



**HAL**  
open science

## Pesticides et neurodéveloppement de l'enfant

Jeanne Etiemble, Sylvaine Cordier

► **To cite this version:**

Jeanne Etiemble, Sylvaine Cordier. Pesticides et neurodéveloppement de l'enfant. Environnement, Risques & Santé, 2022, 21 (1), pp.51-65. 10.1684/ers.2021.1615 . hal-03597675

**HAL Id: hal-03597675**

**<https://univ-rennes.hal.science/hal-03597675>**

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.

# Pesticides 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

L'exposition aux pesticides a été associée aux effets néfastes sur le neurodéveloppement des enfants de populations travaillant ou vivant dans des zones agricoles. Dans les études longitudinales récentes menées en zone rurale et urbaine, l'évaluation de l'exposition par la mesure de biomarqueurs urinaires et sanguins chez les enfants et les mères pendant la grossesse permet d'associer les effets à une famille chimique ou un pesticide particulier. L'exposition aux insecticides persistants organochlorés comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) pendant la période prénatale est associée à des retards développementaux et possiblement à une augmentation du risque de troubles du spectre autistique (TSA) en zone agricole. En Guadeloupe, des altérations de la motricité fine chez de jeunes enfants en particulier les garçons ont été associées aux concentrations maternelles pendant la grossesse de chlordécone (insecticide organochloré persistant utilisé autrefois dans les bananeraies). Dans des cohortes d'enfants de plusieurs pays, des études décrivent diverses atteintes du neurodéveloppement associées aux concentrations les plus élevées de métabolites d'insecticides organophosphorés et de chlorpyrifos chez la mère pendant la grossesse. Il s'agit de perturbations du développement psychomoteur, d'altérations des fonctions visuelles, de déficits cognitifs et de l'attention, de comportements évocateurs de troubles autistiques. L'exposition prénatale et postnatale aux pyréthriinoïdes, insecticides plus récents, est associée à des altérations du développement social et émotionnel, à des déficits cognitifs, du langage, de la motricité et une possible augmentation de risque de TSA. Un éventuel effet d'herbicides comme le glyphosate sur le neurodéveloppement de l'enfant reste encore à établir. Des études expérimentales chez les rongeurs et les poissons exposés aux insecticides, décrivent des effets sur le comportement, la locomotion, les fonctions cognitives, compatibles avec les associations mentionnées dans les études épidémiologiques et les modifications observées dans différentes zones cérébrales. Les modes d'action tels que le stress oxydant, les altérations des systèmes de neurotransmission, la neuro-inflammation, les modifications de l'expression de gènes et la diversité des cibles moléculaires peuvent rendre compte de la variété des effets décrits.

*Mots-clés : pesticides organochlorés ; pesticides organophosphorés ; pyréthriinoïdes ; herbicides ; neurodéveloppement*

## Abstract

Previous reports in populations working or living in agricultural areas have associated pesticides exposure with adverse neurodevelopmental effects. More recent longitudinal studies in rural and urban areas have assessed exposure by measuring urinary and blood biomarkers in children and mothers during pregnancy, thus allowing effects to be associated with a particular chemical family or pesticide. Prenatal exposure to persistent organochlorine

insecticides such as dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) is associated with developmental delays and possibly an increased risk of autism spectrum disorders (ASD) in agricultural areas. In Guadeloupe, impairments of fine motor skills in young children, particularly boys, have been associated with maternal concentrations during pregnancy of chlordecone (a persistent organochlorine insecticide formerly used in banana plantations). Studies of cohorts of children from several countries describe various neurodevelopmental impairments associated with the highest maternal concentrations of organophosphates and chlorpyrifos insecticide metabolites measured during pregnancy. These include disturbances in psychomotor development, impaired visual function, cognitive and attention deficits, and behaviors related to autism spectrum disorders (ASD). Prenatal and postnatal exposure to newer pyrethroid insecticides is associated with alterations in social and emotional development, cognitive, language and motor deficits and a possible increased risk of ASD. A possible effect of herbicides such as glyphosate on child neurodevelopment remains to be established. Experimental studies in rodents and fish exposed to insecticide pesticides describe effects on behaviour, locomotion, cognitive functions, consistent with the associations reported in epidemiological studies and changes observed in different brain areas. Modes of action such as oxidative stress, alterations in neurotransmission systems, neuroinflammation, changes in gene expression and the diversity of molecular targets may account for the variety of effects reported.

*Keywords: organochlorine pesticides; organophosphate pesticides; pyrethroids; herbicides; neurodevelopment*

## **Introduction**

Environ 1 000 substances actives de pesticides ont été mises sur le marché depuis plusieurs années et plus de 300 substances phytopharmaceutiques sont autorisées aujourd'hui en France (1). Les pesticides diffèrent selon leurs cibles (herbicides, fongicides, insecticides...) leurs modes d'actions, leurs familles chimiques ou encore leur persistance dans l'environnement. Il existe près de 100 familles chimiques de pesticides : organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyrèthriinoïdes, triazines... Près de 10 000 formulations composées de la matière active et d'adjuvants sont commercialisées et peuvent se présenter sous différentes formes liquides ou solides (granulés, poudres...). La rémanence des pesticides dans l'environnement varie de quelques heures ou jours à plusieurs années. Certains, comme les organochlorés (la plupart aujourd'hui interdits) persistent pendant des années et se retrouvent dans la chaîne alimentaire. Les substances pénètrent dans l'organisme par voie cutanée, digestive ou respiratoire. En milieu professionnel agricole, la voie cutanée est une voie majeure de pénétration. En population générale, la voie digestive et la voie respiratoire sont les voies d'entrée des pesticides. En France métropolitaine, la présence de pesticides est avérée dans 91 % des points de contrôles des cours d'eaux et dans 59 % des points de contrôles des eaux souterraines. Pour moins de 20 % d'entre eux, le taux est supérieur au taux maximal toléré. Les herbicides sont les plus fréquemment retrouvés et principalement l'atrazine (1).

Cette revue fait le point des études épidémiologiques et expérimentales récentes concernant l'impact de certains pesticides sur le neurodéveloppement de l'enfant et les troubles du neurodéveloppement. Les premières études épidémiologiques menées dans des zones agricoles ont montré une augmentation du risque de certaines perturbations ou troubles du neurodéveloppement chez les enfants, associée à l'exposition des mères pendant la période de gestation, travaillant dans des secteurs comme l'horticulture, en Equateur par exemple (2) ou résidant à proximité d'une zone agricole aux Etats-Unis (3-5). Plus récemment, les études

menées dans diverses populations non exclusivement en zone agricole ont cherché à caractériser l'association avec une famille chimique ou un pesticide particulier grâce à l'utilisation de biomarqueurs d'exposition.

### **Organochlorés (insecticides)**

Les organochlorés sont des pesticides persistants, aujourd'hui interdits, auxquels les populations sont exposées principalement par voie alimentaire. Compte tenu de la longue demi-vie de ces substances dans l'organisme il est possible d'utiliser la concentration des molécules ou de leurs métabolites dans le sang maternel ou le sang de cordon comme biomarqueurs de l'exposition prénatale.

#### *Données épidémiologiques*

Deux études de cohortes de naissance aux Etats-Unis (Tableau 1) montrent des associations entre l'exposition prénatale aux DDT, DDE et des retards développementaux chez les jeunes enfants (6) et des troubles de l'attention chez l'enfant d'âge scolaire (7). Une étude cas-témoins en zone agricole californienne rapporte une augmentation de déficience intellectuelle (DI) associée à l'exposition prénatale au DDE mesuré au second trimestre de grossesse (8). Une autre étude cas-témoins en Californie présente une augmentation du risque de TSA (3) associée à l'exposition prénatale aux pesticides organochlorés à proximité de la résidence familiale au début de la grossesse (Tableau 1) Concernant le chlordécone, pesticide largement utilisé par le passé dans les bananeraies aux Antilles, ses effets sur le neurodéveloppement sont étudiés dans la cohorte mère-enfant Timoun en Guadeloupe (Tableau 1). L'exposition prénatale est associée à de plus faibles scores aux tests évaluant la vitesse d'acquisition visuelle et la motricité fine à l'âge de 7 mois (9). A 18 mois, le développement moteur fin chez les garçons est encore affecté (10). Les niveaux d'hormones thyroïdiennes sont modifiés par l'exposition tant prénatale que postnatale mais la portée de ces observations à plus long terme est incertaine (9,11).

#### *Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes*

Concernant le mode d'action des organochlorés, des travaux chez l'animal indiquent une perturbation du système sérotoninergique. Cet effet pourrait être dépendant du type de molécule (endosulfan, roténone...). Après exposition pendant la période *in utero* et la lactation, une augmentation de sérotonine est observée chez des rats mâles (1). Ces pesticides organochlorés, reconnus perturbateurs endocriniens, peuvent agir directement ou indirectement sur la production ou l'activité des hormones impliquées dans l'organisation du réseau neuronal précoce par différents mécanismes loin d'être élucidés. Des études *in vitro* et *in vivo* montrent les propriétés hormonales œstrogéniques du chlordécone. L'exposition au chlordécone chez des femelles gestantes entraîne des atteintes du développement intra-utérin et du développement neurocomportemental chez la portée (12).

### **Organophosphorés (insecticides)**

Les pesticides organophosphorés (non persistants) constituent une grande famille d'insecticides très largement utilisés en agriculture. Certains sont interdits en France et dans l'Union européenne depuis plusieurs années : diazinon, malathion, parathion.... Le chlorpyrifos et le chlorpyrifos-méthyl sont interdits depuis 2020 dans l'Union européenne.

Depuis 1995, le chlorpyrifos était réglementé en France, interdit dans les cultures de fruits et légumes et interdit en usage domestique. L'exposition de la population à différents pesticides organophosphorés peut être estimée par la mesure des métabolites phosphates de dialkyles (DAP) dans les urines. Certains organophosphorés comme le chlorpyrifos, le malathion et le parathion ont des métabolites urinaires spécifiques en plus des DAP (1).

### *Données épidémiologiques*

Des résultats d'études récentes relatives au neurodéveloppement chez l'enfant menées sur des cohortes mère-enfant et de naissance aux Etats-Unis, au Canada, en Chine et en Europe sont présentées dans le tableau 2. Aux États-Unis, des études menées sur trois cohortes mère-enfant (New-York et Californie) dans des minorités ethniques et des populations à faible statut socio-économique décrivent des associations avec des déficits psychomoteurs et cognitifs. Dans l'une des cohortes de New-York (CCCEH), les niveaux les plus élevés d'exposition au chlorpyrifos en période prénatale sont associés à un plus faible développement moteur et mental à 3 ans (13). Une relation dose dépendante est mise en évidence avec une baisse de QI et un déficit de la mémoire de travail chez l'enfant de 7 ans (14). Dans l'autre cohorte de New-York (*Mount Sinai Children's Environmental Health Cohort*), les concentrations de métabolites (DAP) au troisième trimestre de grossesse sont associées aux altérations du développement cognitif des enfants dès 12 mois et se maintiennent au cours de l'enfance (15). Dans la cohorte Chamacos en Californie en zone agricole (16), les concentrations des métabolites (DAP) durant la grossesse sont associées aux déficits d'attention chez les enfants mexicains/américains âgés de 5 ans (16) en particulier chez les garçons et en interaction avec les génotypes PON1 (17). Chez les enfants de 7 ans, des déficits cognitifs sont associés également à l'exposition prénatale et en lien avec la proximité de la résidence à la zone d'utilisation des pesticides organophosphorés (5). Au Canada, l'étude multisite en 2020 de la cohorte Mirec (population blanche de bon niveau socio-économique) décrit, chez les garçons de 3-4 ans, de faibles scores de QI verbal significativement associés aux concentrations les plus élevées de métabolites DEAP (diethyl alkyl phosphate) chez les mères au premier trimestre de grossesse (18). En Chine, trois études de cohortes en zone agricole ont également rapporté des perturbations neurodéveloppementales : de faibles scores aux tests neurologiques chez les nouveau-nés (19) associés aux concentrations prénatales de DAP ; des altérations des fonctions visuelles et auditives chez des enfants de 9 mois associées aux concentrations prénatales de chlorpyrifos (20) ; un comportement social altéré chez les enfants de 24 mois, (plus marqué chez les garçons) associées aux concentrations de DEAP et DAP (21). En France, dans la cohorte mère-enfant PELAGIE (Perturbateurs Endocriniens : étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance), population bretonne avec un bon niveau d'éducation et de ressources, aucune association significative n'est mise en évidence entre une exposition prénatale aux pesticides organophosphorés (métabolites DAP mesurés dans les urines avant la 19<sup>e</sup> semaine de gestation) et les fonctions cognitives chez les enfants à 6 ans (22). Une altération de la sensibilité visuelle au contraste est relevée chez les garçons à l'âge de 6 ans en relation avec les concentrations de métabolites au début de la grossesse (23). Aux Pays-Bas, dans la cohorte mère-enfant Génération-R de Rotterdam, les concentrations maternelles les plus élevées (6 métabolites DAP) au dernier trimestre de la grossesse sont faiblement associées à une baisse de QI chez les enfants à 6 ans. L'étude ne met pas en évidence de modification de l'effet avec le statut de l'allèle de la paraoxonase PON1 (24).

Des études de cohortes et de cas-témoins ont également recherché les associations de l'exposition avec les troubles du neurodéveloppement TSA et trouble déficit d'attention/hyperactivité (TDAH) (Tableau 3). Aux Etats-Unis, l'étude sur la cohorte Chamacos met en évidence une augmentation des traits TSA à l'âge de 14 ans avec les concentrations DAP en prénatal mais pas avec la proximité résidentielle d'une zone d'usage

de pesticides (25). L'étude sur une cohorte (Home) à Cincinnati (26) ne trouve pas d'association des concentrations maternelles de DAP avec le trouble TSA et sans influence du génotype PON1. Dans une cohorte mère-enfant à Mexico, une augmentation de comportements TDAH chez les garçons (27) semble associée à l'exposition au chlorpyrifos au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse. Deux études cas-témoins incluant des enfants avec TSA ou DI et des témoins sains en Californie indiquent l'augmentation du risque TSA associée à l'exposition prénatale (4,28) et la première année de vie (28) aux pesticides (en particulier chlorpyrifos, diazinon) à proximité du domicile (28). Aux Pays-Bas, la cohorte de Rotterdam (Generation R) ne met pas en évidence d'association des concentrations de DAP en prénatal et les traits autistiques ou de TDAH avec un suivi de 10 ans (29). L'étude transversale (30) menée aux Etats-Unis, en 2010 à partir de l'enquête Nhanes (2000-2004) indique une association avec un diagnostic de TDAH chez les enfants présentant les taux les plus élevés d'un métabolite DAP (diméthyl alkylphosphate).

Deux revues systématiques (31,32) confirment que les différentes perturbations neurodéveloppementales sont le plus souvent associées avec l'exposition prénatale. Une fenêtre de plus grande sensibilité durant les mois de grossesse (début, milieu, fin) n'est pas vraiment identifiée. De plus, les études n'excluent pas totalement une vulnérabilité postnatale. Les perturbations neurodéveloppementales sont plus souvent observées chez les garçons suggérant des effets sexe spécifique de l'exposition aux organophosphorés durant le développement du cerveau (33). Le portage de différents allèles de la paraoxonase 1 (PON1) de la mère ou de l'enfant apparaît parfois moduler la force des associations (15,17).

Des altérations de la microstructure de la substance blanche sans modification de la morphologie cérébrale (volume, épaisseurs et surfaces corticales) sont rapportées dans une étude de 2020 chez les enfants de 9-12 ans de la cohorte Generation R de Rotterdam (34) associées aux concentrations les plus élevées de certains métabolites pendant la grossesse. Antérieurement, une étude publiée en 2012 (35) avait montré sur un petit effectif une association entre le niveau d'exposition prénatale au chlorpyrifos et une modification des structures cérébrales chez des enfants de 5 à 11 ans (de la cohorte de New-York). Les enfants les plus exposés présentaient un élargissement de certaines structures (gyrus temporal supérieur, postérieur, médian, post-central supérieur) et un amincissement cortical frontal et pariétal. Ces modifications peuvent être mises en relation avec les effets cognitifs observés dans cette cohorte. Sur la cohorte PELAGIE, une étude en 2020 (36) suggère un effet sur le contrôle inhibiteur évalué par une tâche d'inhibition motrice (Go/No-Go) en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle chez les enfants de 10-12 ans, associé aux concentrations prénatales (avant 19 semaines de gestation) de métabolites (DAP) les plus élevées. La baisse d'activité concerne les régions cérébrales impliquées dans le contrôle inhibiteur.

### *Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes*

Chez l'animal, l'exposition prénatale ou néonatale à certains pesticides organophosphorés comme le chlorpyrifos s'accompagne de modifications des performances locomotrices ou cognitives telles que l'hyperactivité motrice, les troubles des apprentissages et de la mémoire (1). Le mécanisme d'action le plus souvent évoqué est l'inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase (AChE) dont la conséquence directe est l'augmentation des concentrations d'acétylcholine dans la fente synaptique et la stimulation trop importante des récepteurs muscariniques et nicotiniques. Le métabolisme des organophosphorés et le ciblage de l'AChE sont fortement dépendants de l'expression et de la variabilité du gène de la paraoxonase 1 (PON1) dont il existe de nombreux polymorphismes (1). Le niveau d'exposition aux organophosphorés des populations étudiées est souvent estimé trop faible pour induire l'inhibition de l'acétylcholinestérase. De plus, certains effets du chlorpyrifos apparaissent à

des stades embryonnaires pendant lesquels l'acétylcholinestérase n'est pas encore présente ou dans des zones du cerveau l'exprimant très peu (1). D'autres mécanismes d'action indépendants de l'AChE sont donc suggérés. Les organophosphorés (comme le chlorpyrifos) ciblent et perturbent de multiples voies impliquées dans le développement des cellules nerveuses. Ils peuvent induire une apoptose neuronale ou encore des effets sur les facteurs de croissance et sur plusieurs systèmes de neurotransmetteurs (1). À des concentrations comparables à celles mesurées dans le méconium (premières selles de l'enfant), le chlorpyrifos induit des anomalies mitotiques, des signaux apoptotiques dans le tube neural d'embryons de rat en culture (1). Une exposition maternelle chez le rat provoque des déficits du nombre de neurones, des projections neuronales et de la communication synaptique. La période de sensibilité concerne également la gliogenèse et la synaptogenèse post-embryonnaires. Pendant la période de différenciation sexuelle du cerveau, le chlorpyrifos perturbe l'expression des récepteurs sérotoninergiques et la connexion des neurones correspondants avec leurs cibles ce qui se traduit par des symptômes évoquant un déficit en sérotonine (1,37). Deux études de 2015 (38,39) montrent qu'une exposition courte et transitoire à des doses considérées comme faibles de chlorpyrifos chez de jeunes rats engendre une inflammation de l'amygdale à court terme (activation gliale) et à long terme, une perte des neurones dopaminergiques. Le lien entre la neurotoxicité et la perturbation thyroïdienne reste difficile à établir. Le chlorpyrifos entraîne une faible réduction du taux de thyroxine (T4) s'il est administré en période fœtale et une faible augmentation s'il est administré en période postnatale (40). La diversité des cibles mise en évidence avec le chlorpyrifos pourrait ne pas être la même avec d'autres molécules de la famille des organophosphorés et expliquer les différences d'effets observées parfois dans les études.

### **Carbamates (insecticides)**

Les carbamates sont proches des pesticides organophosphorés par leur mode d'action : ce sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

#### *Données épidémiologiques*

Une étude de cohorte conduite aux Philippines (41) montre une association entre l'exposition prénatale au propoxur mesuré dans le méconium et de moins bonnes performances motrices à l'âge de 2 ans. L'étude cas-témoins issue de l'étude Charge évoque une association entre l'exposition aux carbamates utilisés à proximité de la résidence des mères et un retard développemental des enfants (4).

#### *Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes*

L'impact des carbamates (inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase) et des dithiocarbamates sur le système nerveux central paraît plausible en raison de l'augmentation du stress oxydant pour les premiers ou la perturbation du transport vésiculaire du glutamate pour les seconds (1).

### **Pyréthroïdes (insecticides)**

Les pyréthroïdes sont une famille d'insecticides utilisés de manière croissante ces dernières années (une dizaine de spécialités commerciales sont homologuées en France) contre les insectes et les autres arthropodes rampants ou volants dans les maisons (blattes, guêpes,

fourmis et araignées...) et contre les parasites s'attaquant aux animaux (puces et tiques...) et aux humains (poux). Ils servent à contrôler les vecteurs de maladies infectieuses comme le moustique et à combattre les insectes ravageurs en agriculture (pucerons et charançons), ou encore dans l'élevage animal (contre les mouches). Ils se sont substitués à des molécules plus anciennes (organochlorés, organophosphorés, carbamates) considérées comme plus toxiques.

Une étude menée aux États-Unis (42) révèle que les pyréthriinoïdes peuvent se retrouver dans 5 % des aliments régulièrement consommés par les enfants. L'ingestion de sol, de poussière, d'aliments tombés au sol sont également des sources d'exposition pour les enfants. L'absorption cutanée peut se révéler importante si la maison est fréquemment traitée (43). Les pyréthriinoïdes rapidement métabolisés sont éliminés majoritairement dans les urines en 48 heures. Au Canada, 97 % des enfants auraient au moins un résidu de métabolite de pyréthriinoïdes détectable dans leur urine (44). En France (45), dans une étude menée en Bretagne, les auteurs mettent en relation les métabolites retrouvés dans les échantillons d'urine d'enfants avec les sources d'expositions par l'alimentation et le contenu des poussières ainsi qu'avec l'utilisation d'insecticides à l'intérieur et à l'extérieur des maisons. Comme dans les autres études, la perméthrine et la cyperméthrine sont le plus souvent retrouvées.

### *Données épidémiologiques*

Le tableau 4 présente les résultats publiés récemment de 4 études de cohortes (Etats-Unis, Afrique, France) et de deux études cas-témoins (Etats-Unis). L'étude publiée en 2011 (46) à partir de la cohorte de New-York (CCCEH) décrit une altération du développement mental observée à 36 mois associée à l'exposition prénatale par l'air ambiant au butoxyde de pipéronyle (synergisant ajouté aux formulations) mais non à la perméthrine (mesurée dans l'air environnant ou le plasma). En Afrique du sud, les enfants de la cohorte VHEMBE (47) présentent des déficits de développement émotionnel et social à 1 an et un déficit de langage à 2 ans, une altération de la motricité (différente chez la fille et le garçon) associés aux concentrations périnatales de certains métabolites. L'étude sur la cohorte française PELAGIE indique une baisse des performances cognitives associée aux concentrations de certains métabolites mesurés chez les enfants de 6 ans et également des troubles comportementaux associés à l'exposition prénatale et postnatale (48,49).

En 2021, l'étude avec la cohorte Marbles (50) montre une augmentation modeste du risque de TSA chez les enfants de 3 ans associée aux concentrations les plus élevées d'un métabolite (3-PBA) au second trimestre de grossesse. En 2014, une étude cas-témoins (4) en Californie (Charge) montre que les enfants des mères résidant près de lieux d'application d'insecticides pyréthriinoïdes juste avant la conception ou durant le troisième trimestre de grossesse sont à plus haut risque de TSA et de retards développementaux. Une autre étude cas-témoins en 2019 également en Californie établit une relation entre l'exposition aux pyréthriinoïdes (perméthrine, bifenthrine) selon le lieu de résidence en période prénatale ou au cours de la première année après la naissance et le risque de TSA. Le risque est plus élevé lorsque le TSA est associé à un déficit intellectuel (28).

Dans une étude transversale canadienne en 2013, une association significative entre la concentration d'un métabolite (cis-DCCA) dans l'urine des enfants de 6-11 ans et des scores élevés de problèmes comportementaux de type TDAH est décrite (44). Chez des enfants âgés de 8 à 15 ans de l'enquête Nhanes (2001-2002, aux Etats-Unis, le risque de TDAH apparaît plus que doublé quand le métabolite 3-PBA est détecté dans l'urine (51). L'association avec les symptômes d'hyperactivité et impulsivité, n'est cependant significative que chez les garçons et une relation dose-réponse est observée. Ces études ne permettent pas d'étudier le lien avec l'exposition durant la période prénatale.



### *Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes*

Les études chez l'animal ont permis de suggérer des mécanismes d'action pour les pyréthriinoïdes. L'altération fonctionnelle des canaux sodium voltage-dépendant, principale cible des pyréthriinoïdes, peut avoir des conséquences néfastes sur le développement cérébral (1,52). Un stress oxydant affectant plusieurs zones du cerveau (en particulier l'hippocampe) impliquées dans la régulation de l'apprentissage, la mémoire et la locomotion est décrit (53). Chez le rat exposé en période prénatale à la cyperméthrine, un lien est suggéré (54) entre l'altération de la régulation de l'expression des cytochromes (CYP2D1,3A1), les processus de neurotransmission et les modifications de l'activité locomotrice (effets dose dépendante). Des perturbations de l'apprentissage et de la mémoire chez le rat exposé aux doses subaiguës et subchroniques d'alléthrine sont associées à des modifications du système de neurotransmission cholinergique (53). La liaison aux récepteurs muscariniques est impliquée dans les déficits d'apprentissage et de mémoire après exposition prénatale (1,55) aux pyréthriinoïdes. Des effets sur le système dopaminergique via une augmentation du niveau des transporteurs dopaminergiques (DAT) et de certains récepteurs sont observés après une exposition à plusieurs pyréthriinoïdes (deltaméthrine, perméthrine...) au début de la vie (1). Un fonctionnement anormal des transporteurs de la dopamine étant évoqué pour le TDAH (56,57), l'hypothèse d'une augmentation du risque de TDAH (58) après exposition aux pyréthriinoïdes aux périodes critiques de développement est plausible.

Sur des cultures primaires d'astrocytes fœtaux humains (59), le potentiel neurotoxique de certains pyréthriinoïdes (cyfluthrine) apparaît comparable à celui du chlorpyrifos avec plusieurs effets : altération de gènes impliqués dans le développement et les fonctions neuronales ; activation inflammatoire des astrocytes. Une étude en 2021 montre qu'un traitement à la cyperméthrine chez le rat en prénatal induit non seulement une réduction de cellules souches neuronales et de neurones matures et fonctionnels dans l'hippocampe mais altère également la neuroglionénèse modifiant ainsi le rapport neurone-astrocyte. Cette neurodégénérescence dans l'hippocampe conduit à des dysfonctions cognitives (60).

### **Chlorophénoxyherbicides, glyphosates (herbicides)**

Le premier herbicide moderne sélectif, l'acide 2,4 dichlorophénoxyacétique (présent dans l'agent orange) est interdit dans certains pays en Europe. La famille des triazines a été introduite dans les années 1950. L'atrazine est interdit dans l'Union européenne depuis 2003 mais toujours utilisé dans certains pays comme les Etats-Unis. Une étude en Bretagne sur la cohorte PELAGIE (61) indique que l'atrazine et les métabolites des triazines sont encore présents dans les échantillons d'urine des femmes enceintes, trois années après l'interdiction. Cette famille d'herbicides est également responsable de la contamination des eaux souterraines. Le glyphosate (phosphonoglycine) a été mis sur le marché en 1974 comme herbicide non sélectif. Sous la marque Roundup, il est utilisé très largement pour le désherbage des cultures. La réglementation en France et en Europe pour le glyphosate est toujours en cours d'évolution.

### *Données épidémiologiques*

Très peu d'études concernent les éventuels effets sur le neurodéveloppement des herbicides. Une étude récente (62) menée sur une cohorte en Chine a examiné les effets d'une exposition prénatale aux herbicides et fongicides (mesures effectuées dans le sang de cordon) sur les fonctions visuelle et auditive c'est-à-dire sur l'acuité visuelle et la réponse auditive du tronc cérébral chez les enfants à 6 semaines, 9 mois et 18 mois. L'exposition prénatale à l'herbicide

2,4-D était associée à un signal de transmission auditif plus lent chez l'enfant pouvant signifier un retard du développement auditif. Aucune association de l'effet auditif n'a été observée avec les autres herbicides et fongicides de même qu'avec l'acuité visuelle (62). Déjà mentionnée pour les autres pesticides, une étude cas-témoin (28) menée dans une région agricole de Californie évoque un risque très légèrement augmenté de TSA chez les enfants avec l'exposition (selon le lieu de résidence) au glyphosate en période prénatale et durant la première année de vie (surtout en cas de comorbidité avec un retard mental). Dans une revue en 2021 (63), les auteurs reconnaissent que le glyphosate possède 8 caractéristiques sur 10 d'un perturbateur endocrinien. Le peu de données concernant ses effets sur le neurodéveloppement justifie de mettre en place des études de cohortes prospectives.

### *Etudes expérimentales, modes d'action et mécanismes*

Chez des poulets et des rats, l'exposition aux chlorophénoxyherbicides (2,4-D) pendant la période développementale entraîne des défauts de développement du système nerveux central et des anomalies de comportement (réduction de l'activité locomotrice). Ces herbicides sont susceptibles d'agir au niveau des systèmes de transport membranaires, de l'homéostasie des neurotransmetteurs, de la neuritogenèse (formation des cellules nerveuses avant la différenciation entre axones et dendrites). Ils entraînent une apoptose des cellules granulaires de cervelet et une inhibition de la fonction thyroïdienne (1,64).

Concernant le glyphosate plusieurs études chez les rongeurs (rat, souris) mentionnent que des doses élevées en prénatal et en postnatal peuvent induire des modifications de comportement (hypoactivité motrice, comportements dépressifs, comportements évocateurs de TSA...). Chez la souris, des auteurs (65) mettent en lien l'augmentation du risque de comportements évocateurs de TSA avec une altération de l'expression de l'époxyde hydrolase (enzyme de détoxification des époxydes, métabolites de CYP450) dans le cerveau de la descendance des souris soumises au glyphosate à hautes doses pendant la gestation. Cependant, d'autres travaux (66) soulignent que ces niveaux d'exposition sont hautement improbables chez l'humain. Des doses faibles voire très faibles administrées à la fois pendant la période prénatale et postnatale induisent des comportements dépressifs. Le mécanisme suggéré est un stress oxydant (activation du récepteur N-méthyl-D-aspartate, NMDA) et une altération des neurotransmissions cholinergique et glutamatergique dans l'hippocampe de la descendance (67). Un effet perturbateur intergénérationnel de l'homéostasie de l'hormone thyroïdienne au niveau du cervelet est décrit chez le rat exposé à des doses non toxiques d'herbicide à base de glyphosate durant la phase périnatale. Les données métabolomiques indiquent que les modifications de certains gènes sont significativement corrélées à l'altération de métabolites importants pour le cerveau (68).

Sur le modèle Zebrafish, (69), le glyphosate produit des anomalies morphologiques dans le développement du cerveau et une diminution de l'expression de gènes dans différentes régions cérébrales. Une exposition à forte dose est associée à une baisse de l'activité locomotrice et à des déficits neurophysiologiques, tandis qu'à faible dose apparaissent des modifications transcriptomiques selon une étude en 2021 (70). Chez l'embryon Zebrafish, des effets de la formulation commerciale (RoundUp) sont également décrits aux doses environnementales. Il s'agit de changements de la coordination sensori-motrice pendant le développement (71). Les effets induits par le glyphosate et par le RoundUp affectant les paramètres morphologiques et comportementaux suggèrent un même mécanisme de toxicité et de réponse cellulaire (72). Des expositions précoces au glyphosate altèrent le développement des œufs de *C. elegans* probablement via une perturbation superoxyde, rendant vulnérable à la neurodégénérescence pendant la phase adulte (73).

Le glyphosate altère la différenciation axonale initiale et la croissance de neurones en culture (74). Les auteurs suggèrent un double mécanisme d'action : réduction de l'expression d'un facteur clé du développement initial des neurites et de la maturation dans l'hippocampe et une dysrégulation de l'activité d'une protéine kinase calcium/calmoduline-dépendante impliquée dans plusieurs voies de signalisation, médiatrice des processus d'apprentissage et de mémoire.

## Conclusion

Des études épidémiologiques sur les insecticides organochlorés, organophosphorés et pyréthrinoïdes décrivent des associations entre l'exposition prénatale et parfois postnatale et des déficits et troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant tels que des troubles psychomoteurs, des déficits cognitifs, des altérations comportementales. Certains pesticides, sont également associés à une augmentation de risque de TSA plus rarement de TDAH. Le tableau 5 présente une estimation de la présomption du lien d'après les études récentes. Pour la famille d'insecticides/herbicides comme les carbamates et la famille des herbicides comme le glyphosate, peu d'études sont disponibles concernant le neurodéveloppement. Les effets des pesticides (organochlorés, organophosphorés, pyréthrinoïdes) sur le neurodéveloppement mis en évidence dans les études expérimentales chez les rongeurs ou les poissons et dans des modèles cellulaires confortent les associations observées dans les études épidémiologiques. L'exploration des mécanismes d'action au niveau moléculaire et cellulaire apporte une plausibilité biologique. Les pesticides considérés comme des perturbateurs endocriniens peuvent altérer le développement du cerveau en agissant sur différents systèmes en interaction (système endocrinien, système des neurotransmetteurs, système immunitaire...).

## Références

1. Inserm. (dir.). Pesticides : Effets sur la santé. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/4820>
2. Handal AJ, Harlow SD, Breilh J, Lozoff B. Occupational Exposure to Pesticides During Pregnancy and Neurobehavioral Development of Infants and Toddlers. *Epidemiology*. 2008;19(6):851-9.
3. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal Residence Near Agricultural Pesticide Applications and Autism Spectrum Disorders among Children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect*. 2007;115(10):1482-9.
4. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHARGE Study. *Environ Health Perspect*. 2014;122(10):1103-9.
5. Gunier RB, Bradman A, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children. *Environ Health Perspect*. 2017;125(5):057002.
6. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB, et al. In Utero Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Neurodevelopment Among Young Mexican American Children. *PEDIATRICS*.2006;118(1):233-41.
7. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Altshul LM, Korrick 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.

8. 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.
9. Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, et al. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res.* 2012;118:79-85.
10. Boucher O, Simard M-N, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *NeuroToxicology.* 2013;35:162-8.
11. Cordier S, Bouquet E, Warembourg C, Massart C, Rouget F, Kadhel P, et al. Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Res.* 2015;138:271-8.
12. Multigner L, Cordier S, Kadhel P, et al. Pollution par le chlordécone aux Antilles. Quel impact sur la santé de la population. *Environ Risque Santé* 2007; 6(6):405-7.
13. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, et al. Impact of Prenatal Chlorpyrifos Exposure on Neurodevelopment in the First 3 Years of Life Among Inner-City Children. *PEDIATRICS.* 2006;118(6):e1845-59.
14. Rauh V, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB, et al. Seven-Year Neurodevelopmental Scores and Prenatal Exposure to Chlorpyrifos, a Common Agricultural Pesticide. *Environ Health Perspect.* 2011;119(8):1196-201.
15. Engel SM, Wetmur J, Chen J, Zhu C, Barr DB, Canfield RL, et al. Prenatal Exposure to Organophosphates, Paraoxonase 1, and Cognitive Development in Childhood. *Environ Health Perspect.* 2011;119(8):1182-8.
16. Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate Pesticide Exposure and Attention in Young Mexican-American Children: The CHAMACOS Study. *Environ Health Perspect.* 2010;118(12):1768-74.
17. Eskenazi B, Kogut K, Huen K, Harley KG, Bouchard M, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure, PON1, and neurodevelopment in school-age children from the CHAMACOS study. *Environ Res.* 2014;134:149-57.
18. Ntantu Nkinsa P, Muckle G, Ayotte P, Lanphear BP, Arbuckle TE, Fraser WD, et al. Organophosphate pesticides exposure during fetal development and IQ scores in 3 and 4-year old Canadian children. *Environ Res.* 2020;190:110023.
19. Zhang Y, Han S, Liang D, Shi X, Wang F, Liu W, et al. Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and Neurobehavioral Development of Neonates: A Birth Cohort Study in Shenyang, China. *Pant AB, éditeur. PLoS ONE.* 2014;9(2):e88491.
20. Silver MK, Shao J, Ji C, Zhu B, Xu L, Li M, et al. Prenatal organophosphate insecticide exposure and infant sensory function. *Int J Hyg Environ Health.* 2018;221(3):469-78.
21. Wang Y, Zhang Y, Ji L, Hu Y, Zhang J, Wang C, et al. Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China. *Environ Int.* 2017;108:119-26.
22. Cartier C, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Rouget F, Monfort C, et al. Organophosphate Insecticide Metabolites in Prenatal and Childhood Urine Samples and Intelligence Scores at 6 Years of Age: Results from the Mother-Child PELAGIE Cohort (France). *Environ Health Perspect.* 2016;124(5):674-80.
23. Cartier C, Warembourg C, Monfort C, Rouget F, Limon G, Durand G, et al. Children's contrast sensitivity function in relation to organophosphate insecticide prenatal exposure in the mother-child PELAGIE cohort. *NeuroToxicology.* 2018;67:161-8.
24. Jusko TA, van den Dries MA, Pronk A, Shaw PA, Guxens M, Spaan S, et al. Organophosphate Pesticide Metabolite Concentrations in Urine during Pregnancy and Offspring Nonverbal IQ at Age 6 Years. *Environ Health Perspect.* 2019;127(1):017007.

25. Sagiv SK, Harris MH, Gunier RB, Kogut KR, Harley KG, Deardorff J, et al. Prenatal Organophosphate Pesticide Exposure and Traits Related to Autism Spectrum Disorders in a Population Living in Proximity to Agriculture. *Environ Health Perspect.* 2018 ;126(4):047012.
26. Millenson ME, Braun JM, Calafat AM, Barr DB, Huang Y-T, Chen A, et al. Urinary organophosphate insecticide metabolite concentrations during pregnancy and children's interpersonal, communication, repetitive, and stereotypic behaviors at 8 years of age: The home study. *Environ Res.*2017;157:9-16.
27. Fortenberry GZ, Meeker JD, Sánchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, et al. Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: Distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(2-3):405-12.
28. von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study. *BMJ.* 2019;1962.
29. van den Dries MA, Guxens M, Pronk A, Spaan S, El Marroun H, Jusko TA, et al. Organophosphate pesticide metabolite concentrations in urine during pregnancy and offspring attention-deficit hyperactivity disorder and autistic traits. *Environ Int.* 2019;131:105002.
30. Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides. *PEDIATRICS.* 2010;125(6):e1270-7.
31. Sapbamrer R, Hongsibsong S. Effects of prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides on child neurodevelopment in different age groups: a systematic review. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26(18):18267-90.
32. Tessari L, Angriman M, Díaz-Román A, Zhang J, Conca A, Cortese S. Association Between Exposure to Pesticides and ADHD or Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of the Literature. *J Atten Disord.* 2020;108705472094040.
33. Comfort N, Re DB. Sex-Specific Neurotoxic Effects of Organophosphate Pesticides Across the Life Course. *Curr Environ Health Rep.* 2017;4(4):392-404.
34. van den Dries MA, Lamballais S, El Marroun H, Pronk A, Spaan S, Ferguson KK, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and brain morphology and white matter microstructure in preadolescents. *Environ Res.* 2020;191:110047.
35. Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, et al. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(20):7871-6.
36. Binter AC, Bannier E, Saint-Amour D, Simon G, Barillot C, Monfort C, et al. Exposure of pregnant women to organophosphate insecticides and child motor inhibition at the age of 10–12 years evaluated by fMRI. *Environ Res.* 2020;188:109859.
37. Juricek L, Coumoul X. Alimentation, pesticides et pathologies neurologiques. *Cah Nutr Diététique.* 2014;49(2):74-80.
38. Zhang J, Dai H, Deng Y, Tian J, Zhang C, Hu Z, et al. Neonatal chlorpyrifos exposure induces loss of dopaminergic neurons in young adult rats. *Toxicology.* 2015;336:17-25.
39. Tian J, Dai H, Deng Y, Zhang J, Li Y, Zhou J, et al. The effect of HMGB1 on sub-toxic chlorpyrifos exposure-induced neuroinflammation in amygdala of neonatal rats. *Toxicology.* 2015;338:95-103.
40. Slotkin TA, Cooper EM, Stapleton HM, Seidler FJ. Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36(2):284-7.
41. Ostrea Jr EM, Reyes A, Villanueva-Uy E, Pacifico R, Benitez B, Ramos E, et al. Fetal exposure to propoxur and abnormal child neurodevelopment at 2 years of age. *NeuroToxicology.* 2012;33(4):669-75.

42. Lu C, Schenck FJ, Pearson MA, Wong JW. Assessing Children's Dietary Pesticide Exposure: Direct Measurement of Pesticide Residues in 24-Hr Duplicate Food Samples. *Environ Health Perspect.* 2010;118(11):1625-30.
43. Morgan MK. Children's Exposures to Pyrethroid Insecticides at Home: A Review of Data Collected in Published Exposure Measurement Studies Conducted in the United States. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(8):2964-85.
44. Oulhote Y, Bouchard MF. Urinary Metabolites of Organophosphate and Pyrethroid Pesticides and Behavioral Problems in Canadian Children. *Environ Health Perspect.* 2013;121(11-12):1378-84.
45. Glorennec P, Serrano T, Fravallo M, Warembourg C, Monfort C, Cordier S, et al. Determinants of children's exposure to pyrethroid insecticides in western France. *Environ Int.* 2017;104:76-82.
46. Horton MK, Rundle A, Camann DE, Boyd Barr D, Rauh VA, Whyatt RM. Impact of Prenatal Exposure to Piperonyl Butoxide and Permethrin on 36-Month Neurodevelopment. *PEDIATRICS.* 1 2011;127(3):e699-706.
47. Eskenazi B, An S, Rauch SA, Coker ES, Maphula A, Obida M, et al. Prenatal Exposure to DDT and Pyrethroids for Malaria Control and Child Neurodevelopment: The VHEMBE Cohort, South Africa. *Environ Health Perspect.* 2018;126(4):047004.
48. Viel J-F, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, Lacroix A, Limon G, Rouget F, et al. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int.* 2015;82:69-75.
49. Viel J-F, Rouget F, Warembourg C, Monfort C, Limon G, Cordier S, et al. Behavioural disorders in 6-year-old children and pyrethroid insecticide exposure: the PELAGIE mother-child cohort. *Occup Environ Med.* 2017;74(4):275-81.
50. Barkoski JM, Philippat C, Tancredi D, Schmidt RJ, Ozonoff S, Barr DB, et al. In utero pyrethroid pesticide exposure in relation to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental outcomes at 3 years in the MARBLES longitudinal cohort. *Environ Res.* 2021;194:110495.
51. Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, Braun JM, Lanphear BP, Epstein JN, et al. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health.* 2015;14(1):44.
52. Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM. Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs. *Environ Health Perspect.* 2005;113(2):123-36.
53. Sinha C, Seth K, Islam F, Chaturvedi RK, Shukla S, Mathur N, et al. Behavioral and neurochemical effects induced by pyrethroid-based mosquito repellent exposure in rat offsprings during prenatal and early postnatal period. *Neurotoxicol Teratol.* 2006;28(4):472-81.
54. Singh A, Mudawal A, Shukla RK, Yadav S, Khanna VK, Sethumadhavan R, et al. Effect of Gestational Exposure of Cypermethrin on Postnatal Development of Brain Cytochrome P450 2D1 and 3A1 and Neurotransmitter Receptors. *Mol Neurobiol.* 2015;52(1):741-56.
55. Aziz MH, Agrawal AK, Adhami VM, Shukla Y, Seth PK. Neurodevelopmental consequences of gestational exposure (GD14-GD20) to low dose deltamethrin in rats. *Neurosci Lett.* 2001;300(3):161-5.
56. Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV, et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *NeuroImage.* 2007;34(3):1182-90.
57. Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu L-Q. Role of Dopamine Receptors in ADHD: A Systematic Meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2012;45(3):605-20.
58. Richardson JR, Taylor MM, Shalat SL, Guillot TS, Caudle WM, Hossain MM, et al. Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder. *FASEB J.* 2015;29(5):1960-72.

59. Mense SM, Sengupta A, Lan C, Zhou M, Bentsman G, Volsky DJ, et al. The Common Insecticides Cyfluthrin and Chlorpyrifos Alter the Expression of a Subset of Genes with Diverse Functions in Primary Human Astrocytes. *Toxicol Sci.* 2006;93(1):125-35.
60. Yadav A, Tandon A, Seth B, Goyal S, Singh SJ, Tiwari SK, et al. Cypermethrin Impairs Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Functions by Altering Neural Fate Decisions in the Rat Brain. *Mol Neurobiol.* 2021;58(1):263-80.
61. Chevrier C, Limon G, Monfort C, Rouget F, Garlantézec R, Petit C, et al. Urinary Biomarkers of Prenatal Atrazine Exposure and Adverse Birth Outcomes in the PELAGIE Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2011;119(7):1034-41.
62. Silver MK, Shao J, Li M, Ji C, Chen M, Xia Y, et al. Prenatal exposure to the herbicide 2,4-D is associated with deficits in auditory processing during infancy. *Environ Res.* 2019;172:486-94.
63. Muñoz JP, Bleak TC, Calaf GM. Glyphosate and the key characteristics of an endocrine disruptor: A review. *Chemosphere.* 2021;270:128619.
64. Freitas L, Valadares L de A, Camozzi M, de Oliveira P, Ferreira Machado M, Lima F. Animal models in the neurotoxicology of 2,4-D. *Hum Exp Toxicol.* 2019;38(10):1178-82.
65. Pu Y, Yang J, Chang L, Qu Y, Wang S, Zhang K, et al. Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(21):11753-9.
66. Solomon KR. Estimated exposure to glyphosate in humans via environmental, occupational, and dietary pathways: an updated review of the scientific literature. *Pest Manag Sci.* 2020;76(9):2878-85.
67. Cattani D, Cesconetto PA, Tavares MK, Parisotto EB, De Oliveira PA, Rieg CEH, et al. Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: Implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. *Toxicology.* 2017;387:67-80.
68. Costa Reis LT, Souza J, Herai R, Cunha EB, Pereira Soares J, El-Bachá R, et al. Intergenerational thyroid hormone homeostasis imbalance in cerebellum of rats perinatally exposed to glyphosate-based herbicide. *Environ Toxicol.* 2021;36(6):1031-42.
69. Roy NM, Carneiro B, Ochs J. Glyphosate induces neurotoxicity in zebrafish. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016;42:45-54.
70. Forner-Piquer I, Faucherre A, Byram J, Blaquiére M, de Bock F, Gamet-Payrastré L, et al. Differential impact of dose-range glyphosate on locomotor behavior, neuronal activity, glio-cerebrovascular structures, and transcript regulations in zebrafish larvae. *Chemosphere.* 2021;267:128986.
71. Lanzarin GAB, Venâncio CAS, Monteiro SM, Félix LM. Behavioural toxicity of environmental relevant concentrations of a glyphosate commercial formulation - RoundUp® UltraMax - During zebrafish embryogenesis. *Chemosphere.* 2020;253:126636.
72. Bridi D, Altenhofen S, Gonzalez JB, Reolon GK, Bonan CD. Glyphosate and Roundup® alter morphology and behavior in zebrafish. *Toxicology.* 2017;392:32-9.
73. McVey KA, Snapp IB, Johnson MB, Negga R, Pressley AS, Fitsanakis VA. Exposure of *C. elegans* eggs to a glyphosate-containing herbicide leads to abnormal neuronal morphology. *Neurotoxicol Teratol.* 2016;55:23-31.
74. Coullery RP, Ferrari ME, Rosso SB. Neuronal development and axon growth are altered by glyphosate through a WNT non-canonical signaling pathway. *NeuroToxicology.* 2016;52:150-61.

**Tableau 1 : Etudes épidémiologiques des effets des pesticides organochlorés sur le neurodéveloppement de l'enfant**

Type d'étude Lieu Année	Exposition Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
Cohorte de naissance CHAMACOS Californie Etats-Unis 2006	Prénatale DDT, DDE Sang maternel	Enfant de 6, 12 et 24 mois Outil : BSID Conclusion : retards développementaux pendant la petite enfance associés à l'exposition prénatale DDT et DDE ; effet bénéfique de l'allaitement	6
Cohorte de naissance New-Bedford Massachusetts Etats-Unis 2012	Prénatale DDT, DDE Sang de cordon	Enfants de 8 ans Outils : CPT, WISC-III Conclusion : problème d'attention associé à l'exposition prénatale à DDE	7
Cas-témoins Sud Californie Etats-Unis 2017	Prénatale DDE et trans-nonachlor Sang maternel (2 <sup>e</sup> trimestre)	Enfants TSA et DI (déficience intellectuelle) Conclusion : pas d'augmentation du risque de TSA associé à l'exposition ; augmentation non monotone du risque DI avec p,p-DDE	8
Cas-témoins Californie Etats-Unis 2007	Prénatale Applications à proximité de la résidence	Enfants TSA Conclusion : TSA associé avec utilisation de pesticides organochlorés à proximité de la résidence pendant période prénatale dans les zones agricoles	3
Cohorte mère-enfant TIMOUN Guadeloupe 2012, 2013, 2015	Prénatale/postnatale Chlordécone Sang de cordon Lait maternel à 3 mois Alimentation	Enfants à 7 mois Outils : tests de Fagan, Teller <u>Acuity</u> Card, test Brunet-Lezine Conclusion : altérations de la vitesse d'acquisition visuelle et de la motricité fine associées à l'exposition prénatale Enfants à 18 mois Outils : ASQ Conclusion : altération du développement de la motricité fine chez les garçons associée à l'exposition prénatale ; niveaux d'hormones thyroïdiennes à 3 mois impactés par l'exposition périnatale selon le sexe	9, 10, 11

*ASQ : Ages and Stages Questionnaire ; BSID : Bayley Scales of Infant Development ; CHAMACOS : Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas ; CPT : Continuous Performance Test ; DDE : dichlorodiphényldichloroéthylène ; DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane ; TIMOUN : enfant en créole et projet pesticides organochlorés en Guadeloupe. Conséquences des expositions au chlordécone sur le développement intra-utérin et postnatal ; TSA : troubles du spectre autistique ; WISC-III : Wechsler Intelligence Scale for Children, 3th edition*



**Tableau 2 : Etudes épidémiologiques des effets des pesticides organophosphorés sur le neurodéveloppement de l'enfant**

Type d'étude Lieu Année	Exposition Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
<b>Etats-Unis, Canada,</b>			
Cohorte mère-enfant CCCEH New-York 2006, 2011	Prénatale Chlorpyrifos Sang de cordon	Enfants 12, 24, 36 mois Outil : BSID-II, CBCL Conclusion : altérations du développement psychomoteur et mental (et symptômes TDAH) à 3 ans associées à l'exposition prénatale au chlorpyrifos Enfants à 7 ans Outil : WISC-IV Conclusion : baisse de QI et déficit de la mémoire de travail	13, 14
Cohorte mère-enfant ( <i>Mount Sinai Children's Environmental Health Cohort</i> ) New-York 2011	Prénatale (3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse) Métabolites (DAP) Génotype et activité PON1 Sang de cordon	Enfants 12, 24 mois et 6-9 ans Outils : BSID-II, WISC-IV, WPPSI-III Conclusion : altération du développement cognitif à tous les âges avec l'exposition prénatale ; influence du génotype PON1	15
Cohorte mère-enfant CHAMACOS Californie 2010, 2014, 2017	Prénatale/Postnatale Métabolites (DAP) Urine maternelle et enfant Usages de pesticides (OP) à proximité du lieu de résidence pendant la gestation	Enfants de 3,5, 5, 7 ans Outils : CBCL, NEPSY-II, K-CPT, WISC-IV Conclusion : déficits d'attention associés avec l'exposition prénatale plus fortement à 5 ans et chez les garçons ; liens avec PON1 ; déficit cognitif (QI) chez les enfants à 7 ans associé à l'exposition prénatale aux OP à proximité de la résidence et associé aux concentrations maternelles plus élevées de métabolites des OP	16, 17, 5
Cohorte mère-enfant MIREC Multisite Canada 2020	Prénatale Métabolites (DAP) Urine maternelle (1 <sup>e</sup> trimestre de grossesse)	Enfants de 3-4 ans Outil : WPPSI-III Conclusion : faibles scores de QI verbal associés aux concentrations les plus élevées de DEAP chez les garçons de 3-4 ans	18
<b>Chine</b>			
Cohorte mère-enfant Shenyang Chine 2015	Prénatale Métabolites (DAP) Urine maternelle (grossesse)	Nouveau-nés Outil : NBNA Conclusion : faibles scores de neurodéveloppement associés aux concentrations de DAP les plus élevées	19
Cohorte mère-enfant Fuyang Zhejiang Chine 2018	Prénatale 24 OP et 6 métabolites Sang de cordon	Enfants de 6 semaines, 9 et 18 mois Outils : TAC, ABR Conclusion : altérations des fonctions visuelles (acuité visuelle) à 9 mois associées aux concentrations de chlorpyrifos les plus élevées	20
Cohorte mère-enfant Shandong Chine 2017	Prénatale/Postnatale Métabolites DAP Urine maternelle (grossesse) Urine enfant (12 et 24 mois)	Enfants de 12 et 24 mois Outils ; GDS Conclusion : faibles scores neurodéveloppementaux (domaine social) chez enfant de 24 mois associés aux concentrations élevées de DAP en prénatal	21

<b>Europe</b>			
Cohorte mère-enfant PELAGIE Bretagne France 2016, 2018,2020	Prénatale/Postnatale Métabolites DAP (6) Urine maternelle (avant la 19e semaine de gestation) Urine enfant de 6 ans	Enfants de 6 ans Outil : WISC-IV Conclusion : pas de déficit cognitif associé à l'exposition en prénatal Enfants de 6 ans Outil : FACT® Conclusion : altération de la sensibilité visuelle au contraste associée aux concentrations de DAP maternelles les plus élevées Enfants 10-12 ans Outil : tâche d'inhibition motrice ( <i>Go/No-Go</i> ) en IRMf Conclusion : modification de l'activité cérébrale relative au contrôle inhibiteur associée à l'exposition aux OP	22, 23, 36
Cohorte mère-enfant <i>Génération-R</i> Rotterdam Pays-Bas 2019	Prénatale Métabolites DAP (6) Urine maternelle (avant 18, entre 18-25, après 25 semaines de gestation)	Enfants à 6 ans Outil : <i>Snijders-Oomen Nonverbal Intelligence Test-Revised</i> Conclusion : pas d'association évidente de baisse de QI avec les concentrations maternelles de DAP ; faible association de baisse de QI avec les concentrations les plus élevées de DAP mesurées après 25 semaines	24

**ABR** : Auditory Brainstem Response ; **BSID-II** : Bayley Scales of Infant Development II ; **CBCL** : Child Behavior Checklist ; **CCCEH** : Columbia Center for Children's Environmental Health ; **CHAMACOS** : Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas ; **DAP** : Dialkyl phosphate ; **DEAP** : diethyl alkyl phosphate ; **FACT®** : Functional Acuity Contrast Test ; **GDS** : Gesell Developmental Schedules ; **IRMf** : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; **K-CPT** : Conners' Kiddie Continuous Performance Test ; **MIREC** : Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals ; **NBNA** : Neonatal Behavioral Neurological Assessment ; **NEPSY** : Developmental neuropsychological assesement ; **OP** : pesticides organophosphorés ; **PELAGIE** Perturbateurs Endocriniens : étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse, l'Infertilité et l'Enfance ; **TAC** : Teller acuity card ; **TDAH** : trouble déficit d'attention/hyperactivité ; **WISC-IV** : Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edition ; **WPPSI-III** : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 3rd edition

**Tableau 3 : Etudes épidémiologiques des effets des pesticides organophosphorés sur les troubles du neurodéveloppement de l'enfant TSA et TDAH**

Type d'étude Lieu Année	Exposition Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
<b>Etats-Unis, Mexique</b>			
Cohorte mère-enfant CHAMACOS Californie 2018	Prénatale/Postnatale Métabolites DAP Urine maternelle Proximité de la résidence en période prénatale avec zone d'usage de pesticides	Enfants de 7,5, 10 et 14 ans Outils : SRS-2, BASC-2, NEPSY Conclusion : Augmentation des traits TSA à l'âge de 14 ans avec concentrations élevées de DAP en prénatal ; pas d'augmentation des traits TSA avec proximité résidentielle d'une zone d'usage de pesticides	25
Cohorte mère-enfant HOME Cincinnati Etats-Unis 2017	Prénatale Métabolites DAP (6) Urine maternelle (2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse)	Enfants de 8 ans Outil : SRS Conclusion : Pas d'association TSA avec les concentrations maternelles élevées de DAP ; pas d'influence du génotype <i>PON1</i> des enfants	26
Cohorte mère-enfant ELEMENT Mexico Mexique 2014	Prénatale TCPy (biomarqueur de l'exposition au chlorpyrifos, et chlorpyrifos-méthyl Urine maternelle (3 <sup>e</sup> trimestre)	Enfants de 6-11 ans Outils : CPRS-R, BASC-PRS, CPT Conclusion : pas d'association significative entre les concentrations les plus élevées du biomarqueur au 3 <sup>e</sup> trimestre et les mesures d'attention et d'hyperactivité ; augmentation suggérée de l'index TDAH parmi les garçons	27
Cas-témoins CHARGE Etats-Unis 2014	Prénatale Pesticides Evaluation des usages à proximité du lieu de résidence (1,75 km)	Enfants avec TSA ou retard développemental ou développement typique Conclusion : augmentation du risque TSA associée à l'usage de pesticides organophosphorés à proximité de la résidence de la mère (3 <sup>e</sup> trimestre de gestation)	4
Cas-témoins Californie Etats-Unis 2019	Prénatale/Postnatale Pesticides Evaluation des applications à proximité du lieu de résidence (2 km)	Enfants avec TSA Outil : DSM-IV Conclusion : augmentation du risque de TSA associée à l'exposition prénatale et la première année de vie aux pesticides (chlorpyrifos, diazinon) à proximité de la résidence	28
<b>Europe</b>			
Cohorte mère-enfant Génération-R Rotterdam Pays-Bas 2019	Prénatale Métabolites (6 DAP) Urine maternelle (avant 18, entre 18-25, après 25 semaines de gestation)	Enfants 3, 6, 10 ans Outils : CBCL, SRS Conclusion : pas d'associations des concentrations les plus élevées de DAP et les traits autistiques ou TDAH sur un suivi de 10 ans	29

**BASC-PRS** : Behavior Assessment System for Children – Parental Rating Scales ; **CBCL** : Child Behavior Checklist ; **CHAMACOS** : Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas ; **CHARGE** : Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment ; **CPRS-R** : Conners' Parental Rating Scales-Revised ; **CPT** : Continuous Performance Test ; **DAP** : Dialkyl phosphate ; **DSM** : Diagnostic and statistical manual of mental disorders ; **ELEMENT** : Early Life Exposures to ENvironmental Toxicants in Mexico ; **HOME** : Health Outcomes and Measures of the Environment Study ; **NEPSY** : Developmental neuropsychological assesment ; **SRS** : Social Responsiveness Scale ; **TCPy** : 3,5,6-trichloro-2-pyridinol

**Tableau 4: Etudes épidémiologiques des effets des pesticides pyréthrinoïdes sur le neurodéveloppement de l'enfant et les troubles du neurodéveloppement (TSA)**

Type d'étude Lieu Année	Exposition Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
<b>Etats-Unis, Mexique</b>			
Cohorte mère-enfant CCCEH New-York 2011	Prénatale Perméthrine Butoxyde de pipéronyle (synergisant ajouté) Sang maternel Sang de cordon Mesure dans l'air ambiant pendant la grossesse	Enfants de 36 mois Outils : BSID-II Conclusion : pas d'association du développement mental et psychomoteur avec l'exposition prénatale à la perméthrine ; baisse du développement mental associé à l'exposition prénatale au butoxyde de pipéronyle (par l'air ambiant)	46
Cohorte de naissance VHEMBE Limpopo Afrique du sud 2018	Prénatale/postnatale Métabolites Urine maternelle (avant et après la naissance)	Enfant de 1 et 2 ans Outil : BSID-III Conclusion : faible développement émotionnel et social chez l'enfant de 1 an associé à l'exposition mesurée en période périnatale ; déficit de langage associé à l'exposition périnatale chez l'enfant de 2 ans ; fonction motrice altérée différemment chez la fille (diminution de la motricité) et le garçon (augmentation)	47
Cohorte mère-enfant PELAGIE Bretagne France 2015, 2017	Prénatale /Postnatale Métabolites (5) Urine maternelle (entre la 6 <sup>e</sup> et la 19 <sup>e</sup> semaine de grossesse) Urine enfant à 6 ans	Enfant de 6 ans Outils : WISC-IV, SDQ Conclusion : baisse des performances cognitives associée aux concentrations de métabolites (3 -PBA et cis-DBCA) mesurées chez l'enfant à 6 ans ; pas d'association avec les concentrations en prénatal ; Difficultés comportementales associées aux métabolites mesurés en prénatal et postnatal	48, 49
Cohorte mère-enfant MARBRES Californie Etats-Unis 2021	Prénatale Métabolite : 3-PBA Urine maternelle (second trimestre de grossesse)	Enfants de 3 ans Outil : ADOS Conclusion ; augmentation modeste du risque de TSA associée aux concentrations élevées de 3-PBA mesurées au second trimestre de gestation	50
Cas-témoins CHARGE Californie Etats-Unis 2014	Prénatale Pesticides Evaluation des usages à proximité du lieu de résidence (1,75 km)	Enfants de 2-5 ans avec TSA ou retard développemental ou développement typique Outil : ADOS Conclusion : augmentation de la prévalence de TSA avec l'usage de pyréthrinoïdes mesurés dans les 3 mois avant la conception et le troisième trimestre de gestation	4
Cas-témoins Californie Etats-Unis 2019	Prénatale/Postnatale Pesticides Evaluation des applications à proximité du lieu de résidence (2 km)	Enfants avec TSA Outil : DSM-IV Conclusion : augmentation du risque de TSA et TSA avec DI associée à l'exposition aux pesticides (perméthrine, bifenthrine) pendant la période prénatale et la première année de vie	29

**3-PBA** : 3-phenoxybenzoic acid ; **ADOS** : Autism Diagnostic Observation Scale ; **BSID-II** : Bayley Scales of Infant Development II ; **CCCEH** : Columbia Center for Children's Environmental Health ; **CHARGE** : Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment ; **cis-DBCA** : cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid ; **DI** : déficience intellectuelle ; **DSM-IV** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition ; **MARBLES** : Markers of Autism Risk in Babies : Learning Early Signs ; **SDQ** : Strengths and Difficulties Questionnaire ; **VHEMBE** : The Venda Health Examination of Mothers, Babies and their Environment) ; **WISC-IV** : Wechsler Intelligence Scale for Children ;

**Tableau 5 : Pesticides associés aux effets sur le neurodéveloppement de l'enfant**

Expositions /(substances)	Altérations et troubles	Présomption d'un lien	Mécanismes d'action
<b>Pesticides organochlorés</b> (DDT/DDE, Chlordécone)	Développement mental et psychomoteur ( <i>vision, motricité fine</i> )	++	<u>Activation ER, AR...</u> <b>Effet neuroendocrinien</b> : HS ; HT
	TSA	+/-	Effet sur neurotransmission : Sérotonine
	TDAH	?	
<b>Pesticides organophosphorés</b> (Chlorpyrifos)	Développement mental et psychomoteur ( <i>vision, audition, motricité</i> )	++	Stress oxydant <b>Effet sur neurotransmission</b> : sérotonine, acétylcholine, dopamine
	Cognition ( <i>QI, attention, mémoire de travail</i> )	++	Effet neuroendocrinien : HT ?
	TSA	+	Neuro-inflammation
	TDAH	?	
<b>Pesticides pyréthrinoïdes</b>	Développement mental et psychomoteur ( <i>motricité</i> )	+	Stress oxydant
	Cognition ( <i>langage, compréhension, mémoire de travail</i> )	+	Effet sur canaux ioniques (sodium voltage dépendant)
	Comportement ( <i>prosocial, émotionnel, hyperactivité</i> )	+	<b>Effet sur neurotransmission</b> Dopamine (DAT), acétylcholine
	TSA	+	<b>Neuro-inflammation</b> :
	TDAH	?	Astrocytes

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

**AR** : androgen receptor ; **DAT** : dopamine transporter ; **DDE** : dichlorodiphényldichloroéthylène ; **DDT** : dichlorodiphényltrichloroéthane ; **ER** : estrogen receptor ; **HS** : hormone stéroïdienne ; **HT** : hormone thyroïdienne ; **TDAH** : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; **TSA** : troubles du spectre autistique