Polluants dans les matériaux de la vie quotidienne et neurodéveloppement de l'enfant

Jeanne Etiemble, Sylvaine Cordier

▶ **To cite this version:**

Jeanne Etiemble, Sylvaine Cordier. Polluants dans les matériaux de la vie quotidienne et neurodéveloppement de l'enfant. Environnement, Risques & Santé, 2022, 21 (1), pp.35-50. 10.1684/ers.2021.1612 . hal-03597673

HAL Id: hal-03597673

https://univ-rennes.hal.science/hal-03597673

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 dans les matériaux de la vie quotidienne et neurodéveloppement chez 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

L'exposition à des polluants présents à faibles concentrations dans les matériaux de la vie quotidienne (retardateurs de flamme, composés perfluorés, bisphénols, phtalates), considérés comme des perturbateurs endocriniens, a été associée à des perturbations du neurodéveloppement chez l'enfant dans des études prospectives. La force de l'association varie selon les substances, les différents congénères et les métabolites. La période prénatale représente la période de vulnérabilité pendant laquelle les substances peuvent altérer la trajectoire développementale du cerveau. Des associations sont mises en évidence dans les études avec des altérations psychomotrices, cognitives et comportementales : principalement dans le domaine cognitif avec les retardateurs de flamme ; dans le domaine comportemental avec les phtalates et les bisphénols. Les effets associés aux expositions sont plus fréquents chez les garçons, les filles sont concernées surtout avec les bisphénols. L'implication de ces substances dans la prévalence des troubles du spectre autistique (TSA) et du trouble déficit d'attention/hyperactivité (TDAH) reste incertaine. Des effets sur le comportement et les capacités d'apprentissage sont décrits dans les études expérimentales. La modification de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes est une des hypothèses pouvant expliquer les effets comme perturbateurs endocriniens mais des interactions avec d'autres systèmes hormonaux et de neurotransmission peuvent également perturber les différents processus neurodéveloppementaux selon le sexe. Des modifications épigénétiques de l'expression de gènes essentiels au développement du cerveau sont associées à l'exposition à ces polluants.

Mots-Clés : retardateurs de flamme bromés ; composés perfluorés ; bisphénol A ; phtalates ; troubles du neurodéveloppement

Abstract

Prospective studies have associated exposure to low-level polluants in everyday materials (e.g., flame retardants, perfluorinated compounds, bisphenols and phthalates), that are considered to be endocrine disruptors, with adverse neurodevelopment outcomes in children. The state of epidemiological évidence varies by substances, congeners and metabolites. The prenatal period is a vulnerable one during which chemical insults can impair the functional trajectory of the developping brain. Associations have been noted with alterations in the psychomotor, cognitive and behavioral domains: mainly in the cognitive domain with flame retardants and in the behavioral domain with phthalates and bisphenols. The associated

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

effects are more frequent in boys ; girls are also concerned, particularly with bisphenols. The involvement of these substances in the prevalence of autism spectrum disorders (ASD) and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) remains uncertain. Experimental studies describe effects by pollutants on behavior and learning abilities. Disruption of thyroid hormone homeostasis is one hypothesis prposed to explain these pollutants' effects, but interactions with other hormonal and neurotransmitter systems may also disrupt different neurodevelopmental processes depending on sex. Exposure to these pollutants is associated with epigenetic changes in the expression of genes critical to brain development.

Keywords: Brominated flame retardants ; perfluorinated compounds ; bisphenols ; Phthalates ; neurodevelopmental disorders

Introduction

Incorporés dans des matériaux d'usage courant, les retardateurs de flamme, les composés perfluorés sont des polluants persistants. Ils se retrouvent dans la chaîne alimentaire et l'eau potable. D'autres substances comme les bisphénols et les phtalates, polluants non persistants, sont également largement répandus car entrant dans la fabrication d'un grand nombre d'objets, de produits, d'articles courants. Les niveaux d'imprégnation, généralement faibles dans la population, sont nettement plus élevés chez les enfants (1). Depuis quelques années des études prospectives recherchent les effets potentiels de l'exposition à ces polluants sur le neurodéveloppement de l'enfant et en particulier de l'exposition pendant la grossesse (2,3). Cette revue présente les données épidémiologiques les plus récentes issues d'études de cohortes mère-enfant, de cohortes de naissance ou de cohortes d'enfants dans plusieurs pays. Les études *in vivo* et *in vitro* récentes apportent de nouvelles connaissances sur les modes d'action et les mécanismes moléculaires de ces perturbateurs endocriniens permettant de comprendre leur éventuelle intervention dans les processus du développement du cerveau aux étapes de grande vulnérabilité.

Retardateurs de flamme

Il existe de nombreux types de retardateurs de flamme incorporés dans des produits et matériels d'usage courant (textiles, rideaux, vêtements, sièges, plastiques, mousses capitonnages, résines, circuits imprimés, câbles, téléviseurs, ordinateurs…). Les retardateurs bromés représentent 30 % de la totalité des retardateurs utilisés au niveau européen. Les PBDE (polybromodiphényléthers), famille de 209 congénères (peuvent avoir de 2 à 10 atomes de brome sur la même structure de base), ne sont pas physiquement incorporés aux matériaux (additifs) et peuvent s'échapper facilement des produits de la vie courante qui en contiennent. Un certain nombre de congénères sont détectés dans les poussières domestiques et l'organisme humain (1). La réglementation européenne interdit depuis 2004 quelques mélanges de PBDE qui étaient utilisés industriellement. Des retardateurs de flamme organophosphorés (RFOP) tendent à remplacer ceux de type bromé dont l'utilisation est progressivement interdite ou limitée dans plusieurs pays. Le TBBPA (tétrabromobisphénols A), autre type de retardateur de flamme, a une structure chimique proche de celle du bisphénol A (BPA). Utilisé en tant que réactif dans les matériaux, il a une forte liaison à ceux-ci contrairement aux PBDE (1). Les PBDE les moins bromés sont considérés comme polluants persistants avec une durée de demi-vie de 2 à 12 ans chez les humains. D'une façon générale, les concentrations de retardateurs de flamme bromés (PBDE) retrouvées dans le lait maternel, le sang du cordon ombilical et le

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

sérum traduisent une faible imprégnation de la population mais ils sont toujours plus élevés chez les jeunes enfants (4). Ceci traduit le fait que ces composés sont utilisés dans les vêtements (pyjamas pour enfants), les coussins et la literie, les produits et équipements électroniques, et se retrouvent aussi dans l'eau, le sol, l'alimentation et les poussières.

Données épidémiologiques

Plusieurs études de cohortes mère-enfant traitant du lien entre l'exposition aux PBDE qui débute *in utero* et les troubles du neurodéveloppement ont été publiées depuis 2009 (5–16) dans différents pays (Europe, Chine, Etats-Unis, Canada). Elles sont présentées dans le tableau 1. Ces études indiquent que l'exposition aux PBDE durant la gestation et/ou durant l'enfance est associée aux effets dans les domaines comportemental, cognitif ou moteur chez les enfants à différents âges (1, 2, 4, 5, 6, 9 et 12 ans). En France, une étude (7) fondée sur les données de la cohorte mère-enfant Pélagie montre que l'exposition prénatale des enfants à des mélanges de penta-BDE (mesurés dans le sang de cordon et la poussière des maisons) est associée à des troubles cognitifs. Les scores de compréhension verbale sont plus faibles chez les enfants des maisons aux concentrations les plus élevées en BDE 99 et BDE 209, particulièrement chez les garçons. Les scores de mémoire de travail sont plus bas chez les enfants exposés aux taux plus élevés de BDE 99 dans les poussières de maison. Aucune association n'est trouvée avec le BDE 209 mesuré dans le sang de cordon.

Trois revues systématiques en 2017, 2018 et 2020 (17–19) rassemblant les études des différents pays confirment l'association entre les concentrations maternelles ou du sang de cordon de différents PBDE (et également de retardateurs d'usage actuel) et les effets sur le développement moteur, cognitif et comportemental des enfants. Une méta-analyse (19) réalisée avec le système grade (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) conclut à une preuve suffisante d'association de l'exposition aux PBDE pendant la période développementale avec une baisse de QI selon une relation dose-réponse. Les associations avec les capacités d'attention et autres symptômes de TDAH ont été jugées limites à l'issue de la même démarche (19).

Les retardateurs de flamme (PBDE) même à des niveaux très faibles pourraient affecter l'homéostasie des hormones thyroïdiennes. Plusieurs études (6,20–22) mettent en évidence des associations entre l'exposition pendant la grossesse et les taux de TSH, (*Thyroid Stimulating Hormon*) de thyroxine totale ou libre (T4) et de triiodothyronine (T3) chez la mère (20,21) ainsi qu'avec les taux de TSH chez la fille (21) et avec les taux de T4 libre chez le garçon à l'âge de 3 ans (22). Selon une méta-analyse en 2015 (23), les effets des PBDE sur la fonction thyroïdienne dépendent essentiellement de l'exposition et des taux sanguins de PBDE. L'association entre l'exposition aux PBDE et les changements de la fonction thyroïdienne semble correspondre à une courbe en forme de U (23). Cependant, deux revues systématiques en 2018 et 2020 (17,18) ne concluent pas de manière définitive à un mécanisme d'action médié par la fonction thyroïdienne en période prénatale ou postnatale ni sur l'effet de certains facteurs modificateurs comme le sexe.

Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes

Les études chez les mammifères, les poissons, les amphibiens ont montré que certains PBDE sont capables d'induire après exposition pendant la gestation des modifications du comportement dans la descendance (1). Chez les rongeurs, l'exposition périnatale aux PBDE même à des doses faibles, a des effets sur les fonctions cognitives et la mémoire spatiale (24). L'exposition chez l'animal a été associée à la perte de cellules granulaires du cervelet, à la libération d'acide arachidonique neuronal et la perturbation de l'homéostasie du calcium. Une étude (25) chez le rat *Wistar* indique que l'exposition au TBBPA pendant les premiers jours de

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

la gestation à des doses faibles induit un comportement d'anxiété dans la descendance mâle. Chez la souris, l'exposition maternelle aux retardateurs de flamme organophosphorés (26) affecte différemment selon le sexe l'activité locomotrice de la descendance et a un effet sur le phénotype anxiété (indépendant de la locomotion).

Les études animales décrivent une perturbation de la régulation thyroïdienne par de multiples voies. Chez l'embryon de *Xenopus laevis*, une exposition brève au TBBPA à des concentrations voisines de celles environnementales pendant la phase précoce de l'embryogenèse perturbe la signalisation des hormones thyroïdiennes entraînant des effets sur la prolifération et la différenciation des cellules souches dans le tissu neuronal (27). Des études en milieux cellulaires précisent les mécanismes moléculaires d'interactions avec le récepteur thyroïdien, affectant l'homéostasie des hormones thyroïdiennes (28,29) ayant pour conséquence la perturbation du développement cérébral. Cependant, d'autres mécanismes peuvent expliquer les associations mises en évidence dans les études en population (12,25). Des perturbations des neurotransmissions cholinergique (fixation aux récepteurs nicotiniques), dopaminergique (fixation au transporteur de la dopamine) sont évoquées. Des effets du BDE-47 et de son métabolite hydroxylé sont décrits sur la régulation épigénétique de la maturation et la fonction des neurones corticaux embryonnaires de rats (30). Il est difficile de généraliser les effets et les modes d'actions à l'ensemble des congénères PBDE et autres retardateurs de flamme tant les études transcriptomiques, protéomiques, de criblage *in vitro* présentent une diversité de résultats (1).

Composés perfluorés

Les composés perfluorés (PFC) ou substances perfluoroalkylées (PFAS) sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles, notamment pour les traitements anti-tâches et imperméabilisation des vêtements, les enduits, autorisés pour le contact alimentaire, le revêtement anti-adhésif, les mousses anti-incendie, les tensio-actifs, les cires, et certaines formulations d'insecticides. Ils sont d'un usage fréquent à travers un grand nombre de produits et, évacués dans l'environnement, se retrouvent dans la chaîne alimentaire et l'eau potable. Les niveaux d'imprégnation sont plus élevés chez les enfants que chez les adultes comme les retardateurs de flamme. Ceci est dû vraisemblablement à une exposition alimentaire plus importante, des contacts avec le sol et les poussières et une exposition initiale *in utero* et par l'allaitement. Ils sont considérés comme des polluants persistants (1). Au sein de cette famille, on distingue deux tensio-actifs, le sulfonate de perfluorooctane (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) qui, comme produits de dégradation de nombreux PFC, sont fréquemment retrouvés dans les matrices environnementales ou biologiques (demi-vie de 2 à 5 ans dans le corps humain). Ce sont les principales substances mesurées dans les études.

Données épidémiologiques

Trois revues publiées en 2013, 2014 et 2017 (2,31,32) font le point sur les études antérieures. La revue de 2017 (32) analyse une dizaine d'études réalisées à partir de cohortes de naissance dans plusieurs pays (Danemark, Taïwan, Norvège, Etats-Unis…) qui ont recherché les effets de l'exposition prénatale sur le neurodéveloppement (contrôle moteur, attention, comportement, activité motrice, apprentissages, cognition…). La plupart des études ne mettent pas en évidence d'associations, que les tests soient effectués pendant la petite enfance ou à l'âge scolaire ou bien rapportent des effets non persistants dans le suivi. La revue de 2017 (32) cite également neuf études qui s'intéressent à l'hyperactivité ou aux critères d'impulsivité (TDAH) avec des résultats très hétérogènes (association positive pour deux études, nulle ou négative pour trois études). En 2010, l'étude transversale sur les données de l'enquête Nhanes

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

(*National Health and Nutrition Examination Survey*) représentative de la population générale des Etats-Unis, décrivait un risque de TDAH (rapporté par les parents) associé à des niveaux élevés de PFOA, PFOS, PFHxS (perfluorohexane sulfonate) dans le sérum des enfants de 12-15 ans (33).

En 2020, les résultats de 4 études (34–37) sur des cohortes européennes (iles Féroé, Norvège, Danemark, multisite en Europe) ont été publiés (tableau 2). Aux iles Féroé, des concentrations plus élevées de PFA dans le sérum sont associées à des troubles comportementaux (symptômes TDAH) chez des enfants de 7 ans mais aucun lien avec l'exposition prénatale n'est observé (34), tout comme en Norvège chez des enfants de 3,5 ans (35). Dans la cohorte danoise une association est cependant mise en évidence avec l'exposition prénatale précoce (8 semaines gestationnelles en moyenne) et les difficultés comportementales chez les enfants à 7 et 11 ans (36). Enfin, l'étude collaborative et méta-analyse (37) incluant près de 5 000 paires mère-enfant de huit cohortes européennes montre que l'exposition des enfants aux PFOS et PFOA de la naissance à 2 ans (estimée par un modèle pharmacocinétique incluant les mesures dans le sérum/plasma et le lait maternel) n'est pas associée à l'augmentation de prévalence de TDAH durant l'enfance. Cependant, les analyses stratifiées suggèrent l'existence d'une association plus particulièrement chez les filles, chez les enfants de mères nullipares ou peu éduquées.

Ces données (34–37) conformes à celles des revues précédemment publiées (2,31,32), montrent que l'évidence d'un effet sur le neurodéveloppement reste à ce jour insuffisante. Par ailleurs, les études sur la recherche du lien entre l'exposition et la fonction thyroïdienne ne font émerger aucun modèle cohérent (32,38).

Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes

Après exposition néonatale au PFOA et PFOS des comportements d'hypoactivité puis d'hyperactivité et une incapacité à s'habituer sont observés chez la souris adulte (39) avec perturbation du système cholinergique. Chez le rat, (40) l'exposition pendant la gestation produit également une augmentation de l'activité motrice et un déficit d'habituation dans la progéniture mâle au 17^{e} jour. Ces effets sont confirmés dans d'autres modèles toxicologiques tels que le poisson (zebrafish) chez lequel on observe une activité spontanée plus élevée après exposition au PFOS (41) selon une courbe dose-réponse. L'exposition chronique à faibles doses, à différents stades de développement, induit des changements de comportement chez les poissons adultes et également à la génération F1 (42). D'après les auteurs (39,41), les comportements observés résultent de perturbations dans la signalisation dopaminergique ou cholinergique (récepteurs nicotiniques impliqués). De nombreux modèles de laboratoire rapportent les effets des PFA anciens et nouveaux sur les taux d'hormones thyroïdiennes maternelle et de la progéniture (38). Cependant le mécanisme d'action des perturbations thyroïdiennes sur le neurodéveloppement reste à élucider. D'après les modèles d'étude *in vitro* (43) les différents PFA pourraient impacter le neurodéveloppement avec des mécanismes sous-jacents différents (actions sur prolifération et différenciation des neurones, perturbations endocrines, effets sur neurotransmetteurs, stress oxydant…) et selon une courbe concentrations-effet biphasique.

Bisphénols

Le 4,4-isopropylidènediphénol, plus couramment appelé bisphénol A (ou BPA), est un composé chimique de synthèse utilisé notamment dans la fabrication industrielle des plastiques de type polycarbonates et celle des résines époxy. Les polycarbonates sont présents

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

dans un grand nombre d'objets courants (lunettes, certaines bouteilles plastiques, biberons…) ; on retrouve les résines époxy dans les revêtements intérieurs des boîtes de conserve ou les amalgames dentaires. Le bisphénol A entre également dans la composition du PVC et de certains plastifiants ainsi que dans les papiers thermosensibles (1). Depuis juillet 2010, la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de biberons produits à base de bisphénol A sont suspendues en France. Depuis 2015, le BPA est interdit en France et en Europe dans l'ensemble des contenants en contact avec l'alimentation. Depuis janvier 2020, il est interdit dans les papiers thermiques. Il est reconnu comme perturbateur endocrinien pour l'humain en 2017 et toxique (catégorie 1B) pour la reproduction. Cependant, de nombreux objets d'utilisation courante contenant du BPA sont toujours en circulation. Des analogues structuraux au BPA tels que les bisphénols B, F, S ou AF sont actuellement utilisés, le BPF étant le plus largement employé.

Données épidémiologiques

Une dizaine d'études de cohortes publiées depuis 2009 dans différents pays (44–56) ont décrit des associations entre une exposition prénatale (et parfois aussi postnatale) et le neurodéveloppement chez l'enfant à différents âges (Tableau 3). Chez l'enfant d'âge préscolaire (44,46,51,53) les effets associés concernent le plus souvent des altérations du comportement externalisé (hyperactivité, agressivité) ou internalisé (anxiété/dépression), également des problèmes de langage (54), des altérations de la mémoire de travail et de la capacité de planification (51), des symptômes TSA (55). Chez les enfants d'âge scolaire, les études indiquent principalement des manifestations du comportement internalisé et externalisé (45,47–50) et parfois des déficits cognitifs et des fonctions exécutives (45). Les associations sont en majorité rapportées avec l'exposition prénatale. Trois études indiquent cependant des associations avec l'exposition prénatale et postnatale (45,46,49). Des études décrivent des associations significatives avec les effets comportementaux uniquement chez les garçons (48,50,53) ou chez les filles (44,55) ou dans les deux sexes (45,51) mais s'exprimant différemment chez la fille et le garçon et différemment selon le moment d'exposition prénatal ou postnatal (45–47,49). Dans un échantillon d'enfants âgés de 8 à 15 ans issu de l'enquête Nhanes (2003-2004), les concentrations les plus élevées de BPA urinaire étaient associées avec le TDAH. Les associations étaient plus fortes chez les garçons que chez les filles (57).

Une étude en 2019, menée sur un petit échantillon de la cohorte APrON d'Alberta (*Alberta Pregnancy Outcomes and Nutrition),* associe les concentrations les plus élevées de BPA prénatal à des altérations de la microstructure de la substance blanche pouvant expliquer les problèmes de comportement internalisé chez les enfants d'âge préscolaire (58). L'absence d'un résultat identique avec l'exposition postnatale suggère une vulnérabilité plus grande durant la période prénatale. Des modifications de profils de méthylation de l'ADN (sang de cordon des enfants) de gènes impliqués dans les fonctions neurologiques et l'inflammation sont associées dans une cohorte du Michigan (59) avec les concentrations de bisphénols (BPA, BPF, BPS) au premier trimestre de grossesse et avec les concentrations de BPA uniquement chez les filles dans une cohorte suédoise (60).

Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes

Chez le rongeur, de nombreuses études ont décrit des effets anxiogènes de l'exposition prénatale ou périnatale au BPA (61–63) également des déficits d'apprentissages, de mémoire, une altération du comportement social (64,65). Des modifications des protéines synaptiques perturbant à long terme la transmission synaptique et ainsi la communication neuronale, pourraient être à l'origine des propriétés anxiogènes. Une étude en 2017 (66) indique des effets

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

anxio-dépressifs dans la descendance après une exposition maternelle au BPF chez la souris. L'exposition prénatale au BPF aurait des effets comportementaux dépendants du sexe, les souris femelles développant plus de comportements d'anxiété et de résignation. Chez l'embryon zebrafish (67), l'exposition à de très faibles doses de BPA et BPS est délétère pour le développement du cerveau, elle modifie l'expression de gènes impliqués dans les étapes précoces du neurodéveloppement, altère la neurogenèse (selon la dose) et engendre des anomalies du comportement locomoteur chez les jeunes poissons. Une méta-analyse en 2018 incluant 12 études animales conclut à une augmentation de l'hyperactivité chez les rongeurs mâles après une exposition au BPA au début de la vie (68). Des auteurs (69) indiquent que chez les rongeurs une exposition périnatale au BPA altère la microstructure de la substance blanche et son développement (neurogenèse, transmission et organisation synaptiques, différenciation, myélinisation…).

Un mécanisme généralement décrit à l'origine des effets du BPA dans les études animales est la liaison aux récepteurs nucléaires des œstrogènes. Cependant, le BPA peut se lier à d'autres récepteurs nucléaires ou membranaires (1). Le BPA (et BPS), activant le récepteur aux androgènes, induit l'activation de l'aromatase B, aboutissant à une neurogenèse précoce dans l'hypothalamus et à un comportement hyperactif (67). La neurotoxicité peut également être liée au stress oxydant générant une apoptose et affecter le comportement locomoteur (70). Ces études montrent, que les substituts au BPA pourraient ne pas être dénués de toxicité. Le BPA comme perturbateur endocrinien peut générer une courbe dose-réponse non monotone (et non linéaire) (71). Les interactions avec plusieurs récepteurs hormonaux (64,65) modifient différentes voies de signalisation selon le sexe et l'étape du développement.

Des études mettent en relation les modifications de comportements observées chez les rongeurs avec des altérations de la régulation épigénétique (en particulier la méthylation de l'ADN) de l'expression de gènes essentiels au fonctionnement neuronal aux étapes précoces (60,65,72,73) et à différents niveaux du cerveau (hippocampe, hypothalamus). Les effets sur le transcriptome et les fonctions cérébrales seraient sexe dépendante (74). Dans la descendance des souris soumises pendant la gestation à une exposition aux perturbateurs endocriniens (BPA, phtalates, pesticides), équivalente à celle d'une cohorte de naissance suédoise, des altérations long terme dans les comportements sont observées avec modification de l'expression de gènes du cerveau. Des altérations similaires du comportement chez le male et la femelle peuvent avoir néanmoins des mécanismes moléculaires et biochimiques sous-jacents différents (75).

Phtalates

Les phtalates, utilisés depuis une cinquantaine d'années (1), entrent dans la composition de très nombreux produits du quotidien (peintures, cosmétiques, contenants pour la nourriture, fragrances, déodorants, savons…) et articles (vêtements, jouets, emballages, gants, dispositifs médicaux…). Des interdictions et restrictions d'usage ont été promulguées par la Commission européenne depuis les années 2000 : tous les phtalates classés CMR 1 et 2 (substance cancérogène, mutagène, reprotoxique de catégorie 1 ou 2) sont interdits dans les préparations (peintures et colles…) ; plusieurs phtalates sont interdits dans la production de jouets, les articles pour enfants, les cosmétiques. L'usage du DEHP (Di 2-ethylhexyl phtalate) dans les dispositifs médicaux est restreint si les nouveau-nés, les femmes enceintes et allaitant, doivent y être exposés (directive 2007/47/CE). Les réglementations sont toujours en évolution. Ces interdictions et restrictions d'usage font suite à des travaux conduits chez le rongeur montrant des effets cancérogènes du DEHP. Le potentiel de perturbation endocrinienne des phtalates

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

est désormais reconnu par les instances nationales et internationales de santé publique qui en classent certains parmi les toxiques de la reproduction de catégorie 2.

Données épidémiologiques

Deux revues portant sur une douzaine d'études menées dans différents pays jusqu'aux années 2016 (2,3) concluent à la difficulté d'évaluer l'impact des phtalates sur le neurodéveloppement chez le jeune enfant et l'enfant plus âgé d'après les études publiées (méthodologies différentes, mesures imprécises de l'exposition, diversité des outils utilisés pour évaluer le neurodéveloppement). Les associations sont observées le plus souvent avec l'exposition prénatale ; de nombreux domaines neurodéveloppementaux sont explorés ; les effets varient selon les phtalates, selon le sexe, selon la période d'exposition mais sans convergence des études sur ces aspects.

Le tableau 4 présente des études publiées (56,76–87) très récemment en Europe, Etats-Unis, Canada, Mexique et Chine. Chez le jeune enfant et l'enfant d'âge scolaire sont décrites des associations de l'exposition prénatale à plusieurs phtalates avec le développement cognitif précoce (80), le développement du langage (76), le quotient intellectuel non verbal (56), le développement psychomoteur (86,87), les fonctions exécutives (77), le comportement social (79). Associés à l'exposition prénatale, des comportements internalisés (dépression/anxiété) et externalisés (hyperactivité impulsivité) sont également rapportés chez l'enfant plus âgé (81–84) et l'adolescent (85). Des études de cohorte mettent également en évidence des associations entre les concentrations urinaires des phtalates (métabolites) mesurées chez l'enfant et des troubles cognitifs (79), des baisses de QI (81), des troubles du comportement (82), des altérations de la motricité fine (83,84). Certains effets, après exposition prénatale ou postnatale, sont observés uniquement chez les garçons (76,77,86) ou s'expriment différemment comme les troubles comportementaux chez la fille et le garçon (83,84). Les associations sont parfois mises en évidence avec certains métabolites : phtalates de bas poids moléculaires (MnBP…) ou de haut poids moléculaire phtalates (DEHP…) et/ou avec la somme des métabolites. Des études ont recherché une éventuelle période de plus grande vulnérabilité (56,85–87) durant la grossesse (1e, 2e, 3e trimestre). Avant 18 semaines de gestation, les concentrations les plus élevées de tous les phtalates (56) sont associées à une baisse de QI dans une cohorte européenne (Pays-Bas). Une autre étude (88) menée dans deux cohortes de pays différents (Suède et Etats-Unis) rapporte une association entre les taux de métabolites urinaires de certains phtalates (dibutyl phtalate et butyl benzyl phtalate) durant le premier trimestre de grossesse et un retard de langage chez les enfants d'âge préscolaire (2,5-3 ans) dans ces deux cohortes. Cependant, dans une autre cohorte aux Etats-Unis (81) ce sont les concentrations urinaires de plusieurs phtalates mesurés à l'âge de 3 ans qui sont le plus fortement associées avec une baisse des capacités cognitives (QI) (82).

Concernant plus spécifiquement les troubles du neurodéveloppement TSA et TDAH, des études récentes de cohortes et cas-témoins (89–92) aux Etats-Unis, Canada et Europe présentées dans le tableau 5 suggèrent une augmentation de risque de troubles TSA (89,90) et TDAH (92) avec l'exposition prénatale. Les comportements TSA sont rapportés avec les phtalates gestationnels uniquement chez les garçons (90). Chez les garçons présentant un TSA avec un retard développemental, les comportements d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention sont associés aux concentrations les plus élevées de certains phtalates dans les poussières de maison (91). Dans l'étude transversale (93) à partir de l'enquête nationale (Etats-Unis) Nhanes 2001-2004, les concentrations urinaires de certains métabolites de phtalates (DEHP et phtalates de haut poids moléculaire) chez les enfants de 6-15 ans sont associées à une augmentation de risque de trouble déficit d'attention et plus marginalement de trouble

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

conjoint déficit d'attention et trouble d'apprentissage (sans mise en évidence d'un lien isolé avec déficit d'apprentissage).

Concernant les mécanismes sous-jacents aux altérations constatées, une méta-analyse en 2019 (94) à partir de 13 articles montre une association entre l'exposition aux métabolites DEHP et la fonction thyroïdienne avec diminution des T4 totales et augmentation TSH. Une autre étude (95) met en évidence dans une cohorte (APrON d'Alberta), des modifications structurales de la substance blanche à différents niveaux du cerveau comme possibles médiatrices de l'association entre l'exposition prénatale aux phtalates et les problèmes de comportements chez les enfants d'âge préscolaire.

Etudes expérimentales, mode d'action et mécanismes

Chez le rat, l'exposition gestationnelle au DEHP est associée à un déficit d'apprentissage et de mémoire spatiale dose-dépendante coexistant avec des altérations de l'expression de gènes dans le cerveau néonatal du rat (96) en particulier de deux gènes importants pour la prolifération neuronale. La descendance mâle semble plus susceptible que la descendance femelle à l'exposition au DEHP. Deux articles (97,98) décrivent un phénomène d'apoptose des cellules granulaires cérébelleuses ou l'inhibition de leur prolifération dans la descendance mâle de rats *Wistar* exposés au DEHP et à son métabolite MEHP, effets susceptibles d'affecter le développement neuromoteur.

Comme pour leurs effets sur le système reproducteur (1), il est admis, d'après les études expérimentales, que les phtalates peuvent affecter le neurodéveloppement à travers divers mécanismes d'action (99) parmi lesquels : l'altération de la fonction thyroïdienne ; la réduction du taux d'hormones sexuelles ; la modification de l'homéostasie du calcium ; l'activation des récepteurs au proliférateur de peroxysome activé (PPAR alpha ou gamma) et la perturbation des taux d'acides gras dans le cerveau. L'induction par les phtalates (MEHP en particulier) de l'activation ou de la modulation des récepteurs PPAR humains est reconnue comme un mécanisme plausible. Les phtalates de hauts poids moléculaires et de bas poids moléculaires activeraient et moduleraient de manière différente les récepteurs PPAR chez l'humain (100). L'inhibition de l'expression de l'aromatase induite par les phtalates pourrait être médiée par l'intermédiaire de PPAR. D'après les études toxicogénomiques rassemblées dans une revue (101), l'exposition aux phtalates modifie l'expression de gènes par des changements épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN aux sites CpG.

Conclusion

D'après l'ensemble des études prospectives, l'exposition aux retardateurs de flamme (PBDE), aux composés perfluorés, aux bisphénols et phtalates, durant la gestation et/ou durant l'enfance, est susceptible d'engendrer des perturbations du neurodéveloppement dans le domaine comportemental, cognitif ou moteur chez les enfants à différents âges (Tableau 6). Néanmoins l'évidence épidémiologique reste fragile. Il faut noter une grande hétérogénéité dans les études : diversité des âges et des domaines neurodéveloppementaux explorés avec des outils variés ; difficulté de mesurer une réelle exposition pour des substances à demi-vie courte (bisphénols et phtalates) souvent avec un seul échantillon ; incertitude sur les périodes de vulnérabilité ; faible convergence sur les congénères impliqués (PBDE) ou les différents métabolites (phtalates). Les études expérimentales *in vivo et in vitro* apportent cependant une certaine plausibilité biologique avec l'implication de plusieurs mécanismes (Tableau 6) pour ces polluants agissant comme perturbateurs endocriniens. Néanmoins, les différences entre les espèces (comme par exemple le rôle des œstrogènes dans le développement du cerveau)

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

nécessitent des précautions dans la transposition des observations à l'humain. Par ailleurs, les fenêtres de susceptibilité restent encore à établir.

Références

1. Inserm. (dir.). Reproduction et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2011, XXI-713 p. - (Expertise collective). - http://hdl.handle.net/10608/222

2. Bellinger DC. Prenatal Exposures to Environmental Chemicals and Children's Neurodevelopment: An Update. Saf Health Work. 2013;4(1):1-11.

3. 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.

4. Toms L-ML, Sjödin A, Harden F, Hobson P, Jones R, Edenfield E, et al. Serum Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Levels Are Higher in Children (2–5 Years of Age) than in Infants and Adults. Environ Health Perspect. 2009;117(9):1461-5.

5. Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KNJA, Sauer PJJ, Bos AF. Prenatal Exposure to Organohalogens, Including Brominated Flame Retardants, Influences Motor, Cognitive, and Behavioral Performance at School Age. Environ Health Perspect. 2009;117(12):1953-8.

6. Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, Forns J, Grimalt JO, Torrent M, et al. Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. Environ Int. 2011;37(3):605-11.

7. Chevrier C, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Dardier V, Le Sourn-Bissaoui S, et al. Childhood exposure to polybrominated diphenyl ethers and neurodevelopment at six years of age. NeuroToxicology. 2016;54:81-8.

8. Ding G, Yu J, Cui C, Chen L, Gao Y, Wang C, et al. Association between prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and young children's neurodevelopment in China. Environ Res. 2015;142:104-11.

9. Ji H, Liang H, Wang Z, Miao M, Wang X, Zhang X, et al. Associations of prenatal exposures to low levels of Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) with thyroid hormones in cord plasma and neurobehavioral development in children at 2 and 4 years. Environ Int. 2019;131:105010.

10. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, et al. Prenatal Exposure to PBDEs and Neurodevelopment. Environ Health Perspect. 2010;118(5):712-9.

11. Cowell WJ, Lederman SA, Sjödin A, Jones R, Wang S, Perera FP, et al. Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and child attention problems at 3–7years. Neurotoxicol Teratol. 2015;52:143-50.

12. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, et al. In Utero and Childhood Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposures and Neurodevelopment in the CHAMACOS Study. Environ Health Perspect. 2013;121(2):257-62.

13. Sagiv SK, Kogut K, Gaspar FW, Gunier RB, Harley KG, Parra K, et al. Prenatal and childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and attention and executive function at 9–12years of age. Neurotoxicol Teratol. 2015;52:151-61.

14. Vuong AM, Yolton K, Xie C, Webster GM, Sjödin A, Braun JM, et al. Childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and neurobehavior in children at 8 years. Environ Res. 2017;158:677-84.

15. Vuong AM, Yolton K, Poston KL, Xie C, Webster GM, Sjödin A, et al. Childhood polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposure and executive function in children in the HOME Study. Int J Hyg Environ Health. 2018;221(1):87-94.

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

16. Oulhote Y, Tremblay É, Arbuckle TE, Fraser WD, Lemelin J-P, Séguin JR, et al. Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and predisposition to frustration at 7 months: Results from the MIREC study. Environ Int. 2018;119:79-88.

17. Gibson EA, Siegel EL, Eniola F, Herbstman JB, Factor-Litvak P. Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8).

18. Vuong AM, Yolton K, Cecil KM, Braun JM, Lanphear BP, Chen A. Flame Retardants and Neurodevelopment: an Updated Review of Epidemiological Literature. Curr Epidemiol Rep. 2020;7(4):220-36.

19. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, Axelrad DA, McPartland J, Sutton P, et al. Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. Environ Health Perspect. 2017;125(8):086001.

20. Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjödin A, Eskenazi B. Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Flame Retardants and Thyroid Hormone during Pregnancy. Environ Health Perspect. 2010;118(10):1444-9.

21. Vuong AM, Webster GM, Romano ME, Braun JM, Zoeller RT, Hoofnagle AN, et al. Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Thyroid Hormones in Maternal and Cord Sera: The HOME Study, Cincinnati, USA. Environ Health Perspect. 2015;123(10):1079-85.

22. Vuong AM, Braun JM, Webster GM, Thomas Zoeller R, Hoofnagle AN, Sjödin A, et al. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) exposures and thyroid hormones in children at age 3 years. Environ Int. 2018;117:339-47.

23. Zhao X, Wang H, Li J, Shan Z, Teng W, Teng X. The Correlation between Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Thyroid Hormones in the General Population: A Meta-Analysis. Ariga H, éditeur. PLOS ONE. 2015;10(5):e0126989.

24. Pinson A, Bourguignon JP, Parent AS. Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. Andrology. 2016;4(4):706-22.

25. Rock KD, Gillera SEA, Devarasetty P, Horman B, Knudsen G, Birnbaum LS, et al. Sex-specific behavioral effects following developmental exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) in Wistar rats. NeuroToxicology. 2019;75:136-47.

26. Wiersielis KR, Adams S, Yasrebi A, Conde K, Roepke TA. Maternal exposure to organophosphate flame retardants alters locomotor and anxiety-like behavior in male and female adult offspring. Horm Behav. 2020;122:104759.

27. Fini JB, Mével SL, Palmier K, Darras VM, Punzon I, Richardson SJ, et al. Thyroid Hormone Signaling in the Xenopus laevis Embryo Is Functional and Susceptible to Endocrine Disruption. Endocrinology. 2012;153(10):5068-81.

28. Ibhazehiebo K, Iwasaki T, Kimura-Kuroda J, Miyazaki W, Shimokawa N, Koibuchi N. Disruption of Thyroid Hormone Receptor–Mediated Transcription and Thyroid Hormone–Induced Purkinje Cell Dendrite Arborization by Polybrominated Diphenyl Ethers. Environ Health Perspect. 2011;119(2):168-75.

29. Ibhazehiebo K, Iwasaki T, Okano-Uchida T, Shimokawa N, Ishizaki Y, Koibuchi N. Suppression of thyroid hormone receptor-mediated transcription and disruption of thyroid hormone-induced cerebellar morphogenesis by the polybrominated biphenyl mixture, BP-6. NeuroToxicology. 2011;32(4):400-9.

30. Poston RG, Dunn CJ, Sarkar P, Saha RN. Persistent 6-OH-BDE-47 exposure impairs functional neuronal maturation and alters expression of neurodevelopmentally-relevant chromatin remodelers. Environ Epigenetics. 2018;4(1):dvx020.

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

31. Roth N, Wilks MF. Neurodevelopmental and neurobehavioural effects of polybrominated and perfluorinated chemicals: A systematic review of the epidemiological literature using a quality assessment scheme. Toxicol Lett. 2014;230(2):271-81.

32. Rappazzo K, Coffman E, Hines E. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(7):691.

33. Hoffman K, Webster TF, Weisskopf MG, Weinberg J, Vieira VM. Exposure to Polyfluoroalkyl Chemicals and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in U.S. Children 12–15 Years of Age. Environ Health Perspect. 2010;118(12):1762-7.

34. Oulhote Y, Steuerwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances. Environ Int. 2016;97:237-45.

35. Skogheim TS, Villanger GD, Weyde KVF, Engel SM, Surén P, Øie MG, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and associations with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and cognitive functions in preschool children. Int J Hyg Environ Health. 2020;223(1):80-92.

36. Luo J, Xiao J, Gao Y, Ramlau-Hansen CH, Toft G, Li J, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and behavioral difficulties in childhood at 7 and 11 years. Environ Res. 2020;191:110111.

37. Forns J, Verner M-A, Iszatt N, Nowack N, Bach CC, Vrijheid M, et al. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. Environ Health Perspect. 2020;128(5):057002.

38. Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, et al. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. Front Endocrinol. 2021;11:612320.

39. Johansson N, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. NeuroToxicology. 2008;29(1):160-9.

40. Butenhoff JL, Ehresman DJ, Chang S-C, Parker GA, Stump DG. Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: Developmental neurotoxicity. Reprod Toxicol. 2009;27(3-4):319-30.

41. Spulber S, Kilian P, Wan Ibrahim WN, Onishchenko N, Ulhaq M, Norrgren L, et al. PFOS Induces Behavioral Alterations, Including Spontaneous Hyperactivity That Is Corrected by Dexamfetamine in Zebrafish Larvae. Bene FD, éditeur. PLoS ONE. 2014;9(4):e94227.

42. Chen J, Das SR, La Du J, Corvi MM, Bai C, Chen Y, et al. Chronic PFOS exposures induce life stage-specific behavioral deficits in adult zebrafish and produce malformation and behavioral deficits in F1 offspring. Environ Toxicol Chem. 2013;32(1):201-6.

43. Slotkin TA, MacKillop EA, Melnick RL, Thayer KA, Seidler FJ. Developmental Neurotoxicity of Perfluorinated Chemicals Modeled *in Vitro*. Environ Health Perspect. 2008;116(6):716-22.

44. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal Bisphenol A Exposure and Early Childhood Behavior. Environ Health Perspect. 2009;117(12):1945-52.

45. Stacy SL, Papandonatos GD, Calafat AM, Chen A, Yolton K, Lanphear BP, et al. Early life bisphenol A exposure and neurobehavior at 8 years of age: Identifying windows of heightened vulnerability. Environ Int. 2017;107:258-65.

46. Perera F, Vishnevetsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V, et al. Prenatal Bisphenol A Exposure and Child Behavior in an Inner-City Cohort. Environ Health Perspect. 2012;120(8):1190-4.

47. Roen EL, Wang Y, Calafat AM, Wang S, Margolis A, Herbstman J, et al. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age. Environ Res. 2015;142:739-45.

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

48. Perera F, Nolte ELR, Wang Y, Margolis AE, Calafat AM, Wang S, et al. Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10–12 years of age. Environ Res. 2016;151:195-202.

49. Harley KG, Gunier RB, Kogut K, Johnson C, Bradman A, Calafat AM, et al. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. Environ Res. 2013;126:43-50.

50. Evans SF, Kobrosly RW, Barrett ES, Thurston SW, Calafat AM, Weiss B, et al. Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls. NeuroToxicology. 2014;45:91-9.

51. Braun JM, Muckle G, Arbuckle T, Bouchard MF, Fraser WD, Ouellet E, et al. Associations of Prenatal Urinary Bisphenol A Concentrations with Child Behaviors and Cognitive Abilities. Environ Health Perspect. 2017;125(6):067008.

52. Minatoya M, Itoh S, Yamazaki K, Araki A, Miyashita C, Tamura N, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and behavioral problems in children at preschool age: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Environ Health Prev Med. 2018;23(1):43.

53. Philippat C, Nakiwala D, Calafat AM, Botton J, De Agostini M, Heude B, et al. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. Environ Health Perspect. 2017;125(9):097014.

54. Jensen TK, Mustieles V, Bleses D, Frederiksen H, Trecca F, Schoeters G, et al. Prenatal bisphenol A exposure is associated with language development but not with ADHD-related behavior in toddlers from the Odense Child Cohort. Environ Res. 2019;170:398-405.

55. Hansen JB, Bilenberg N, Timmermann CAG, Jensen RC, Frederiksen H, Andersson A-M, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and autistic- and ADHD-related symptoms in children aged 2 and5 years from the Odense Child Cohort. Environ Health. 2021;20(1):24.

56. van den Dries MA, Guxens M, Spaan S, Ferguson KK, Philips E, Santos S, et al. Phthalate and Bisphenol Exposure during Pregnancy and Offspring Nonverbal IQ. Environ Health Perspect. 2020;128(7):077009.

57. Tewar S, Auinger P, Braun JM, Lanphear B, Yolton K, Epstein JN, et al. Association of Bisphenol A exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a national sample of U.S. children. Environ Res. 2016;150:112-8.

58. Grohs MN, Reynolds JE, Liu J, Martin JW, Pollock T, Lebel C, et al. Prenatal maternal and childhood bisphenol a exposure and brain structure and behavior of young children. Environ Health. 2019;18(1):85.

59. McCabe CF, Padmanabhan V, Dolinoy DC, Domino SE, Jones TR, Bakulski KM, et al. Maternal environmental exposure to bisphenols and epigenome-wide DNA methylation in infant cord blood. Skinner M, éditeur. Environ Epigenetics. 2020;6(1):dvaa021.

60. Alavian-Ghavanini A, Lin P-I, Lind PM, Risén Rimfors S, Halin Lejonklou M, Dunder L, et al. Prenatal Bisphenol A Exposure is Linked to Epigenetic Changes in Glutamate Receptor Subunit Gene Grin2b in Female Rats and Humans. Sci Rep. 2018;8(1):11315.

61. Kumar D, Thakur MK. Anxiety like behavior due to perinatal exposure to Bisphenol-A is associated with decrease in excitatory to inhibitory synaptic density of male mouse brain. Toxicology. 2017;378:107-13.

62. Cox KH, Gatewood JD, Howeth C, Rissman EF. Gestational exposure to bisphenol A and cross-fostering affect behaviors in juvenile mice. Horm Behav. 2010;58(5):754-61.

63. Tian Y-H, Baek J-H, Lee S-Y, Jang C-G. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. Synapse. 2010;64(6):432-9.

64. Xu X, Zhang J, Wang Y, Ye Y, Luo Q. Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-d-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. Horm Behav. 2010;58(2):326-33.

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

65. Chang H, Wang M, Xia W, Chen T, Huo W, Mao Z, et al. Perinatal exposure to low-dose bisphenol A disrupts learning/memory and DNA methylation of estrogen receptor alpha in the hippocampus. Toxicol Res. 2016;5(3):828-35.

66. Ohtani N, Iwano H, Suda K, Tsuji E, Tanemura K, Inoue H, et al. Adverse effects of maternal exposure to bisphenol F on the anxiety- and depression-like behavior of offspring. J Vet Med Sci. 2017;79(2):432-9.

67. Gyimah E, Xu H, Dong X, Qiu X, Zhang Z, Bu Y, et al. Developmental neurotoxicity of low concentrations of bisphenol A and S exposure in zebrafish. Chemosphere. 2021;262:128045.

68. Rochester JR, Bolden AL, Kwiatkowski CF. Prenatal exposure to bisphenol A and hyperactivity in children: a systematic review and meta-analysis. Environ Int. 2018;114:343-56.

69. Tiwari SK, Agarwal S, Chauhan LKS, Mishra VN, Chaturvedi RK. Bisphenol-A Impairs Myelination Potential During Development in the Hippocampus of the Rat Brain. Mol Neurobiol. 2015;51(3):1395-416.

70. Gu J, Zhang J, Chen Y, Wang H, Guo M, Wang L, et al. Neurobehavioral effects of bisphenol S exposure in early life stages of zebrafish larvae (Danio rerio). Chemosphere. 2019;217:629-35.

71. Vandenberg LN. Non-Monotonic Dose Responses in Studies of Endocrine Disrupting Chemicals: Bisphenol a as a Case Study. Dose-Response. 2014;12(2):dose-response.1.

72. Cheong A, Johnson SA, Howald EC, Ellersieck MR, Camacho L, Lewis SM, et al. Gene expression and DNA methylation changes in the hypothalamus and hippocampus of adult rats developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol: a CLARITY-BPA consortium study. Epigenetics. 2018;13(7):704-20.

73. Henriksen AD, Andrade A, Harris EP, Rissman EF, Wolstenholme JT. Bisphenol A Exposure in utero Disrupts Hypothalamic Gene Expression Particularly Genes Suspected in Autism Spectrum Disorders and Neuron and Hormone Signaling. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3129.

74. Thongkorn S, Kanlayaprasit S, Panjabud P, Saeliw T, Jantheang T, Kasitipradit K, et al. Sex differences in the effects of prenatal bisphenol A exposure on autism-related genes and their relationships with the hippocampus functions. Sci Rep. 2021;11(1):1241.

75. Repouskou A, Papadopoulou A-K, Panagiotidou E, Trichas P, Lindh C, Bergman Å, et al. Long term transcriptional and behavioral effects in mice developmentally exposed to a mixture of endocrine disruptors associated with delayed human neurodevelopment. Sci Rep. 2020;10(1):9367.

76. Olesen TS, Bleses D, Andersen HR, Grandjean P, Frederiksen H, Trecca F, et al. Prenatal phthalate exposure and language development in toddlers from the Odense Child Cohort. Neurotoxicol Teratol. 2018;65:34-41.

77. Choi G, Villanger GD, Drover SSM, Sakhi AK, Thomsen C, Nethery RC, et al. Prenatal phthalate exposures and executive function in preschool children. Environ Int. 2021;149:106403.

78. Nakiwala D, Peyre H, Heude B, Bernard JY, Béranger R, Slama R, et al. In-utero exposure to phenols and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years. Environ Health. 2018;17(1):17.

79. Jankowska A, Polańska K, Hanke W, Wesołowska E, Ligocka D, Waszkowska M, et al. Prenatal and early postnatal phthalate exposure and child neurodevelopment at age of 7 years – Polish Mother and Child Cohort. Environ Res. 2019;177:108626.

80. Merced-Nieves FM, Dzwilewski KLC, Aguiar A, Musaad S, Korrick SA, Schantz SL. Associations of Prenatal Exposure to Phthalates with Measures of Cognition in 4.5-Month-Old Infants. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(4):1838.

81. Li N, Papandonatos GD, Calafat AM, Yolton K, Lanphear BP, Chen A, et al. Identifying periods of susceptibility to the impact of phthalates on children's cognitive abilities. Environ Res. 2019;172:604-14.

82. Li N, Papandonatos GD, Calafat AM, Yolton K, Lanphear BP, Chen A, et al. Gestational and childhood exposure to phthalates and child behavior. Environ Int. 2020;144:106036.

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

83. Daniel S, Balalian AA, Insel BJ, Liu X, Whyatt RM, Calafat AM, et al. Prenatal and early childhood exposure to phthalates and childhood behavior at age 7 years. Environ Int. 2020;143:105894.

84. Daniel S, Balalian AA, Whyatt RM, Liu X, Rauh V, Herbstman J, et al. Perinatal phthalates exposure decreases fine-motor functions in 11-year-old girls: Results from weighted Quantile sum regression. Environ Int. 2020;136:105424.

85. Hyland C, Mora AM, Kogut K, Calafat AM, Harley K, Deardorff J, et al. Prenatal Exposure to Phthalates and Neurodevelopment in the CHAMACOS Cohort. Environ Health Perspect. 2019;127(10):107010.

86. Torres-Olascoaga LA, Watkins D, Schnaas L, Meeker JD, Solano-Gonzalez M, Osorio-Valencia E, et al. Early Gestational Exposure to High-Molecular-Weight Phthalates and Its Association with 48-Month-Old Children's Motor and Cognitive Scores. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(21):8150.

87. Qian X, Li J, Xu S, Wan Y, Li Y, Jiang Y, et al. Prenatal exposure to phthalates and neurocognitive development in children at two years of age. Environ Int. 2019;131:105023.

88. Bornehag C-G, Lindh C, Reichenberg A, Wikström S, Unenge Hallerback M, Evans SF, et al. Association of Prenatal Phthalate Exposure With Language Development in Early Childhood. JAMA Pediatr. 2018;172(12):1169.

89. Patti MA, Newschaffer C, Eliot M, Hamra GB, Chen A, Croen LA, et al. Gestational Exposure to Phthalates and Social Responsiveness Scores in Children Using Quantile Regression: The EARLI and HOME Studies. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(3):1254.

90. Oulhote Y, Lanphear B, Braun JM, Webster GM, Arbuckle TE, Etzel T, et al. Gestational Exposures to Phthalates and Folic Acid, and Autistic Traits in Canadian Children. Environ Health Perspect. 2020;128(2):027004.

91. Philippat C, Bennett DH, Krakowiak P, Rose M, Hwang H-M, Hertz-Picciotto I. Phthalate concentrations in house dust in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the CHildhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE) study. Environ Health. 2015;14(1):56.

92. Engel SM, Villanger GD, Nethery RC, Thomsen C, Sakhi AK, Drover SSM, et al. Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort. Environ Health Perspect. 2018;126(5):057004.

93. Chopra V, Harley K, Lahiff M, Eskenazi B. Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6–15 years. Environ Res. 2014;128:64-9.

94. Kim MJ, Moon S, Oh B-C, Jung D, Choi K, Park YJ. Association Between Diethylhexyl Phthalate Exposure and Thyroid Function: A Meta-Analysis. Thyroid. 2019;29(2):183-92.

95. England-Mason G, Grohs MN, Reynolds JE, MacDonald A, Kinniburgh D, Liu J, et al. White matter microstructure mediates the association between prenatal exposure to phthalates and behavior problems in preschool children. Environ Res. 2020;182:109093.

96. Lin H, Yuan K, Li L, Liu S, Li S, Hu G, et al. In Utero Exposure to Diethylhexyl Phthalate Affects Rat Brain Development: A Behavioral and Genomic Approach. Int J Environ Res Public Health. 2015;12(11):13696-710.

97. Fu Y, Dong J, Wang J, You M, Wei L, Fu H, et al. Developmental Exposure to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate Induces Cerebellar Granule Cell Apoptosis via the PI3K/AKT Signaling Pathway. Exp Neurobiol. 2018;27(6):472-88.

98. Fu Y, Dong J, You M, Cong Z, Wei L, Fu H, et al. Maternal di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure inhibits cerebellar granule precursor cell proliferation via down-regulating the Shh signaling pathway in male offspring. Chemosphere. 2019;215:313-22.

99. Miodovnik A, Edwards A, Bellinger DC, Hauser R. Developmental neurotoxicity of ortho-phthalate diesters: Review of human and experimental evidence. NeuroToxicology. 2014;41:112-22.

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

100. Bility MT. Activation of Mouse and Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) by Phthalate Monoesters. Toxicol Sci. 2004;82(1):170-82.

101. Dutta S, Haggerty DK, Rappolee DA, Ruden DM. Phthalate Exposure and Long-Term Epigenomic Consequences: A Review. Front Genet. 2020;11:405.

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

Type d'étude **Lieu** **Année**	**Exposition** **Mesure**	**Effets associés** **Outils** **Conclusion**	**Réf**
Europe			
Cohorte de naissance GIC Projet Compare Groningen Pays-Bas 2009	Prénatale PBDE, PCP, PCB, Sang maternel (35e semaine de grossesse)	Enfants 5-6 ans Outils : *Movement* ABC ; WPPSI-R ; NEPSY-II ; AVLT ; CBCL Conclusion : association avec des altérations de la motricité fine, de l'attention, une meilleure perception visuelle et meilleur comportement	5
Cohorte de naissance Projet INMA Espagne 2011	Prénatale/Postnatale PBDE (congénères) Sang de cordon Sang enfant	Enfants 4 ans Outils : MSCA ; ADHD-DSM-IV ; CP-SCS Conclusion : associations de l'exposition postnatale au BDE-47 avec déficit d'attention et déficit des compétences sociales mais pas avec hyperactivité	6
Cohorte mère enfant Pélagie France 2016	Prénatale Sang de cordon Poussières des maisons	Enfants de 6 ans Outil : WISC-IV Conclusion : association de l'exposition aux poussières de maison (BDE 99 et BDE 209) avec des scores plus faibles de compréhension verbale ; pas d'association avec BDE 209 dans le sang de cordon	7
Chine			
Cohorte de naissance Chine 2015	Prénatale PBDE (congénères) Sang de cordon	Enfants de 12-24 mois Outils : *Gesell Developmental Schedules* Conclusion : chez les enfants de 24 mois association avec la baisse de quotient développemental dans le domaine du langage avec BDE-99 et dans le domaine social avec BDE-47	8
Cohorte de naissance Shanghai Chine 2018	Prénatale PBDE Sang de cordon	Enfant 2-4 ans Outil : CBCL Conclusion : exposition prénatale associée à des problèmes comportementaux (sommeil) ; problèmes d'attention chez les garçons	9

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

Etats-Unis/Canada			
Cohorte de naissance WTC New-York 2010 2015	Prénatale (11 septembre 2001) Proximité du WTC PBDE congénères Sang de cordon	Enfants 12-48 mois et 72 mois Outils : BSID-II ; WPPSI-R Conclusion : expositions prénatales à BDE 47, 99, 100 associées aux faibles scores de développemental mental et psychomoteur Enfants de 3, 4, 7 ans Outil : CBCL Conclusion : exposition prénatale (BDE-47, BDE-153) associée aux problèmes d'attention à l'âge de 4 ans	10,11
Cohorte de naissance Chamacos Californie 2013 2015	Prénatale/Postnatale PBDE-47, -99, -100, -153 Sang maternel : 26.3 ng/g lipides Sang enfant : 63.2 ng/g lipides	Enfants 5-7 ans et 9-12 ans Outils : CPT ; WISC-IV ; CADS-P ; BASC-2 ; SRP, WCST ; BRIEF ; CBCL Conclusion : exposition prénatale et postnatale associée aux déficits d'attention, de la coordination motrice, des fonctions cognitives (QI) et exécutives	12,13
Cohorte mère-enfant Home Cincinnati, 2017 2018	Postnatale Sang enfant (1,2,3,5 ans)	Enfants 8 ans Outils : BRIEF ; WISC-IV ; BASC-2 Conclusion : associations avec baisse de QI, problèmes de comportement (hyperactivité, agressivité) et déficit des fonctions exécutives (BDE-28 et BDE-153)	14,15
Cohorte mère-enfant Mirec Canada 2018	Prénatale PBDE Sang maternel	Enfants de 6-7 mois Outils : ART Conclusion : association avec plus de pleurs et cris ;	16

ABC : *Assessment Battery for Children* **; ADHD-DSM-IV :** *Diagnosis and statistical manual of mental disorders* **; ART** *: Arm restraint test* ; **AVLT** : *Auditory Verbal Learning Test* ; **BASC-2** : *Behavior Assessment System for Children, 2nd edition* ; **BRIEF** : *Behavior Rating Inventory of Executive Function* ; **BSID** : *Bayley Scales of Infant and toddler Developement* ; **CADS-P** : *Conners' ADHD/DSM-IV Scales, Parent Versions ;* **CBCL** *: Child Behavior Checklist ;* **Chamacos** *: Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas ;* **COMPARE** : *Comparison of Exposure-Effect Pathways to Improve the Assessment of Human Health Risks of Complex Chemicals Environmental Mixtures of Organohalogens* **; CP-SCS** : *California Preschool Social Competence Scale* **; CPT II** : *Conners' Continuous Performance Test* ; **Home** : *Health outcomes and measures of environment* ; ; **INMA** *: infancia y medio ambiante ;* **MIREC :** *Maternal–Infant Research on Environmental* ; **MSCA** : *McCarthy Scales of Children's Abilities ;* **NEPSY-II** :*Neuropsychological Assessment, 2nd ed* ; **PCB** : polychlorobiphényles ; **PCP** : pentachlorophénol ; **Pelagie** : Perturbateurs endocriniens : étude longitudinale sur les anomalies de la grossesse, l'infertilité et l'enfance ; **SRP** : *Self Report of Personality* ; **WCST** : *Wisconsin Card Sort Task-64* ; **WISC-IV** : *Wechsler Intelligence Scale for Children* ; **WPPSI-III** : *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence ;* **WTC** *: World Trade center*

Tableau 2 : Etudes épidémiologiques sur les effets des composés perfluorés sur le neurodéveloppement de l'enfant

Type d'étude **Lieu** **Année**	**Exposition** **Mesure**	**Effets associés** **Outils** **Conclusion**	**Réf**
Europe			
Cohorte de naissance Iles Féroé 2016	Prénatale/Postnatale Sang maternel (35e semaine de grossesse) Sang enfant 5 et 7 ans	Enfants de 7 ans Outils : SDQ Conclusion : association entre une exposition postnatale et les problèmes de comportement ; pas d'association avec exposition prénatale	34
Cohorte mère-père enfant MoBa Norvège 2020	Prénatale PFAs (19 congénères) Sang Maternel (17e semaine de grossesse)	Enfants 3,5 ans Outils : MSCA ; ADHD-DSM-IV ; CP-SCS Conclusion : pas d'association avec symptômes TDAH ou dysfonction cognitives ; associations négative avec mémoire non verbale ; positive avec mémoire verbale	35

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

Cohorte de naissance Danemark 2020	Prénatale PFAs Sang maternel (8e semaine de gestation)	Enfants de 7-11 ans Outil : SDQ Conclusion : association avec des problèmes de comportement	36
Multi-cohorte de naissance Europe 2020	Prénatale/Postnatale PFOA et PFOS Sang maternel Lait maternel	Enfants de 2 ans Outils : tests pour TDAH Conclusion : Pas d'augmentation du risque de TDAH associée à l'exposition prénatale et au début de la vie ; tendance de prévalence plus élevée chez les filles, les premiers enfants et ceux de mères peu éduquées associée à l'exposition	37

ADHD-DSM-IV : *Diagnosis and statistical manual of mental disorders ;* **CP-SCS** : *California Preschool Social Competence Scale ;* **MoBa** : *Norwegian Mother, Father, and Child Cohort* **; MSCA** : *McCarthy Scales of Children's Abilities ;* **PFAs** : Substances perfluoroalkylées ; **PFOA** : acide perfluorooctanoïque ; **PFOS** : sulfonate de perfluorooctane ; **SDQ** : *Strengths and Difficulties Questionnaire* ; **TDAH** : Trouble déficit de l'attention/hyperactivité

Tableau 3 : Etudes épidémiologiques sur l'exposition au bisphénol A (BPA) et le neurodéveloppement de l'enfant

Type d'étude Lieu Année	**Exposition Mesure**	**Effets associés Outils Conclusion**	**Réf**
Etats-Unis /Canada			
Cohorte de naissance Home Cincinnati, Etats-Unis 2009 2017	Prénatale/Postnatale BPA Urine maternelle (16, 26 semaines de gestations et naissance) Urine enfant (6 mesures jusqu'à 8 ans)	Enfants 2 ans Outils : BASC-2 Conclusion : associations des concentrations de BPA à 16 semaines de gestation avec altérations du comportement (hyperactivité, agressivité) chez les filles Enfants de 8 ans Outil : BASC-2, BRIEF ; WISC-IV Conclusion : association des concentrations de BPA en prénatal avec anxiété/dépression, hyperactivité, agressivité chez la fille ; association des concentrations de BPA à 8 ans avec altérations comportementales, cognitives et des fonctions exécutives	44, 45
Cohorte de naissance CCCEH /NYC New-York Etats-Unis 2012 2015 2016	Prénatale/Postnatale BPA Urine maternelle (24-40 semaines ; 3e trimestre) Urine enfant (33-47 mois ; 3 et 5 ans ;	Enfants de 3-5 ans, 7-9 ans, Outils : : CBCL Conclusion : effets comportementaux différents chez le garçon et la fille selon le moment d'exposition ; exposition prénatale associée à anxiété/dépression, agressivité chez les garçons ; exposition postnatale associée à anxiété/dépression) chez les filles Enfants de 10-12 ans Outil : RCMAS ; CDRS Conclusion : BPA prénatal associé à anxiété/dépression chez les garçons, pas chez les filles	46, 47, 48

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

Cohorte Chamacos Californie Etats-Unis 2013	Prénatale/Postnatale Urine maternelle (13 et 26 semaines de gestation) Urine enfant de 5 ans	Enfants de 7 et 9 ans Outils : BASC-2 ; CADS ; CPT Conclusion : expositions prénatale et postnatale associées à anxiété/dépression et hyperactivité selon le sexe et le moment d'exposition	49
Cohorte de naissance Multisite SFFII Etats-Unis 2014	Prénatale Urine maternelle (27e semaine de grossesse)	Enfants 6 -10 ans Outils : CBCL Conclusion : association avec comportements internalisés (dépression), externalisés, comportements oppositionnels… chez les garçons	50
Cohorte mère-enfant Mirec Canada 2017	Prénatale Urine maternelle (12e semaine de gestation en moyenne)	Enfants de 3 ans Outils : WPPSI-III ; BRIEF-P ; BASC-2 ; SRS-2 Conclusion ; association avec altérations du fonctionnement social dans les deux sexes ; altérations de la mémoire de travail et capacité de planification chez les garçons	51
Japon			
Cohorte de naissance HSECH Japon 2018	Prénatale BPA Sang maternel (premier trimestre de grossesse)	Enfants de 5 ans Outils : SDQ Conclusion : Pas d'association de l'exposition prénatale avec des problèmes du comportement	52
Europe			
Cohorte mère-fils Eden France 2017	Prénatale BPA Urine maternelle (femmes ayant accouché d'un garçon)	Enfants mâles de 3,1 et 5,6 ans Outil : SDQ Conclusion : association avec des problèmes de communication à 3 ans et inattention-hyperactivité à 5 ans	53
Cohorte de naissance ***Odense Child Cohorte*** Danemark 2019 2021	Prénatale BPA Urine maternelle (3e trimestre de grossesse)	Enfant 18-36 mois Outil : MSCA Conclusion : association avec des problèmes de langage Enfants de 5 ans Outil : CBCL Conclusion : association avec augmentation du risque de symptômes TSA, significative seulement chez les filles (relation dose-réponse)	54, 55
Cohorte de naissance ***Generation R*** Rotterdam Pays-Bas 2020	Prénatale Bisphénols (8 molécules) Urine maternelle (3 mesures de 18 à 25 semaines de gestation)	Enfants 6 ans Outils : *Snijders-Oomen Nonverbal Intelligence Test–Revised.* Conclusion : pas d'association avec le QI non verbal ; pas de modification avec le sexe.	56

BASC-2 : *Behavior Assessment System for Children–2* ; **BPA** : Bisphénol A ; **BRIEF** : *Behavior Rating Inventory of Executive Function* ; **CADS** : *Conners' ADHD/DSM-IV Scales, Parent Versions* ; **CBCL** : *Child Behavior Checklist* **;** **CCCEH** : *Columbia Center for Children's Environmental Health* ; **Chamacos** : *Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas* ; **CPT** : *Conners' Continuous Performance Test* ; **HOME** : *Health Outcomes and Measures of the Environment* ; **HSECH** : *Hokkaido Study on Environment and Children's Health ;* **MIREC :** *Maternal–Infant Research on Environmental* ; **MSCA** : *McCarthy Scales of Children's Abilities ;* **RCMAS** *: Manifest Anxiety Scale ;* **SDQ** *: Strengths and Difficulties Questionnaire ;* **SFFII** : *Study for Future Families II* ; **SRS-2** : *Social Responsiveness Scale-2 ;* **TSA** *: troubles du spectre autistique ;* **WISC-IV** : *Wechsler Intelligence Scale for Children-IV ;* **WPPSI-III** : *Wechsler Primary and Preschool Scale of IntelligenceE–III*

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

Tableau 4 : Etudes épidémiologiques les plus récentes sur l'exposition aux phtalates et le neurodéveloppement de l'enfant

Type d'étude Lieu Année	Exposition Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
Europe			
Cohorte de naissance Odense Danemark 2018	Prénatale Phtalates (12 métabolites de 6 phtalates) Urine maternelle (3e trimestre de grossesse)	Enfants de 20 à 36 mois Outil : MB-CDI Conclusion : retard de langage chez les garçons avec les métabolites de DEP, BBzP, DEHP	76
Cohorte de naissance MoBa Norvège 2021	Prénatale Phtalates (12 métabolites) Urine maternelle (17 semaines de grossesse)	Enfants 3-5 ans Outil : BRIEF-P ; NEPSY ; CDT… Conclusion : altérations des fonctions exécutives chez les garçons avec MBzP, MiBP, MnBP	77
Cohorte de naissance *Generation R* Rotterdam Pays-Bas 2020	Prénatale Phtalates (18 métabolites de phtalates de haut et bas poids moléculaire, DNOP) Urine maternelle (<18, 18–25 et >25 semaines de gestation)	Enfants de 6 ans Outil : *Snijders-Oomen Nonverbal Intelligence Test–Revised*. Conclusion : baisse des scores de QI non verbal avec tous les phtalates mesurés avant 18 semaines de gestation	56
Cohorte mère-enfant Eden France 2018	Prénatale Phtalates (11 métabolites) Urine maternelle (22-29 semaines de gestation)	Garçons de 5–6 ans Outil : WPPSI Conclusion : pas d'altérations des QI (verbal et de performance)	78
Cohorte mère-enfant Repro-PL Pologne 2019	Prénatale/Postnatale Phtalates (11 métabolites) Urine maternelle Urine enfant de 2 ans	Enfants de 7 ans Outils : SDQ IDS Conclusion : problèmes de comportement social associés aux concentrations prénatales de MEP ; troubles cognitifs associés aux concentrations postnatales de MEP et MnBP	79
Etats-Unis, Canada, Mexique			
Cohorte mère-enfant IKIDS Etats-Unis 2021	Prénatale Phtalates (14 métabolites de 9 phtalates) Urine maternelle (16-18 semaines de gestation)	Enfants de 4,5 mois Outil : suivi oculaire en infra-rouge Conclusion : altération du développement cognitif précoce chez les garçons avec MEP, DINP et la somme de tous les phtalates	80
Cohorte mère-enfant Home Cincinnati Etats-Unis 2019 2020	Prénatale /Postnatale Phtalates (11 métabolites Urine maternelle (deux mesures à partir de 16 semaines) Urines enfant : 6 mesures de 1 an à 8 ans	Enfants de 2 à 8 ans Outil : WPPSI-III ; WISC-IV ; BASC-2 Conclusion : Baisse des capacités cognitives (QI) à 3 ans associée aux concentrations des phtalates à 3 ans ; troubles du comportement (internalisé et externalisé) à 8 ans associés aux concentrations urinaires gestationnelles et pendant l'enfance de plusieurs métabolites ; troubles des comportements associés au mélange de phtalates (MCNP, MEP, MBzP) pendant l'enfance	81, 82
Cohorte de naissance CCCEH Etats-Unis 2020	Prénatale/Postnatale Phtalates (12 métabolites) Urine maternelle (3e trimestre de grossesse) Urine enfant 3 et 5 ans	Enfants de 7 et 11 ans Outils : CPRS ; CBCL ; BOT-2 Conclusion : Chez les garçons (7 ans) comportements anxieux associés aux métabolites non DEHP mesurés en prénatal ; Chez les filles (7 ans), diminution de l'hyperactivité et impulsivité associée aux métabolites DEHP mesurés en prénatal ; Chez les filles (11 ans), altérations de la motricité associée aux phtalates non-DEHP	83,84

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

Cohorte de naissance Chamacos Californie Etats-Unis 2019	Prénatale Phtalates (11 métabolites) Urine maternelle (13 et 26 semaines de gestation)	Enfants de 7 à 16 ans Outils : BRIEF ; NEPSY tower ; WCST ; WISC-IV ; NEPSY ; SRS-2 ; BASC-2 ; SRP Conclusion : prédominance d'associations nulles des expositions prénatales avec le comportement ; associations faibles des phtalates de bas poids moléculaire avec troubles du comportement pendant l'adolescence	85
Cohorte de naissance Element Mexico Mexique 2020	Prénatale Phtalates (6 métabolites de phtalates de haut poids moléculaire) Urine maternelle (1e et 2e trimestre de grossesse)	Enfants de 2 ans Outil : MSCA Conclusion : Altérations des capacités motrices et cognitives particulièrement chez les garçons avec l'exposition au premier trimestre de gestation aux phtalates de haut poids moléculaire	86
Chine			
Cohorte de naissance Wuhan Chine 2019	Prénatale Phtalates (métabolites de phtalates de bas poids moléculaire et haut poids moléculaire (DEHP…) Urine maternelle (1, 2, 3 trimestres de grossesse)	Enfants de 2 ans Outils : BSID Conclusion : altérations du développement psychomoteur associés à MnBP (phtalates de bas poids moléculaire) ; effets neurocognitifs sexe spécifique associés aux phtalates de haut poids moléculaire (DEHP…)	87

BASC-2 : *Behavioral Assessment System for Children-2 ;* **BBzP** *: benzylbutyl phthalate ;* **BOT-2** : *Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, 2nd edition* ; **BRIEF** : *Behavior Rating Inventory of Executive Function* ; **BSID** : *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* **; CBCL** : *Child Behavior Checklist* **; CCCEH** : *Columbia Center for Children's Environmental Health* ; **Chamacos** : *Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas* ; **CPRS** : *Conners' Parent Rating Scale-Revised* ; **DEHP** *di-(2-ethylhexyl) phthalate ;* **DEP** *: diethyl- phthalate ;* **DINP** *: Di-isonosyl-phthalate ;* **DNOP :** *di-n-octyl-phthalate ;* **Eden** : *étude des déterminants pré et postnatals du développement de la santé de l'enfant ;* **Element** *Early Life Exposure in Mexico to ENvironmental Toxicants ;* **Home** : *Health Outcomes and Measures of the Environment* ; **IDS** : *Intelligence and development Scales ;* **IKIDS** : *Illinois Kids Development Study ;* **MB-CDI** : *Mac Arthur-Bates Communicative Development Inventories ;* **MBzP**, *mono-benzyl phthalate* ; **MCNP** : *monocarboxynonyl phthalate* ; **MEP** : *mono-ethyl phthalate* ; **MiBP** *mono-iso-butyl phthalate* ; **MnBP** *: mono-nbutyl phthalate* ; **MoBa** : *Norwegian Mother, Father, and Child Cohort* ; **MSCA** : *McCarthy Scales of Children's Abilities ;* **NEPSY-II** : *Neuropsychological Assessment, 2nd ed* ; **Repro-PL** : *Polish Mother and Child cohort* ; **SDQ** : *Strengths and Difficulties Questionnaire* ; **SRP** *: Self-Report of Personality ;* **SRS-2** : *Social Responsiveness Scale-2 ;* ***WCST****: Wisconsin Card Sort Task ;* **WISC-IV** : *Wechsler Intelligence Scale for Children* ; **WPPSI-III** : *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*

Tableau 5 : Etudes épidémiologiques récentes sur l'exposition aux phtalates et les troubles du neurodéveloppement TSA et TDAH

Type d'étude **Lieu** **Année**	**Exposition** **Mesure**	**Effets associés** **Outils** **Conclusion**	**Réf**
Cohortes Earli et Home Etats-Unis 2021	Prénatale Phtalates (9 métabolites) Urine maternelle (2 mesures)	Enfants de 3-8 ans Outil : SRS-2 Conclusion : comportements TSA associés aux concentrations les plus élevées de la plupart des phtalates gestationnels dans la cohorte Home ; pas d'association dans la cohorte Erli	89
Cohorte de naissance Mirec Canada 2020	Prénatale Phtalates (11 métabolites) Urine maternelle (1e trimestre de grossesse) Acide folique supplémentation	Enfants de 3-4 ans Outil : ABC ; SRS-2 ; MSEL Conclusion : traits autistiques associés aux concentrations les plus élevées de quelques phtalates gestationnels chez les garçons mais pas chez les filles ; effets atténués par la supplémentation en acide folique au premier trimestre de grossesse	90

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

Cas-témoins /cohorte Charge Etats-Unis 2015	Prénatale Phtalates : 5 dans la poussière de maison	Enfants Outils : VABS Conclusion : pas de comportement TSA associés aux phtalates ; retard développemental associé aux concentrations les plus élevées de DEHP et BBzP ; Hyperactivité-impulsivité, inattention chez les garçons TSA et les garçons avec retard développemental associés aux concentrations les plus élevées de DEP et DBP	91
Etude cas-témoins/ cohorte mère-enfant MoBa Norvège 2018	Prénatale Phtalates : DEHP et phtalates de bas poids moléculaires (MEP, MiBP, MnBP…) Urine maternelle (mi-grossesse)	Enfants Conclusion : augmentation de risque de TDAH associée aux concentrations urinaires maternelles de DEHP ; pas d'interaction selon le sexe, pas de médiation par la fonction thyroïdienne maternelle	92

ABC : ***Aberrant Behavior Checklist*** *;* **BBzP** *: benzylbutyl phthalate ;* **Charge** : *Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment* ; DBP : Di-butyl phthalate ; **DEHP** *di-(2-ethylhexyl) phthalate ;* **DEP** *: diethyl- phthalate ;* **Earli** : *Autism Risk Longitudinal Investigation* ; **Home** : *Health Outcomes and Measures of the Environment* ; **MEP** : *mono-ethyl phthalate* ; **MiBP** *mono-iso-butyl phthalate ;* **Mirec :** *Maternal–Infant Research on Environmental* ; **MnBP** *: mono-nbutyl phthalate* ; **MoBa** : *Norwegian Mother, Father, and Child Cohort* ; MSEL : *Mullen Scales of early learning* ; **SRS** : *Social Responsiveness Scale* ; **VABS** : *Vineland Adaptive Behavior Scales*

Tableau 6 : Polluants de la vie courante associés aux effets sur le neurodéveloppement

Expositions /Substance	Altérations et troubles	Présomption d'un lien	Mécanismes d'action
PBDE *Selon congénères*	Développement mental et psychomoteur	++	Stress oxydant
	Cognition *(QI, langage, attention, mémoire de travail)*	++	**Homéostasie du calcium** Activation : ER, AR, TTR… **Effet neuroendocrinien** : ***HT***
	Comportement *(impulsivité/hyperactivité)*	+/-	Effet sur neurotransmission : d*opamine (DAT), acétylcholine (nicotinique)*
	TDAH	?	Effet immunitaire : *microglie*
	TSA	?	
BPA	Développement mental psychomoteur	+	Stress oxydant Signalisation du calcium
	Cognition *(fonctions exécutives, inattention)*	+	Activation ER, AR, ThR… **Effet neuroendocrinien** *: HS* ***HT***
	Comportement *(anxiété, dépression, agressivité hyperactivité)*	++	Effet sur neurotransmission : *GABA, glutamate, dopamine norépiinéphrine, BDNF* Effet immunitaire : *microglie*
	TDAH	+/-	Effet épigénétique
	TSA	+/-	
Phtalates *Selon congénères*	Développement mental psychomoteur	++	**Signalisation calcium**
	Cognition *(QI, Fonctions exécutives, mémoire, inattention)*	+	Activation ER, AR, PPAR… **Effet neuroendocrinien** : HS, ***HT***
	Comportement *(impulsivité, agressivité)*	+	Effet sur transmission : *acétylcholine* ; d*opamine* Métabolisme des lipides
	TDAH	+/-	
	TSA	+/-	

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

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

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION

Ahr : *aryl hydrocarbon receptor* ; **AR** : *androgen receptor ;* **BDNF** : *Brain-Derived Neurotrophic Factor;* **BPA:** *Bisphénol A ;* **DAT** : *Dopamine transporter ;* **ER** : *estrogen receptor* ; **GABA** : *gamma-aminobutyric acid* ; **HS** : *hormone stéroïdienne* ; **HT :** *hormone thyroïdienne* ; **PBDE** : polybromodiphényléther ; **PPAR** : *peroxisome proliferator-activated receptor* ; **TDAH** : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; **THR** : Récepteur des hormones thyroïdiennes ; **TSA** : troubles du spectre autistique ; **TTR** : *transthyrétine*

MANUSCRIT ACCEPTE POUR PUBLICATION