



HAL
open science

Polluants ubiquitaires de l'environnement et neurodéveloppement de l'enfant

Jeanne Etiemble, Sylvaine Cordier

► **To cite this version:**

Jeanne Etiemble, Sylvaine Cordier. Polluants ubiquitaires de l'environnement et neurodéveloppement de l'enfant. *Environnement, Risques & Santé*, 2022, 21 (1), pp.23-34. 10.1684/ers.2021.1611. hal-03590798v2

HAL Id: hal-03590798

<https://univ-rennes.hal.science/hal-03590798v2>

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.

Polluants ubiquitaires de l'environnement et neurodéveloppement de l'enfant

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

Des études épidémiologiques longitudinales menées dans différents pays ont évalué les associations entre l'exposition actuelle à des polluants qui sont, ou ont été, très présents dans l'environnement comme le plomb, les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines, la pollution atmosphérique et le neurodéveloppement de l'enfant. Ces études de cohorte mère-enfant ou d'enfants décrivent des associations de l'exposition prénatale ou la première année de vie avec des perturbations du développement mental et psychomoteur chez le jeune enfant ainsi que des déficits cognitifs ou des altérations comportementales chez l'enfant plus âgé. L'impact de ces expositions sur le risque de troubles du neurodéveloppement (TND) tels que le trouble déficit d'attention/hyperactivité (TDAH) ou les troubles du spectre autistique (TSA) est également suggéré en particulier avec l'exposition prénatale au plomb pour le TDAH, à la pollution atmosphérique (particules fines) pour le TSA. Les études expérimentales montrent divers modes d'action de ces polluants et leurs mécanismes au niveau moléculaire et cellulaire : stress oxydant, perturbations neuroendocrines et des neurotransmissions, neuro-inflammation, ainsi que des modifications épigénétiques qui peuvent altérer le développement cérébral pendant la période embryonnaire et fœtale et l'acquisition des compétences cognitives et comportementales pendant l'enfance.

Mots-clés : plomb ; dioxines ; PCB ; pollution de l'air ; troubles du neurodéveloppement ; TSA ; TDAH

Abstract

Longitudinal epidemiological studies in various countries have evaluated the relations to neurodevelopment in children of exposure to pollutants, currently or previously ubiquitous in the environment such as lead, PCBs, dioxins, air pollution. These mother-child or child cohort studies describe associations between exposure the prenatal period or first year of life and disruption with mental and psychomotor developmental disturbances in young children and cognitive deficits or behavioral problems in older children. An impact of these exposures is also suspected of affecting the risk of neurodevelopmental disorders (NDD) such as Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) or Autism Spectrum Disorders (ASD), and in particular prenatal exposure to lead for ADHD and to particulate matter (PM) for ASD. Experimental studies show that these pollutants have various modes of action and mechanisms at the molecular and cellular level: oxidative stress, neuroendocrine and neurotransmission disturbances, neuroinflammation, as well as epigenetic modifications that

can alter brain development during the embryonic and fetal period as well as the acquisition of cognitive and behavioral skills during childhood.

Keywords : Lead ; dioxins ; PCB ; air pollution ; neurodevelopmental disorders ; ASD, ADHD

Introduction

Des métaux tels que le plomb, des molécules organiques comme les dioxines, les PCB sont des polluants ubiquitaires de notre environnement. Liés aux activités humaines parfois depuis fort longtemps, ces polluants contaminent air, eau et alimentation. Les particules fines sont vectrices de nombreux polluants, en extérieur comme à l'intérieur des résidences. Ces polluants sont des sources rémanentes d'exposition des populations. L'exposition à plusieurs molécules chimiques pendant le développement embryonnaire, fœtal et la première année de vie a été reconnue comme pouvant causer des perturbations du neurodéveloppement chez l'enfant (1-4). Cette revue présente des données épidémiologiques récentes ayant évalué les associations entre des expositions (habituelles en population générale de différents pays) au plomb, dioxines/PBC, polluants atmosphériques et des perturbations du développement mental, psychomoteur, cognitif et comportemental ainsi que les troubles du spectre autistique (TSA) et le trouble de l'attention/hyperactivité (TDAH). Les modes d'action des polluants au niveau moléculaire et cellulaire décrits dans les études expérimentales *in vivo* et *in vitro* apportent une certaine plausibilité biologique aux effets observés

Plomb et autres métaux toxiques

Utilisé dès l'Antiquité, le plomb est redécouvert au moment de la révolution industrielle dans les activités métallurgiques. Les intoxications massives aiguës et chroniques ont été bien étudiées en milieu professionnel. Le plomb comme polluant environnemental est présent dans les sols et l'atmosphère au voisinage de sites industriels (fonderies, usines de fabrication et de recyclage de batteries) et dans les zones de fort trafic automobile, en particulier avant l'entrée en vigueur de la législation sur l'essence plombée. Les poussières et les peintures des habitats anciens et dégradés, mais aussi l'eau de boisson – surtout dans les résidences où des anciennes canalisations en plomb subsistent - et, à un degré moindre, l'alimentation, sont des sources rémanentes, souvent insidieuses, d'exposition des populations au plomb (3).

Données épidémiologiques

Dans les années 1980-1990, des études transversales menées dans plusieurs pays ont montré des associations entre l'exposition prénatale et postnatale au plomb à des concentrations environnementales relativement élevées et un effet sur le quotient intellectuel de l'enfant (baisse de QI), les performances scolaires et certains aspects du comportement (3). Au cours des années 2000, des études longitudinales ont confirmé les associations avec des troubles du neurodéveloppement de l'enfant même à des niveaux d'exposition environnementale beaucoup plus faibles. Le regroupement de 7 études prospectives internationales (1 333 enfants) a permis de conclure en 2005 (5) à l'existence d'une relation dose-effet non linéaire. Ainsi, la baisse des scores de QI chez les enfants apparaît plus forte pour les faibles doses (plombémies en dessous de 10 µg/dL) que celle observée pour des plombémies supérieures à

10 µg/dL. Ces résultats ont conduit, en 2012, l'agence gouvernementale des Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) des États-Unis à abaisser le seuil dit sécuritaire ou tolérable à 5 µg/dL pour les enfants de moins de 6 ans. Cependant, le CDC et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) considèrent qu'aucun niveau de plomb dans le sang des jeunes enfants n'est sans danger. Depuis, un grand nombre de travaux ont corroboré la présence d'effets délétères à des niveaux inférieurs à 10 µg/dL. Des études de cohortes mère-enfant menées dans différents pays (6-12) décrivent des associations entre l'exposition prénatale (et postnatale) à des niveaux très faibles (≤ 5 µg/dL) et le neurodéveloppement de l'enfant : déficits cognitifs (baisse de QI), troubles comportementaux (impulsivité hyperactivité). Ces effets sont surtout observés chez les garçons (Tableau 1). Deux revues systématiques avec méta-analyse publiées en 2019, (13,14) concluent à l'augmentation du risque de TDAH avec l'exposition à de faibles concentrations de plomb sanguin (<3 µg/dL) chez les enfants. Une autre revue systématique en 2019 (15) ne montre pas d'association des niveaux de plomb dans le cheveu avec un TSA, ni l'impact d'une exposition cumulée.

Des effets neurodéveloppementaux essentiellement cognitifs sont décrits associés à l'exposition prénatale à d'autres métaux : méthyl-mercure, cadmium, arsenic et manganèse (2,16).

Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes

Les nombreuses études chez l'animal (singe, rat, poulet) ont montré qu'une imprégnation au plomb joue un rôle dans la survenue de troubles du neurodéveloppement (troubles des apprentissages, de la mémoire spatiale et non spatiale, déficits d'attention). Les dysfonctionnements des fonctions visuelles et auditives, mises en évidence peuvent contribuer aux troubles du développement cognitif (3). L'exposition chronique pré et néonatale chez le rat entraîne dans la descendance une neuro-inflammation dans le cortex antérieur, l'hippocampe et le cervelet avec une augmentation significative de cytokines et de prostanoïdes (17). Des différences d'effets (incidence, manifestations, sévérité) sont parfois observées entre mâles et femelles dans les études animales (18). Des effets du plomb sur le méthylome de l'hippocampe ont été montrés « dose-réponse non-linéaire » chez le rat (19) confortant un effet à faible dose sur la méthylation gène-spécifique dans le cerveau et l'influence du sexe. Une autre étude montre un lien entre une modification du taux d'acétylation des histones dans l'hippocampe chez le rat exposé à différentes doses de plomb et l'augmentation de l'activité locomotrice (20).

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la toxicité du plomb sur le neurodéveloppement (3). L'altération de l'homéostasie calcique peut modifier les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium (3). La production de radicaux libres et la peroxydation des lipides participent à la toxicité cellulaire (3). Le plomb perturbe la maturation et la différenciation des astrocytes. En agissant sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), il affecte le système glutamatergique intervenant dans la synaptogenèse impliquée dans les processus élémentaires de mémorisation et d'apprentissage. En augmentant ou diminuant l'efficacité de la transmission glutamatergique le plomb, selon sa concentration, peut induire des anomalies durant les étapes précoces de l'ontogenèse et avoir des effets toxiques variables induits par le glutamate (3). A concentration élevée, le plomb, exerce des effets toxiques sur les neurones par apoptose ou nécrose (3). Une revue en 2018 (18) propose un modèle complexe de mécanismes moléculaires impliquant des interactions entre

hormones, génome, épigénome, sexome dans lequel s'inscrit un éventuel effet modificateur de facteurs spécifiques du sexe.

Dioxines/PCB

Les dioxines regroupent deux grandes familles, les polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) qui font partie, comme les polychlorobiphényles (PCB) et les polybromobiphényles (PBB), de la classe des hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés (HAPH). Parmi les 210 congénères PCDD, il y a la TCDD dite dioxine « de Seveso », (la plus chlorée). Dans les pays développés, les deux principales sources d'émission de dioxines résultent des activités domestiques d'incinération de déchets ménagers, et industrielles liées à la métallurgie et à la sidérurgie. Les émissions ont considérablement diminué au cours des dernières années dans ces pays. Néanmoins, les dioxines sont encore présentes étant donné leur demi-vie élevée (10 à 12 ans).

Les PCB, utilisés au siècle dernier dans de très nombreuses applications industrielles et commerciales sont maintenant, pour un grand nombre, interdits d'usage en raison de leur toxicité et de leur persistance environnementale. Cependant, ils sont encore présents sur des sites contaminés et dans les équipements et constructions datant d'avant l'interdiction. Par ailleurs, certains sont des sous-produits dans la production contemporaine de pigments et colorants (21). Les PCB comme les dioxines sont des polluants ubiquitaires et persistants (demi-vie variant de plusieurs jours à plusieurs milliers d'années selon les congénères). Les 209 congénères diffèrent par le nombre (1 à 10) d'atomes de chlore et leur emplacement sur la molécule biphényle. Douze d'entre eux sont appelés « dioxin-like » (PCB-DL) ayant des propriétés toxicologiques comparables à celles de la dioxine avec un même mécanisme d'action (activation du récepteur d'aryl hydrocarbure, AhR). Les PCB « non-dioxin-like » (PCB-NDL) ont un autre mécanisme d'action. Parmi les PCB-NDL, une sous-catégorie de 6 congénères souvent trouvés dans l'environnement et les chaînes alimentaires, représente un indicateur de contamination. Ils sont détectés dans les sérums humains, le lait maternel, le tissu adipeux et le cerveau humain (22).

Les dioxines et les PCB, présents dans tous les compartiments de l'écosystème (air, sols, sédiments aquatiques et marins, animaux), se concentrent le long de la chaîne alimentaire, et l'alimentation représente la voie majeure d'exposition des populations. La toxicité des dioxines et des PCB-DL est généralement mesurée en facteurs d'équivalence toxique (TEF selon l'OMS).

Données épidémiologiques

Dans les études environnementales, il existe de façon quasiment inéluctable une co-contamination dioxines et PCB. Les premières études de suivi de cohortes comme la cohorte de Caroline du Nord et la cohorte des Grands Lacs aux Etats-Unis ont montré que les plus fortes expositions pendant la grossesse étaient associées à des effets sur le neurodéveloppement (4). Bien que l'allaitement apporte beaucoup de dioxines et de PCB, ce sont les expositions mesurées à la naissance qui sont associées aux effets observés sur le neurodéveloppement (23,24).

Avant les années 2000, les études de cohortes mère-enfant ou de naissance dans différents pays (Taiwan, Etats-Unis, Allemagne, Pays-Bas, Iles Féroé...) ont montré que l'exposition prénatale aux PCB (aux niveaux observés en population générale) est associée de manière significative aux perturbations des fonctions cognitives durant l'enfance sans qu'il soit possible de distinguer les effets spécifiques de congénères (25).

Depuis les années 2000, les études de cohortes et cas-témoins (Tableau 2) menées aux Etats-Unis, Japon, et Europe indiquent qu'une exposition prénatale aux PCB (PCB-DL, PCB-NDL, différents congénères) est associée à diverses altérations du neurodéveloppement chez les jeunes enfants et les enfants d'âge scolaire (7,8,26-33). Il s'agit d'altérations cognitives (concentration, attention, mémoire de travail verbale, visuelle, auditive), sensorimotrices, comportementales (impulsivité). Elles sont observées plus souvent chez les garçons et les enfants non allaités. Une étude cas-témoins (31) indique une augmentation du risque de TSA avec l'exposition prénatale à certains congénères PCB. Deux études récentes de cohortes (32,33) dont une étude européenne groupant 7 cohortes ne trouvent pas de lien entre l'exposition prénatale ou postnatale avec un trouble TSA ou TDAH.

Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes

D'après les études chez les rongeurs, les PCB-NDL (et non les PCB-DL) seraient les principaux responsables des anomalies cognitives et comportementales associées aux PCB (associations mises en évidence chez les humains). Une exposition développementale aux PCB-NDL diminue l'activité locomotrice, selon les congénères et, dans quelques cas, de manière sexe spécifique alors qu'une exposition avec un mélange PCB (Aroclor) augmente l'activité locomotrice. Les interactions complexes entre PCB-DL et PCB-NDL dans un mélange influenceraient l'impact sur la locomotion. L'exposition développementale aux PCB tend à diminuer la sociabilité des mâles sans toutefois, d'après les études disponibles, qu'il soit possible d'attribuer ces effets à une classe spécifique de PCB (21).

Les études chez les animaux ne mentionnent pas de changements structuraux majeurs dans le cerveau en développement, aux concentrations reconnues comme toxiques, mais de subtiles modifications d'organisation altérant la connectivité synaptique pouvant avoir des répercussions sur la fonction cognitive et le développement de perturbations ou de troubles (21). Les deux processus neurodéveloppementaux, importants pour la connectivité synaptique, l'apoptose et la morphogenèse des axones et des dendrites, seraient affectés par les PCB. L'apoptose apparaît augmentée par les PCB de manière plus prononcée dans le cervelet (21).

Concernant la TCDD (dioxine), l'étude de ses effets dans de nombreux modèles animaux, révèle une sensibilité variable d'une espèce à l'autre et à l'intérieur d'une même espèce (4). Les singes rhésus soumis à de faibles doses présentent une atteinte significative des tests d'apprentissage relatifs à l'espace alors que l'apprentissage lié aux couleurs et aux formes serait au contraire favorisé. Cette même dissociation a été également constatée chez les singes exposés aux PCB (4).

Différents modes d'action sont évoqués pour les dioxines (4) comme pour les PCB (21,34,35). Des études chez l'animal ont montré que l'exposition aux PCB était associée comme dans certaines études épidémiologiques (21,36) à une modification des niveaux d'hormones

thyroïdiennes. Néanmoins, l'ensemble des travaux ne retient pas l'hypothèse qu'un mécanisme dépendant de l'hormone thyroïdienne est primordial dans la médiation des effets des PCB sur le neurodéveloppement (21). Pour les dioxines, le mécanisme moléculaire de référence est l'activation du récepteur AhR (*aryl hydrocarbon receptor*) qui initie une cascade d'événements impliquant différentes voies de signalisation principalement transcriptionnelles (4). Ce mécanisme s'appliquerait également aux PCB-DL (37). Un autre mécanisme commun aux PCB et dioxines est le déclenchement d'un stress oxydant avec l'induction de cytochromes participant aux effets anti-œstrogéniques. L'altération de la signalisation des neurotransmetteurs (modification des niveaux de dopamine, de sérotonine et potentialisation de la transmission GABA) et une modulation de la signalisation dépendante du calcium neuronal (rôle dans la morphogenèse axonale et dendritique) seraient attribuées aux PCB-NDL (21,34,35). Les PCB-NDL en activant le récepteur à la ryanodine (RyR), agiraient sur le niveau de calcium intracellulaire et ainsi sur l'apoptose neuronale et la croissance dendritique dont la régulation est dépendante de l'activité du RyR (21). Des différences de mécanismes d'action existent selon les congénères et entre les composés parents et leurs métabolites (38).

Polluants de l'air/Particules fines

L'air atmosphérique ou intérieur est un mélange de polluants sous forme de particules de gaz, de solides et de liquides. Les activités humaines entraînent une pollution de l'air extérieur et intérieur (chauffage au bois, trafic routier, procédés industriels...). Selon leur diamètre les particules (fines, très fines, ultrafines) pénètrent l'appareil respiratoire à différents niveaux (voies aériennes supérieures, bronches, alvéoles pulmonaires) les plus fines franchissant la barrière alvéolo-capillaire. En France le chauffage au bois demeure une source importante d'émission de particules fines en résidentiel. La taille et la composition des particules ne seraient pas les seuls critères à prendre en considération dans les études et en prévention mais également le « potentiel oxydant » associé aux sources anthropiques des particules (39).

Données épidémiologiques

Des études de cohortes mère-enfant ou de naissance (Tableau 3) menées au cours des années 2000, dans différents pays (Etats-Unis, Chine, Europe) ont montré des associations entre l'exposition prénatale ou les premières années de vie aux polluants de l'air (HAP, carbone élémentaire NO₂, particules fines...) intérieur ou extérieur à des niveaux habituellement relevés et des perturbations du neurodéveloppement (40-48). Les associations décrites concernent des effets sur le développement psychomoteur, cognitif (baisse de QI, problèmes d'attention, mémoire de travail) ou comportemental (anxiété, hyperactivité). Une étude (42) suggère une susceptibilité liée au polymorphisme GSTP1 (*Glutathione S- transférase P*), une autre souligne un effet sur un problème d'attention plus marqué chez les garçons (44). L'étude européenne multisite groupant 6 cohortes (projet Escape) met en évidence une association de l'exposition prénatale avec le développement psychomoteur mais pas avec le développement cognitif (46).

Concernant l'association de l'exposition à la pollution atmosphérique avec le risque de TSA ou de TDAH, les résultats d'études de cohortes et cas-témoins (49-58) sont présentés dans le tableau 4. Plusieurs études rapportent une association entre l'exposition prénatale (O₃, NO,

NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}) particulièrement au 3^e trimestre de grossesse ou l'exposition durant la première année de vie (O₃, CO, NO₂, SO₂, PM_{2.5}, PM₁₀) et une augmentation de risque de TSA. Cependant, l'étude collaborative européenne (53) du projet Escape ne montre pas d'association entre l'exposition prénatale aux polluants de l'air (NO₂ et PM) et les traits autistiques chez les enfants de 4-10 ans, ni entre l'exposition prénatale (NO₂, NO_x, PM₁₀, PM_{2.5}) et une augmentation du risque de TDAH chez les enfants de 3 à 10 ans (57).

Trois méta-analyses publiées entre 2016 et 2020 (59–61) concluent à une augmentation modeste du risque de TSA avec l'exposition prénatale ou postnatale à la pollution de l'air (PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂). Le risque serait plus élevé avec l'exposition aux particules fines (PM_{2.5}) au cours du troisième trimestre de grossesse.

Une étude longitudinale menée aux Pays-Bas (62) en 2018 met en relation l'exposition au domicile pendant la grossesse à la pollution de l'air (PM_{2.5}, NO₂) et des modifications anatomiques du cerveau (visualisées à l'IRM) chez les enfants présentant entre 6 et 10 ans des troubles des fonctions exécutives. A chaque augmentation de particules fines de 5 µg/m³, le nombre d'erreurs chez l'enfant augmente de 5 %. Les erreurs augmentent respectivement de 32 % et de 69 % à mesure que le cortex cérébral du *précuneus* et du lobe frontal est plus fin d'1 millimètre. Avec la cohorte de naissance Environage (*ENVIRonmental influence ON early AGEing*) en Belgique, une étude (63) a mis en évidence chez les nouveau-nés des altérations dans les deux sexes des réponses transcriptomiques associées à l'exposition pendant la gestation aux particules PM_{2.5}. Les altérations sont différentes chez le garçon et la fille. Une autre étude (64) montre que l'exposition à la pollution durant la grossesse (15-19 semaines) a des effets sur la fonction immunitaire maternelle (sur les taux de cytokines et chimiokines) qui pourraient être associés aux troubles du neurodéveloppement chez l'enfant comme les troubles du spectre autistique et la déficience intellectuelle.

Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes

Chez la souris (65,66) l'exposition pendant la gestation (correspondant au 3^e trimestre chez la femme) et au début de la vie à des particules ultrafines (à des niveaux similaires à ceux de l'heure de pointe dans des villes de taille moyenne en Amérique du Nord) induit dans la descendance des altérations de la différenciation des cellules du cerveau et des anomalies de la substance blanche : inflammation/activation de la microglie, réduction du corps calleux, hypomyélinisation, développement aberrant de la substance blanche, modifications du glutamate et GABA, activation des astrocytes de l'amygdale... Une exposition plus précoce aux particules fines et ultrafines pendant la période gestationnelle (correspondant au 1^{er} et 2^e trimestre de grossesse chez la femme) conduit à d'autres anomalies : accélération de la maturation des précurseurs oligodendrocytes, hyper-myélinisation persistante du corps calleux, modification durable de la quantité de progéniteurs d'oligodendrocytes du corps calleux. Différents phénotypes de myélinisation pourraient, selon les auteurs, dépendre du moment d'exposition aux étapes clé de neurogenèse et gliogenèse (67).

Après exposition chez la souris aux particules diesel aux doses environnementales pendant la gestation (68,69), différentes modifications sont observées également au niveau du cerveau dans la descendance : altérations de la structure du cortex cérébral ainsi que des modifications biochimiques. Un des mécanismes évoqués est une neuro-inflammation avec diminution de

l'expression d'une protéine (la reeline) qui active une voie de signalisation impliquée dans la migration et le positionnement des neurones (68).

Une étude récente (70) montre que l'exposition chronique (vivarium près d'un important trafic routier) chez le rat durant la gestation et l'allaitement agit sur le comportement (réflexes psychomoteurs, locomotion, communication sociale), augmente l'anxiété, altère la cognition, diminue les marqueurs inflammatoires et facteurs de croissance (en relation avec les changements comportementaux) et modifie l'intégrité neurale dans la descendance mâle. D'autres facteurs (bruits, vibrations, stress) peuvent agir indépendamment ou en relation avec les polluants chimiques et des facteurs de susceptibilité génétique.

Conclusions

L'ensemble des études épidémiologiques issues de nombreux pays suggère que l'exposition aux polluants ubiquitaires tels que le plomb, les dioxines/PCB et les particules fines de la pollution atmosphérique représente un risque pour le cerveau en développement et peut affecter le neurodéveloppement de l'enfant. Les associations sont décrites à des niveaux d'exposition faibles, correspondants à l'exposition des populations même quand les normes sont respectées. La présomption du lien d'après les études décrites est présentée dans le tableau 5. La période d'exposition de plus grande vulnérabilité se situe pendant la gestation et/ou la première année de vie. Elle n'est pas encore parfaitement définie (début de grossesse, fin de grossesse, premiers mois de vie) pour ces polluants (et les différents congénères). D'une façon générale, les garçons semblent plus affectés que les filles. Plusieurs études rapportent des augmentations du risque de troubles TDAH et TSA : TDAH principalement avec l'exposition au plomb et TSA avec l'exposition à la pollution atmosphérique, aux particules fines. Les études expérimentales apportent une certaine plausibilité biologique aux associations rapportées en population. Différents modes d'action et mécanismes au niveau moléculaire et cellulaire (Tableau 5) sont impliqués dans la perturbation du développement cérébral et potentiellement responsables des altérations mentales, psychomotrices, cognitives et comportementales observées chez le jeune enfant et l'enfant d'âge scolaire.

Références

1. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):330-8.
2. 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.
3. 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>
4. 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>
5. 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.

6. Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, Dewailly É, Ayotte P, Forget-Dubois N, et al. Prenatal Methylmercury, Postnatal Lead Exposure, and Evidence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Inuit Children in Arctic Québec. *Environ Health Perspect.* 2012;120(10):1456-61.
7. Sioen I, Den Hond E, Nelen V, Van de Mieroop E, Croes K, Van Larebeke N, et al. Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7–8 years. *Environ Int.* 2013;59:225-31.
8. Neugebauer J, Wittsiepe J, Kasper-Sonnenberg M, Schöneck N, Schölmerich A, Wilhelm M. The influence of low level pre- and perinatal exposure to PCDD/Fs, PCBs, and lead on attention performance and attention-related behavior among German school-aged children: Results from the Duisburg Birth Cohort Study. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218(1):153-62.
9. Huang S, Hu H, Sánchez BN, Peterson KE, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, et al. Childhood Blood Lead Levels and Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Cross-Sectional Study of Mexican Children. *Environ Health Perspect.* 2016;124(6):868-74.
10. Desrochers-Couture M, Oulhote Y, Arbuckle TE, Fraser WD, Séguin JR, Ouellet E, et al. Prenatal, concurrent, and sex-specific associations between blood lead concentrations and IQ in preschool Canadian children. *Environ Int.* 2018;121:1235-42.
11. Polanska K, Hanke W, Pawlas N, Wesolowska E, Jankowska A, Jagodic M, et al. Sex-Dependent Impact of Low-Level Lead Exposure during Prenatal Period on Child Psychomotor Functions. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2263.
12. Fruh V, Rifas-Shiman SL, Amarasiriwardena C, Cardenas A, Bellinger DC, Wise LA, et al. Prenatal lead exposure and childhood executive function and behavioral difficulties in project viva. *NeuroToxicology.* 2019;75:105-15.
13. Donzelli G, Carducci A, Llopis-Gonzalez A, Verani M, Llopis-Morales A, Cioni L, et al. The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(3):382.
14. He J, Ning H, Huang R. Low blood lead levels and attention-deficit hyperactivity disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26(18):17875-84.
15. Guo B-Q, Li H-B, Liu Y-Y. Association between hair lead levels and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019;276:239-49.
16. Bellinger DC. Prenatal Exposures to Environmental Chemicals and Children's Neurodevelopment: An Update. *Saf Health Work.* 2013;4(1):1-11.
17. Chibowska K, Korbecki J, Gutowska I, Metryka E, Tarnowski M, Goschorska M, et al. Pre- and Neonatal Exposure to Lead (Pb) Induces Neuroinflammation in the Forebrain Cortex, Hippocampus and Cerebellum of Rat Pups. *Int J Mol Sci.* 6 2020;21(3):1083.
18. Singh G, Singh V, Sobolewski M, Cory-Slechta DA, Schneider JS. Sex-Dependent Effects of Developmental Lead Exposure on the Brain. *Front Genet.* 2018;9:89.
19. Singh G, Singh V, Wang Z-X, Voisin G, Lefebvre F, Navenot J-M, et al. Effects of developmental lead exposure on the hippocampal methylome: Influences of sex and timing and level of exposure. *Toxicol Lett.* 2018;290:63-72.
20. Luo M, Xu Y, Cai R, Tang Y, Ge M-M, Liu Z-H, et al. Epigenetic histone modification regulates developmental lead exposure induced hyperactivity in rats. *Toxicol Lett.* 2014;225(1):78-85.
21. Klocke C, Lein PJ. Evidence Implicating Non-Dioxin-Like Congeners as the Key Mediators of Polychlorinated Biphenyl (PCB) Developmental Neurotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1013.
22. Mitchell MM, Woods R, Chi L-H, Schmidt RJ, Pessah IN, Kostyniak PJ, et al. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder. *Environ Mol Mutagen.* 2012;53(8):589-98.

23. Patandin S, Dagnelie PC, Mulder PG, Op de Coul E, van der Veen JE, Weisglas-Kuperus N, et al. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: A comparison between breast-feeding, toddler, and long-term exposure. *Environ Health Perspect.* 1999;107(1):45-51.
24. Patandin S, Lanting CI, Mulder PGH, Boersma ER, Sauer PJJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr.* 1999;134(1):33-41.
25. Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect.* 2003;111(3):357-576.
26. Jacobson JL, Jacobson SW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr.* 2003;143(6):780-8.
27. Boucher O, Bastien CH, Saint-Amour D, Dewailly É, Ayotte P, Jacobson JL, et al. Prenatal exposure to methylmercury and PCBs affects distinct stages of information processing: An event-related potential study with Inuit children. *NeuroToxicology.* 2010;31(4):373-84.
28. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Altshul LM, Korrnick SA. Neuropsychological Measures of Attention and Impulse Control among 8-Year-Old Children Exposed Prenatally to Organochlorines. *Environ Health Perspect.* 2012;120(6):904-9.
29. Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa N, et al. Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res.* 2014;133:321-6.
30. Berghuis SA, Soechitram SD, Sauer PJJ, Bos AF. Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Their Hydroxylated Metabolites is Associated with Neurological Functioning in 3-Month-Old Infants. *Toxicol Sci.* 2014;142(2):455-62.
31. Lyall K, Croen Lisa A, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharrazi M, et al. Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect.* 2017;125(3):474-80.
32. Granillo L, Sethi S, Keil KP, Lin Y, Ozonoff S, Iosif A-M, et al. Polychlorinated biphenyls influence on autism spectrum disorder risk in the MARBLES cohort. *Environ Res.* 2019;171:177-84.
33. Fornis J, Stigum H, Høyer BB, Sioen I, Sovcikova E, Nowack N, et al. Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and attention-deficit and hyperactivity disorder: a pooled analysis of seven European birth cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2018;47(4):1082-97.
34. Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the Links Between Endocrine Disruptors and Neurodevelopment. *Endocrinology.* 2015;156(6):1941-51.
35. Pinson A, Bourguignon JP, Parent AS. Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. *Andrology.* 2016;4(4):706-22.
36. Chevrier J, Eskenazi B, Bradman A, Fenster L, Barr DB. Associations between Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Neonatal Thyroid-Stimulating Hormone Levels in a Mexican-American Population, Salinas Valley, California. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1490-6.
37. Pohjanvirta R, Viluksela M. Novel Aspects of Toxicity Mechanisms of Dioxins and Related Compounds. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2342.
38. Panesar HK, Kennedy CL, Keil Stietz KP, Lein PJ. Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Risk Factors for Autism Spectrum Disorder? *Toxics.* 2020;8(3):70.
39. Daellenbach KR, Uzu G, Jiang J, Cassagnes L-E, Leni Z, Vlachou A, et al. Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. *Nature.* 2020;587(7834):414-9.

40. Perera FP, Li Z, Whyatt R, Hoepner L, Wang S, Camann D, et al. Prenatal Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure and Child IQ at Age 5 Years. *PEDIATRICS*. 2009;124(2):e195-202.
41. Perera FP, Tang D, Wang S, Vishnevetsky J, Zhang B, Diaz D, et al. Prenatal Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) Exposure and Child Behavior at Age 6–7 Years. *Environ Health Perspect*. 2012;120(6):921-6.
42. Morales E, Julvez J, Torrent M, de Cid R, Guxens M, Bustamante M, et al. Association of Early-life Exposure to Household Gas Appliances and Indoor Nitrogen Dioxide With Cognition and Attention Behavior in Preschoolers. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1327-36.
43. Edwards SC, Jedrychowski W, Butscher M, Camann D, Kieltyka A, Mroz E, et al. Prenatal Exposure to Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Children’s Intelligence at 5 Years of Age in a Prospective Cohort Study in Poland. *Environ Health Perspect*. 2010;118(9):1326-31.
44. Chiu Y-HM, Bellinger DC, Coull BA, Anderson S, Barber R, Wright RO, et al. Associations between Traffic-Related Black Carbon Exposure and Attention in a Prospective Birth Cohort of Urban Children. *Environ Health Perspect*. 2013;121(7):859-64.
45. Newman NC, Ryan P, LeMasters G, Levin L, Bernstein D, Hershey GKK, et al. Traffic-Related Air Pollution Exposure in the First Year of Life and Behavioral Scores at 7 Years of Age. *Environ Health Perspect*. 2013;121(6):731-6.
46. Guxens M, Garcia-Esteban R, Giorgis-Allemand L, Fornis J, Badaloni C, Ballester F, et al. Air Pollution During Pregnancy and Childhood Cognitive and Psychomotor Development: Six European Birth Cohorts. *Epidemiology*. 2014;25(5):636-47.
47. Sunyer J, Esnaola M, Alvarez-Pedrerol M, Fornis J, Rivas I, López-Vicente M, et al. Association between Traffic-Related Air Pollution in Schools and Cognitive Development in Primary School Children: A Prospective Cohort Study. *Lanphear BP, éditeur. PLOS Med*. 2015;12(3):e1001792.
48. McGuinn LA, Bellinger DC, Colicino E, Coull BA, Just AC, Kloog I, et al. Prenatal PM2.5 exposure and behavioral development in children from Mexico City. *NeuroToxicology*. 2020;81:109-15.
49. Jung C-R, Lin Y-T, Hwang B-F. Air Pollution and Newly Diagnostic Autism Spectrum Disorders: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Yoshikawa T, éditeur. PLoS ONE*. 2013;8(9):e75510.
50. Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. Ambient Air Pollution and Autism in Los Angeles County, California. *Environ Health Perspect*. 2013;121(3):380-6.
51. Raz R, Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Just AC, Laden F, et al. Autism Spectrum Disorder and Particulate Matter Air Pollution before, during, and after Pregnancy: A Nested Case–Control Analysis within the Nurses’ Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect*. 2015;123(3):264-70.
52. Kalkbrenner AE, Windham GC, Serre ML, Akita Y, Wang X, Hoffman K, et al. Particulate Matter Exposure, Prenatal and Postnatal Windows of Susceptibility, and Autism Spectrum Disorders: *Epidemiology*. 2015;26(1):30-42.
53. Guxens M, Ghasabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environ Health Perspect*. 2016;124(1):133-40.
54. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):71.
55. Pagalan L, Bickford C, Weikum W, Lanphear B, Brauer M, Lanphear N, et al. Association of Prenatal Exposure to Air Pollution With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr*. 2019;173(1):86-92.
56. McGuinn LA, Windham GC, Kalkbrenner AE, Bradley C, Di Q, Croen LA, et al. Early Life Exposure to Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: Findings from a Multisite Case–Control Study. *Epidemiology*. 2020;31(1):103-14.

57. Fornis J, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Porta D, Ghassabian A, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure During Pregnancy and Symptoms of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Children in Europe: Epidemiology. 2018;29(5):618-26.
58. Kim SS, Vuong AM, Dietrich KN, Chen A. Proximity to traffic and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to Attention Deficit Hyperactivity Disorder and conduct disorder in U.S. children. *Int J Hyg Environ Health*. 2021;232:113686.
59. Flores-Pajot M-C, Ofner M, Do MT, Lavigne E, Villeneuve PJ. Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. *Environ Res*. 2016;151:763-76.
60. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. Kesavachandran CN, éditeur. *PLOS ONE*. 2016;11(9):e0161851.
61. Chun H, Leung C, Wen SW, McDonald J, Shin HH. Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2020;256:113307.
62. Guxens M, Lubczyńska MJ, Muetzel RL, Dalmau-Bueno A, Jaddoe VWV, Hoek G, et al. Air Pollution Exposure During Fetal Life, Brain Morphology, and Cognitive Function in School-Age Children. *Biol Psychiatry*. 2018;84(4):295-303.
63. Winckelmans E, Vrijens K, Tsamou M, Janssen BG, Saenen ND, Roels HA, et al. Newborn sex-specific transcriptome signatures and gestational exposure to fine particles: findings from the ENVIRONAGE birth cohort. *Environ Health*. 2017;16(1):52.
64. Volk HE, Park B, Hollingue C, Jones KL, Ashwood P, Windham GC, et al. Maternal immune response and air pollution exposure during pregnancy: insights from the Early Markers for Autism (EMA) study. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):42.
65. Allen JL, Liu X, Pelkowski S, Palmer B, Conrad K, Oberdörster G, et al. Early Postnatal Exposure to Ultrafine Particulate Matter Air Pollution: Persistent Ventriculomegaly, Neurochemical Disruption, and Glial Activation Preferentially in Male Mice. *Environ Health Perspect*. 2014;122(9):939-45.
66. Allen JL, Oberdörster G, Morris-Schaffer K, Wong C, Klocke C, Sobolewski M, et al. Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: Parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *NeuroToxicology*. 2017;59:140-54.
67. Klocke C, Allen JL, Sobolewski M, Blum JL, Zelikoff JT, Cory-Slechta DA. Exposure to fine and ultrafine particulate matter during gestation alters postnatal oligodendrocyte maturation, proliferation capacity, and myelination. *NeuroToxicology*. 2018;65:196-206.
68. Chang Y-C, Daza R, Hevner R, Costa LG, Cole TB. Prenatal and early life diesel exhaust exposure disrupts cortical lamina organization: Evidence for a reelin-related pathogenic pathway induced by interleukin-6. *Brain Behav Immun*. 2019;78:105-15.
69. Cole TB, Chang Y-C, Dao K, Daza R, Hevner R, Costa LG. Developmental exposure to diesel exhaust upregulates transcription factor expression, decreases hippocampal neurogenesis, and alters cortical lamina organization: relevance to neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord*. 2020;12(1):41.
70. Nephew BC, Nemeth A, Hudda N, Beamer G, Mann P, Petitto J, et al. Traffic-related particulate matter affects behavior, inflammation, and neural integrity in a developmental rodent model. *Environ Res*. 2020;183:109242.

Tableau 1 : Etudes épidémiologiques (récentes) sur l'exposition au plomb et le neurodéveloppement de l'enfant

Type d'étude Lieu Année	Exposition Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
Cohorte de naissance Nunavik Canada 2012	Prénatale/Postnatale Sang de cordon : 4,7 µg/dL Sang enfant : 2,7µg/dL	Enfants d'âge moyen 11,3 ans Outils : TRF ; DBD Conclusion : association entre une exposition (faible niveau) chez l'enfant et le TDAH dans une population exposée principalement par l'alimentation	6
Cohorte de naissance FLEHS Belgique 2013	Prénatale Sang de cordon : 1,43 [0,73-2,53] µg/dL	Enfants d'âge moyen 7,8 ± 0,4 ans Outil : SDQ Conclusion : exposition prénatale associée à l'augmentation du risque d'hyperactivité chez les garçons et les filles	7
Cohorte mère-enfant Duisburg Allemagne 2015	Prénatale Sang maternel (32 ^e semaine de grossesse)	Enfants 8-9 ans Outils : KITAP ; FBB-ADHS Conclusion : pas d'associations significatives avec les capacités d'attention. Augmentation du comportement TDAH	8
Cohorte de naissance ELEMENT Mexique 2016	Postnatale Sang enfant : 3,4 ± 2,9 µg/dL	Enfants 6-13 ans Outil : CRS-R Conclusion : de faibles niveaux d'exposition chez les enfants (≤ 5 µg/dL) sont associés à des comportements d'hyperactivité et d'impulsivité mais pas d'inattention.	9
Cohorte mère-enfant MIREC Canada 2018	Prénatale/Postnatale Sang maternel (1 ^e et 3 ^e trimestre grossesse) : 0,60 µg/dL Sang de cordon : 0,79 µg/dL Sang enfant : 0,67 µg/dL	Enfants de 3-4 ans Outils : WPPSI-III Conclusion : des concentrations en prénatal inférieures à 5 µg/dL sont associées à un déficit cognitif (baisse du QI de performance) uniquement chez les garçons	10
Cohorte mère-enfant REPRO_P Pologne 2018	Prénatale Sang maternel : 0,99 ± 0,15 µg/dL (2 ^e trimestre de grossesse) Sang de cordon : 0,96 ± 0,16 µg/dL	Enfants de 1 à 2 ans Outils : BSITD Conclusion : association entre exposition fœtale (faible niveau) et perturbations cognitives surtout chez les garçons	11
Cohorte mère-enfant Project Viva Etats-Unis 2019	Prénatale Sang maternel : 0,4 µg/dL (2 ^e trimestre de grossesse)	Enfants d'âge scolaire (7,7ans) Outils : BRIEF, SDQ Conclusion : associations entre exposition prénatale (faible niveau) et altérations des fonctions exécutives	12

BRIEF : Behavior Rating Inventory of Executive Function ; **BSITD** : Bayley Scales of Infant and Toddler Development ; **CRS-R** : Conners' Rating Scales-Revised ; **DBD** : Disruptive Behavior Disorders Rating Scale ; **ELEMENT** Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants ; **FBB-ADHS** : parent rating scale for attention-deficit hyperactivity disorder ; **FLEHS** Flemish Environment and Health Study ; **KITAP** : computerized test battery for attentional performance for children ; **MIREC** : Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals ; **REPRO_PL** : Polish Mother and Child Cohort ; **SDQ** : Strengths and Difficulties Questionnaire ; **TDAH** : trouble déficit de l'attention /hyperactivité ; **TRF** : Teacher Report Form (Child Behavior Checklist) ; **WPPSI-III** : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

Tableau 2 : Etudes épidémiologiques (années 2000) sur l'exposition aux dioxines/PCB et le neurodéveloppement de l'enfant

Type d'étude Lieu Année	Exposition Substances Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
Cohorte mère-enfant Michigan Etats-Unis 2003	Prénatale/Postnatale PCB Sang maternel Sang de cordon Lait maternel	Enfants de 11 ans Outils : 15 tests neuropsychologiques Conclusion : association entre exposition prénatale et une plus grande impulsivité, une moindre concentration et mémoire de travail (verbale, visuelle et auditive) chez les enfants non allaités	26
Cohorte de naissance Nunavik Canada 2010	Prénatale/Postnatale PCB Sang de cordon Sang enfant	Enfants de 10-13 ans Outil : tests cognitifs et paramètres auditifs (ERP) Conclusion : association entre exposition prénatale et altération spécifique du traitement cognitif de l'information chez les enfants soumis à une tâche auditive	27
Cohorte de naissance New Bedford Etats-Unis 2012	Prénatale PCB (plusieurs congénères) Sang de cordon	Enfant 8 ans Outils : CPT ; WISC-III Conclusion : association entre exposition prénatale et inattention chez les garçons	28
Cohorte mère-enfant FLEHS Belgique 2013	Prénatale PCB Sang de cordon	Enfant 7-8 ans Outils : SDQ Conclusion : pas d'association entre l'exposition prénatale aux PCB et les problèmes de comportement (hyperactivité)	7
Cohorte de naissance Tohoku Japon 2014	Prénatale PCB Sang de cordon	Enfant 42 mois Outil : K-ABC Conclusion : association entre exposition prénatale aux PCB les plus chlorés et altérations des capacités intellectuelles chez les garçons	29
Cohorte mère-enfant Pays-Bas 2014	Prénatale 10 PCB et 6 OH-PCB Sang maternel (2 ^e et 3 ^e trimestre de grossesse)	Enfant de 3 mois Outil : Examen de Touwen (neuro-moteur) Conclusion : associations entre exposition prénatale au 4-OH-PCB-107 et altérations des fonctions sensorimotrices et visuomotrices chez les garçons	30
Cohorte de naissance Duisburg Allemagne 2015	Prénatale/périnatale PCDD/F PCB Sang maternel (32 ^e semaine de grossesse) Lait maternel	Enfants de 8 ans Outils : KITAP ; FBB-ADHS Conclusion : association entre exposition prénatale aux PCDD/F et PCB et baisse des capacités intellectuelles ; pas d'effets sur hyperactivité	8
Cas-témoins EMA Californie 2017	Prénatale 11 PCB Sang maternel (2 ^e trimestre de grossesse)	Enfants Outil : DSM-IV-TR Conclusion : association entre exposition prénatale à certains PCB (PCB138/153/158) et présence d'un TSA ; PCB138/158 associé à la déficience intellectuelle	31
Cohorte mère-enfant MARBLES Californie 2019	Prénatale PCB-DL PCB-NDL Sang maternel (chaque trimestre de grossesse)	Enfants de 3 ans Outils : ADOS ; MSEL Conclusion : pas d'association entre exposition prénatale aux PCB-DL ou PCB-NDL et risque de TSA	32
Multi-cohorte (7 cohortes) Europe 2018	Prénatale/Postnatale PCB-153 Sang maternel Sang de cordon Lait maternel (jusqu'à 24 mois)	Enfant jusqu'à 10 ans (âge moyen 5,8 ans) Outils : diagnostic médical, rapport maternel et enseignant Conclusion : pas d'association entre exposition prénatale ou postnatale au PCB-153 et le risque de TDAH avant l'âge de 10 ans	33

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule ; ; **CPT** : Continuous Performance ; **DSM** : Diagnostic and statistical manual of mental disorders ; **EMA** : Early Markers for Autism ; **ERP** : event-related potentials ; **FBB-ADHS** : parent rating scale for attention-deficit hyperactivity disorder ; **FLEHS** : Flemish Environment and Health Study ; **K-ABC** : Kaufman Assessment Battery for Children ; **KITAP** : computerized test battery for attentional performance for children ; **MARBLES** : Markers of Autism Risk in Babies – Learning Early Signs ; **MSEL** : Mullen Scales of Early Learning ; **OH-PCB** : biphényles polychlorés hydroxylés ; **PCB-DL/ND** : polychlorobiphényles dioxin like/non dioxin like ; **PCDD** : polychlorodibenzo-p-dioxines ; **SDQ** : Strengths and Difficulties Questionnaire ; **TSA** : troubles du spectre autistique ; **WISC-III** : Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition

Tableau 3 : Etudes épidémiologiques sur l'exposition à la pollution de l'air et le neurodéveloppement de l'enfant

Type d'étude Lieu Année	Exposition Substances Mesure	Effets Outils Conclusions	Réf
Cohorte mère-enfant CCCEH New York City 2009 2012	Prénatale HAP Mesures locales pendant la grossesse Sang maternel (adduits) Sang de cordon (adduits)	Enfants 5 ans Outils : WPPSI-R Conclusion : association entre concentrations les plus élevées de HAP (au-dessus de la médiane de 2,26 ng/m ³) et baisse de QI Enfants 6-7 ans Outil : CBCL Conclusion : exposition prénatale à HAP (plus élevée que la médiane de 2,27 ng/m ³) ou présence d'adduits associées aux problèmes comportementaux (anxiété, problèmes d'attention)	40,41
Cohorte de naissance Espagne 2009	Postnatale NO ₂ Mesures intérieures trois premiers mois Génotypage variant GSTP1 (Ile105Val).	Enfants de 4 ans Outil : MSCA Conclusion : association avec perturbation du développement cognitif et de l'attention particulièrement chez les enfants génétiquement susceptibles (polymorphisme GSTP1)	42
Cohorte mère-enfant Cracovie Pologne 2010	Prénatale/Postnatale HAP Mesures : air, sang maternel (2 ^e et 3 ^e trimestre grossesse) ; Sang de cordon ; Urine enfant	Enfants de 5 ans Outil : RCPM Conclusion : association des concentrations HAP de l'air (supérieures à la médiane de 17,96 ng/m ³) aux perturbations du développement cognitif (baisse de QI)	43
Cohorte de naissance Boston 2013	Postnatale Carbone élémentaire (trafic) Mesures selon adresses des enfants	Enfants de 7-14 ans Outil : CPT Conclusion : association (non linéaire) entre l'exposition au carbone élémentaire (indicateur de particules liées au trafic) et les problèmes d'attention (erreurs et temps de réaction) plus marquée chez les garçons	44
Cohorte de naissance CCAAPS Cincinnati 2013	Postnatale Carbone élémentaire (trafic) Mesures : première année selon adresse	Enfant de 7 ans Outil : BASC, Conclusion : exposition au trafic routier durant l'enfance associée aux symptômes d'hyperactivité chez les enfants de mères de bon niveau scolaire	45
Multi-cohorte (6 cohortes) Projet Escape Europe 2014	Prénatale PM, NO ₂ , NOx Mesures selon adresse de naissance (extrapolées aux périodes de grossesse)	Enfants 1 à 6 ans Outils : questionnaires et tests neuropsychologiques divers Conclusion : exposition prénatale à NO ₂ (trafic routier) associée à l'altération du développement psychomoteur de l'enfant. Pas d'association avec le développement cognitif	46

Cohorte d'enfants Barcelone 2015	Postnatale Carbone élémentaire, NO ₂ , PM Mesure en milieu scolaire intérieur extérieur	Enfants de 7-10 ans Outils : tests d'attention ANT Conclusion : les enfants exposés en milieu scolaire à des niveaux élevés de pollution présentent un développement cognitif affecté (attention, mémoire de travail)	47
Cohorte mère-enfant Mexico 2020	Prénatale PM _{2.5} Mesures (par satellite) chaque trimestre de grossesse	Enfants de 4-6 ans Outil : BASC-2 Conclusion : exposition aux PM _{2.5} pendant la grossesse (premier trimestre) associée aux perturbations comportementales (compétences sociales)	48

ANT : Attentional Network Tests ; **BASC** : Behavioral Assessment System for Children ; **CBCL** Child Behavior Checklist ; ; **CCAAPS** : Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study ; **CCCEH** : Columbia Center for Children's Environmental Health ; **CPT** : Continuous Performance Test ; **Escape** : European Study of Cohorts for Air Pollution Effects ; **HAP** : hydrocarbure aromatique polycyclique ; **MSCA** : McCarthy Scales of Children's Abilities ; **NO₂** : dioxyde d'azote ; **RCPM** : Raven Coloured Progressive Matrices ; **WPPSI-R** : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Revised

Tableau 4 : Etudes épidémiologiques récentes sur l'exposition à la pollution de l'air et les troubles du neurodéveloppement TSA et TDAH

Type d'étude Lieu Année	Exposition Substance Mesure	Effet Outils Conclusions	Réf
Etude longitudinale Taiwan Chine 2013	Postnatale CO, NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀ , O ₃ Mesures locales (1 à 4 ans avant diagnostic)	Enfants de 3 à 9 ans Outil : ICD-9-CM Conclusion : association entre les niveaux de O ₃ , CO, NO ₂ , SO ₂ et un diagnostic nouveau de TSA.	49
Cas-témoins Los-Angeles Etats-Unis 2013	Prénatale O ₃ and PM _{2.5} Mesures selon l'adresse de naissance	Enfants 3-5 ans Outil : DSM-IV- Conclusion : association entre TSA et exposition prénatale liée au trafic (O ₃ et PM _{2.5})	50
Cas-témoins nichée dans cohorte NHS II Etats-Unis 2015	Prénatale PM ₁₀ , PM _{2.5} Mesures selon l'adresse maternelle (moyennes mensuelles)	Enfants Outil : ADI Conclusion : association entre exposition aux niveaux les plus élevés de PM _{2.5} (3 ^e trimestre de grossesse) et augmentation du risque TSA	51
Cas-témoins Caroline du Nord Etats- Unis 2015	Prénatale PM ₁₀ , Mesures pour chaque trimestre de grossesse selon adresse	Enfants de 8 ans Outil : DSM-IV-TR (TSA) Conclusion : association entre la pollution liée au trafic (particules PM ₁₀) et autisme ; susceptibilité accrue durant le 3 ^e trimestre	52
Cohorte multisite (4 cohortes) Projet Escape Europe 2016	Prénatale NO ₂ , PM ₁₀ , PM _{2.5} Mesures selon adresse de naissance	Enfant 4-10 ans Outils : A-TAC ; CBCL ; SRS ; CAST Conclusion : association nulle entre exposition prénatale aux polluants de l'air (NO ₂ , et PM) et les traits autistiques	53
Cas-témoins Charge Los Angeles Etats-Unis 2013	Prénatale/Postnatale NO ₂ , PM _{2.5} , PM ₁₀ , Mesures chaque trimestre de grossesse et première année de vie (moyennes mensuelles)	Enfants de 3-5 ans Outils : ADI ; ADOS Conclusion : association entre TSA et exposition prénatale et durant la première année de vie relative au trafic (NO ₂ , PM ₁₀ , PM _{2.5})	54
Cohorte de naissance Metro Vancouver	Prénatale PM _{2.5} , NO, NO ₂	Enfants de 5 ans Outils : ADI-R et ADOS	55

Colombie britannique Canada 2019	Mesures selon adresse maternelle (moyennes mensuelles)	Conclusion : association entre exposition au NO et TSA ; pas d'association significative avec PM _{2.5} et NO ₂	
Cas-témoins multisites Etats-Unis 2020	Prénatale/Postnatale PM _{2.5} , O ₃ Mesures par satellite selon adresse avant, pendant la grossesse et première année de vie	Enfants Outils : ADOs et ADI-R Conclusion : exposition à l'ozone (3 ^e trimestre de grossesse) associée au TSA ; exposition aux PM _{2.5} (première année de vie) associée au TSA	56
Cohorte multisite (8 cohortes) Projet Escape Europe 2018	Prénatale NO ₂ , NOx, PM ₁₀ , PM _{2.5} Mesures à l'adresse de naissance	Enfants de 3 à 10 ans Outils : A-TAC ; CBCL ; SDQ ; DSM-IV Conclusion : Pas d'association de la pollution de l'air avec l'augmentation du risque de TDAH	57
Transversale Nhanes 2021	Postnatale Proximité trafic routier (HAP) Mesures : Urine	Enfants de 8-15 ans Outils : C-DISC Conclusion : Pas d'association de l'exposition au trafic routier chez l'enfant et TDAH ou un trouble des conduites	58

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised ; **ADOS** : Autism Diagnostic Observation Schedule ; **A-TAC** : Autism Spectrum Disorder module of the Autism – Tics, Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, and Other Comorbidities ; **CAST** : Childhood Autism Spectrum Test ; **CBCL** : Child Behavior Checklist ; **C-DISC** : Diagnostic Interview Schedule for Children ; **Charge** : Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment ; **CO** : monoxyde de carbone ; **DSM** : Diagnostic and statistical manual of mental disorders ; **Escape** : European Study of Cohorts for Air Pollution Effects ; **HAP** : hydrocarbure aromatique polycyclique ; **ICD-9-CM** : International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification ; **Nhanes** : National health and nutrition examination survey ; **NHS II** : Nurses' Health Study II ; **NO₂** : dioxyde d'azote ; **O₃** : ozone ; **SDQ** : Strengths and Difficulties Questionnaire ; **SRS** : Social Responsiveness Scale

Tableau 5: Polluants ubiquitaires associés aux effets sur le neurodéveloppement de l'enfant

Expositions /substances	Altérations et troubles	Présomption d'un lien	Mécanismes d'action
Plomb	Développement mental et psychomoteur	+++	Stress oxydant Effet sur homéostasie du calcium
	Cognition (QI, fonctions exécutives)	+++	<u>Activation AhR, RyR, ER...</u>
	Comportement (Impulsivité/hyperactivité)	+++	Effet neuroendocrinien Effet sur neurotransmission
	TDAH	++	(Dopamine, DAT, sérotonine, acétylcholine)
	TSA	?	Effets épigénétiques
Dioxine/PCB <i>Selon congénères</i>	Développement mental et psychomoteur	++	Stress oxydant Effet sur homéostasie du calcium
	Cognition (QI, capacités verbales, attention, mémoire de travail)	++	<u>Activation AhR, RyR, ER...</u>
	Comportement (impulsivité)	+	Effet neuroendocrinien Effet sur neurotransmission
	TDAH	?	(Dopamine, DAT, sérotonine, acétylcholine)
	TSA	?	Effets épigénétiques
Pollution de l'air <i>HAP, particules fines</i>	Développement mental et psychomoteur	+ (HAP)	Stress oxydant <u>Activation AhR/ER</u>
	Cognition (QI, attention)	+ (HAP, particules)	Effet neuroendocrinien (HAP)
	Comportement (hyperactivité)	+ (particules)	Effet sur neurotransmission
	TSA	+ (particules)	Neuro-inflammation (cytokines)
	TDAH	?	Effet sur microglie

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

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

Ahr : aryl hydrocarbon receptor ; **DAT** : dopamine transporter ; **ER** : estrogen receptor ; **HAP** : hydrocarbure aromatique polycyclique ; **PCB** : polychlorobiphényles ; **RyR** : ryanodine receptor ; **ER** : estrogen receptor ; **TDAH** : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; **TSA** : troubles du spectre autistique