



oxidative stress often described as one of the key events leading to cellular and tissue disruptions at different levels of the brain, during critical periods of vulnerability. Epigenetic modifications associated with a number of pollutants (phthalates, bisphenols, pesticides, fine particles...), alter the expression and regulation of genes important for neurodevelopment and contribute to the risk of neurodevelopmental disorders. Advances in knowledge of epigenetic markers should promote a preventive approach.

*Keywords : Multipollutants; mixture; exposome; epidemiology; neurodevelopment; modes of action; mechanisms*

## **Introduction**

Le fœtus et l'enfant sont exposés dès le début de la vie à un mélange de polluants chimiques environnementaux (polluants organiques persistants, pesticides, bisphénols, phtalates, retardateurs de flamme, composés perfluorés, particules fines, métaux toxiques...). Les mesures de biomarqueurs effectuées chez les enfants et les mères pendant la grossesse dans plusieurs cohortes en France et en Europe attestent de la présence cumulée de plusieurs polluants chimiques (1,2). Jusqu'à présent ce sont essentiellement des agents individuels ou des familles chimiques qui ont été étudiés et suspectés d'affecter le neurodéveloppement des enfants (voir les articles précédents). Toutes les substances chimiques potentiellement responsables d'une toxicité neurodéveloppementale, n'ont sans doute pas été identifiées et les effets additifs, synergiques ou antagonistes de ces molécules en mélange sont encore peu explorés. L'exposome selon le concept défini en 2005 par Christopher Wild (3) est la mesure cumulée des influences environnementales et des réponses biologiques depuis le début de la vie. Les études épidémiologiques sur les effets de l'exposition aux mélanges chimiques sur la santé exigent beaucoup de données de bonne qualité et leur analyse avec diverses méthodes statistiques (4,5). Des auteurs soulignent l'absence d'une méthodologie statistique consensuelle, appropriée aux études épidémiologiques sur les mélanges (4,6). La présence de certains polluants (plomb, perturbateurs endocriniens) présentant des relations exposition-effet non monotones (7) ajoute de la complexité à l'analyse des effets des mélanges. Outre le mélange de substances chimiques, d'autres facteurs environnementaux sont à intégrer dans l'analyse (facteurs nutritionnels, infections, autres toxiques, mode de vie...) qui peuvent majorer ou diminuer l'association avec l'effet néfaste. Par exemple, la supplémentation en acide folique le premier mois de la grossesse réduirait l'association entre l'exposition aux pesticides et les troubles du spectre autistique (TSA) (8). Appréhender l'exposome, reste un défi (9-11) mais devrait bénéficier des nouvelles techniques statistiques et technologies omiques. Les connaissances acquises sur les modes et mécanismes d'actions d'un certain nombre de polluants chimiques aident à la compréhension des voies de toxicité, selon le concept AOP (*adverse outcome pathway*), qui aboutissent aux différents phénotypes de neurodéveloppement (12,13).

Cette revue présente les résultats d'études épidémiologiques récentes sur les associations entre l'exposition à plusieurs dizaines de familles de polluants en période prénatale ou au début de l'enfance (avec une approche multi-polluants ou exposome) et des perturbations ou troubles du neurodéveloppement chez les enfants. Elle décrit, à partir d'études expérimentales, des interactions entre certains polluants chimiques qui modifient la toxicité

neurodéveloppementale. Sont résumés les modes et mécanismes d'action communs ou spécifiques des polluants participant à une trajectoire dynamique de neurotoxicité.

### **Données épidémiologiques : approche multi-polluants**

Les études épidémiologiques récentes prennent en considération l'exposition simultanée à de nombreux polluants, ce qui correspond à la réalité de l'exposition humaine. A partir des mesures multiples d'expositions, ces études poursuivent différents objectifs. Les études les plus nombreuses cherchent à identifier le ou les polluants associés à l'effet en tenant compte de la présence des autres substances chimiques dans le mélange, ce qui représente une avancée par rapport aux études plus anciennes (objectif 1). D'autres études cherchent quel est l'effet global du mélange et quelles sont les interactions potentielles entre les composés de ce mélange, ces dernières questions faisant également l'objet d'études toxicologiques (objectif 2).

Dans le tableau 1, sept études (répondant à l'objectif 1) ont identifié au sein de mélanges, des polluants associés aux effets sur le neurodéveloppement. Aux Etats-Unis, une étude en 2014 (14) sur la cohorte HOME à Cincinnati, explore l'association entre l'exposition prénatale à 52 substances chimiques appartenant à différentes familles de perturbateurs endocriniens (phtalates, bisphénol A (BPA), polychlorobiphényles (PCB), pesticides organochlorés, polybromodiphényléthers (PBDE), substances perfluoroalkylées (PFA)) et les comportements autistiques chez les enfants de 4-5 ans. Les auteurs constatent que la plupart des métabolites des PCB, BPA, phtalates sont associés à de très modestes ou imprécises différences, positives ou négatives, dans les scores d'évaluation des comportements autistiques. Une étude cas-témoins (15) en Californie ne montre pas d'augmentation de risque de TSA ou de déficience intellectuelle (DI) associée à l'exposition prénatale à 25 perturbateurs endocriniens (PCB, pesticides organochlorés, PFA, PBDE, PBB). En Corée, dans une étude multisite (cohorte CHECK) (16) de nombreux polluants sont mesurés dans les échantillons de sang maternel, d'urine maternelle et des enfants, ainsi que de lait maternel : 4 phtalates, BPA, 3 métaux lourds, 19 PCB, 19 pesticides organochlorés, 19 PBDE. L'exposition au plomb, à certains congénères PCB et métabolites de phtalates (DEHP) est associée à des altérations mentales et psychomotrices chez les enfants de 1 à 2 ans. En Europe, dans l'étude *Generation R* de Rotterdam (17) l'association entre l'exposition prénatale à un mélange de phtalates et de bisphénols (18 métabolites phtalates et 8 bisphénols) et le QI non verbal est recherchée chez les enfants à l'âge de 6 ans. Cette étude ne montre pas d'association entre les bisphénols et le QI non verbal. L'exposition aux phtalates en début de grossesse et au dichlorodiphényltrichloroéthane (DNOP) en fin de grossesse est associée à une baisse de QI non verbal, suggérant que le début de grossesse pourrait constituer une fenêtre de sensibilité aux phtalates. Sur la cohorte norvégienne HUMIS, les auteurs (18), ont étudié l'association entre l'exposition postnatale à 24 polluants organiques persistants (13 PCB, 6 PBDE, 5 organochlorés) mesurés dans le lait maternel (32<sup>e</sup> jour après la naissance) et les problèmes comportementaux chez les enfants de 12 et 24 mois. Le p,p'-DDT est le seul polluant organochloré associé aux problèmes de comportement à 12 mois (quelles que soient les méthodes de traitement des données). L'association est plus forte chez les enfants de mères de faible éducation. A partir de cette même cohorte (19), l'exposition pendant les deux premières années à quatre classes de polluants persistants (14 PCB, 5 pesticides organochlorés, 6 PBDE, 2 PFA) (mesures effectuées dans le lait maternel) est estimée par un modèle pharmacocinétique. Les auteurs montrent que l'exposition au  $\beta$ -HCB

( $\beta$ -hexachlorocyclohexane, pesticide) et au PFOS augmente le risque de TDAH (diagnostiqué chez les enfants à l'âge médian de 13 ans) et suggèrent un effet sexe spécifique (plus marqué chez les filles) pour le PFOS. Dans une étude en 2018 (20) réalisée auprès de plus de 4 400 enfants de sept cohortes de naissance européennes, les auteurs n'ont pas observé d'association entre l'exposition pré ou postnatale (jusqu'à 24 mois) au PCB-153, au p-p' DDE et au HCB (hexachlorobenzène) et le risque de TDAH avant l'âge de 10 ans.

Dans le tableau 2 sont rapportées six études qui ont recherché l'effet du mélange et d'éventuelles interactions entre les substances. Sur la cohorte HOME à Cincinnati une étude en 2020 (21) analyse les associations entre l'exposition prénatale à 17 polluants organiques persistants (PBDE, PCB, DDE, DDT, PFA) et les capacités de lecture chez les enfants en utilisant 6 méthodes statistiques. Une association est mise en évidence entre les concentrations prénatales les plus élevées de PBDE et un déficit de lecture chez les enfants de 8 ans. A l'inverse, de meilleures capacités de lecture sont associées à certains congénères PCB et PFA. Aucune interaction entre les différents polluants n'est observée. En Suède, l'étude SELMA (22) a évalué l'association entre 26 perturbateurs endocriniens mesurés dans les échantillons d'urine et de sang de femmes pendant le premier trimestre de grossesse et le fonctionnement intellectuel (QI) des enfants à l'âge de 7 ans. Les auteurs montrent que les niveaux plus élevés de perturbateurs endocriniens en mélange sont associés à de plus faibles capacités intellectuelles chez les garçons à l'âge de 7 ans. Le bisphénol F (substitut au BPA) est le plus impliqué dans l'effet du mélange. Concernant l'association entre l'exposition aux métaux et le déficit cognitif, une étude menée dans une cohorte en Espagne montre une interaction synergique entre plomb et arsenic et une interaction antagoniste entre manganèse et mercure (23). En Chine, une étude sur la cohorte SMBCS (24) montre que l'exposition prénatale (concentrations urinaires maternelles) à un mélange de substances (métaux lourds, pesticides, phénols) est associée à un déficit intellectuel (baisse de QI) chez les garçons à 7 ans. Le plomb et le BPA apparaissent comme les principaux polluants associés aux altérations neurodéveloppementales de l'enfant (24). Dans une cohorte au Bangladesh (25), l'effet conjoint de l'exposition prénatale à 3 métaux neurotoxiques (arsenic, manganèse, plomb), a été étudié sur le développement des enfants de 20-40 mois. L'exposition simultanée aux trois métaux (mesures effectuées sur le sang de cordon) est significativement associée à un déficit cognitif et de langage. L'étude suggère un effet potentialisateur de l'arsenic sur la toxicité du manganèse. Une étude en Corée sur une cohorte mère-enfant décrit une relation synergique entre l'exposition au plomb et au cadmium en fin de grossesse et une perturbation neurodéveloppementale de l'enfant à 6 mois (26).

### **Données épidémiologiques : approche exposome**

L'exposition cumulée aux multiples polluants depuis la conception est maintenant abordée avec le concept d'exposome. Le concept d'exposome (3) inclut les expositions de toute origine (chimique physique, psychoaffective, sociale, mode de vie...) et leurs interrelations comme par exemple entre des facteurs environnementaux, nutritionnels et l'inflammation (27). L'approche exposome devrait permettre de caractériser non seulement les mélanges complexes de toxiques connus mais probablement aussi de repérer, avec les techniques « omiques » à haut débit, des toxiques non encore identifiés (9). Cependant, interpréter la complexité des influences exogènes et endogènes avec l'exposome constitue un véritable défi (10,28) qui nécessite de nouveaux outils (statistiques, épidémiologie moléculaire, analyses

multi-omiques...) et des approches pluridisciplinaires (toxicologie, épidémiologie, bio-informatique...). Depuis plusieurs années des projets d'envergure collaboratifs, pluridisciplinaires, financés au niveau de l'Europe, ont pour thème l'exposome. Lancé en 2013, le projet Helix (*Human Early Life Exposome*) a pour objectif (29) la caractérisation de l'exposome de la vie précoce (grossesse et enfance) et l'utilisation de données omiques pour déterminer des profils moléculaires (métabolome, protéome, transcriptome, épigénome). Ce projet exploite les données de 6 cohortes longitudinales européennes.

Le tableau 3 présente deux études du projet Helix groupant plusieurs cohortes européennes. Une étude en 2021 sur 5 cohortes (30) recherche l'association entre l'exposition prénatale à 8 familles de polluants (47 biomarqueurs mesurés dans le sang et l'urine maternels) et les comportements internalisés (anxiété, dépression) et externalisés (impulsivité, agressivité) chez les enfants de 3 à 7 ans. Une augmentation du risque de comportements externalisés est associée à l'exposition prénatale au BPA et à un métabolite de phtalate (MnBP). Une autre étude (31) sur 6 cohortes montre que l'association avec les troubles comportementaux de type TDAH (trouble déficit d'attention/hyperactivité) est la plus forte avec l'exposition prénatale au tabac et au trafic routier parmi 13 expositions ayant au moins un effet comportemental. L'exposition pendant l'enfance au plomb, cuivre, pollution extérieure, mauvaise alimentation est associée à plus de troubles comportementaux alors qu'un sommeil plus long, une alimentation saine, des facteurs sociaux et familiaux favorables ont un effet protecteur.

Dans le cadre du Réseau européen de l'exposome humain (*The European Human Exposome Network*), en 2020, le projet Athlete (*Advancing Tool for Human Early Lifecourse Exposome Research and Translation*) dans la continuité du projet Helix vise à développer une boîte à outils exposome et une cohorte exposome à l'échelle européenne (11 cohortes sollicitées) afin de quantifier les effets sur la santé d'un large éventail de facteurs de risque environnementaux au niveau individuel ou des populations et les voies biologiques associées de manière longitudinale du début de la grossesse à l'adolescence (32). Une étude récente (33) du projet propose un guide méthodologique (en particulier en termes d'outils statistiques selon la question abordée) pour l'analyse des mesures d'exposome dans les cohortes de naissance et l'intégration des données omiques.

## **Etudes expérimentales**

Les études chez l'animal, principalement le rat et la souris, conduites dans des conditions contrôlées d'exposition prénatale et/ou postnatale aux différents polluants environnementaux, montrent divers effets sur le neurodéveloppement (voir les articles précédents). Il s'agit de troubles des apprentissages, de la mémoire spatiale et non spatiale, de la coordination, des déficits d'attention, des dysfonctions visuelles et auditives et aussi des manifestations d'anxiété, d'hyperactivité, une altération du comportement social. Les effets varient selon les substances et le moment d'exposition.

L'exposition des animaux aux substances chimiques de manière isolée et en mélange permet d'appréhender les interactions (additives, synergiques, antagonistes) entre les molécules. Quelques exemples sont donnés ci-dessous. Une étude chez le rat (34) compare les effets sur les fonctions cognitives et motrices de l'exposition développementale (du jour 7 de gestation au jour 21) à deux pesticides, la cyperméthrine (pyréthinoïde) et l'endosulfan (organochloré). Les effets sont analysés chez le mâle et la femelle lorsque les substances sont administrées de

manière isolée ou en mélange. Le mélange des deux pesticides (mais non le pesticide isolé) altère la mémoire spatiale chez les mâles, augmente l'activité locomotrice chez les mâles et les femelles, altère l'apprentissage associatif chez les femelles. Ces effets traduisent une interaction synergique de ces deux pesticides. En revanche, l'effet sur la coordination motrice observée avec l'endosulfan ou la cyperméthrine, associé à l'augmentation extracellulaire du neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) dans le cervelet, n'apparaît plus avec le mélange illustrant une action antagoniste sur ce paramètre moteur (34).

Une revue (6) présente quelques exemples d'interactions entre des molécules chimiques dans les modèles animaux. Sur un modèle poisson (zebrafish), l'exposition combinée à un retardateur de flamme le BDE-209 et au plomb (Pb) entraîne un effet synergique néfaste sur le neurodéveloppement avec l'augmentation d'un stress oxydant. Cette relation synergique entre BDE-209 et Pb est également rapportée dans la descendance mâle après exposition gestationnelle chez la souris avec une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires dans le sérum et une diminution du nombre de cellules neuronales dans l'hippocampe. L'exposition périnatale conjointe au méthyl-mercure (MeHg) et BDE-99 chez le rat augmente le stress oxydant dans le cervelet alors que l'exposition à chacun des polluants n'a pas cet effet. De plus, une augmentation des concentrations de BDE-99 dans plusieurs régions du cerveau est constatée avec la co-exposition. L'exposition simultanée au PFOA (*perfluorooctanoic acid*) et au MeHg du premier jour gestationnel au jour 21 en postnatal chez le rat montre que le PFOA diminue la rétention du MeHg dans le cervelet, le cortex et l'hippocampe suggérant une action antagoniste du PFOA sur la toxicité du MeHg.

Différentes structures et fonctions cérébrales sont affectées par l'exposition aux familles de polluants (35–40). Après exposition aux polluants, perturbateurs endocriniens, (PCB, HAP, PBDE, BPA, pesticides, plomb...), des altérations de la neurogenèse précoce, migrations, différenciations, croissance, synaptogenèse, différenciation des astrocytes, apoptose, sont mises en évidence selon le polluant ou les mélanges au niveau des différentes structures cérébrales (hypothalamus, hippocampe, cortex, amygdale, cervelet, substance blanche ...). Les processus programmés du développement cérébral, dépendant de la signalisation hormonale, peuvent être différemment altérés chez le mâle et la femelle (voir les articles précédents). Des fenêtres d'action extrêmement spécifiques avec une dynamique propre selon les types cellulaires sont reconnues comme par exemple pour les phtalates, et certaines cibles cellulaires des phtalates sont différentes de celles du BPA (voir les articles précédents). Des modifications de profils transcriptomiques au niveau de l'hippocampe (41) et de l'hypothalamus (42) sont mises en évidence chez les rongeurs exposés en période prénatale au BPA. Ces modifications affectent l'expression de plusieurs gènes associés au TSA et impliqués dans la viabilité neuronale, la neurogenèse et les capacités de mémoire et d'apprentissage. Les mécanismes moléculaires initiant les effets du BPA seraient différents chez les descendants mâles et femelles.

Des modèles *in vitro* (glie/neurone) dérivés de cellules souches humaines pluripotentes induites (hiPSCs) sont maintenant utilisés pour étudier et évaluer l'impact des substances sur les processus clés à différentes fenêtres d'exposition durant le développement cérébral. Ces technologies (43) combinées aux plateformes émergentes de cultures 3D constituent de nouveaux outils d'étude et de prédiction de la toxicité. On a pu montrer par exemple avec cet outil combiné (*BrainSpheres model*), que le traitement avec un pesticide, la roténone, conduit à des niveaux plus élevés d'espèces réactives à l'oxygène impactant la croissance des neurites et

la synaptogenèse (44). Dans une culture de cellules neuronales humaines et astrocytes en cours de différenciation, des auteurs (45) montrent qu'un mélange de 27 polluants organiques persistants (en particulier des composés bromés et chlorés) aux concentrations observées dans la population scandinave provoque des perturbations dans la synaptogenèse, la croissance des neurites, la formation des synapses et des modifications des niveaux du facteur neurotrophique BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Relier les effets d'une ou des substances aux différents processus spacio-temporels complexes du neurodéveloppement reste cependant difficile d'autant que certains de ces processus (différenciation, maturation des astrocytes, fonction de l'astroglie, maturation neuronale, formation des réseaux neuronaux) sont encore à élucider.

### **Mode d'action des polluants chimiques**

Les études expérimentales présentées dans les articles précédents et dans plusieurs revues ou ouvrages (37,38,40,46-49) décrivent une pluralité de modes d'action des polluants environnementaux sur les processus de neurodéveloppement : stress oxydant ; altération des systèmes de neurotransmetteurs ; action sur l'homéostasie des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes ; dysfonction du système immunitaire (neuro-inflammation) ; dysfonction mitochondriale.... Différentes classes de polluants peuvent avoir un même mode d'action. Chaque polluant peut présenter plusieurs modes d'action (tableau 4).

Le stress oxydant, décrit pour de nombreux polluants serait une composante clé du mode d'action de neurotoxicité contribuant aux perturbations de la signalisation neuroendocrine et des neurotransmetteurs ainsi qu'à l'inflammation (40). Une dysfonction mitochondriale via la génération d'espèces réactives de l'oxygène est également signalée (50) pour plusieurs polluants. L'altération des systèmes de neurotransmetteurs, en amont de la synaptogenèse, est un mode d'action mentionné pour la plupart des contaminants. Une substance peut affecter plus spécifiquement un type de transmission (glutamatergique, dopaminergique, cholinergique sérotoninergique, catécholaminergique/épinéphrine) ou bien plusieurs systèmes. Beaucoup de neurones co-expriment des récepteurs aux hormones stéroïdiennes pendant les phases de développement. Les hormones stéroïdiennes, à différents niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysaire, jouent un rôle critique dans la différenciation, migration, synaptogenèse et l'organisation sexe spécifique du réseau neuronal. Les études décrivent des modifications des taux d'hormones circulantes stéroïdiennes pour plusieurs polluants (40). Les perturbateurs empiétant sur les circuits stéroïdes sensibles dans le cerveau peuvent ainsi exercer des effets sur la cognition, l'apprentissage, la mémoire et les comportements (40). De nombreux contaminants sont reconnus comme perturbateurs thyroïdiens et l'exposition prénatale à ces substances peut affecter le neurodéveloppement (38,51). Ils peuvent perturber les voies de signalisation impliquées dans la biosynthèse, le métabolisme, l'activation de récepteurs, la fixation aux transporteurs et les fonctions des hormones thyroïdiennes. Selon une étude récente (52) l'inhibition de la fixation de la thyroxine (T4) au transporteur transthyréline (TTR) mise en évidence avec un mélange reconstitué de contaminants présents dans les poussières intérieures (à faibles concentrations) pourrait avoir un impact sur le développement du cerveau fœtal surtout en cas d'hypothyroïdisme ou d'hypothyroxinémie maternels. La microglie et d'autres cellules (astrocytes, oligodendrocytes et cellules progénitrices) sont vulnérables aux perturbations endocriniennes dues aux polluants environnementaux. Les changements au niveau de la microglie pourraient impacter

le remodelage synaptique comme cela est rapporté avec le BPA (40). Il existe des relations de symbiose entre neurones et microglie pendant la phase prénatale et postnatale d'émergence des circuits fonctionnels (53,54) qui rallient l'information depuis la périphérie comme les signaux du microbiote. La neurotoxicité peut résulter d'impacts des polluants en dehors du cerveau et impliquer le système nerveux en interaction avec la microglie, dans le contexte du corps entier. Une approche systémique permet d'étudier la répercussion de l'inflammation des tissus périphériques (incluant le tractus gastrointestinal) sur le développement du cerveau et le comportement (40).

Le mode d'action d'une substance chimique est maintenant abordé avec le concept toxicologique d'AOP (*adverse outcome pathway*). Le concept d'AOP (12) est une représentation linéaire de l'ensemble des événements à différents niveaux d'organisation biologique, moléculaire, cellulaire, tissulaire, de l'individu ou populationnel aboutissant à un effet néfaste. L'effet néfaste (AO/*adverse outcome*) est décrit comme le résultat d'événements moléculaires initiateurs (MIE) et d'une chaîne d'événements clés (KE). Les connaissances (issues de données *in vitro*, *in vivo*, *in silico*) rassemblées et structurées selon ce concept AOP (MIE, KE, AO), mises à disposition en open-source (*AOP-Wiki database*, *stressor AOP...*) facilitent aujourd'hui le partage d'informations. Des outils d'intelligence artificielle (par exemple *AOP-helpFinder2*) permettent de connecter les données existantes comme récemment sur les pesticides (55).

Selon le concept AOP, des auteurs (56) évaluent les événements clés (KE) tels que synaptogenèse, croissance neuronale, taux de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) sur un modèle *in vitro* hiPSC, de cellules neurales différenciées en culture mixte astrocytes/neurones, exposé à plusieurs classes de produits (métaux toxiques, pesticides, composés organiques persistants et non persistants). Les effets sont évalués par immunocytochimie et analyse d'image. Les produits ayant le même mode d'action (altération des taux de BDNF) présents à dose non cytotoxique ou faiblement cytotoxique induisent, sous forme de mélange, des effets neurotoxiques (altération de la croissance neuronale et synaptogenèse) avec augmentation des taux de BDNF. La modification des niveaux de BDNF, associée à la différenciation neuronale et la synaptogenèse, concerne le plomb, le chlorpyrifos et le BPA. Elle est majorée lorsque les produits sont en mélange. Ces résultats *in vitro* semblent compatibles avec des altérations cellulaires décrites chez les enfants présentant un TSA. Les auteurs soulignent l'intérêt de décliner de tels modèles avec leurs batteries de tests pour l'évaluation de mélanges de produits contribuant aux effets neurodéveloppementaux (avec des modes d'action identiques ou différents). La modélisation QSAR (*quantitative structure-activity relationship*) couplée à l'approche AOP ouvrent de nouvelles perspectives pour caractériser les modes d'actions (50) de groupes de polluants partageant des paramètres structuraux.

## Mécanismes moléculaires

Par différents événements moléculaires initiaux (MIE dans le concept AOP), les substances et leurs métabolites dans l'organisme, initient une chaîne d'événements qui conduit à des effets neurotoxiques (37,38,40,46-49) et décrits dans les articles précédents : liaisons aux récepteurs propres des xénobiotiques, comme l'activation du récepteur AhR (*Aryl hydrocarbon*) pour la dioxine et les HAP, qui initie des réactions impliquant différentes voies de signalisation ; liaisons à des récepteurs nucléaires, cytoplasmiques, membranaires des composés endogènes ; liaisons à des protéines de transport des hormones perturbant par exemple le transport des



hormones thyroïdiennes (dioxine, BPA); liaisons au transporteur de la dopamine (pyréthrinolde, PCB); induction de cytochromes participant aux effets anti-œstrogéniques (dioxine); altérations du métabolisme intracellulaire des hormones; modulation de l'expression de co-activateurs des récepteurs nucléaires; production de radicaux libres et peroxydation des lipides qui participent à la toxicité cellulaire (plomb); altération de l'homéostasie calcique qui intervient dans les processus de connectivité (PCB, plomb, PBDE); implication des canaux sodium voltage-dépendant (pyréthrinolides, dioxine).

La liaison aux récepteurs des hormones stéroïdes caractérise des activités de type œstrogénique ou anti-androgénique (PCB, BPA, phtalates, pesticides DDT, chlordécone). Le BPA active à la fois les récepteurs œstrogéniques et le récepteur aux androgènes et induit l'activation de l'aromatase B, aboutissant à une neurogenèse précoce dans l'hypothalamus et à un comportement hyperactif.

La liaison aux récepteurs contrôlant l'activation de la prolifération des peroxysomes (PPAR), est mentionnée pour les phtalates (MEHP, BBP, DBP) et les composés perfluorés (PFOA, PFOS), entraînant une inhibition probable de l'expression de l'aromatase. Le chlorpyrifos (insecticide organophosphoré) perturbe l'expression des récepteurs sérotoninergiques et la connexion des neurones correspondants avec leurs cibles, à l'origine de symptômes évoquant un déficit en sérotonine (49). Chez le rat, l'exposition à faible dose *in utero* à la deltaméthrine (insecticide pyréthrinolde) entraîne un déficit d'apprentissage et de mémoire (57) directement corrélé à une baisse de la liaison aux récepteurs cholinergiques (muscariniques). La liaison aux récepteurs glutamatergiques NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) impliqués dans la synaptogenèse et participant aux mécanismes élémentaires de mémorisation et d'apprentissage est décrite pour le plomb (46). Les PCB, selon les congénères, et le moment d'exposition, peuvent modifier l'expression ou l'activité du transporteur de la dopamine (DAT)(38). Une substance peut agir sur tout un réseau de signalisations par la liaison à un seul type de récepteur ou à plusieurs récepteurs. Les divers phtalates (MEHP, BBP, DBP), les congénères PBDE et PCB ont des profils d'interaction variés avec différents récepteurs selon leurs structures chimiques.

Les polluants environnementaux peuvent modifier l'expression de gènes importants pour le développement du cerveau et augmenter le risque de troubles du neurodéveloppement (58,59). Les modifications épigénétiques font le lien entre l'exposition aux polluants et l'altération de l'expression de gènes associée aux perturbations et troubles (60). Le méthylome de l'ADN du sang de cordon de nouveau-nés diagnostiqués plus tard avec TSA (comparé à celui d'un développement typique) évoque une dysrégulation épigénétique spécifique de l'expression de gènes du neurodéveloppement (61). Les changements épigénétiques concernant le plus souvent la méthylation de l'ADN, ont été associés à l'exposition prénatale à de nombreux polluants environnementaux (phtalates, BPA, polluants organiques persistants, métaux toxiques...). Le phtalate DEHP change le profil d'expression de gènes importants pour la prolifération des neurones (62). L'exposition aux particules fines est associée à une diminution de l'expression d'une protéine (la reeline) qui active une voie de signalisation impliquée dans la migration et le positionnement des neurones (63). Le BPA entraîne une perturbation de l'expression de gènes essentiels au fonctionnement neuronal aux étapes précoces, à différents niveaux du cerveau. Cette perturbation (64,65) pourrait être liée à des changements épigénétiques de gènes de récepteurs (ER $\alpha$ , glutamate). Sur des échantillons de placenta recueillis au moment de l'accouchement des femmes de la cohorte Check en Corée, une étude (66) montre que l'exposition *in utero* au DDT influence la

méthylation de l'ADN de deux gènes placentaires importants dans la régulation de la thyroïde foetale, de manière différente selon le sexe. Ces altérations de la régulation épigénétique au niveau du placenta pourrait en partie expliquer, selon les auteurs, la perturbation thyroïdienne observée chez les nouveau-nés ou les enfants après une exposition *in utero* aux polluants persistants. Sur une culture de cellules corticales enrichies en neurones (souris), des auteurs montrent que des pesticides (roténone et certains fongicides) induisent des changements transcriptionnels similaires à ceux vus sur des échantillons de cerveaux humains avec autisme (67).

Les phénotypes transgénérationnels à différencier des phénotypes multigénérationnels (68) restent peu étudiés. Une étude (69) rapporte que l'exposition à de faibles doses de BPA chez la souris pendant la gestation entraîne des effets transgénérationnels sur les comportements sociaux des animaux associés à des modifications de niveaux d'ARNm de neuropeptides (vasopressine et ocytocine). L'approche EWAS (*epigenome-wide association study*) devrait permettre d'identifier des biomarqueurs spécifiques de troubles pour évaluer des susceptibilités transgénérationnelles associées à certains polluants comme récemment publié avec deux pesticides (70).

## Conclusion

La prise en compte d'une exposition multi-polluants dès le début de la vie dans les études épidémiologiques pour rechercher les associations avec des perturbations et troubles neurodéveloppementaux est encore peu développée (6) mais abordée dans plusieurs projets européens en cours (Helix, Athlete). Elle nécessite l'utilisation de modèles d'analyse statistique multi-polluants pour identifier les composants importants du mélange et les potentielles interactions entre eux (6). Des associations mises en évidence dans les études avec des multi-expositions (BPA, phtalates, PCB, PBDE, plomb...) sont compatibles avec celles obtenues avec les expositions de substances isolées précédemment décrites. Des interactions synergiques et antagonistes entre certaines substances (entre des pesticides, entre métaux et PBDE...) sont bien documentées dans les études expérimentales. De nouveaux modèles *in vitro* permettent d'appréhender à quel niveau du développement cérébral agissent les mélanges de substances. Par exemple, des substances (plomb, chlorpyrifos, BPA) ayant un même mode d'action (altération du facteur neurotrophique BDNF) ont des effets délétères majorés sous forme de mélange sur la croissance neuronale et la synaptogenèse (56). Relier, selon le concept AOP, l'événement moléculaire initial du polluant à l'effet sur le neurodéveloppement en fin de trajectoire reste cependant un défi dans le contexte d'une exposition multiple et cumulative. Le rapprochement de l'approche exposome et du concept AOP (13) englobe la complexité mécanistique des effets des substances chimiques en mélange et en interactions avec d'autres facteurs (nutrition, stress, infections, modes de vie...). Les progrès en biologie moléculaire, cellulaire, bio-informatique, biologie des systèmes et toxicologie prédictive consolident les connaissances à plusieurs niveaux (GWAS -*genome wide association study*-, EWAS -*epigenome wide association study*- et ExWAS -*exposome wide association study*) et favorisent les analyses des interrelations dynamiques et complexes entre facteurs génétiques, épigénétiques et exposomiques (71).

## Références

1. Dereumeaux C., Guldner L., Saoudi A., Pecheux M., Crouy-Chanel (de) P., Bérat B., et al. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011. Volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe. Tome 1 : polluants organiques. Santé publique France; 2016.
2. Haug LS, Sakhi AK, Cequier E, Casas M, Maitre L, Basagana X, et al. In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environ Int.* 2018;121:751-63.
3. Wild CP. Complementing the Genome with an « Exposome »: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1847-50.
4. Braun JM, Gennings C, Hauser R, Webster TF. What Can Epidemiological Studies Tell Us about the Impact of Chemical Mixtures on Human Health? *Environ Health Perspect* 2016;124(1). <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1510569>
5. Lazarevic N, Barnett AG, Sly PD, Knibbs LD. Statistical Methodology in Studies of Prenatal Exposure to Mixtures of Endocrine-Disrupting Chemicals: A Review of Existing Approaches and New Alternatives. *Environ Health Perspect.* 2019;127(2):026001.
6. Vuong AM, Yolton K, Braun JM, Lanphear BP, Chen A. Chemical mixtures and neurobehavior: a review of epidemiologic findings and future directions. *Rev Environ Health.* 2020;35(3):245-56.
7. 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.
8. Schmidt RJ, Kogan V, Shelton JF, Delwiche L, Hansen RL, Ozonoff S, et al. Combined Prenatal Pesticide Exposure and Folic Acid Intake in Relation to Autism Spectrum Disorder. *Environ Health Perspect.* 2017;125(9):097007.
9. Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011;21(1):5-9.
10. Slama R, Vrijheid M. Some challenges of studies aiming to relate the Exposome to human health. *Occup Environ Med.* 2015;72(6):383-4.
11. Siroux V, Agier L, Slama R. The exposome concept: a challenge and a potential driver for environmental health research. *Eur Respir Rev.* 2016;25(140):124-9.
12. Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ, Hoff DJ, Hornung MW, Johnson RD, et al. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem.* 2010;29(3):730-41.
13. Escher BI, Hackermüller J, Polte T, Scholz S, Aigner A, Altenburger R, et al. From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ Int.* 2017;99:97-106.
14. Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjödin A, et al. Gestational Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Reciprocal Social, Repetitive, and Stereotypic Behaviors in 4- and 5-Year-Old Children: The HOME Study. *Environ Health Perspect.* 2014;122(5):513-20.
15. Hamra GB, Lyall K, Windham GC, Calafat AM, Sjödin A, Volk H, et al. Prenatal Exposure to Endocrine-disrupting Chemicals in Relation to Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Epidemiology.* 2019;30(3):418-26.
16. Kim S, Eom S, Kim H-J, Lee JJ, Choi G, Choi S, et al. Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Sci Total Environ.* 2018;624:377-84.

17. 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.
18. Forns J, Mandal S, Iszatt N, Polder A, Thomsen C, Lyche JL, et al. Novel application of statistical methods for analysis of multiple toxicants identifies DDT as a risk factor for early child behavioral problems. *Environ Res.* 2016;151:91-100.
19. Lenters V, Iszatt N, Forns J, Čechová E, Kočan A, Legler J, et al. Early-life exposure to persistent organic pollutants (OCPs, PBDEs, PCBs, PFASs) and attention-deficit/hyperactivity disorder: A multi-pollutant analysis of a Norwegian birth cohort. *Environ Int.* 2019;125:33-42.
20. Forns J, Stigum H, Høyer BB, Sioen I, Sovcikova E, Nowack N, et al. Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and attention-deficit and hyperactivity disorder: a pooled analysis of seven European birth cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2018;47(4):1082-97.
21. Vuong AM, Xie C, Jandarov R, Dietrich KN, Zhang H, Sjödin A, et al. Prenatal exposure to a mixture of persistent organic pollutants (POPs) and child reading skills at school age. *Int J Hyg Environ Health.* 2020;228:113527.
22. Tanner EM, Hallerbäck MU, Wikström S, Lindh C, Kiviranta H, Gennings C, et al. Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven. *Environ Int.* 2020;134:105185.
23. Freire C, Amaya E, Gil F, Fernández MF, Murcia M, Llop S, et al. Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Sci Total Environ.* 2018;621:340-51.
24. Guo J, Wu C, Zhang J, Qi X, Lv S, Jiang S, et al. Prenatal exposure to mixture of heavy metals, pesticides and phenols and IQ in children at 7 years of age: The SMBCS study. *Environ Int.* 2020;139:105692.
25. Valeri L, Mazumdar MM, Bobb JF, Claus Henn B, Rodrigues E, Sharif OIA, et al. The Joint Effect of Prenatal Exposure to Metal Mixtures on Neurodevelopmental Outcomes at 20–40 Months of Age: Evidence from Rural Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2017;125(6):067015.
26. Kim Y, Ha E-H, Park H, Ha M, Kim Y, Hong Y-C, et al. Prenatal lead and cadmium co-exposure and infant neurodevelopment at 6 months of age: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *NeuroToxicology.* 2013;35:15-22.
27. Suchdev PS, Boivin MJ, Forsyth BW, Georgieff MK, Guerrant RL, Nelson CA. Assessment of Neurodevelopment, Nutrition, and Inflammation From Fetal Life to Adolescence in Low-Resource Settings. *Pediatrics.* 2017;139(Supplement 1):S23-37.
28. Barouki R, Audouze K, Coumoul X, Demenais F, Gauguier D. Integration of the human exposome with the human genome to advance medicine. *Biochimie.* 2018;152:155-8.
29. Vrijheid M, Slama R, Robinson O, Chatzi L, Coen M, van den Hazel P, et al. The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design. *Environ Health Perspect.* 2014;122(6):535-44.
30. Jedynak P, Maitre L, Guxens M, Gützkow KB, Julvez J, López-Vicente M, et al. Prenatal exposure to a wide range of environmental chemicals and child behaviour between 3 and 7 years of age – An exposome-based approach in 5 European cohorts. *Sci Total Environ.* 2021;763:144115.
31. Maitre L, Julvez J, López-Vicente M, Warembourg C, Tamayo-Uria I, Philippat C, et al. Early-life environmental exposure determinants of child behavior in Europe: A longitudinal, population-based study. *Environ Int.* 2021;153:106523.
32. Vrijheid M, Basagaña X, Gonzalez JR, Jaddoe VWV, Jensen G, Keun HC, et al. Advancing tools for human early lifecourse exposome research and translation (ATHLETE): Project overview. *Environ Epidemiol.* 2021;5(5):e166.

33. Santos S, Maitre L, Warembourg C, Agier L, Richiardi L, Basagaña X, et al. Applying the exposome concept in birth cohort research: a review of statistical approaches. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(3):193-204.
34. Gómez-Giménez B, Llansola M, Cabrera-Pastor A, Hernández-Rabaza V, Agustí A, Felipo V. Endosulfan and Cypermethrin Pesticide Mixture Induces Synergistic or Antagonistic Effects on Developmental Exposed Rats Depending on the Analyzed Behavioral or Neurochemical End Points. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(2):369-80.
35. Lein PJ, Yang D, Bachstetter AD, Tilson HA, Harry GJ, Mervis RF, et al. Ontogenetic Alterations in Molecular and Structural Correlates of Dendritic Growth after Developmental Exposure to Polychlorinated Biphenyls. *Environ Health Perspect.* 2007;115(4):556-63.
36. Naveau E, Pinson A, Gérard A, Nguyen L, Charlier C, Thomé J-P, et al. Alteration of Rat Fetal Cerebral Cortex Development after Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls. Gressens P, éditeur. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e91903.
37. Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the Links Between Endocrine Disruptors and Neurodevelopment. *Endocrinology.* 2015;156(6):1941-51.
38. Pinson A, Bourguignon JP, Parent AS. Exposure to endocrine disrupting chemicals and neurodevelopmental alterations. *Andrology.* 2016;4(4):706-22.
39. Kern JK, Geier DA, Homme KG, King PG, Bjørklund G, Chirumbolo S, et al. Developmental neurotoxicants and the vulnerable male brain: a systematic review of suspected neurotoxicants that disproportionately affect males. *Acta Neurobiol Exp (Warsz).* 2017;77(4):269-96.
40. Rock KD, Patisaul HB. Environmental Mechanisms of Neurodevelopmental Toxicity. *Curr Environ Health Rep.* 2018;5(1):145-57.
41. 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.
42. 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.
43. Rosca A, Coronel R, Moreno M, González R, Oniga A, Martín A, et al. Impact of environmental neurotoxic: current methods and usefulness of human stem cells. *Heliyon.* 2020;6(12):e05773.
44. Pamies D, Block K, Lau P, Gribaldo L, Pardo CA, Barreras P, et al. Rotenone exerts developmental neurotoxicity in a human brain spheroid model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;354:101-14.
45. Davidsen N, Lauvås AJ, Myhre O, Ropstad E, Carpi D, Gyves EM, et al. Exposure to human relevant mixtures of halogenated persistent organic pollutants (POPs) alters neurodevelopmental processes in human neural stem cells undergoing differentiation. *Reprod Toxicol.* 2021;100:17-34.
46. Inserm (dir.). Plomb dans l'environnement: Quels risques pour la santé?. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 1999, XIV-461 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/195>
47. Inserm (dir.). Dioxines dans l'environnement : Quels risques pour la santé?. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2000, XIII- 406 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/181>
48. Inserm. (dir.). Reproduction et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2011, XXI-713 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/222>
49. Inserm (dir.). Pesticides : Effets sur la santé. Rapport. Paris : Inserm, 2013, XII-1001 p. - (Expertise collective). - <http://hdl.handle.net/10608/4820>
50. Leung MCK, Meyer JN. Mitochondria as a target of organophosphate and carbamate pesticides: Revisiting common mechanisms of action with new approach methodologies. *Reprod Toxicol.* 2019;89:83-92.

51. Demeneix BA. Evidence for Prenatal Exposure to Thyroid Disruptors and Adverse Effects on Brain Development. *Eur Thyroid J.* 2019;8(6):283-92.
52. Hamers T, Kortenkamp A, Scholze M, Molenaar D, Cenijn PH, Weiss JM. Transthyretin-Binding Activity of Complex Mixtures Representing the Composition of Thyroid-Hormone Disrupting Contaminants in House Dust and Human Serum. *Environ Health Perspect.* 2020;128(1):017015.
53. Thion MS, Ginhoux F, Garel S. Microglia and early brain development: An intimate journey. *Science.* 2018;362(6411):185-9.
54. Thion MS, Low D, Silvin A, Chen J, Grisel P, Schulte-Schrepping J, et al. Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner. *Cell.* 2018;172(3):500-516.e16.
55. Jornod F, Rugard M, Tamisier L, Coumoul X, Andersen HR, Barouki R, et al. AOP4EUpest: mapping of pesticides in adverse outcome pathways using a text mining tool. Wren J, éditeur. *Bioinformatics.* 2020;36(15):4379-81.
56. Pistollato F, de Gyves EM, Carpi D, Bopp SK, Nunes C, Worth A, et al. Assessment of developmental neurotoxicity induced by chemical mixtures using an adverse outcome pathway concept. *Environ Health.* 2020;19(1):23.
57. 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.
58. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007;8(4):253-62.
59. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol.* 2011;31(3):363-73.
60. Tran NQV, Miyake K. Neurodevelopmental Disorders and Environmental Toxicants: Epigenetics as an Underlying Mechanism. *Int J Genomics.* 2017;2017:1-23.
61. Mordaunt CE, Jianu JM, Laufer BI, Zhu Y, Hwang H, Dunaway KW, et al. Cord blood DNA methylome in newborns later diagnosed with autism spectrum disorder reflects early dysregulation of neurodevelopmental and X-linked genes. *Genome Med.* 2020;12(1):88.
62. 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.
63. Chang Y-C, Daza R, Hevner R, Costa LG, Cole TB. Prenatal and early life diesel exhaust exposure disrupts cortical lamina organization: Evidence for a reelin-related pathogenic pathway induced by interleukin-6. *Brain Behav Immun.* 2019;78:105-15.
64. 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.
65. 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.
66. Kim S, Cho YH, Won S, Ku J-L, Moon H-B, Park J, et al. Maternal exposures to persistent organic pollutants are associated with DNA methylation of thyroid hormone-related genes in placenta differently by infant sex. *Environ Int.* 2019;130:104956.
67. Pearson BL, Simon JM, McCoy ES, Salazar G, Fragola G, Zylka MJ. Identification of chemicals that mimic transcriptional changes associated with autism, brain aging and neurodegeneration. *Nat Commun.* 2016;7(1):11173.

68. Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol.* 2011;31(3):337-43.
69. Wolstenholme JT, Edwards M, Shetty SRJ, Gatewood JD, Taylor JA, Rissman EF, et al. Gestational Exposure to Bisphenol A Produces Transgenerational Changes in Behaviors and Gene Expression. *Endocrinology.* 2012;153(8):3828-38.
70. Thorson JLM, Beck D, Ben Maamar M, Nilsson EE, Skinner MK. Epigenome-wide association study for pesticide (Permethrin and DEET) induced DNA methylation epimutation biomarkers for specific transgenerational disease. *Environ Health.* 2020;19(1):109.
71. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási A-L, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science.* 2020;367(6476):392-6.

**Tableau 1 : Etudes épidémiologiques des effets de polluants sur le neurodéveloppement de l'enfant avec une approche multi-polluants**

Type d'étude Lieu Année	Exposition Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
Cohorte de naissance HOME Cincinnati Etats-Unis 2014	Prénatale 52 substances (PE) : phtalates, BPA, PCB, pesticides organochlorés, PBDE, PFA Urine maternelle Sang maternel	Enfants de 4-5 ans Outils : SRS Outil statistique : semi BHR Conclusion : pas d'associations nettes avec les comportements autistiques	14
Cas-témoins Cohorte EMA Californie Etats-Unis 2019	Prénatale 25 PE : PCB, pesticides organochlorés, PFA, PBDE, PBB Sang maternel (mi- grossesse)	Enfants TSA ou DI Outil : DSM-IV Outil statistique : approche bayésienne Conclusion : pas d'augmentation du risque de TSA ou DI	15
Cohorte mère-enfant CHECK Multisites Corée 2018	Prénatale/Postnatale Phtalates, BPA, PCB, PBDE, pesticides organochlorés, métaux Urines maternelle et enfant Sang maternel Lait	Enfants de 13 à 24 mois Outils : BSID, SMS, CBCL Conclusion : altérations mentales et psychomotrices associées à l'exposition prénatale (et lactation) à certains congénères PCB (PCB-153), phtalate (DEHP) et plomb	16
Cohorte mère-enfant Generation R Rotterdam Pays-Bas 2020	Prénatale Phtalates (18 métabolites) ; bisphénols (8) Urine maternelle (début et fin de grossesse)	Enfants de 6 ans Outils : SON-R Outil statistique : modèle de régression linéaire Conclusion : baisse de QI non verbal associée avec phtalates en début de grossesse et avec DNOP en fin de grossesse ; pas d'association avec les bisphénols	17
Cohorte d'enfants HUMIS Norvège 2016	Postnatale 24 POP : 13 PCB, 6 PBDE, 5 organochlorés Lait maternel (32 <sup>e</sup> jour après la naissance)	Enfants de 12 et 24 mois Outil : ITSC Outils statistiques : PCA, ENET, BMA, Conclusion : problèmes de comportement associés aux concentrations de p,p'-DDT à 12 mois ; association plus forte chez les enfants de femmes de faible éducation.	18
Cohorte d'enfants HUMIS Norvège 2019	Postnatale 27 POP : 14 PCB, 5 organochlorés, 6 PBDE, 2 PFA Lait maternel (deux premières années)	Enfants de 13 ans Outils : (ICD)-10 TDAH Outils statistiques : ENET Conclusion : augmentation du risque de TDAH avec l'exposition à $\beta$ -HCH, PFOS ; effet sexe spécifique suggéré pour PFOS	19
Cohorte mère-enfant 7 cohortes Europe 2018	Prénatale PCB 153, p-p'-DDE, HCB Sang de cordon Sang maternel Lait maternel Concentrations à 3, 6, 12, 24 mois (modèle pharmacocinétique)	Enfants jusqu'à 10 ans Outil : diagnostic TDAH (registres ou rapports des parents ou enseignants) Conclusion : aucune association entre exposition prénatale ou postnatale (jusqu'à 24 mois) à PCB- 153, p-p'-DDE, HCB et le risque de TDAH avant l'âge de 10 ans	20

**BHR** : Bayesian hierarchical regression ; **BMA** : Bayesian Model Averaging ; **BPA** : bisphénol A ; **BSID** : Bayley scales of infant development ; **CBCL** : Child behavior checklist ; **CHECK** : Children's Health and Environmental Chemicals in Korea ; **DNOP** : phtalate de dioctyle ; **EMA** : Early Markers for Autism ; **ENET** : elastic net ; **HCB** : hexachlorobenzene ; **HCH** : hexachlorocyclohexane ; **HOME** : Health Outcomes and Measures of the Environment ; **HUMIS** : Norwegian Human Milk Study ; **ICD-10** : International Classification of Diseases ; **ITCS** : Infant toddler symptom check list ; **PBB** : polybromobiphényles ; **PBDE** : polybrominated diphenyl ethers ; **PBDE** : polybrominated diphenyl ethers ; **PCA** : Principal component analysis ; **PCB** : polychlorinated biphenyls ; PE : perturbateur endocrinien ; **PFA** : per- polyfluoroalkyls ;



**PFOS** : sulfonate de perfluorooctane ; **POP** : polluants organiques persistants ; **p'p DDE** : *dichlorodiphenyldichloroethylene* ; **p'p DDT** : *dichlorodiphenyltrichloroethane* ; **SON-R** : *Snijders-Oomen Nonverbal Intelligence Test-Revised* ; **SRS** : *Social Responsiveness Scale* ; **SMS** : *Social Maturity Scale* ; **TDH** : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; **TSA** : troubles du spectre autistique

**Tableau 2 : Etudes épidémiologiques des effets de polluants sur le neurodéveloppement de l'enfant et recherche d'interactions entre polluants**

Type d'étude Lieu Année	Exposition Mesure	Effets associés Outils Conclusion	Réf
Cohorte de naissance HOME Cincinnati Etats-Unis 2020	Prénatale 17 POP : PBDE, PCB, DDE, DDT, PFA	Enfants de 8 ans Outil : WRAT-4 Outils statistiques : LASSO, ENET, SPCA, WQS BKMR, BART Conclusion : diminution des capacités de lecture avec certains congénères PBDE (BDE-153, BDE-28, BDE-100) ; augmentation des capacités de lecture avec certains congénères PCB et PFA ; pas d'interaction entre les POP	21
Cohorte mère-enfant SELMA Suède 2020	Prénatale 54 PE : bisphénols, phtalates, PCB, PFA... Sang maternel (1 <sup>e</sup> trimestre de grossesse) Urine maternelle	Enfants de 7 ans Outil : WISC-IV Outil statistique WQS Conclusion : plus faibles capacités intellectuelles (QI) chez les garçons, associées avec plusieurs PE dont le BPF en premier	22
Cohorte mère-enfant Projet INMA Espagne 2018	Prénatale Pb, As, Hg, Cd, Mn Placenta	Enfant de 4-5 ans Outil : MSCA Conclusion : interaction synergique entre Pb et As sur le déficit cognitif ; interaction antagoniste entre Mn et Hg sur le déficit cognitif ; l'exposition prénatale au Hg et As est facteur de risque de déficits cognitif et moteur	23
Cohorte mère-enfant SMBCS Chine 2020	Prénatale 25 PE : PCB, pesticides, organochlorés, PFA, PBDE, PBB, métaux Urine maternelle	Enfants de 7 ans Outil : C-WISC Outils statistiques : GLM, BKMR, ENR Conclusion : baisse de QI chez les garçons, associée à BPA et plomb	24
Cohorte de naissance Bangladesh 2017	Prénatale 3 métaux : As, Mn, Pb Sang de cordon	Enfants de 20-40 mois Outil : BSID Outil statistique : BKMR Conclusion : altérations du neurodéveloppement (déficits cognitifs et de langage) associées à l'exposition simultanée aux trois métaux ; effet potentialisateur de l'arsenic sur la toxicité du manganèse	25
Cohorte mère-enfant Corée 2013	Prénatale Pb, Cd Sang maternel : début et fin de grossesse	Enfant de 6 mois Outils : BSID-II Outil statistique : régression linéaire Conclusions : interaction antagoniste entre Pb et Cd sur le score de développement mental avec l'exposition en début de grossesse ; interaction synergique entre Pb et Cd sur le score de développement mental et psychomoteur avec l'exposition en fin de grossesse. En fin de grossesse, l'exposition au Pb est inversement associée au développement mental ; l'exposition prénatale au Cd n'est pas associée au développement mental et psychomoteur	26

**As** : arsenic ; **BART** : *Bayesian Additive Regression Trees* ; **BKMR** : *Bayesian Kernel Machine Regression* ; **BPA** : bisphénol A ; **BPF** : bisphénol F ; **BSID** : *Bayley scales of infant development* ; **Cd** : cadmium ; **DDE** : *dichlorodiphenyldichloroethylene* ; **DDT** : *dichlorodiphenyltrichloroethane* ; **ENET** : *elastic net* ; **GLM** : *Generalized linear regression models* ; **Hg** : mercure ; **HOME** : *Health Outcomes and Measures of the Environment* ; **INMA** : *Infancia y Medio Ambiente* ; **LASSO** : *least absolute shrinkage and selection operator* ; **Mn** : manganèse ; **MSCA** : *McCarthy Scales of Children's Abilities* ; **Pb** : plomb ; **PBDE** : *polybrominated diphenyl ethers* ; **PCB** : *polychlorinated biphenyls* ; **PE** : perturbateur endocrinien ; **PFA** : *per- polyfluoroalkyls* ; **POP** : polluants organiques persistants ; **SELMA** : *Swedish Environmental Longitudinal, Mother and child, Asthma and allergy* ; **SMBCS** : *Sheyang Mini Birth Cohort Study* ; **SPCA** : *Sparse Principal Component Analysis* ; **WISC** : *Wechsler Intelligence Scale for Children* ; **WQS** : *Weighted Quantile Sum* ; **WRAT-4** : *Wide Range Achievement Test-4*

**Tableau 3 : Etudes épidémiologiques des effets de polluants sur le neurodéveloppement de l'enfant avec une approche exposome (projet Helix)**

Cohortes mère-enfant 5 pays Projet Helix Europe 2021	Prénatale 47 contaminants de 8 familles : OC, PBDE, PFA, métaux, phtalates, phénols, pesticides OP, cotinine Urine maternelle Sang maternel	Enfants de 3 et 7 ans Outil : SDQ Outils statistiques : LASSO ; ExWAS Conclusion : effets sur le comportement associés à BPA et MnBP (métabolite du phtalate DBP)	30
Cohortes mère-enfant 6 pays Projet Helix Europe 2021	Prénatale/Postnatale Polluants extérieurs ; polluants individuels ; modes de vie ; facteurs sociaux	Enfants d'âge moyen de 8 ans Outils : CBCL, Conner's TDAH Outil statistique : LASSO Conclusion : problèmes de comportements internalisés (problèmes émotionnels anxiété/dépression...) et externalisés (problèmes d'attention, agressivité ...) et symptômes TDAH associés à l'exposition prénatale au tabac et trafic routier ; problèmes de comportement associés à l'exposition durant l'enfance au plomb et cuivre, pollution extérieure ; facteurs protecteurs pendant l'enfance : alimentation, sommeil, facteurs sociaux et familiaux	31

**BPA** : bisphénol A ; **CBCL** : *Child behavior checklist* ; **ExWAS** : *exposome-wide association study* ; **HELIX** : *Human Early-Life Exposome* ; **LASSO** : *least absolute shrinkage and selection operator* ; **OC** : organochlorés ; **OP** : organophosphorés ; **PBDE** : *polybrominated diphenyl ethers* ; **PFA** : *per- polyfluoroalkyl* ; **SDQ** : *Strengths and Difficulties Questionnaire* ; **TDAH** : trouble déficit de l'attention/hyperactivité

**Tableau 4 : Modes d'action des polluants d'après les études**

Modes d'action	Cibles/Polluants concernés
Stress oxydant	<i>Plomb, dioxine/PCB, pesticides organochlorés, organophosphorés/chlorpyrifos, perméthrine, BPA, particules fines, PBDE, pyréthrinoïdes</i> Dysfonctions mitochondriales : <i>Pesticides organochlorés, organophosphorés, carbamates</i>
Actions sur les neurotransmetteurs	Glutamatergiques : <i>plomb</i> Dopaminergiques : <i>pyréthrinoïdes, PFOS, phtalates, BPA, dioxines/PCB, PBDE</i> Cholinergiques : <i>PBDE, pesticides organophosphorés, pyréthrinoïdes</i> Sérotoninergiques : <i>pesticides organochlorés, organophosphorés ;</i> Catécholaminergiques/épinéphrine : <i>PFOS, pyréthrinoïdes</i>
Perturbations neuroendocriniennes	Hormones stéroïdiennes : <i>dioxine/PCB, BPA, DDT, phtalates, pesticides organochlorés</i> Hormones thyroïdiennes : <i>PBDE, phtalates, pesticides organochlorés, organophosphorés, PFOA, PFOS, dioxine/PCB</i>
Perturbations du système immunitaire	Neuro-inflammation (microglie, astrocytes) : <i>plomb, PBDE, BPA chlorpyrifos, particules fines, pesticides organophosphorés, pyréthrinoïdes</i>
Toxicité indirecte	Microbiote Tissus périphériques Placenta : <i>métaux, PBCE, pesticides organophosphorés</i>
Modifications épigénétiques	<i>BPA, phtalates, PCB, métaux (Pb, Hg), particules fines, pesticides (DDT roténone)</i>

**BPA** : bisphénol A ; **DDT** : *dichlorodiphenyltrichloroethane* ; **Hg** : mercure ; **Pb** : plomb ; **PBDE** : *polybrominated diphenyl ethers* ; **PCB** : *polychlorinated biphenyls* ; **PFOS** : sulfonate de perfluorooctane ;