

Exposition prénatale aux phtalates et neuro-développement du jeune enfant

Exposition aux phtalates pendant la grossesse et neurodéveloppement de l'enfant dans les premières années de vie

Claire PHILIPPAT, Institut pour l'avancée des biosciences, Inserm U1209, Site santé

Partenaires : **Patrice Faure et Christelle Corne**, Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie, CHU Grenoble – **Olivier Pascalis**, Université de Grenoble, Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition - **David Meary**, CNRS UMR5105

Étude en cours depuis 2016 (durée : 40 mois) –
Financement : 199.998 € – Contact :
claire.philippat@inserm.fr

Mots-clés : trouble du développement, développement neurophysiologique, enfant, exposition prénatale, exposition maternelle, phtalates, bisphenols, parabènes, triclosan, composés chimiques, produits chimiques, produit consommation courante, perturbateurs endocriniens, facteur risque, grossesse, fœtus, neurotoxicité, cohorte, épidémiologie, thyroïde, hormone thyroïdienne, prélèvement sang, urine, biomarqueur

Les troubles neuro-développementaux (TND) de l'enfant peuvent affecter différents aspects du développement comme l'acquisition du langage ou la motricité, les apprentissages scolaires, la mémoire, le comportement mais aussi les interactions sociales. En France, ces troubles qui apparaissent le plus souvent dès la petite enfance, touchent environ 12% des enfants. La prévalence de certains troubles spécifiques a beaucoup augmenté ces dernières années. C'est le cas des troubles du spectre autistique (TSA) pour lesquels les données des deux registres des Handicaps de l'Enfant ont mis en évidence une augmentation de la prévalence chez l'enfant entre 1997 et 2003 en

France¹⁰¹. Ces données étaient en accord avec l'augmentation de la prévalence des TSA observée aux États-Unis¹⁰². Or, les nouveaux critères diagnostiques, la meilleure sensibilisation des professionnels de santé et l'importance du dépistage précoce ne peuvent expliquer, à eux seuls, l'augmentation de cette prévalence.



Illustration 18 : Biberon en plastique (Crédits : iStock by Getty Images)

Il est désormais bien établi que les troubles du neurodéveloppement sont d'origine multifactorielle, provoquée par une combinaison de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux, il a été suggéré que le stress maternel, l'infection durant la grossesse (ex. grippe, VIH) et l'exposition à certaines substances chimiques pendant la vie fœtale pourraient être impliqués. Le plomb, le mercure et les PCB ont ainsi une neurotoxicité connue et leur utilisation est désormais restreinte ou interdite en Europe. Demeurent toutefois des interrogations associées aux substances « émergentes » ou « polluants

¹⁰¹ Van Bakel MM, et al. *Low but increasing prevalence of autism spectrum disorders in a French area from register-based data.* J Autism Dev Disord 2015;45(10):3255-61.

¹⁰² Centers for Disease Control and Prevention, *Prevalence of autism spectrum disorders*, Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. MMWR Surveill Summ 2012;61(3):1-19.

prioritaires » comme les pesticides, les pyréthrinoides, les bisphénols et les phtalates.

Les phtalates

Les phtalates sont des composés chimiques, largement utilisés dans une vaste gamme de produits de consommation : présents dans les cosmétiques (ex. parfums, gels, vernis à ongles), les dispositifs médicaux, dans la quasi-totalité des produits en polychlorure de vinyle (PVC) et dans les emballages alimentaires. Certains sont des perturbateurs endocriniens, ils peuvent migrer, par exemple, des emballages au contact de liquides ou d'aliments gras, dans l'air ambiant (ex. poussières), les sédiments, les sols et eaux de surface. C'est pourquoi plusieurs directives européennes réglementent l'utilisation de certains phtalates dans les produits de consommation courante, notamment dans les jouets et articles de puériculture fabriqués en PVC souple¹⁰³ et les emballages alimentaires¹⁰⁴. Mais ces directives sont sectorielles ; elles ne comprennent pas toutes les sources d'exposition et peu de données sont disponibles concernant l'effet sanitaire de leurs substituts.

L'exposition prénatale

Chez les rongeurs, l'exposition à certains phtalates a été associée à des déficiences dans l'apprentissage spatial, à des troubles de la mémoire ainsi qu'à une diminution de la fréquence des toilettes. Mais, il est difficile d'extrapoler ces données à l'homme, dont les comportements sociaux sont beaucoup plus complexes. Afin d'éviter l'extrapolation inter-espèces, quelques études épidémiologiques ont été effectuées pour évaluer les associations entre l'exposition prénatale aux phtalates et le développement neurophysiologique de l'enfant.

Certaines, basées sur les échelles de Bayley¹⁰⁵, suggèrent chez les jeunes enfants, une diminution de certains scores liés au développement mental et psychomoteur en association avec une exposition aux phtalates, principalement aux phtalates de faible masse moléculaire (LMW). D'autres suggèrent, chez les enfants plus âgés (7 ans), un effet dépendant du sexe par ex. un quotient intellectuel inférieur associé à l'exposition aux métabolites de phtalates MBP¹⁰⁶ et au MiBP¹⁰⁷ chez les filles et MiBP chez les garçons. La plupart de ces études reposent sur des populations américaines ; leurs résultats sont discutables – l'estimation de l'exposition étant limitée à la mesure de biomarqueurs dans un petit nombre d'échantillons d'urine maternelle (trois au maximum). Or, en raison de la faible persistance de ces composés chimiques dans l'organisme, les concentrations urinaires varient dans le temps ; l'estimation de l'effet peut être biaisé de 40 à 80%, par rapport à l'effet réel, selon le phtalate considéré. Grâce à une cohorte nouvellement constituée pour laquelle nous disposons d'échantillons d'urine répétés, le projet CNAP dépasse cette limite.

Le projet de recherche : CNAP

Axé sur les phtalates, le projet CNAP se concentre sur le neuro-développement des jeunes enfants : notamment, la question de la fenêtre d'exposition précoce (autour de la grossesse). Puis, dans le but d'améliorer la compréhension des mécanismes d'action par lesquels les phtalates peuvent affecter la santé des femmes enceintes et celle de leurs enfants, les niveaux d'hormones thyroïdiennes sont étudiés

Le projet vise à :

¹⁰³ Directive européenne 2005/84/CE.

¹⁰⁴ Directive européenne 2007/19/CE.

¹⁰⁵ Échelles qui évaluent le développement de certaines fonctions chez les jeunes enfants, de 2 mois à 2 ans et demi (définies par la psychologue américaine Nancy Bayley).

¹⁰⁶ Phtalate de monobutyle.

¹⁰⁷ Phtalate de mono-isobutyle.

1. Étudier les effets potentiels de l'exposition prénatale aux phtalates et certains de leurs substituts sur le neuro-développement de jeunes enfants âgés entre 0 et 2 ans (développement moteur, socio-émotionnel et cognitif) ;
2. Étudier le rôle de voies biologiques particulières, comme la perturbation de la fonction thyroïdienne maternelle et du nouveau-né, dans les effets de cette exposition¹⁰⁸.

Méthodologie

La cohorte mère-enfant¹⁰⁹ SEPAGES a été constituée ; 484 femmes enceintes ont été recrutées, dans la région grenobloise, entre juillet 2014 et juillet 2017 (âge moyen des femmes, 33 ans). En février 2018, 471 enfants étaient nés : 54% étaient des garçons et 3% pesaient moins de 2,5 kg.

Les biomarqueurs d'exposition aux phtalates ont été dosés dans les urines maternelles et celles de leurs enfants. Pour compléter cette approche, des prélèvements sanguins pendant la grossesse et à la naissance (papier buvard) ont été effectués pour évaluer l'effet éventuel des phtalates sur les hormones thyroïdiennes.

Comme toute étude épidémiologique, basée sur la constitution d'une biobanque, la cohorte SEPAGES ne vise pas à être représentative de la population générale. Mais, si un effet des phtalates peut être observé auprès de cette population de femmes enceintes plutôt instruites, alors il peut suffire à justifier que des mesures de santé publique soient prises pour limiter l'exposition aux phtalates.

¹⁰⁸ Une altération du fonctionnement des hormones thyroïdiennes pourrait expliquer l'effet potentiel des phtalates sur le neuro-développement des enfants.

¹⁰⁹ <http://sepages.inserm.fr/fr/accueil/>



Illustration 19 : Jouets et équipements en matière plastique destinés aux enfants de moins de trois ans (Anses Éditions, août 2016)