la phase de croissance, des populations entières de neurones sont supprimées par apoptose, (mort cellulaire programmée) afin de constituer un système neuronal fonctionnel. L'activation de l'apoptose dépend de la réception ou non de signaux chimiques de survie (facteurs trophiques) produits par les tissus cibles. L'élimination des connexions survient en grande partie pendant les périodes critiques des premières années de la vie postnatale. La contribution des cellules gliales longtemps sous-estimée (9) est aujourd'hui reconnue comme action modulatrice importante de la neurotransmission. Les astrocytes assurent de nombreuses fonctions (détoxification, apport des nutriments, neurotransmissions, défense immunitaire...) importantes pour le fonctionnement et la survie des neurones. Ils pourraient intervenir par exemple dans le contrôle de l'arrêt de la période de plasticité après la naissance (10) d'après une étude récente.

La séquence ordonnée des processus de différenciation, synaptogenèse, apoptose, gliogenèse et myélinisation s'effectue à un rythme propre à chaque région du cerveau. L'activité apoptotique (le tri des neurones) dure plusieurs mois après la naissance ; la synaptogenèse commencée à partir de la 19^e semaine de gestation se poursuit jusqu'à l'adolescence (11) et au-delà ; la myélinisation des axones s'étend de la 29^e semaine *in utero* jusqu'à l'âge adulte. La dynamique propre à chaque région cérébrale contribue à rendre ces régions vulnérables à différentes périodes de la vie prénatale et postnatale (le cerveau se restructure, en partie tout au long de la vie).

Des changements dynamiques de méthylation de l'ADN au cours du développement du cerveau, (en particulier dans l'hippocampe) jouent un rôle important dans le développement précoce et la maturation du cerveau, son organisation structurale et fonctionnelle (12). Les processus de maturation sont particulièrement sensibles et contrôlés par les facteurs de l'environnement extra-embryonnaire puis postnatals (stimuli visuels, auditifs, tactiles, facteurs nutritionnels...) pour aboutir à l'émergence des différentes fonctions individuelles. Le développement anatomique est en relation avec le développement fonctionnel (13). Les différentes étapes du développement cérébral peuvent être suivies par neuroimagerie chez le fœtus, le nourrisson et l'enfant (14). Le développement des fonctions visuelles, auditives, motrices est associé à celui du langage (15). Certaines fonctions du lobe frontal (jugement, perception, contrôle du mouvement) s'établissent sur un plus long temps (une vingtaine d'années).

Perturbations et troubles du neurodéveloppement

Les conséquences fonctionnelles des modifications des processus neurodéveloppementaux dépendent de l'étape affectée. Certaines peuvent s'exprimer sous la forme de perturbations des fonctions cognitives, comportementales et sensorimotrices ou de troubles cliniquement définis (troubles du neurodéveloppement ou TND) et se révéler très tôt chez l'enfant ou bien plus tardivement dans l'enfance ou à l'adolescence. Ces atteintes sont irréversibles, peuvent se manifester différemment en fonction du développement selon l'âge et se distinguent de simples retards de développement.

Il est difficile de relier un trouble à une modification précise dans le schéma complexe du développement cérébral. Chez des sujets atteints de TSA, des anomalies structurales sont mises en évidence dans les régions du cerveau impliquées dans le langage et la cognition sociale. Un excès de neurones pyramidaux dans le cortex frontal et temporal a été décrit (16). Ces dernières années de nombreuses études de séquençage d'exome ont permis d'identifier des gènes fortement liés au risque TSA qui convergent sur des voies communes telles que la communication neuronale et la régulation de l'expression de gènes (17). Les œstrogènes sont reconnus comme ayant une action neurodéveloppementale sur plusieurs types de cellules neurales mais limitée à une fenêtre précise du développement en milieu et fin de gestation (18). Une exposition altérée aux stéroïdes sexuels pendant le développement du cerveau pourrait être associée au TSA et à la différence de risque entre mâle et femelle (19). La synthèse et l'action des neurotransmetteurs (sérotonine, glutamate, acétylcholine, GABA) sont également affectées. Concernant le TDAH, un retard de maturation corticale particulièrement prononcé au niveau du cortex préfrontal est généralement décrit (20). Cependant, les résultats d'une méta-analyse d'études en neuroimagerie suggèrent que les anomalies s'étendent à de multiples structures cérébrales (21). Des études de neuroimagerie (22) montrent des similitudes structurelles dans la substance blanche des sujets TDAH et TSA. Une étude d'envergure montre que les volumes sous-corticaux sont affectés de manière similaire dans les TSA et les TDAH, qu'il y a un chevauchement en ce qui concerne l'épaisseur corticale (23). Plusieurs systèmes de neurotransmissions (dopaminergique et sérotoninergique) ont été impliqués dans la physiopathologie du TDAH.

Evaluation des perturbations et troubles cliniques et leur prévalence

Le neurodéveloppement de l'enfant est évalué à l'aide d'outils standardisés et validés sous forme de tests (psychométriques, neuropsychologiques...) ou batteries de tests administrés par des spécialistes, ou encore de questionnaires complétés par un parent ou un professionnel. Les outils le plus souvent utilisés dans les études, sont destinés aux enfants de la population générale ou à ceux qui présentent des difficultés exigeant une évaluation clinique. Ces outils permettent de caractériser le neurodéveloppement d'enfants d'âges variés sur un continuum de manifestations d'un phénotype d'intérêt et de quantifier des perturbations éventuelles du neurodéveloppement à l'aide de scores (par exemple le QI). Dans les articles suivants les outils utilisés dans les différentes études sont cités.

Le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de l'association APA (*American Psychiatric Association*) a été traduit en 2015 en France (24). Il consacre un chapitre aux troubles neurodéveloppementaux. Ce chapitre regroupe les troubles du développement intellectuel ou déficience intellectuelle (DI), de la communication comme les troubles du spectre autistique (TSA), le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), les troubles spécifiques du langage, les troubles spécifiques des apprentissages, les troubles moteurs, les troubles de la coordination développementale et autres troubles (par exemple sensoriels). De nombreuses enquêtes menées dans divers pays ont permis de connaître les prévalences.

Aux Etats-Unis, l'enquête de santé 2006-2008, portant sur une population d'enfants de 3 à 17 ans, indiquait qu'un enfant sur 6 souffre de troubles du neurodéveloppement et des apprentissages (25). En population générale, on estime de 1 à 1,5 % la prévalence des TSA (26) dans les pays développés. Le TDAH caractérisé par un niveau inapproprié d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité motrice présente une prévalence en France autour de 5 % comme dans la plupart des pays (27,28) chez les enfants âgés de 6 à 12 ans. Les données internationales fournissent une estimation de prévalence de la déficience intellectuelle (DI) autour de 10 pour 1 000 (29). En France, la prévalence des déficiences intellectuelles sévères (DIS) est estimée autour de 3 pour 1 000 enfants à l'âge de 7 ans et celle des déficiences limites (DIL) à 18 pour 1 000 enfants (29). D'après l'ensemble des études internationales méthodologiquement les plus rigoureuses, provenant en grande partie des pays anglophones, la dyslexie, trouble spécifique des apprentissages, concerne au minimum entre 3 et 5 % d'enfants vers l'âge de 10 ans (30). Les comorbidités entre troubles neurodéveloppementaux sont très fréquentes. Au sein de la population avec TSA, on estime que 40 à 55 % des individus sont également atteints d'une DI (31,32). Pour tous ces troubles, un recouvrement des symptômes est donc fréquemment observé et d'une façon générale les garçons sont plus souvent atteints que les filles. Les enquêtes récentes dans plusieurs pays enregistrent une augmentation de prévalence de certains troubles en particulier du TDAH et TSA. Les CDC (*centers for Disease control and Prevention*) américains insistent sur cette augmentation de prévalence observée au cours des dernières décennies passant de 1/5 000 en 1975 à 1/68 en 2014 pour les TSA, l'amélioration du dépistage ne pouvant expliquer à elle seule cette augmentation. En France, les données de 2020 de deux registres de suivi des handicaps de l'enfant confirment une augmentation des diagnostics de TSA dans les régions concernées. Une prévalence de 8 à 10/1 000 est rapportée pour les enfants (de 8 ans) nés en 2010, avec des diagnostics plus précis et davantage d'enfants sans retard intellectuel associé (33).

Neurodéveloppement : impact des facteurs de l'environnement

Pendant la période *in utero*, et au début de la vie postnatale, les processus neurodéveloppementaux chez l'embryon, le fœtus et le nourrisson peuvent être modifiés par divers facteurs environnementaux. Des perturbations et troubles du neurodéveloppement ont été associés depuis longtemps à certaines expositions toxiques durant la période *in utero* et les effets de la consommation maternelle d'alcool pendant la grossesse en sont un des premiers exemples.

Neurodéveloppement : impact de l'alcool

En 1968, en France, le pédiatre Paul Lemoine, rapportait pour la première fois dans le journal *Ouest médical* une forte proportion de femmes présentant une alcoolodépendance parmi les mères d'enfants avec un retard mental. Cette observation, accueillie avec scepticisme, aboutira plus tard à la définition du syndrome d'alcoolisation fœtale ou SAF (34). Le SAF se caractérise par de nombreuses fonctions altérées chez l'enfant associant (35) des déficits psychomoteurs, des troubles des apprentissages et des troubles du comportement. Ces déficits, responsables d'incapacité et de handicaps sont constitutionnels, traduisant des lésions cérébrales. Chez 10 à 20 % des personnes affectées, il existe des anomalies physiques dont l'association est caractéristique des conséquences malformatives de l'alcoolisation fœtale : déficit de croissance en taille, anomalie de la morphologie faciale, malformation d'organes (cerveau, mais aussi cœur ou rein). Des effets moindres sont également décrits et constituent le trouble du comportement associé à l'alcoolisation fœtale dit TCAF (35). En Europe, les estimations de prévalences du SAF sont à l'heure actuelle de 0,1 à 0,3 % des naissances et celle du TCAF de 1 % des naissances (29). De nombreux travaux montrent que l'exposition prénatale à l'alcool, pendant les périodes critiques du développement cérébral, peut affecter toutes les étapes de la maturation évoquées plus haut. Un article récent décrit des vulnérabilités cellulaires et régions spécifiques par exemple au niveau de l'hippocampe et du cervelet (36).

Neurodéveloppement : Impact des polluants chimiques

Des polluants comme le plomb, le méthyl-mercure ont été associés de longue date à des déficits neurodéveloppementaux chez les enfants (6). Plus récemment, des études épidémiologiques menées dans de nombreux pays ont décrit des associations entre l'exposition prénatale ou postnatale à un large éventail de polluants environnementaux et des perturbations ou troubles du neurodéveloppement chez l'enfant (6). Les altérations du neurodéveloppement le plus souvent rapportées concernent les fonctions psychomotrices (motricité fine) chez le jeune enfant, les fonctions cognitives (baisse de QI), les capacités de mémoire, les fonctions exécutives, les habiletés sociales, le comportement (impulsivité, agressivité) chez l'enfant plus âgé (voir les articles suivants). L'augmentation ces dernières années de l'incidence de troubles du neurodéveloppement (TND) cliniquement définis chez les enfants est en partie mise en relation avec l'exposition précoce aux polluants chimiques environnementaux et certains auteurs parle de véritable pandémie (6). La période d'exposition pendant le développement anatomique et fonctionnel du cerveau est reconnue comme période de sensibilité accrue aux substances chimiques. Même de faibles niveaux de polluants dans l'environnement de l'embryon, du fœtus et du très jeune enfant peuvent se révéler toxiques. Pour certaines molécules (plomb, BPA par exemple) la relation dose-réponse entre l'exposition et le risque de troubles du neurodéveloppement est non monotone (37), montrant une augmentation du risque plus rapide à faibles doses comme dans le cas du plomb (38).

La littérature épidémiologique a souvent fait l'objet de synthèses ou de méta-analyses au fur et à mesure de l'accroissement du nombre de publications de qualité sur un sujet. Dans le domaine des relations environnement-neurodéveloppement, les facteurs limitants rendant les synthèses particulièrement complexes sont la qualité des mesures d'exposition de la mère et de l'enfant (biomarqueurs, mesures indirectes...) aux moments clés du développement et la grande variété des outils (tests, questionnaires, investigations cliniques...) utilisés pour identifier des perturbations ou des troubles cliniques du neurodéveloppement dans les différentes études. Malgré cela, un consensus peut être obtenu à partir de la littérature à un moment donné pour estimer la force du lien entre polluants et neurodéveloppement surtout si les observations épidémiologiques peuvent être corroborées par des études animales et par l'existence de mécanismes ou modes d'action plausibles. Des expertises collectives Inserm s'appuyant sur une procédure pluridisciplinaire ont produit des analyses critiques et synthèses rigoureuses de la littérature épidémiologique, toxicologique, mécanistique concernant différents polluants chimiques et leur impact sur la santé dont le neurodéveloppement de l'enfant (39-42). Les 4 articles suivants abordent les effets de polluants chimiques sur le neurodéveloppement avec des données plus récentes d'études épidémiologiques, expérimentales et mécanistiques. Des revues en 2013 (43), 2015 (44) et 2016 (5) ont proposé une estimation de la force du lien entre certains polluants chimiques et des perturbations ou troubles du neurodéveloppement. Dans le tableau 1, la présomption d'un lien entre plusieurs polluants ou familles de polluants chimiques (métaux, dioxines /PCB, pollution de l'air, retardateurs de flamme, bisphénols, phtalates, pesticides) et le neurodéveloppement, est estimée. Les principaux modes et mécanismes d'action décrits pour ces polluants (voir les articles suivants) sont également résumés dans le tableau 1.

Polluants chimiques : mesure de l'exposition pendant le neurodéveloppement

Dans les études épidémiologique, l'exposition aux polluants chimiques est estimée pendant la période prénatale considérée comme période de grande vulnérabilité, autant que possible, par la mesure des concentrations de biomarqueurs dans le sang ou l'urine chez la mère au cours de la grossesse et/ou le sang de cordon au moment de la naissance. De même, l'exposition postnatale est évaluée par la mesure de biomarqueurs dans le sang, l'urine, les cheveux des enfants, le lait maternel s'il y a allaitement.

Exposition aux polluants chimiques : niveaux d'imprégnation des femmes enceintes en France

En France, les niveaux d'imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement ont été décrits en 2016 dans le cadre du volet périnatal du Programme national de bio-surveillance (PNB) mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (45). Les polluants organiques ont été mesurés à partir de prélèvements recueillis au moment de l'accouchement (sang de cordon, urines, cheveux, sérum) chez 1 764 femmes enceintes (45). Les données sont présentées dans le tableau 2. Le bisphénol A, les phtalates, les pyréthriinoïdes, les dioxines, les furanes, les PCB, les retardateurs de flamme et les composés perfluorés sont mesurés à des niveaux de concentrations quantifiables chez près de la totalité des femmes enceintes. Ceci témoigne de l'omniprésence des substances dans l'environnement. Les auteurs (45) indiquent que les concentrations mesurées dans cette étude sont généralement légèrement inférieures à celles observées dans les études antérieures françaises et étrangères. Ces diminutions

pourraient s'expliquer en partie par la mise en place de réglementations (atrazine, dioxines, furanes) et par des réductions d'usages liées aux évolutions industrielles (bisphénol A, certains phtalates et pesticides organophosphorés). Comparativement aux Etats-Unis, il existe en France une sur-imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes et les PCB. Ces différences, déjà observées en population générale (Etude nationale nutrition santé ENNS, 2007) pourraient en partie s'expliquer par des différences de comportements, d'usages et de réglementations entre ces pays selon les auteurs. Les déterminants des niveaux d'imprégnation mis en évidence dans le volet périnatal sont cohérents avec les usages et les sources d'exposition connues des polluants organiques : consommations alimentaires, utilisation de produits d'hygiène (phtalates), utilisation domestique d'insecticides (pyréthriinoïdes). La présence des biomarqueurs dans le sang de cordon indique que le placenta laisse passer des substances chimiques de la circulation maternelle à celle du fœtus. Pour les polluants persistants, la concentration de certaines molécules peut être plus élevée dans le tissu placentaire que celle mesurée dans le plasma de la mère.

Exposition aux polluants chimiques : niveaux d'imprégnation des enfants et des mères en Europe

Une étude en 2018 (46) sur 1 301 sujets issus de 6 cohortes européennes (Royaume-Uni, France, Lituanie, Espagne, Norvège, Grèce) du projet Helix (*Human Early Life Exposome*) a mesuré les concentrations en biomarqueurs de 45 contaminants environnementaux (composés organochlorés, PBDE, PFA, phtalates, phénols, pesticides organophosphorés, cotinine) dans les échantillons de sang et urine chez les enfants de 6-12 ans et chez leurs mères durant la grossesse. Cette étude montre que les enfants en Europe sont exposés durant la vie fœtale et l'enfance à un très large éventail de substances chimiques dont celles associées à des effets délétères sur le neurodéveloppement. La grande majorité de ces polluants sont détectés chez plus de 90 % des mères et des enfants. Les corrélations entre les concentrations chez les mères et les enfants sont relativement élevées pour les polluants persistants et faibles pour les polluants non persistants. Les variations observées dans les « exposomes » chimiques des différentes cohortes européennes indiquent que l'endroit de la résidence est un fort déterminant de l'exposome chimique individuel.

Conclusion

La perturbation des processus neurodéveloppementaux chez l'embryon, le fœtus et le jeune enfant peut conduire à des dommages permanents comme des déficits cognitifs, psychomoteurs, émotionnels ou des troubles comportementaux. Un enfant sur 6 souffre d'une forme d'anomalie neurodéveloppementale majoritairement de cause inconnue (6) qui impacte la qualité de vie et le niveau de vie future. Des polluants chimiques environnementaux sont suspectés être une des causes d'altération du développement cérébral conduisant aux troubles neurodéveloppementaux (en interaction avec des facteurs génétiques) et à l'augmentation de prévalence de certains de ces troubles constatée ces dernières années. Ces polluants chimiques sont omniprésents chez les femmes enceintes et les enfants comme cela est montré dans les cohortes mère-enfant en Europe. Une stratégie globale de prévention apparaît nécessaire dès maintenant (47) avec des études interventionnelles de réduction des expositions et d'éventuelles suppléments nutritionnelles comme neuroprotection biologique contre la toxicité chimique chez le fœtus et l'enfant (48).

Références

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301(6761):1111.
2. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental Origins of Health and Disease: New Insights: *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(2):90-3.
3. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, Brune-Drise MN, Grandjean P, Gray K, et al. Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*. 2015;156(10):3416-21.
4. Heindel JJ, Skalla LA, Joubert BR, Dilworth CH, Gray KA. Review of developmental origins of health and disease publications in environmental epidemiology. *Reprod Toxicol*. 2017;68:34-48.
5. Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health – A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(4-5):331-42.
6. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):330-8.
7. Tau GZ, Peterson BS. Normal Development of Brain Circuits. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):147-68.
8. Stiles J, Jernigan TL. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(4):327-48.
9. Fan X, Agid Y. At the Origin of the History of Glia. *Neuroscience*. 2018;385:255-71.
10. Ribot J, Breton R, Calvo C-F, Moulard J, Ezan P, Zapata J, et al. Astrocytes close the mouse critical period for visual plasticity. *Science*. 2021;373(6550):77-81.
11. Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, Collins DL, Blumenthal J, Giedd JN, et al. Structural Maturation of Neural Pathways in Children and Adolescents: In Vivo Study. *Science*. 1999;283(5409):1908-11.
12. Lister R, Mukamel EA, Nery JR, Urich M, Puddifoot CA, Johnson ND, et al. Global Epigenomic Reconfiguration During Mammalian Brain Development. *Science*. 2013;341(6146):1237905.
13. Dubois J, Kostovic I, Judas M. Development of Structural and Functional Connectivity. In: *Brain Mapping* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 423-37.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123970251003602>
14. Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Hüppi PS, Hertz-Pannier L. The early development of brain white matter: A review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*. 2014;276:48-71.
15. Dubois J, Poupon C, Thirion B, Simonnet H, Kulikova S, Leroy F, et al. Exploring the Early Organization and Maturation of Linguistic Pathways in the Human Infant Brain. *Cereb Cortex*. 2016;26(5):2283-98.
16. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping Early Brain Development in Autism. *Neuron*. 2007;56(2):399-413.
17. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An J-Y, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020;180(3):568-584.e23.
18. McCarthy MM. Estradiol and the Developing Brain. *Physiol Rev*. 2008;88(1):91-134.
19. Enriquez KD, Gupta AR, Hoffman EJ. Signaling Pathways and Sex Differential Processes in Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2021;12:716673.
20. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(49):19649-54.
21. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(12):1361-9.

22. Aoki Y, Yoncheva YN, Chen B, Nath T, Sharp D, Lazar M, et al. Association of White Matter Structure With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(11):1120.
23. Hoogman M, Rooij D, Klein M, Boedhoe P, Ilioska I, Li T, et al. Consortium neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: The ENIGMA adventure. *Hum Brain Mapp*. 2020; 43:37-55
24. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
25. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008. *PEDIATRICS*. 2011;127(6):1034-42.
26. Bradley et al. Autism Spectrum Disorder. E Tsakanikos, J McCarthy JM, éditeur. New York: Springer; 2014. 405 p.
27. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Features Among Children in France. *J Atten Disord*. 2011;15(6):516-24.
28. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(2):175-86.
29. Inserm. Déficiences intellectuelles. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2016, XV-1157 p. - <http://hdl.handle.net/10608/6816>
30. Inserm (dir.). Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie : bilan des données scientifiques. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2007, XV - 842 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/110>
31. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *The Lancet*. 2006;368(9531):210-5.
32. Delobel M, Van Bakel M-E, Klapouszczak D, Vignes C, Maffre T, Raynaud J-P, et al. Prévalence de l'autisme et autres troubles envahissants du développement : données des registres français de population. Générations 1995-2002. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2013;61(1):23-30.
33. Delobel-Ayoub M, Klapouszczak D, Tronc C, Sentenac M, Arnaud C, Ego A. La prévalence des TSA continue de croître en France : données récentes des registres des handicaps de l'enfant. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2020;(6-7):128-35.
34. Jones KennethL, Smith DavidW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *The Lancet*. 1973;302(7836):999-1001.
35. Sokol RJ. Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *JAMA*. 2003;290(22):2996.
36. Pinson MR, Holloway KN, Douglas JC, Kane CJM, Miranda RC, Drew PD. Divergent and overlapping hippocampal and cerebellar transcriptome responses following developmental ethanol exposure during the secondary neurogenic period. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021;45(7):1408-23.
37. Vandenberg LN. Non-Monotonic Dose Responses in Studies of Endocrine Disrupting Chemicals: Bisphenol a as a Case Study. *Dose-Response*. 2013;12(2):259-76
38. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*. 2005;113(7):894-9.
39. Inserm (dir.). Plomb dans l'environnement: Quels risques pour la santé?. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 1999, XIV-461 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/195>
40. Inserm (dir.). Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé?. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2000, XIII- 406 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/181>

41. Inserm (dir.). Reproduction et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2011, XXI 713 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/222>
42. Inserm (dir.). Pesticides : Effets sur la santé. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/4820>
43. Bellingier DC. Prenatal Exposures to Environmental Chemicals and Children's Neurodevelopment: An Update. *Saf Health Work.* 2013;4(1):1-11.
44. Berghuis SA, Bos AF, Sauer PJJ, Roze E. Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome. *Arch Toxicol.* 2015;89(5):687-709.
45. Dereumeaux C., Guldner L., Saoudi A., Pecheux M., Crouy-Chanel (de) P., Bérat B., et al. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques. *Santé publique France*; 2016.
46. Haug LS, Sakhi AK, Cequier E, Casas M, Maitre L, Basagana X, et al. In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environ Int.* 2018;121:751-63.
47. Grandjean P, Abdennebi-Najar L, Barouki R, Cranor CF, Etzel RA, Gee D, et al. Timescales of developmental toxicity impacting on research and needs for intervention. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(S3):70-80.
48. Takser L, Hunting DJ. Learning from Sisyphus: time to rethink our current, ineffective strategy on neurodevelopmental environmental toxicants. *Environ Health.* 2020;19(1):31.

Tableau 1. Polluants chimiques associés aux perturbations et troubles du neurodéveloppement de l'enfant

Expositions /substances	Altérations et troubles	Présomption d'un lien	Mécanismes d'action	réf
Plomb	Développement mental et psychomoteur	+++	Stress oxydant	Articles 1, 4
	Cognition (<i>QI, fonctions exécutives</i>)	+++	Homéostasie du calcium	
	Comportement (<i>impulsivité/hyperactivité</i>)	+++	Effet sur neurotransmission : <i>glutamate</i>	
	TDAH	++	Effet neuroendocrinien	
	TSA	?	Neuro-inflammation : <i>microglie, astrocytes</i>	
Dioxine/PCB <i>Selon congénères</i>	Développement mental et psychomoteur	++	Stress oxydant	Articles 1, 4
	Cognition (<i>QI, capacités verbales, attention, mémoire de travail</i>)	++	Homéostasie du calcium	
	Comportement (<i>impulsivité</i>)	+	<u>Activation AhR, RyR, ER...</u>	
	TDAH	?	Effet neuroendocrinien	
	TSA	?	Effet sur neurotransmission : <i>dopamine (DAT), sérotonine, acétylcholine</i>	
Pollution de l'air <i>HAP, particules fines</i>	Développement mental et psychomoteur	+	Stress oxydant	Articles 1, 4
	Cognition (<i>QI, attention</i>)	+	<u>Activation AhR/ER</u>	
	Comportement (<i>hyperactivité</i>)	+	Effet neuroendocrinien	
	TSA	+	Effet sur neurotransmission	
	TDAH	?	Neuro-inflammation : <i>microglie, cytokines</i>	
Retardateurs de flamme : PBDE <i>Selon congénères</i>	Développement mental et psychomoteur	++	Stress oxydant	Articles 2, 4
	Cognition (<i>QI, langage, attention, mémoire de travail</i>)	++	Homéostasie du calcium	
	Comportement (<i>impulsivité/hyperactivité</i>)	+/-	<u>Activation ER, AR, TR...</u>	
	TDAH	?	Effet neuroendocrinien : HT	
	TSA	?	Effet sur neurotransmission : <i>dopamine (DAT), acétylcholine</i>	
BPA	Développement mental psychomoteur	+	Stress oxydant	Articles 2, 4
	Cognition (<i>fonctions exécutives, attention</i>)	+	Signalisation du calcium	
	Comportement (<i>anxiété, dépression, agressivité hyperactivité</i>)	++	<u>Activation ER, AR, ThR...</u>	
	TDAH	+/-	Effet neuroendocrinien : HS, HT	
	TSA	+/-	Effet sur neurotransmission : <i>GABA, glutamate, dopamine, norépinéphrine,</i>	
Phtalates <i>Selon congénères</i>	Développement mental psychomoteur	++	Neuro-inflammation : <i>microglie</i>	Articles 2, 4
	Cognition (<i>QI, Fonctions exécutives, mémoire, inattention</i>)	+	Effet épigénétique	
	Comportement (<i>impulsivité, agressivité</i>)	+	Signalisation calcium	
	TDAH	+/-	<u>Activation ER, AR, PPAR...</u>	
	TSA	+/-	Effet neuroendocrinien : HS, HT	
			Effet sur transmission : <i>acétylcholine, dopamine</i>	
			Métabolisme des lipides	
			Effets épigénétiques	

Pesticides organochlorés <i>DDT/DDE, Chlordécone</i>	Développement mental et psychomoteur (<i>vision, motricité fine</i>) TSA TDAH	++ +/- ?	Stress oxydant <u>Activation ER, AR...</u> Effet neuroendocrinien : <i>HS, HT</i> Effet sur neurotransmission : <i>sérotonine</i> Effets épigénétiques	Articles 3, 4
Pesticides organophosphorés <i>Chlorpyrifos</i>	Développement mental et psychomoteur (<i>vision, audition, motricité</i>) Cognition (<i>QI, attention, mémoire de travail</i>) Comportement (<i>prosocial, émotionnel, hyperactivité</i>) TSA TDAH	++ ++ + + ?	Stress oxydant Effet sur neurotransmission : <i>sérotonine, acétylcholine, dopamine</i> Effet neuroendocrinien : <i>HT ?</i> Neuro-inflammation : <i>microglie, astrocytes, cytokines</i>	Articles 3, 4
Pesticides pyréthrinoïdes	Développement mental et psychomoteur (<i>motricité</i>) Cognition (<i>langage, compréhension, mémoire de travail</i>) TSA TDAH	+ + + ?	Stress oxydant Effet sur canaux ioniques (sodium) Effet sur neurotransmission : <i>dopamine (DAT), acétylcholine</i> Neuro-inflammation : <i>astrocytes</i>	Articles 3, 4

Les cotations de la colonne présomption d'un lien : +++ études largement positives ; ++ études en majorité positives ; + études plutôt positives ; +/- études divergentes ; ? études insuffisantes

Mécanismes d'action : En gras le ou les mécanismes privilégiés d'après les études existantes ; Souligné : activation des principaux récepteurs

Article 1 : polluants ubiquitaires de l'environnement et neurodéveloppement de l'enfant ; **article 2** : polluants dans les matériaux de la vie quotidienne et neurodéveloppement de l'enfant ; **article 3** : pesticides et neurodéveloppement de l'enfant ; **article 4** : multi-polluants chimiques et neurodéveloppement de l'enfant

AhR : *aryl hydrocarbon receptor* ; **AR** : *androgen receptor* ; **BPA** : bisphénol A ; **DAT** : transporteur de la dopamine ; **DDE** : dichlorodiphényldichloroéthylène ; **DDT** : dichlorodiphényltrichloroéthane ; **ER** : *estrogen receptor* ; **GABA** : gamma-aminobutyric acid ; **HAP** : hydrocarbures aromatiques polycycliques ; **HS** : hormone stéroïdienne ; **HT** : hormone thyroïdienne ; **PBDE** : polybromodiphényléthers ; **PCB** : polychlorobiphényles ; **PPAR** : ; *proliferator-activated receptor peroxisome* ; **RyR** : *ryanodine receptor* ; **TR** : *thyroid receptor* ; **TDAH** : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; **ThR** : récepteur des hormones thyroïdiennes ; **TSA** : troubles du spectre autistique ; **TTR** : Transthyrétine

Tableau 2. Niveaux d'imprégnation des femmes enceintes aux polluants de l'environnement (d'après Dereumeaux et al., 2016) (45)

Polluants	Niveau d'imprégnation (moyenne géométrique)	Valeur seuil	Résultats chez les femmes enceintes du PNB
BPA	0,69 µg/L (0,87 µg/g créatinine)	HBM-I : 200 µg/L	Aucune des femmes ne dépasse la valeur seuil
Phtalate DEHP	7,4 µg/L (10,0 µg/g créatinine)	HBM-I	16 sur 989 femmes enceintes dépassent le seuil
Phtalate DINP	11,0 µg/L (15,0 µg/g créatinine)	300 µg/L	
Phtalate DEP	35,4 µg/L (48,4 µg/g créatinine)		
Pesticides : pyréthrinoides	1,18 µg/L (1,65 µg/g créatinine)	?	100 % niveau quantifiable
Pesticides organophosphorés		?	50 % niveau quantifiable
Pesticides propoxur		?	20 % niveau quantifiable
Pesticides chlorophénols		?	10 % niveau quantifiable
Pesticides herbicides		?	≤1 % niveau quantifiable
Pentachlorophénol (PCP),		40 µg/L	0 femme dépasse le seuil
Dioxines, furanes et PCB dioxin-like	9,1 ng/g lipides (7,4 pg TEQ 2005/g lip) ¹	50 pg-TEQ98/g lipides	0 femme dépasse le seuil
PCB	82,5 ng/g lipides (810,8 ng/L) ¹	700 ng/g lipides	0 femme dépasse le seuil
Retardateurs de flamme PBDE	2,8 ng/g lipides (27,2 ng/L) ¹	?	
Retardateurs de flamme BDE (209)	1,5 ng/g lipides		
Composés perfluorés	7,7 µg/L (0,8 µg/g lipides) ¹	?	

¹ Résultats non pondérés

Un seuil sanitaire critique correspond à la concentration en biomarqueur en dessous de laquelle, selon les connaissances actuelles, il n'y a pas de risque d'effets défavorables sur la santé.

La valeur HBM-I proposée par la Commission allemande de biosurveillance reste controversée en raison de divergences au niveau européen quant à l'appréciation du danger associé au BPA. Cette valeur ne peut donc être considérée que comme une valeur provisoire

BPA : bisphénol A ; **DEHP** : di 2-éthylhexyl-phtalate ; **DEP** : diéthyl-phtalate ; **DINP** : di-isononyl-phtalate ; **HBMM-I** : *human biomonitoring -I* ; **PBDE** : polybromodiphényléthers ; **PCB** : polychlorobiphényles ; **PNB** : programme national de biosurveillance

